

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
дополнительного профессионального образования  
«Российская медицинская академия непрерывного профессионального  
образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

*На правах рукописи*

**ЕФРЕМЕНКОВ Артем Михайлович**

**ИННОВАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ДИАГНОСТИКЕ И  
ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ  
ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА У ДЕТЕЙ**

3.1.11. Детская хирургия

Диссертация  
на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

Научный консультант:  
доктор медицинских наук, профессор  
**Соколов Юрий Юрьевич**

Москва – 2025

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	6
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ХИРУРГИЧЕСКОМУ ЛЕЧЕНИЮ ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА У ДЕТЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) .....	19
1.1 Частота встречаемости, этиология и патогенез хронического панкреатита у детей.....	19
1.2 Клинико-anamнестические проявления хронического панкреатита у детей.....	32
1.3 Информативная значимость лабораторно-инструментальных методов диагностики хронического панкреатита у детей.....	35
1.4 Современные подходы к лечению хронического панкреатита у детей.....	44
ГЛАВА 2. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	60
2.1 Общая характеристика больных и этапов исследования.....	60
2.2 Методы обследования больных.....	63
2.3 Техническое обеспечение и методики эндоскопических вмешательств.....	70
2.4 Техническое обеспечение и методики лапароскопических и робот-ассистированных операций.....	76
2.5 Послеоперационное ведение больных. Оценка послеоперационных осложнений и результатов лечения.....	85
2.6 Статистическая обработка.....	90
ГЛАВА 3. АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА У ДЕТЕЙ.....	92
3.1 Особенности манифестации и прогрессирования хронического панкреатита у детей.....	92
3.2 Семиотика эпизодов обострений хронического панкреатита у детей .....	97
3.3 Семиотика периодов ремиссии хронического панкреатита у детей .....	103

3.4 Оценка функции поджелудочной железы у детей с хроническим панкреатитом.....	107
3.5 Выделение форм клинического течения хронического панкреатита у детей...	112
ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ИНСТРУМЕНТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА У ДЕТЕЙ.....	117
4.1 Инструментально-диагностические признаки хронического панкреатита у детей .....	117
4.2 Роль эндоскопического ультразвукового исследования в инструментальной диагностике хронического панкреатита у детей.....	122
4.3 Результаты диагностики патологических изменений паренхимы поджелудочной железы.....	125
4.4 Выделение анатомических вариантов хронического панкреатита у детей.....	129
ГЛАВА 5. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫХ ПОКАЗАНИЙ К ХИРУРГИЧЕСКОМУ ЛЕЧЕНИЮ ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА У ДЕТЕЙ.....	132
5.1 Обоснование персонализированного подхода к выбору метода и объема хирургических вмешательств у детей с хроническим панкреатитом.....	132
5.2 Клиническая характеристика и методы лечения больных с обструктивным хроническим панкреатитом.....	135
5.3 Клиническая характеристика и методы лечения больных с паренхиматозным хроническим панкреатитом.....	137
5.4 Клиническая характеристика и методы лечения больных с панкреатитом на фоне аномального панкреатикобилиарного соустья .....	140
ГЛАВА 6. ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА У ДЕТЕЙ.....	142
6.1 Результаты хирургического лечения обструктивного хронического панкреатита у детей.....	142
6.1.1 Результаты эндоскопических операций при аномалиях и приобретённых стриктурах протоков поджелудочной железы.....	142

6.1.2	Результаты лапароскопических операций для лечения кистозных парафатериальных образований.....	159
6.2	Результаты хирургического лечения паренхиматозного хронического панкреатита у детей.....	163
6.2.1	Результаты эндоскопических операций в лечении паренхиматозного хронического панкреатита у детей.....	163
6.2.2	Результаты лапароскопических операций в лечении паренхиматозного хронического панкреатита у детей.....	167
6.3	Результаты хирургического лечения больных с панкреатитом на фоне аномального панкреатикобилиарного соустья .....	176
6.3.1	Результаты эндоскопических операций у больных с панкреатитом на фоне аномального панкреатикобилиарного соустья.....	176
6.3.2	Результаты лапароскопических операций у больных с панкреатитом на фоне аномального панкреатикобилиарного соустья .....	181
6.4	Результаты морфологического исследования .....	184
6.4.1	Результаты морфологического исследования в группе парафатериальных кистозных образований.....	184
6.4.2	Результаты морфологического исследования в группе паренхиматозного хронического панкреатита .....	185
6.4.3	Результаты морфологического исследования в группе больных с панкреатитом на фоне аномального панкреатикобилиарного соустья.....	188
ГЛАВА 7. ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА У ДЕТЕЙ.....		192
7.1	Отдалённые результаты хирургического лечения обструктивного хронического панкреатита у детей.....	192
7.2	Отдалённые результаты хирургического лечения паренхиматозного хронического панкреатита у детей.....	203
7.3	Отдалённые результаты хирургического лечения больных с панкреатитом на фоне аномального панкреатикобилиарного соустья .....	210

7.4 Отдалённые результаты применения персонализированного алгоритма диагностики и лечения хронического панкреатита у детей.....	217
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	222
ВЫВОДЫ.....	225
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	228
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	232
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	234

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Под хроническим панкреатитом (ХП) понимают хроническое рецидивирующее воспалительное заболевание поджелудочной железы (ПЖ), приводящее к прогрессирующей атрофии железистой ткани органа, замещению соединительной тканью клеточных элементов паренхимы, поражению протоков, болевому синдрому и потере экзо- и эндокринной функций (Гальперин Э.П., 2006, Бельмер С.В., 2019, Ивашкин И.Т., 2022). Заболеваемость ХП у детей оценивается примерно в 0,5 – 13,2 случаев на 100 000 человек в год (Бельмер С.В., 2009, Morinville V. D., 2012, Abu-El-Haija M., 2018), однако оценить истинную распространённость сложно, из-за многообразия клинических проявлений в разных возрастных группах, отсутствия единой классификации и алгоритмов диагностики (Цветкова Л.Н., 2012, Párnitzky A. 2015, Pohl J. F., 2015, Минина С.Н., 2020, Freeman A. J., 2021).

Этиологическая структура ХП у детей отличается от взрослых, разнообразна, и включает: аномалии панкреатических протоков и двенадцатиперстной кишки (ДПК), аномальное панкреатикобилиарное соустье (АПБС), генетические мутации, травмы, системные заболевания, лекарственные препараты, инфекции, болезни обмена и др. Несмотря на совершенствование диагностических методов – доля идиопатического ХП достигает 20 % (Kandula L., 2008, Schwarzenberg S. J., 2015, Камалова А.А., 2019, Минина С.Н., 2021).

Особенности клинического течения и прогрессирования при том или ином этиологическом варианте ХП у детей в настоящее время не определены. Наряду с обострениями ХП, определяющим критерием тяжести клинического течения является абдоминальная боль вне обострений. Считается, что протоковая гипертензия во много определяет наличие болевого синдрома при ХП (Seuhan G.O., 2009, Егоров В. И., 2013, Калинин А.В., 2017), однако при фиброзе ПЖ, зачастую дренирование главного панкреатического протока (ГПП) не приводит к купированию боли, что связано с вовлечением в воспалительный процесс нейронов

(Парфёнов И.П., 2011, Иванов С.В., 2016, Кубышкин В.А., 2017, Куликовский В.Ф., 2017). Исходя из этого, основной задачей инструментальной диагностики должно являться наряду с определением этиологии ХП степень и распространённость поражения паренхимы и протоков (Ивашкин В.Т., 2014, Yamashita Y., 2020).

В настоящее время, ввиду разнообразия этиологии и возрастов пациентов, относительно редкой встречаемости ХП, диагностические алгоритмы не определены, а существующие подходы больше направлены на установление этиологии ХП, чем на выявление вторичных изменений паренхимы и протоков ПЖ. Ввиду относительно небольших анатомических размеров ребёнка трансабдоминальное ультразвуковое исследование (УЗИ) более информативно, чем у взрослых и позволяет определить состояние паренхимы, протоков и сосудов, а также выявить сопутствующую патологию ЖП и ДПК (Ольхова, Е.Б., 2013, Zeng, J. Q., 2019, Пыков М.И., 2021, Freeman A. J., 2021). Спиральная компьютерная томография (СКТ), являясь ведущим методом диагностики заболеваний ПЖ у взрослых также имеет большую информативность и у детей, позволяя выявить кальцификацию паренхимы ПЖ, объём паренхимы, проходимость сосудов, однако имеет низкую чувствительность для определения анатомии протоков (Цветкова Л.Н., 2012, Шевченко Б.Ф., 2016, Lin T.K., 2017). Магнитно-резонансная томография (МРТ) позволяет получать характеристику паренхимы железы и её протоков, однако относительно нечувствительна для выявления кальциноза ПЖ (Tirkes T., 2013, Barral M. 2015, Lin T.K., 2017). Прорывом в диагностике панкреатобилиарных заболеваний у взрослых стало эндоскопическое УЗИ (эндоУЗИ), которое имеет ряд преимуществ в диагностике ХП и у детей, вызванного аномалиями протоков ПЖ, АПБС, рентгеннегативными конкрементами небольшого размера (Al-Rashdan A., 2010, Солодина, Е. Н., 2022, Liu Q., 2020). В настоящее время, несмотря на доступность современных методов инструментальной диагностики не существует общепринятых способов оценки фиброза ПЖ и инструментально-диагностических критериев вторичных изменений ПЖ у детей.

Большинство авторов сходятся во мнении, что мишенями хирургических методов лечения ХП у взрослых являются как панкреатическая гипертензия, так и вторичные фиброзные изменения паренхимы ПЖ, обуславливающие стойкий болевой синдром (Егоров В. И., 2013, Мерзликин Н.В., 2014, Калинин А.В., 2017). Таким образом, у взрослых пациентов существует множество хирургических методов, применяемых дифференцированно в зависимости от стадии и специфических осложнений ХП (Егоров В. И., 2013, Мерзликин Н.В., 2014, Козлов И.А., 2017). В педиатрической практике подобных персонализированных стратегий выбора метода хирургического лечения не существует.

### **Степень разработанности темы исследования**

В литературе широко освещены вопросы этиологии, патогенеза, клиники ХП у детей, однако, до сих пор не определены различия клинического течения, манифестации заболевания, сроков возникновения осложнений у детей при различных этиологических вариантах ХП.

Подробно изложены современные методы диагностики ХП у детей, однако, нет алгоритма диагностических мероприятий определяющих степень изменений паренхимы ПЖ и указывающих на дальнейший выбор метода лечения. Не существует стандартизированного способа для определения наличия и распространённости фиброзных изменений паренхимы ПЖ.

Несмотря на начало внедрения внутрисветного ультразвука его накопленный опыт применения у детей с ХП остаётся относительно скромным. Публикации ограничены единичными центрами и насчитывают небольшое количество наблюдений (Kohoutova D., 2019, Солодина Е.Н., 2020, Liu Q., 2020). Крайне мало данных о применении эндоУЗИ-эластографии ПЖ у детей.

В настоящее время нет общепринятого дифференцированного подхода к выбору метода хирургического лечения ХП у детей, включающего различные типы эндоскопического и хирургического лечения. Эффективность эндоскопического лечения у детей с ХП демонстрируют немногочисленные исследования, включающие относительно небольшое количество наблюдений с катамнезом не

превышающим 3 лет (Kargl S., 2015, Kohoutova, D., 2019, Liu Q., 2020) при этом отечественные публикации единичные (Солодина Е.Н., 2020). Эндоскопическая реканализация посттравматических стриктур ГПП у детей не описана. Сообщений о повторных эндоскопических процедурах, или необходимости более радикального хирургического лечения крайне мало (Al-Rashdan, A., 2010, Jeropoulos R. M., 2024).

Публикации, посвящённые хирургическому лечению ХП у детей по-прежнему немногочисленные, не отражают полный спектр этиологии и методов лечения, не имеют достаточного количества наблюдений и длительного катамнеза, в связи с чем ни одна из них, на наш взгляд, не претендует на роль полноценных клинических рекомендаций.

Наиболее часто выполняемой дренирующей операцией на ПЖ при ХП у детей является продольная панкреатикоюностомия (Кулевич Б.О., 2021, Соколов Ю.Ю., 2023, Laje P., 2013). Однако, преобладание воспалительного процесса в головке ПЖ у некоторых больных, требует различных вариантов резекционно-дренирующих операций, опыт применения которых у детей мы встретили лишь в единичных публикациях (Nathan J. D., 2022).

Наряду с этим, указание на использование лапароскопического доступа при выполнении продольной панкреатикоюностомии имеется лишь в единичных публикациях (Zhang J. S., 2012, Deie K., 2016, Aroa A., 2020, Соколов Ю.Ю., 2023), тогда как упоминаний о лапароскопических дуоденум-сохраняющих резекций головки ПЖ в какой-либо модификации мы не встретили.

В хирургическом лечении детей с кистозно-расширенными желчными протоками (КРЖП) и АПБС лапароскопия давно себя зарекомендовала наряду с вмешательствами из мини-доступа (Farello G.A., 1995, Hong L., 2008, Соколов Ю.Ю., 2020, Разумовский А.Ю., 2021). Количество робот-ассистированных вмешательств при данной патологии у детей с каждым годом растёт (Chang E. Y., 2012, Jin Y., 2023), однако в России подобного опыта нет. Кроме этого, результаты хирургического лечения данной категории больных относительно купирования панкреатической симптоматики описаны мало. Также мало данных касаемых показаниям к транспапиллярным вмешательствам при АПБС, и их эффективности

в отдалённом периоде (Matsumoto Y., 2002, Otto A. K., 2011, De Angelis P., 2012). Панкреатические осложнения парафатериальных кистозных образований (ПФКО) описаны в единичных публикациях (Chen J.J., 2010, Taghavi K., 2017).

**Цель исследования:** улучшить результаты лечения детей с хроническим панкреатитом на основе разработки персонализированной стратегии, включающей применение инновационных диагностических и хирургических технологий.

**Задачи исследования:**

1. Установить варианты клинического течения заболевания и оценить функцию поджелудочной железы, в зависимости от этиологии хронического панкреатита у детей.
2. Определить инструментально-диагностические признаки хронического панкреатита у детей. Доказать диагностические возможности эндоскопического ультразвукового исследования для определения этиологии хронического панкреатита и патологических изменений поджелудочной железы.
3. Предложить способ лучевой диагностики для оценки наличия и распространённости фиброза паренхимы поджелудочной железы при хроническом панкреатите у детей.
4. Определить анатомические варианты хронического панкреатита у детей, лежащие в основе развития и прогрессирования заболевания.
5. Определить персонализированные показания к хирургическому лечению для различных анатомических вариантов хронического панкреатита у детей.
6. Уточнить у детей с хроническим панкреатитом показания, технические особенности и эффективность эндоскопических транспапиллярных вмешательств на протоках поджелудочной железы.
7. Определить эффективность лапароскопических и роботических операций при парафатериальных кистозных образованиях и аномальном панкреатикобилиарном соустье у детей.

8. Разработать технику и оценить эффективность дренирующих и резекционно-дренирующих лапароскопических вмешательств на поджелудочной железе у детей с паренхиматозной формой хронического панкреатита.
9. Оценить эффективность применения предложенного персонализированного подхода к выбору минимально-инвазивного метода хирургического лечения хронического панкреатита у детей.

### **Объект и предмет исследования**

Объект исследования – 128 детей в возрасте 1 года до 17 лет с клиническими проявлениями ХП и имеющие по данным инструментальных методов диагностики постоянное или периодическое расширение ГПП. Предмет исследования – разработка стратегии персонализированного лечения детей с ХП.

### **Научная новизна**

Впервые на основе систематизации данных об особенностях ХП различной этиологии выделены клинические варианты течения ХП у детей.

Определено значение эндоУЗИ панкреатобилиарной зоны для определения анатомических вариантов, лежащих в основе развития ХП у детей.

Впервые у детей с паренхиматозной формой ХП разработана и внедрена дифференцированная хирургическая тактика в зависимости от степени и распространённости фиброза паренхимы ПЖ (Патент № RU 2816792 С2.).

В исследовании впервые разработана и внедрена в практику стратегия персонализированного хирургического лечения детей с ХП с включением внутрипросветных транспапиллярных вмешательств и лапароскопических операций.

Впервые разработаны и внедрены технически инновационные эндоскопические транспапиллярные вмешательства у детей, дифференцированные с учетом возраста и анатомических вариантов (аномалии протоков ПЖ, врождённые и приобретённые стриктуры ГПП, АПБС).

Разработаны технические аспекты лапароскопических дренирующих и резекционно-дренирующих операций на ПЖ у детей с паренхиматозной формой ХП.

Впервые в отечественной детской хирургии у больных с КРЖП и АПБС и ПФКО, применены робот-ассистированные вмешательства, которые по полученным ближайшим и отдаленным результатам, сопоставимы с лапароскопическими операциями.

В работе впервые доказана эффективность и безопасность эндоскопических транспапиллярных вмешательств, лапароскопических операций на ПЖ, ЖП, ДПК при ХП у детей.

Впервые дана оценка эффективности предложенной стратегии персонализированного хирургического лечения детей с ХП в раннем и отдалённом периодах.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Изучение особенностей течения, выраженности клинических синдромов и развившихся осложнений у детей с ХП позволит гастроэнтерологам и детским хирургам проводить раннюю диагностику и своевременно ставить показания к патогенетическому хирургическому лечению.

Применение у детей эндоУЗИ органов панкреатобилиарной зоны значительно улучшает диагностику различных анатомических вариантов, лежащих в основе развития и прогрессирования ХП.

Внедрение эндоскопических транспапиллярных вмешательств позволяет миниинвазивно корригировать гипертензию панкреатических и желчных протоках у детей с врождёнными аномалиями и приобретёнными стриктурами и наследственном ХП на ранних стадиях.

Внедрение у больных с КРЖП, АПБС и ПФКО робот-ассистированных вмешательств демонстрируют ближайшие и отдаленные результаты, сопоставимые с лапароскопическими операциями.

Установление у детей с паренхиматозной формой ХП степени и распространённости фиброза паренхимы ПЖ позволяет дифференцированно применять лапароскопические дренирующие и резекционно-дренирующие операции на ПЖ.

Применение разработанного алгоритма персонализированного подхода позволяет оптимизировать диагностические мероприятия и улучшить результаты хирургического лечения ХП у детей.

### **Основные положения диссертации, выносимые на защиту**

1. При различных этиологических вариантах хронического панкреатита у детей анамнестические проявления, возраст манифестации, частота и тяжесть обострений, степень выраженности абдоминального синдрома в период ремиссии, а также степень недостаточности функции поджелудочной железы имеют разную степень выраженности.

2. Применение эндоУЗИ панкреатобилиарной области у детей, в сочетании с определением относительной рентгеновской плотности паренхимы ПЖ и эндоУЗИ-эластографии позволяет установить анатомический вариант ХП и определить персонализированную стратегию хирургического лечения.

3. Эндоскопические транспапиллярные вмешательства показаны при обструктивном ХП, вызванным аномалиями и приобретёнными стриктурами протоков ПЖ, паренхиматозном ХП на ранних стадиях без выраженных фиброзных изменений паренхимы ПЖ, а также при блоке общего канала панкреатикобилиарного соустья с целью купирования обострения панкреатита и(или) холангита.

4. Лапароскопические и робот-ассистированные операции показаны при обструктивном ХП, вызванным парафатериальными кистозными образованиями и аномальном панкреатикобилиарным соустьем.

5. Выбор типа лапароскопических дренирующих и резекционно-дренирующих вмешательств на ПЖ у детей с паренхиматозной формой ХП определяется степенью выраженности и распространённости фиброза паренхимы ПЖ.

### **Степень достоверности и обоснованности результатов**

Достоверность результатов диссертационной работы подтверждается достаточным объёмом материала исследования, длительным периодом наблюдения с регулярной оценкой и обусловлена применением комплексного подхода с использованием адекватных клинических, инструментальных, аналитических и статистических методов.

Материалы диссертации доложены и обсуждены на расширенном заседании кафедр детской хирургии имени академика С.Я. Долецкого ФГБОУ ДПО «Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования» Минздрава России, кафедры анестезиологии, реаниматологии и токсикологии детского возраста ФГБОУ ДПО «Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования» Минздрава России, кафедры педиатрии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, протокол № 5/25 от 27 июня 2025г. Тема диссертации утверждена на заседании Ученого совета ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России 3 июня 2025, протокол № 6. Диссертационное исследование одобрено Комитетом по этике научных исследований ФГБОУ ДПО РМАНПО, протокол № 4 от 12 марта 2025 г.

Достоверность полученных результатов подтверждается также актами проверки первичного материала 2017-2023 гг. (ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления Делами Президента Российской Федерации – утвержден 3 марта 2025, детская городская клиническая больница Святого Владимира ДЗМ – утвержден 17 апреля 2025 года, детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой ДЗМ – утверждён 21 апреля 2025).

По теме диссертации опубликовано 47 научных работ, 19 статей в изданиях, входящих в базу цитирования Scopus, а также, в журналах, рекомендуемых ВАК РФ. Получен 1 патент на изобретение.

Основные положения диссертационной работы доложены на: XX Конгрессе педиатров России, (Москва, 2018); VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII Всероссийских научно-практических конференциях с международным участием «Неотложная детская хирургия и травматология», (Москва, 2018 г., 2019 г., 2020 г., 2021 г., 2022

г., 2023 г., 2024 г.); Международной конференции по детской хирургии и нейрохирургии, (Ереван, Армения, 2018 г.); Всероссийской педиатрической научно-практической конференции «Фармакотерапия и диетология в педиатрической практике», (Пенза, 2018 г.); X, XI, XIII, XIV, XV Международных конгрессах «Звёзды детской хирургии на Байкале», (Иркутск, 2018 г., 2019 г., 2021 г., 2022 г., 2023 г.); Всероссийской научной конференции с международным участием «Инновационные технологии в хирургии», (Пермь, 2018 г.); IV, VI, VII, VIII, IX Московских городских съездах педиатров «Трудный диагноз в педиатрии», (Москва, 2018 г., 2020 г., 2021 г., 2022 г., 2023 г.); IV, V, VI, VII, VIII, IX Форуме детских хирургов России, (Москва, 2018 г., 2019 г., 2020 г., 2021 г., 2022 г., 2023 г.); Симпозиуме «Хирургия пороков развития у детей», (Душанбе, 2018 г.); XVII Ассамблее «Здоровье Москвы», (Москва, 2018 г.); Общероссийских хирургических форумах, (Москва, 2019 г., 2020 г.); Конгрессах Международной педиатрической эндохирургической группы (International Pediatric Endosurgery Group's), (Сантьяго, Чили, 2019 г., Соренто, Италия, 2023); Всероссийской конференции с международным участием «Пациент – ориентированные технологии в перинатологии и педиатрии», (Санкт-Петербург, 2019 г.); 1-й съезде Ассоциации детских хирургов Центральной Азии «Казахстанские детские хирурги», (Алматы, Казахстан, 2019 г.); XIX, XX, XXI Российских конгрессах «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии», (Москва, 2020 г., 2021 г., 2022 г.); VII VIII IX X Московских международных фестивалей эндоскопии и хирургии «Endofest Хирургия как искусство», (Москва, 2020 г., 2021 г., 2022 г., 2023 г., 2024 г.); Первом национальном конгрессе по эндосонографии, (Санкт-Петербург 7 декабря 2020 г.); XIII, XV Съездах хирургов России, (Москва, 2020 г., 2023 г.); II Съезде детских врачей Московской области с международным участием, (Москва, 2021 г.); I, II, III Всероссийских научно-практических форумах с международным участием «Педиатрия сегодня и завтра», (Москва, 2021 г., 2022 г., 2023 г.); Постоянно действующих семинаров для детских хирургов амбулаторных центров г. Москвы, (Москва, 2021 г., 2022 г.); III и VI Всероссийских конгрессах с международным участием «5П Детская медицина», (Москва, 2022 г., 2025 г.); Научно-практической

конференции, «Детская хирургия Дальнего Востока», (Хабаровск, 2022 г., 2025 г.); XXIX Международном Конгрессе «Актуальные проблемы гепатопанкреатобилиарной хирургии», (Москва, 2022 г.); I, II Всероссийских междисциплинарных конгрессах по непрерывному профессиональному образованию работников здравоохранения «ЗОНТ: здоровье, образование, наука, технологии», (Москва, 2022 г., 2023 г.); II научно-практической конференции «Эндоскопические технологии в педиатрической практике», (Москва, 2022 г.); XIV Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы эндоскопии», (Санкт-Петербург, 2023); II Всероссийской педиатрической Ассамблеи, (Москва, 2023 г.); Национальной школе гастроэнтерологии, гепатологии РГА «Фундаментальные знания и клиническая практика», (Москва, 2024 г.). I Всероссийском Форуме с международным участием «Здоровье детей – национальный приоритет России», (Москва, 2024 г.), XXVI Конгресс педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (Москва, 2025 г.), XXXII Конгрессе детских гастроэнтерологов России и стран СНГ «Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей», (Москва, 2025 г.).

По теме диссертации опубликовано 47 научных работы, 19 статей в изданиях, входящих в базы цитирования Scopus и Web of Science, а так же в журналах, рекомендуемых ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации.

### **Внедрение результатов работы в практику**

Полученные в ходе диссертационного исследования результаты внедрены в практику и используются для определения алгоритма диагностики и персонализированного выбора метода хирургического лечения детей с хроническим панкреатитом на клинических базах кафедры детской хирургии имени академика С.Я. Долецкого: ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации, детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой ДЗМ, Детская клиническая больница Святого Владимира ДЗМ.

Основные положения диссертации внедрены в педагогический процесс и используются в лекциях, семинарах и практических занятиях в курсе подготовки ординаторов и аспирантов кафедры детской хирургии имени академика С.Я. Долецкого ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, а также в тематических специализированных циклах повышения квалификации по детской хирургии.

Внедрение результатов подтверждено актами внедрения в практику (ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления Делами Президента Российской Федерации – утвержден 3 марта 2025, детская городская клиническая больница Святого Владимира ДЗМ – утвержден 17 апреля 2025 года, детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой ДЗМ – утверждён 21 апреля 2025) и актом внедрения в учебный процесс кафедры детской хирургии имени академика С.Я. Долецкого ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России от 16.04.2025 г.

**Личный вклад автора в получении результатов,** изложенных в диссертации, является основным на всех этапах работы – анализ научной отечественной и зарубежной литературы, обоснование актуальности темы диссертационной работы и степени разработанности проблемы, разработка дизайна работы, формулировка цели и задач, определение методологического подхода и методов их решения; непосредственное участие соискателя в получении исходных данных. Самостоятельно выполнена основная часть работы – разработана методология отбора пациентов, участие в более чем 70 % оперативных вмешательств, анализ и статистическая обработка полученных данных, обобщение результатов, формулировка положений, выносимых на защиту, выводов и практических рекомендаций, подготовка публикаций, апробация результатов исследования.

#### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Диссертация на тему «Инновационные технологии в диагностике и хирургическом лечении хронического панкреатита у детей» соответствует формуле специальности 3.1.11. Детская хирургия. Результаты представленного

исследования соответствуют пунктам области исследований паспорта научной специальности: п.№1 – Исследования по изучению этиологии, патогенеза и распространенности врожденных и приобретенных хирургических заболеваний и травм детского (начиная с антенатального) и подросткового возраста; п.№2 Исследования по направлениям: хирургическая гастроэнтерология; п.№3 Разработка и усовершенствование методов ранней диагностики и профилактики пороков развития, хирургических заболеваний, травм и их последствий у детей; п.№4 Экспериментальная и клиническая разработка методов и технологий лечения хирургических болезней детского возраста, внедрение полученных данных в клиническую практику, совершенствование организации оказания хирургической помощи детям.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 270 страницах компьютерного текста и состоит из введения; обзора литературы; главы, посвященной объекту и методам исследования; глав с результатами собственных данных; заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 339 источников, из них 140 отечественных и 199 – зарубежных авторов. Работа содержит 51 таблицу и 120 рисунков.

# ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ХИРУРГИЧЕСКОМУ ЛЕЧЕНИЮ ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА У ДЕТЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

## 1.1 Частота встречаемости, этиология и патогенез хронического панкреатита у детей

Панкреатит (лат. pancreatitis, от др.-греч. *πάγκρεας* – «поджелудочная железа», и *-itis* – «воспаление») – обширная гетерогенная по этиологии, патогенезу и клиническому течению группа заболеваний и состояний, при которых имеет место разной степени выраженности воспаление паренхимы поджелудочной железы (ПЖ) сопровождающееся нарушением её функции [6, 23, 27, 62, 73, 162, 183, 190].

Согласно клиническим рекомендациям Российского общества хирургов и Российской гастроэнтерологической ассоциации – под хроническим панкреатитом (ХП) понимают хроническое рецидивирующее воспалительное заболевание ПЖ, приводящее к прогрессирующей атрофии железистой ткани органа, замещению соединительной тканью клеточных элементов паренхимы, поражению протоков, болевому синдрому и потере экзо- и эндокринной функций железы [16, 29, 40, 42].

Потеря работоспособности и инвалидизация больных, связанные с болевым синдромом, прогрессирующей потерей функций ПЖ и необходимостью строго соблюдения режима и диеты, а также дорогостоящей заместительной терапии, возникновение осложнений, смертность от которых достигает 10% в первые 10 лет болезни делают проблему ранней диагностики и лечения ХП важной социально-экономической задачей [5, 32, 40, 42, 44, 61, 71, 80, 88].

Частоту встречаемости ХП оценить сложно ввиду разнообразия клинических проявлений. По данным Российской Гастроэнтерологической ассоциации распространенность ХП у взрослых в России составляет 27,4-50 на 100 000 населения [40, 42], тогда как в западных странах этот показатель достигает значений от 1,6 до 56 случаев на 100000 населения в год [183, 219, 289, 295]. Кроме этого, в большинстве публикаций отмечены тенденции к увеличению

заболеваемости ХП за последние 30 лет более чем в 2 раза, и к уменьшению среднего возраста с 50 до 39 лет [289, 295]. Оценить распространённость ХП у детей гораздо сложнее, из-за многообразия клинических проявлений в разных возрастных группах, а также – отсутствия единой классификации и алгоритмов диагностики. По некоторым данным заболеваемость ХП у детей оценивается примерно в 0,5 – 13,2 случаев на 100 000 человек в год [4, 7, 8, 20, 45, 54, 103, 282, 294, 321, 331]. В педиатрической практике так же отмечена тенденция к росту заболеваемости ХП за последние десятилетия [9, 57, 64, 65, 79, 251, 264, 267].

Этиологическую структуру ХП в детской популяции достоверно установить сложно. В немногочисленных мультицентровых исследованиях приводятся: системные заболевания, некоторые лекарственные препараты, желчнокаменная болезнь (ЖКБ), аномалии протоков, инфекции, наследственные факторы, болезни обмена и травмы как причины развития ХП у детей. Несмотря на совершенствование диагностических методов – доля идиопатического ХП остается высокой и достигает 20 % [7, 9, 22, 33, 36, 55, 57, 79, 105, 229, 246, 248, 251, 267].

Основные этиологические факторы ХП у взрослых пациентов отражены в классификациях TIGAR-O (2001 год), согласно которой выделяют: токсический фактор (Т), идиопатический (I), наследственный (G), аутоимунный (A), как последствие перенесенного острого панкреатита (R), обструктивный (O) [80, 111, 137, 190] и многофакторную классификацию M-ANNHEIM: Multiple Alcohol (алкоголь), Nicotine (никотин), Nutrition (питание), Hereditary (наследственность), Efferent (выносящий), Immunological (иммунологический), Metabolic (метаболический) [285], тогда как общепринятой этиологической классификации ХП у детей не разработано [127, 133, 143], а в большинстве публикаций, посвященных этиологии панкреатита отдельно не выделены факторы для острого панкреатита (ОП) и ХП [8, 135, 179, 229].

Ведущая роль в развитии ХП у взрослых принадлежит токсическому фактору, который включает алкоголь, табакокурение, действие медикаментов и токсинов. Так доказано, что алкоголь является причиной развития ХП в 60-70% случаях, а курение повышает риск развития заболевания на 17,3 % [6, 23, 27, 32, 40, 41, 42, 44,

80, 81, 111, 137, 190, 252, 285]. В педиатрической популяции доля токсического фактора в этиологической структуре не так велика и включает в себя в основном лекарственные препараты. Сообщается о 500 фармпрепаратах, способных вызвать ОП и ХП, наиболее известные из которых – кортикостероиды, иммунодепрессанты, диуретики, антибиотики, нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), вальпроевая кислота и др. [8, 55, 104, 173, 223]. На долю панкреатита, вызванного приёмом L-аспарагиназы (L-аспарагин амидогидролазы) приходится от 2 до 16% от всех случаев лекарственного панкреатита у детей [194, 270]. Препараты вальпроевой кислоты, применяемые при эпилепсии, мигрени и биполярном расстройстве могут быть причиной лекарственного панкреатита у детей и взрослых. Вальпроат-ассоциированный панкреатит составляет 2-4 % от всех лекарственных панкреатитов у детей [173, 206, 243]. Степень воспалительных изменений ПЖ, а следовательно, и клинические проявления могут быть различными, от субклинического течения, сопровождающегося болью в животе, до тяжёлых форм с развитием панкреонекроза и полиорганной недостаточности. Прямой зависимости от дозировки препарата и тяжестью панкреатита не установлено [206]. Иммунодепрессант – азатиоприн и НПВС – месалазин в основном применяемые у детей в терапии воспалительных заболеваний кишечника также могут вызывать лекарственный панкреатит [310]. Кроме этого, доказано неблагоприятное действие на ПЖ теопуринов, тиазидных диуретиков (гипотиазид, фуросемид), сульфаниламидов, тетрациклинов [8].

Системные заболевания и их длительная терапия также могут быть ассоциированы с ХП. Описан ХП на фоне воспалительных заболеваний кишечника [78, 113, 151, 212, 243], первичном склерозирующем холангите [263], системной красной волчанки [187], ревматоидном артрите [30, 118, 167], васкулитах и др. [171]. В одном из крупном шведском исследовании риск развития панкреатита был в три раза выше у пациентов с целиакией [242].

Метаболические нарушения, такие как гипертриглицеридемия гиперкальциемия, а также диабетический кетоацидоз и другие могут быть причиной развития как эпизода ОП, так и ХП [143, 221, 242, 262]. Органические

ацидемии представляют большую опасность для развития ОП у детей [220]. Описаны случаи развития тяжёлых форм панкреатита у детей с лейцинозом (разветвлённопочечная кетонурия, болезнь мочи с запахом кленового сиропа, болезнь кленового сиропа [155, 203].

Инфекционные заболевания провоцируют развитие ОП разной степени тяжести, однако могут явиться причиной манифестации хронического поражения ПЖ в примерно 10% случаев [264]. В большинстве наблюдений выявляется вирус эпидемического паротита. Другие вирусы: гепатит А, ротавирус, гепатит Е, ветряная оспа, аденовирус. Вирус Эпштейна-Барр, цитомегаловирус, вирусы герпеса и вирусы Коксаки В [9, 26, 55, 57, 93, 143, 221]. Вирус острого эпидемического паротита может вызывать не только поражение слюнных желез, но и ПЖ, которое в редких случаях наблюдаться изолированно [221, 229]. Микоплазмы могут вызывать как острое поражение ткани ПЖ с ранним началом клинических проявлений (на 1-3 сутки), так и опосредованное – на фоне микоплазменной пневмонии в связи с циркуляцией аутоантител к ацинарным клеткам [8, 221].

В последние годы появляются публикации, посвященные аутоиммунному панкреатиту [77]. Это редкое заболевание с распространенностью менее 1 на 100 000 населения на долю которого приходится до 2% всех случаев ХП. Аутоиммунный панкреатит характеризуется аутоиммунным воспалением ПЖ, выраженной лейкоцитарной инфильтрацией паренхимы и прогрессирующим фиброзом [8, 55, 253]. В настоящее время признаны два подтипа: I тип – IgG4-ассоциированный ХП, связан с высокой концентрацией IgG4 в сыворотке и IgG4-содержащей плазмноклеточной инфильтрацией ПЖ на фоне лимфоплазмоцитарного склерозирующего панкреатита, с возможным поражением нескольких органов, включая ПЖ, желчные протоки печени, слюнные железы, почки и лимфатические узлы и II тип – идиопатический протоцентрический панкреатит, при котором возникают гранулоцитарные эпителиальные поражения в протоках ПЖ без IgG4-положительных клеток или системного поражения [253].

За последние десятилетия значительно увеличилась доля наследственного ХП [40, 45, 50, 69, 70, 75, 76, 226, 235, 261, 276, 279, 286] и в настоящее время

уровень его заболеваемости сопоставим со взрослой популяцией [143, 251, 264]. Однако, истинную распространенность наследственного ХП трудно определить, в связи с отсутствием возможности генетического тестирования за пределами специализированных центров [271]. В настоящее время описано несколько генов, дефекты в которых ассоциированы с развитием ХП, в том числе и с ранним началом и быстрым прогрессированием болезни у детей [201, 240, 301, 325]. Гены, связанные с наследственным ХП, включают PRSS1, SPINK1, CFTR, CTSC, CPA1, кальций-чувствительный рецептор (CASR) и клаудин-2. Во многих случаях патогенез наследственного панкреатита, по-видимому, включает в себя сложное взаимодействие генетических факторов, строения протоков и факторов окружающей среды, которое вызывает дисбаланс в регуляции протеаз, приводящий к повреждению паренхимы ПЖ. Согласно недавнему анализу, эти генетические мутации были сгруппированы и классифицированы на вызывающие или модифицирующие заболевания [288, 292, 323, 325].

Патогенные варианты PRSS1 (Serine Protease 1) были выявлены более чем в 60% случаев семейного панкреатита [181, 234, 288]. К настоящему времени идентифицировано множество мутаций PRSS1, наиболее распространенными вариантами из которых являются R112H, N29I и A16V. Все они наследуются по аутосомно-доминантному типу и вместе составляют примерно 90% случаев наследственного ХП с PRSS1 [273, 293]. Механизм реализации трипсин-зависимого пути при различных вариантах мутации может быть различным. Так, мутация R122H предотвращает аутолиз трипсина, что увеличивает стабильность трипсина, тем самым обеспечивая активность фермента [279], а мутация N29I приводит к усилению аутоактивации трипсина [280]. При некоторых мутациях (R122H, N29I, A16V) механизм реализации остаётся непонятным [181, 255, 261, 276].

SPINK1 (serine peptidase inhibitor Kazal type 1 – ингибитор сериновой протеазы Казал-1 типа), которая считается специфическим фактором инактивации интрапанкреатической активности трипсина. Патогенные мутации SPINK1 представляют собой мутации потери функции, приводящие к снижению ингибирования трипсина, что предрасполагает его раннюю активацию и

реализацию ХП. При инкубации эквимольных количеств трипсина и SPINK1 осуществляется образование ковалентной связи между каталитическим сериновым остатком трипсина и карбоксильной группой лизина реактивного центра SPINK1 [244, 276]. В большинстве случаев мутации SPINK1 наследуются в гетерозиготной форме и требуют других генетических факторов и/или факторов окружающей среды, чтобы вызвать панкреатит. Таким образом, их лучше рассматривать как модификаторы заболевания [266], так описаны случаи сочетания дефекта гена SPINK1 с аномалиями протоков ПЖ [30, 117, 234]. Вариант N34S является наиболее распространенным гаплотипом, зарегистрированным во всем мире [261]. У пациентов с наследственным панкреатитом, вызванным мутацией генов PRSS1 или SPINK1, развивается экзо- и эндокринная недостаточность ПЖ и они являются группой высокого риска развития рака ПЖ [222, 244, 306, 324, 325].

Мутации гена CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator – трансмембранный регулятора муковисцидоза) также связаны с наследственным ХП, особенно в детском возрасте [291, 326, 327]. Белок CFTR экспрессируется на эпителиальных клетках протоков ПЖ, контролирует транспорт хлора, бикарбонатов, позволяя ферментам оставаться в растворимом состоянии, участвует в поддержании необходимого рН в протоках. Механизм реализации панкреатита по всей видимости связан с ранней активацией зимогенов [207]. В настоящее время известные мутации разделены на 5 классов, из них 1-3 приводят к тяжёлым нарушениям функции [319]. Большинство мутаций этого гена не связаны с изолированным наследственным панкреатитом, однако некоторые из них ассоциируют с рецидивирующим течением панкреатита. Так, наличие мутации R75Q связано как минимум с 40-кратным увеличением вероятности развития панкреатита по сравнению с общей популяцией [175, 250].

Ген CTRC кодирует химотрипсин С – протеазу, участвующую в регуляции трипсина. Химотрипсин С имеет амбивалентные функции в отношении трипсиногена и при высоких концентрациях ионов кальция способствует аутоактивации за счет ограниченного протеолиза пептида активации трипсиногена, тогда как при низкой концентрации ионов кальция – избирательно расщепляет

пептидную связь в кальций-связывающей петле трипсиногена, что приводит к его деградации. Таким образом, мутации в этом гене приводят к ухудшению лизиса трипсина [242]. По этому механизму реализуются многочисленные варианты гена *CTRC*, включая A73T, V235I, R253W и K247\_R254del. Такие варианты, по-видимому, не являются причиной ХП, если обнаруживаются изолированно, а скорее наблюдаются в сочетании с другими генетическими мутациями (*SPINK1* или *CFTR*) или факторами окружающей среды [159].

Есть несколько менее изученных генетических вариантов, которые, по-видимому, способствуют развитию ХП. Одним из примеров является ген *CASR*, который кодирует кальций-чувствительный рецептор плазматической мембраны, участвующий в регуляции внутриклеточного уровня кальция и, следовательно, стабильности трипсина [193]. Другой известный генетический вариант включает ген *CRA1*, кодирующий карбоксипептидазу A1. Считается, что патогенные дефекты *CRA1* придают склонность к развитию ХП за счет неправильного сворачивания и агрегации трипсина [327]. Ген *CLND2* кодирует клаудин-2, который опосредует транспорт натрия и воды в проксимальных протоках ПЖ, расположен на X-хромосоме. Судя по результатам полногеномного исследования чувствительности, мутации гена *CLND2*, по-видимому, опосредуют атипичное распределение клаудина-2 и, следовательно, увеличивают риск алкогольного панкреатита, особенно у мужчин [261].

Отдельно необходимо рассматривать группу этиологических факторов, которые в конечном итоге вызывают затруднение оттока панкреатического сока из главного панкреатического протока (ГПП). У взрослых в подавляющем большинстве наблюдений это билиарные конкременты, опухоли головки ПЖ и большого дуоденального сосочка (БДС), а также приобретённые стриктуры [6, 10, 14, 38, 162, 183, 190]. В педиатрической популяции на первом месте среди причин затруднения оттока панкреатического сока стоят аномалии развития такие как кольцевидная ПЖ, разделённая ПЖ, аномальное панкреатикобилиарное соустье (АПБС), парафатериальные кистозные образования (ПФКО) и дивертикулы двенадцатиперстной кишки (ДПК). Реже встречаются билиарные конкременты,

посттравматические и постнекротические стриктуры ГПП, опухоли [3, 7, 8, 48, 72, 128, 143, 179, 198, 231, 257, 303].

Кольцевидная ПЖ – аномалия развития, возникающая из-за нарушения ротации ДПК. Вентральный зачаток ПЖ при слиянии с дорсальным зачатком полностью или частично остается справа, образуя кольцо или полукольцо паренхимы ПЖ вокруг ДПК, что чаще всего происходит при раздвоении вентрального зачатка. ДПК окруженная паренхимой ПЖ не развивается, что проявляется после рождения высокой кишечной непроходимостью [208]. Большинству пациентов в неонатальном периоде выполняют дуоденодуоденостомию [147]. У части оперированных больных, чаще в возрасте от 20 до 60, а может быть и у детей, возникает клиника панкреатита, обусловленная аномальным строением протоков ПЖ [2, 275, 332].

Еще одним вариантом аномалий протоков ПЖ является разделённая (расщеплённая) ПЖ (*Pancreas divisum*). В основе порока – нарушение слияния протоков вентрального и дорсального зачатков ПЖ. Выделяют полный тип *Pancreas divisum*, когда Вирсунгов и Санториниев протоки изолированы полностью, и неполный – имеются перетоки через протоки более маленького порядка [67, 208, 211, 224]. Клиническая картина у большинства пациентов возникает в возрасте от 20 до 40 лет, однако может наблюдаться у подростков [117, 118, 290].

Нарушение оттока панкреатического сока также может наблюдаться при сдавлении терминальных отделов протоков извне при таких аномалиях как холедохоцеле и парафатериальные дупликационные кисты ДПК. Зачастую, верифицировать кистозное образование можно только интраоперационно и при гистологическом исследовании по характеру эпителиальной выстилки, так как локализация и отношения к БДС и протоками при этих патологиях очень переменчивы [233, 304, 320]. Во взрослой популяции подобная реализация обструктивного ХП может наблюдаться при парафатериальных дивертикулах [18].

Следует отметить, что развитие панкреатита на фоне обтурации опухолью очень редко встречается и у детей. Описаны: инвазия злокачественных лимфом

вблизи головки ПЖ [150], наблюдения солидных псевдопапиллярных опухолей сдавливающих просвет ГПП, особенно вследствие кровоизлияния в них [302].

Среди приобретённых причин обструкции ГПП следует рассматривать посттравматические и постнекротические стриктуры, а также локальный фиброз и (или) кальциноз паренхимы и панкреатические псевдокисты со сдавлением протока извне [1, 10, 11, 23, 90, 299, 322]

Наиболее распространённой причиной рецидивирующего панкреатита является АПБС, при котором сфинктер Одди окружает общий канал, в связи с чем, при его спазме или закупорке сладжем может возникать реципрокный рефлюкс желчи и панкреатического сока с образованием конкрементов и развитием панкреатита и холангита [17, 56, 100, 116, 245, 337]. Именно из-за реципрокного рефлюкса, который сопровождается химическим ожогом эпителия желчных протоков и внутрипротоковой активацией ферментов панкреатического сока в совокупности с повышением давления – этиопатогенез панкреатита при АПБС нельзя рассматривать, как только обструктивный [198, 245]. У большинства пациентов АПБС реализуется в виде кистозного расширения желчных протоков (КРЖП) с соответствующими клиническими проявлениями холангита и механической желтухи, однако у некоторых больных превалирует клиника рецидивирующего панкреатита, и, возможно, даже без дилатации желчных протоков (ЖП) [249]. Большинство КРЖП, за исключением дивертикула ЖП (II тип по классификации Todani) и холедохоцеле (III тип по классификации Todani), связаны с АПБС [198, 309]. При длительном течении постоянное агрессивное воздействие панкреатического сока на ЖП вызывает десквамацию эпителия, хроническое воспаление и склероз всех структур стенки с потерей её функциональности. Длительное воспаление, по данным ряда авторов может в конечном итоге приводить к спонтанной перфорации, малигнизации желчного пузыря или ЖП [337]. В ряде клинических ситуаций дифференциальный диагноз АПБС и ХП у детей необходимо проводить с дисфункцией сфинктера Одди по панкреатическому типу [56].

Несмотря на развитие и все более широкое применение генетических тестов и инструментальной диагностики далеко не во всех случаях установить истинную причину развития ХП представляется возможным. В этом случае говорят об идиопатическом ХП, доля которого в различных исследованиях достигает 15- 34 % [76, 222, 244, 251, 264, 277].

До сих пор не существует единой концепции патогенеза ХП, однако благодаря достижениям в области генетической, клеточной и молекулярной патофизиологии достигнуты существенные успехи в понимании этого патологического процесса. Одним из ведущих механизмов запуска острого воспалительного процесса в ПЖ является нарушение равновесия между активными и неактивными формами панкреатических ферментов, возникшим в результате различных этиологических факторов, что приводит к отёку и деструкции паренхимы. ХП же – характеризуется как заболевание с фазово-прогрессирующим течением, очаговыми или диффузно-дегенеративными изменениями ацинарной ткани и протоков, проявляющимися снижением функции [40, 41, 42, 93]. Таким образом, именно фиброз паренхимы ПЖ лежит в основе реализации ХП [10, 71, 73, 136, 139, 183, 190, 207]. В последнее десятилетие к уже имеющимся гипотезам ХП: окислительного стресса, токсико-метаболическая, обструкции протоков и некроза-фиброза прибавились: гипотеза первичного протока, гипотеза дозорного случая острого панкреатита (SAPE). Несмотря на то, что каждая из теорий имеет под собой убедительную базу, каждая из них не лишена недостатков и противоречий [93, 296].

Гипотеза окислительного стресса предполагает воздействие печеночных оксидаз и свободных радикалов. Окислительный стресс может усугубляться увеличением активности оксидазы смешанной функции либо из-за высоких уровней субстрата (жиры и др.) или индукторов (алкоголь и др.) [93, 296].

Токсико-метаболическая гипотеза подробно описана при алкогольном ХП, однако не может объяснить механизм воздействия других токсических веществ и лекарственных препаратов. Считается, что действие токсических веществ вызывает накопление цитоплазматических липидов в ацинарных клетках, что приводит к

жировой дегенерации, некрозу клеток и, в конечном итоге, к распространенному фиброзу [136, 139].

Согласно гипотезе обструкции протоков ХП индуцируется с образования белковых пробок и камней в ацинарных протоках из-за повышенной литогенности сока, на которую могут влиять множество факторов, в том числе и алкоголь. В конечном итоге в результате этого обструктивного процесса развиваются атрофия и фиброз паренхимы [10, 71, 136, 183, 190, 207].

Гипотеза некроза-фиброза предполагает развитие перидуктального отёка из-за рецидивирующих эпизодов обострения панкреатита, обструкции ацинусов их атрофии и фиброзу. Подтверждением этой теории служат гистопатологические исследования, которые выявили перилобулярный фиброз при разрешении ОП и выраженный фиброз с деформацией протоков у пациентов с распространенным ХП [226].

Некоторые исследователи объясняют фиброгенез ПЖ гипотезой первичного протока, считая первичным звеном патогенеза иммунное воспаление эпителия протоков, аналогичное первичному склерозирующему холангиту. В пользу этой гипотезы говорят схожая гистологическая картина ЖП при первичном склерозирующем холангите и панкреатических протоков при ХП, а также наличие антител к карбоангидразе I и II у больных этих групп, что косвенно может подтверждать иммунную мишень [93, 296].

Значительный прогресс в понимании механизма фиброгенеза при ХП реализовался в гипотезу «дозорного случая острого панкреатита» (SAPE), которая может объединить имеющиеся гипотезы при различной этиологии ХП. Важным открытием стала роль звездчатых клеток в фиброзе ПЖ. Неактивные звездчатые клетки ПЖ представляют собой треугольные липидсодержащие клетки, преимущественно расположенные в периваскулярных областях. При активации они теряют свои липидные капли и приобретают морфологический вид, напоминающий фибробласты, мигрируя в периацинарные области. Там они начинают экспрессировать специфические белки и становятся способными синтезировать коллаген типов I и III, а также фибронектин. Несколько

исследований подтвердили, что запускать трансформацию звездчатых клеток в их активированную форму, могут как токсические вещества, так и окислительный стресс [336]. Кроме этого, известно, что в ПЖ у пациентов с ХП профиль цитокинов отличается от профиля в нормальной ПЖ [283]. Образование клеточных инфильтратов и активация звездчатых клеток стимулируются различными цитокинами (PDGF, TGF- $\beta$ 1, ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ ) которые выделяются во время ОП. Введение экзогенных цитокинов, и в отдельности TGF- $\beta$  способствует фиброзу при экспериментальном рецидивирующем остром панкреатите у мышей [317]. Трансформирующий фактор роста бета (TGF- $\beta$ 1) в последние годы привлек значительное внимание как медиатор фиброза как в ПЖ, так и в других органах (легкие, печень, почки). Имеются данные, что именно TGF- $\beta$  обеспечивает «связь» между ОП и ХП, поддерживая последовательность «некроз-фиброз» [296].

Наряду с фиброзом, ХП характеризует кальцификация паренхимы. Кальцинаты имеют коралловидную или шаровидную форму и растут спиралеобразно, состоят из гидроксифосфата кальция (гидроксиапатита) и карбоната кальция, которые нековалентно связаны с компонентами межклеточного матрикса, главным образом коллагеновыми волокнами, образуя своеобразный каркас. Из растворенного в панкреатическом секрете в высокой концентрации CaCO<sub>3</sub> могут формироваться кристаллы с низкой и высокой степенью гидратации. В ядре кальцината в большинстве случаев содержится белковое (реже – жировое) ядро. Фиброз и кальцификация паренхимы ПЖ является важным диагностическим критерием ХП [83, 176].

Еще одним важным аспектом патогенетических звеньев при ХП является образование внутрипротоковых конкрементов, вызывающих или усугубляющих панкреатическую гипертензию [37, 80, 83, 166, 296]. На сегодняшний день, механизм образования вирсунголитов до конца не изучен. Существует гипотеза, что генетические мутации приводят к синтезу функционально несостоятельных молекул, формирующих белковые преципитаты. Однако образование белковых преципитатов наблюдается и у больных без генетической предрасположенности при стриктурах ГПП и АПБС [118, 178, 245, 337].

Протоковая гипертензия во много определяет наличие болевого синдрома при ХП [29, 44, 73, 80, 92, 155, 296], однако патогенез болевого синдрома намного сложнее. У большинства пациентов, особенно на ранних стадиях болезни, эндоскопическое и хирургическое лечение эффективно купирует болевой синдром, однако у части пациентов дренирующие операции не приносят облегчения. В этом случае, патогенез боли объясняют вовлечением в воспалительный процесс нейронов с развитием развития стойкой, рефрактерной боли, которой способствуют многочисленные местные медиаторы воспаления (простаноиды, брадикинин, серотонин, тахикинины и др.), повышенная активность калиевых каналов и транзиторного рецепторного потенциала ваниллоида 1 (TRPV1) и др. [155, 166, 296]. Помимо изменений на периферии, при длительном болевом синдроме при ХП описаны изменения корковых проекций ноцицептивной системы – так называемая центральная сенсбилизация [205].

Таким образом, несмотря на огромный объём знаний об этиологии и патогенезе ХП, некоторые аспекты требуют дальнейшего изучения и уточнения, особенно у детей. Остаётся высокая доля идиопатического ХП. Очевидно, что совершенствование методов визуализации протоков, таких как магнитно-резонансная холангиопанкреатография (МРХПГ) и эндоскопическое ультразвуковое исследование (эндоУЗИ) (эндосонография), и их более широкое применение позволит расширить представление о доли аномалий в этиологии ХП у детей. Аналогично этому, расширение спектра генетического тестирования, также позволит расширить представление о частоте встречаемости, особенностях клинического течения и прогноза наследственного ХП. Расширение представлений о патогенезе при каждом конкретном этиологическом факторе ХП позволит оптимизировать лечебно-диагностические алгоритмы, разработать дифференцированный подход, улучшить прогноз и качество жизни больных.

## 1.2 Клинико-anamнестические проявления хронического панкреатита у детей

Клинико-anamнестические проявления и скорость прогрессирования ХП у детей предопределяются этиологией болезни. В связи с тем, что ХП это длительное заболевание, для которого характерна смена фаз обострения и ремиссии с постепенной потерей функции – клинические признаки имеют свои особенности в каждый конкретный период. В литературе немного публикаций, посвященных особенностям анамнеза, клиники и динамики прогрессирования заболевания при каждой конкретной этиологии у детей [3, 7, 19, 54, 128, 130, 133, 171, 221, 257, 264].

В большинстве наблюдений ХП манифестирует с эпизода ОП, который и считается датой начала заболевания. Однако, большинство эпизодов обострений панкреатита имеют легкое течение с неспецифическими гастроэнтерологическими проявлениями, в связи с чем подобные эпизоды могут быть пролечены амбулаторно и выявлены в анамнезе задолго до лабораторно-инструментального подтверждения [3, 7, 15, 19, 45, 54, 106, 130, 133, 171, 196, 221, 235, 257, 264, 267, 322]. Следует отметить, что в редких случаях встречается латентный ХП, при котором нет ни эпизодов ОП, ни каких-либо клинических проявлений, а изменения паренхимы ПЖ и признаки экзокринной недостаточности являются случайной находкой [3, 7, 8, 9, 13, 34, 35, 36, 54, 96, 102, 103, 133, 143, 171, 229].

Согласно дефинициям INSPPIRE (International Study Group Of Pediatric Pancreatitis: In Search For a Cure – Международная исследовательская группа детского панкреатита: в поисках лечения) диагностические критерии эпизода ОП включают: 1) характерные клинические проявления (боль в животе, тошнота, рвота и т. д.); 2) повышение более чем в 3 раза амилазы и липазы плазмы; 3) инструментальные проявления ХП (признаки отёка ПЖ и парапанкреатической клетчатки, скопление жидкости в сальниковой сумке и т. д.). Эпизод ОП считается подтверждённым при наличии хотя бы двух критериев [8, 141, 143, 196, 251, 264].

Главным симптомом начала эпизода ОП, отмечаемым у 90 % взрослых и детей является боль в животе [3, 7, 15, 19, 45, 54, 106, 133, 171, 196, 221, 228, 241,

257, 261, 264, 267, 322]. Интенсивность болевого синдрома может быть различной. Обычно боль сильная, постоянная, глубокая и длительная, локализуется в эпигастральной области, или по всей верхней половине живота, иногда с иррадиацией в спину [3, 8, 9, 19, 20, 22, 26, 45, 133, 141, 144, 171, 183, 229, 242, 251, 263, 264, 322]. Боль в животе в подавляющем большинстве случаев сопровождается тошнотой и рвотой, которая принимает характер неукратимой, не приносящей облегчения больному. Рвотные массы как правило небольшого объема, с течением времени могут включать примеси желчи и кофейной гущи. Синдром Мэллори-Вэйса у детей встречается значительно реже чем у взрослых [8, 9, 133, 229, 235, 242, 251]. У детей грудного возраста первичные симптомы эпизода ОП неспецифичны и включают беспокойство, рвоту, вздутие живота, отказ от еды и др. При осмотре живота чаще отмечают его вздутие, что обусловлено различной степенью выраженности пареза кишечника. Пальпация болезненна в верхних отделах живота. При тяжелом течении отмечают положительные симптомы раздражения брюшины [8, 9, 19, 20, 22, 45, 141, 171, 229, 251, 262, 264, 322]. Другие симптомы включают желтуху, лихорадку, диарею, боль в поясничной области, раздражительность и вялость. Желтуха и ахоличный стул указывают на билиарную этиологию панкреатита, такую как АПБС или желчные конкременты [8, 25, 100, 116, 284, 314, 337]. При тяжелом остром панкреатите у детей может первоначально наблюдаться шок, за которым следуют симптомы полиорганной недостаточности, включая одышку, олигурию, кровоизлияние и изменения психического статуса [26, 45, 51, 86, 134, 135, 142, 144, 156, 172, 179, 195, 221, 228, 241].

Необходимо отметить, что в педиатрической практике клинические проявления начала эпизода ОП не всегда коррелируют с его тяжестью [45, 135, 142, 172, 179, 221, 229, 231, 240, 302], а прогностические шкалы течения ОП не распространены в педиатрической практике [179, 221, 264]. Как и у взрослых, степень тяжести эпизода ОП у детей принято определять по факту законченного случая. В настоящее время общепринятой в педиатрической практике являются критерии ESPGHAN (Европейское общество детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (European Society for Paediatric Gastroenterology

Hepatology and Nutrition)) и NASPGHAN (Североамериканское общество детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition), которые определяют три степени тяжести: лёгкая степень – отёк ПЖ без органной недостаточности, местных и системных осложнений; средняя степень – приступ ОП с развитием преходящей органной недостаточности/дисфункции длительностью не более 48 часов или развитием (пери) или панкреатических осложнений (скопление жидкости, локальный панкреонекроз), или системных осложнений (обострение какого-либо ранее диагностированного сопутствующего заболевания); тяжёлая степень – ОП с развитием органной дисфункции, сохраняющейся > 48 часов [141].

Клинические проявления в период ремиссии у детей, в отличие от взрослых не выражены [15, 19, 120, 171, 228, 261]. Чаше состояние детей в период между подтверждённых приступов не страдает, а болевые эпизоды кратковременны, в большинстве случаев спровоцированы нарушением диеты и характеризуются слабым болевым синдромом и диспепсическими явлениями [8, 45, 54, 133, 221, 241, 264, 267, 322]. Однако у некоторых детей отмечается жалобы на длительную, глубокую панкреатогенную боль с иррадиацией в спину, плохо купирующуюся спазмолитиками и НПВС [9, 54, 103, 143, 171, 196, 251, 322].

Нарушение синтеза и секреции большого количества ферментов приводит к нарушению всего процесса пищеварения проявляющееся не только болью, вздутием живота, неприятным запахом стула и стеатореей, но и субклинически, что сказывается на росте и развитии ребёнка. Нарушение поступления макро- и микронутриентов, витаминов, несбалансированная диета в отдалённые сроки приводят к задержке роста и развития, остеопорозу, задержке полового развития и др. [8, 9, 24, 33, 34, 35, 36, 58, 196, 322].

### 1.3 Информативная значимость лабораторно-инструментальных методов диагностики хронического панкреатита у детей

#### *Лабораторная диагностика*

В первую очередь общепринятым лабораторным маркером эпизода ОП является уровень сывороточной амилазы, диагностически значимым уровнем является трёхкратное его повышение [241, 264]. Однако специфичность данного метода не 100%, так как повышение уровня сывороточной амилазы может наблюдаться при заболеваниях слюнных желёз, почечной недостаточности, воспалительных заболеваниях кишечника, тупой травме живота и др. [302]. В современных публикациях, посвященных ОП нет указаний на диастазу (амилазу) мочи как на диагностический критерий. Более специфическим биохимическим маркером является сывороточная липаза. Повышенный её уровень в плазме имеет чувствительность 86,5-100% и специфичность 84,7-99,0% для диагностики ОП как у детей, так и у взрослых [235]. Сообщается, что при тяжелом панкреатите уровни липазы в сыворотке крови в 7 раз превышали норму в течение 24 ч после начала заболевания [172]. Однако уровень повышения и изменение данных показателей в динамике, как правило, не коррелируют с тяжестью заболевания у детей [156]. Исследование уровней других ферментов ПЖ, попавших в кровоток из-за воспаления ПЖ (трипсин и его ингибитора) рутинно редко применяется в педиатрической практике [36]. Необходимо отметить, что при выраженном фиброзе ПЖ, как правило при наследственном панкреатите, уровень ферментов ПЖ в плазме может быть низким [49, 59, 71, 222, 244].

Лабораторная диагностика в период ремиссии ХП направлена в большей степени на исследования функции ПЖ, однако необходимо отметить, что уровни сывороточных ферментов не некоторых больных могут быть повышены длительное время и в период ремиссии [93]. В связи с тем, что признаки эндокринной недостаточности ПЖ у детей при ХП встречаются очень редко [8, 48, 143, 251, 264, 322], на первый план выходит нарушение синтеза ферментов [33, 34, 35, 36, 55, 131, 132, 196, 322]. В настоящее время, многочисленные лабораторные тесты

внешнесекреторной функции ПЖ можно разделить на зондовые и беззондовые. Зондовые методы в связи с их сложностью и инвазивностью редко применяются в педиатрической практике. Тесты со стимуляцией секреции ПЖ, широко представленные в англоязычной литературе, не получили широкого распространения во многом из-за отсутствия государственной регистрации этого препарата в Российской Федерации [40-42].

Особая роль для оценки внешнесекреторной функции ПЖ отводится копрологическим методам, которые не потеряли своей актуальности и являются самым доступным методом, способным подтвердить недостаточность ПЖ [15, 33, 34, 41, 58, 59]. Однако следует отметить, что микроскопическое исследование кала на стеато-, амило- и креаторею не обладает должной специфичностью для ЭН ПЖ, зависит от множества факторов, и у детей зачастую может не иметь отклонений длительное время [93]. Определение содержания жира методом кислотного стеатокрита, фотометрическое определение содержания химотрипсина – методы хорошо себя зарекомендовавшие во взрослой практике, а количественное определение жира в 3-дневном кале является «золотым стандартом» диагностики и количественной стратификации стеатореи [41-43], однако применение этих методик не нашло широкого применения в педиатрической практике [34-36, 59, 93]. В настоящее время – наиболее применяемым методом является определение активности эластазы-1 в кале с помощью иммуноферментного анализа. Этот показатель считается более чувствительным и специфичным в диагностике экзокринной недостаточности ПЖ, который может быть применён на фоне заместительной ферментной терапии. Активность эластазы-1 ниже 200 мкг на 1 г кала свидетельствует о наличии легкой экзокринной недостаточности, ниже 100 мкг/г – о тяжелой ЭПН [13, 34, 35, 36, 41, 42, 43, 58, 60, 74, 108, 109].

Результаты генетического тестирования в настоящее время является важным фактором определяющим прогноз и тактику лечения больных с ХП [75, 76, 117, 159, 193, 201, 207, 240, 243, 244, 271, 273, 276, 279, 288, 288, 292, 293, 319 323]. Гены, мутации в которых связаны с наследственным ХП описаны выше.

### *Инструментальная диагностика*

Инструментальная диагностика эпизода ОП включает ультразвуковое исследование (УЗИ), спиральную компьютерную томографию (СКТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) [5, 26, 31, 98, 45, 84, 86, 107, 122, 123, 136, 138, 183]. Эндосонографию в педиатрической практике в остром периоде применяют редко [174, 239, 284].

Ультразвуковая диагностика эпизода ОП основана на морфологии ПЖ, эхоструктуры паренхимы и протоков, наличия или отсутствия парапанкреатических жидкостных скоплений или свободной жидкости в брюшной полости [84, 92, 98, 99, 110, 246, 251]. Допплеровская визуализация может оценить перипанкреатическую сосудистую сеть и оценить области регионарной гипо- или гиперемии. Дифференциация нормальной и ненормальной паренхимы ПЖ также является сложной задачей, так как зачастую при ОП ткань железы может сохранять нормальную эхогенность или становиться гипо- и / или гиперэхогенной, а незначительный отёк трудно отличить от неизменённой паренхимы. Особую ценность УЗИ имеет для определения диаметров протоков ПЖ, а также для диагностики сочетанных аномалий ЖП и ДПК, которые могут быть причиной развития панкреатита [119, 221, 307]. Однако метод имеет ограничения при оценке ПЖ из-за газа кишечника и ожирения и имеет более низкую чувствительность при визуализации по сравнению с СКТ, а также недостаточно эффективен для достоверной установки анатомии панкреатических протоков [237].

В диагностике ХП у детей также занимает ведущее значение, однако в виду того, что УЗИ-сканы ПЖ при различных заболеваниях очень вариабельны и могут изменяться на протяжении непродолжительного времени – начальные признаки ХП сложно дифференцировать [98, 35, 99, 92, 110]. Достоверными УЗ-признаками ХП являются: расширение и гиперэхогенные стенки ГПП, кальцинаты паренхимы, конкременты протоков, наличие псевдокист, неровность краёв ПЖ. Считается, что чувствительность метода у детей составляет 50-80%, специфичность 90% [98, 35, 99, 94, 92, 183, 190]. Для определения функциональной активности ПЖ разработаны методики постпрандиального УЗИ, при котором у пациентов с ХП

отмечается отсутствие усиления кровотока и значимого прироста размеров ПЖ, однако широкого распространения эта методика не получила из-за невозможности стандартизировать процедуру [92, 93].

СКТ – более информативный метод исследования ПЖ в сравнении с УЗИ [112, 232], однако лучевая нагрузка и, зачастую, необходимость использования анестезиологического обеспечения у детей раннего возраста ограничивает его применение. Для улучшения визуализации ткани поджелудочной железы используется внутривенное контрастирование. Необходимо отметить, что для постановки диагноза и лечения эпизода ОП у детей СКТ требуется не во всех случаях [143, 163]. Многие авторы сходятся во мнении, что СКТ больше необходима для диагностики осложнений (некроз, кровотечение, псевдокисты и т.д.), а не самого панкреатита, в связи с этим, проведение СКТ при установленном диагнозе следует отложить на 72-96 часов от начала заболевания, для выявления осложнений [143, 163, 263, 264]. Lautz et al. обнаружили, что СКТ-индекс тяжести (шкала Бальгазара) у детей имеет высокую чувствительность, специфичность и прогностическую ценность, для оценки тяжести эпизода ОП [232]. При эпизодах ОП лёгкой степени тяжести отмечается однородное увеличение размеров железы, воспалительные изменения перипанкреатического жира. В тяжёлых случаях, СКТ с контрастированием может выявить неоднородное накопление контраста в ткани поджелудочной железы, что характерно для формирующегося участка некроза ПЖ, также идентифицировать жидкостные скопления и псевдокисты, и изменения структуры парапанкреатической клетчатки при инфицировании [237].

СКТ является ведущим методом диагностики заболеваний ПЖ у взрослых. Предконтрастная визуализация может выявить кальцификацию паренхимы ПЖ [110, 112 237], однако не обладает стандартизированными диагностическими возможностями для определения фиброза [136, 139, 333]. Изображения, полученные во время внутривенного контрастирования, помогают выявить гипер- и гиповаскулярные поражения ПЖ, провести дифференциальную диагностику между воспалительным процессом, опухолью или сосудистыми поражениями. Динамика накопления и элиминации контрастного вещества позволяет судить о

функциональном состоянии ткани ПЖ. Кроме этого, СКТ позволяет более точно определить объем паренхимы ПЖ [8, 139, 143]. Однако при всех визуализационных преимуществах, СКТ имеет низкую чувствительность для определения анатомии при нерасширенных протоках [9, 23, 46, 52, 61, 80, 237, 251, 257, 264, 267].

В последние годы все большее распространение для диагностики ОП и ХП у детей получает МРТ. Совершенствование МР-томографов и программного обеспечения позволяет получать качественные изображения ПЖ и её протоков в нескольких плоскостях. МР-граммы обеспечивают отличную характеристику паренхимы железы. Нормальная ПЖ имеет слегка более высокий сигнал T1 и аналогичный сигнал T2 относительно печени. При воспалении участки ПЖ имеют высокий уровень T2 и низкий уровень T1 по сравнению с неизменённой паренхимой. Дифференциация ткани облегчается с использованием внутривенного контрастирования (главным образом на основе гадолиния) [28, 40, 42, 52, 61, 177, 183, 237].

МРТ-диагностика при тяжёлом течении эпизода ОП может быть использована при невозможности проведения СКТ и контрастного усиления (аллергия на йод-содержащие препараты). В начальных стадиях некроза ПЖ, МРТ позволяет визуализировать объём и распространённость поражения и по некоторым данным является даже более чувствительным для оценки объёма некротической ткани методом чем СКТ. При образовании панкреатических псевдокист на МРТ-граммах можно установить не только локализацию, размеры, толщину стенки, но и наличие секвестров [157].

При всех преимуществах МРТ, этот метод не лишен недостатков, основным из которых является большая продолжительность сканирования, занимающая около часа и требующая задержки дыхания для достижения оптимального качества изображения. По этой причине дети раннего возраста часто нуждаются в медицинской седации. Кроме этого, наличие определенных имплантатов, кардиостимуляторов и пр. имеющих в своем составе металлические составляющие является противопоказанием для проведения исследования. Металлические имплантаты и хирургический материал, даже когда они безопасны для МРТ, могут

вызывать значительные артефакты и ухудшать качество изображения. Качество изображения также может ухудшаться у пациентов с асцитом или другими большими объёмными жидкостными образованиями. Кроме этого, МРТ относительно нечувствителен для выявления кальциноза ПЖ [185].

МРТ в режиме МРХПГ обеспечивает качественную визуализацию желчных и панкреатических протоков с возможностью трехмерной реконструкции даже при отсутствии их расширения. Это исследование обычно проводится без внутривенного контрастирования, хотя может им дополняться. Отёк паренхимы ПЖ может затруднить визуализацию протоков, в связи с чем, при подозрении на аномалии протоковой системы МРТ рекомендуется выполнять после купирования острого воспаления [144]. Обычно МРТ, не используют для ранней диагностики ОП, однако при подозрении на билиарную этиологию МРТ является одним из самых информативных методов достоверной визуализации ЖП, наличия их стриктур и конкрементов, а также и протоковой системы ПЖ [157, 308]. Кроме определения анатомии желчных и панкреатических протоков МРТ в диагностике ХП позволяет дополнить представления о фиброзе и атрофии паренхимы ПЖ. Так, оценка продольного времени релаксации (T1) и картам измеряемого коэффициента диффузии позволяет выявить ранний фиброз ПЖ с высоким значением чувствительности [139].

ЭндоУЗИ хорошо себя зарекомендовало для диагностики широкого спектра панкреатобилиарных заболеваний у взрослых, однако её применение при ОП ограничено, а в виду необходимости медицинской седации не всегда целесообразно. ЭндоУЗИ показало гораздо большую эффективность в сравнении с МРТ относительно диагностики мелких (до 0,5 см) рентгеннегативных конкрементов и опухолей, в связи с чем в острый период применение эндоУЗИ целесообразно только при подозрении на обструктивный характер панкреатита [30, 85, 119, 143, 148, 239, 284]. К настоящему времени опубликованный опыт применения внутрипросветного ультразвука у детей остаётся относительно скромным. Одним из ограничений использования эндоУЗИ у детей является большой наружный диаметр эхо-гастроскопов, что может затруднить их

маневрирование через ротоглотку и в изгибах ДПК у маленьких детей. Считается, что данное исследование относительно безопасно проводить у детей с массой тела не менее 15 кг [158]. Описано, что использование эндобронхиального ультразвукового оборудования (6,3–6,9 мм наружного диаметра) позволяет с успехом проводить диагностические процедуры у детей в возрасте от 2 месяцев [287]. Опубликованные данные применения лечебно-диагностических процедур под контролем эндоУЗИ у детей выполнены с техническими и клиническими результатами, сопоставимыми со взрослыми, проходящими эти процедуры по аналогичным показаниям [148, 153, 174, 284, 316].

ЭндоУЗИ имеет ряд преимуществ в диагностике ХП у детей, вызванного аномалиями протоков ПЖ, АПБС, рентгеннегативными конкрементами небольшого размера. Кроме этого эндоУЗИ-граммы позволяют гораздо точнее визуализировать паренхиму ПЖ, установить наличие кальцинатов, их плотности и локализации [119, 145, 148, 153, 174, 213, 227, 239]. Во взрослой практике эндоУЗИ обладает высокими показателями эффективности для диагностики ХП, что нашло свое применение в классификации Rosemount, критерии которой включают: количество, плотность и локализацию кальцинатов, характеристика паренхимы (дольчатая паренхима, напоминающая пчелиные соты; не дающие тени гиперэхогенные включения), наличие кисты, расширение протока, его неровные контуры и гиперэхогенные стенки, расширенные боковые ветви ГПП [139, 334]. Указаний, на использование шкалы Rosemount мы в педиатрической практике не нашли. Более высокой чувствительностью для диагностики фиброза ПЖ обладает эластография (или эластометрия) при УЗИ или эндоУЗИ, однако в виду вариабельности возрастной анатомии ПЖ, стандартизация этого метода весьма затруднена [129, 333, 334].

Множество публикаций последних десятилетий показывают высокую эффективность для диагностики ХП у взрослых и детей эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ). Однако, необходимо отметить, что в настоящее время из-за появления и совершенствования МРТ, а также риска развития постманипуляционного острого панкреатита – ЭРХПГ рекомендуется

применять в случаях, когда предполагается лечебный эффект [146, 222, 258]. ЭРХПГ в сравнении с МРТХПГ позволяет выполнить более детальную оценку протоков ПЖ и имеет большую эффективность при их аномалиях у детей [236, 311]. К недостаткам данного метода является его инвазивность, необходимость анестезиологического обеспечения, отсутствие опыта у детских эндоскопистов и подходящего оборудования во многих клиниках. Ограничение применения ЭРПХГ вызвано не только, зачастую, малыми анатомическими размерами, не способными пропустить дуоденоскоп, но и высокой реактивности ткани ПЖ на введение проводника, струн-проводников и рентгенконтрастного вещества [202, 311]. По данным разных авторов, частота развития осложнений у детей может достигать 4-9,5 % [177, 264].

Таким образом, на основании клинико-anamнестических данных и результатах лабораторно-инструментальных исследований возможно выделить несколько категорий клинического течения ХП. Предложено множество классификаций клинического течения ХП у взрослых пациентов, среди которых M-ANNHEIM и стадийная (А, В, С) классификация М. Buchler упоминаются для описания течения ХП в том числе и у детей [254, 313]. Наряду с описанным в предыдущей главе этиологическим аспектом многофакторная классификация M-ANNHEIM предусматривает деление ХП на две фазы: бессимптомную (субклинический ХП (а - период без симптомов; b – первый эпизод ОП; с - ОП с тяжелыми осложнениями)) и четыре стадии фазы клинических проявлений (I, II, III, IV), с подстадиями, учитывающие клинические проявления и возникшие осложнения ХП: I стадия – без недостаточности ПЖ (а – рецидивы ОП, между которыми боль отсутствует; b – рецидивирующая или постоянная абдоминальная боль, включая боль между эпизодами ОП; с – Ia/b с тяжелыми осложнениями); II стадия – экзо- или эндокринная недостаточность ПЖ (а – изолированная недостаточность ПЖ без боли; b – изолированная недостаточность ПЖ с болью; с – IIa/b с тяжелыми осложнениями); III стадия – экзо- и эндокринная недостаточность ПЖ в сочетании с болью (а – недостаточность ПЖ с болью, в том числе требующая лечения анальгетиками; b – IIIa с тяжелыми осложнениями); IV

стадия — уменьшение интенсивности боли (стадия «перегорания» ПЖ) (а — экзокринная и эндокринная недостаточность ПЖ при отсутствии боли, без тяжелых осложнений; b — экзокринная и эндокринная недостаточность ПЖ при отсутствии боли, с тяжелыми осложнениями) [285]. Преимуществами данной классификации является то, что она охватывает практически все стороны течения заболевания, не требует инвазивных, в частности, морфологических методов исследования, использует доступную и понятную терминологию и основана на практических критериях [111]. Стадийная классификация предложенная М. Buchler и соавт. учитывает как клинические проявления заболевания, так и результаты визуализации методов: стадия А — начальные проявления ХП, без недостаточности ПЖ, с возможными субклиническими признаками недостаточности ПЖ; Стадия В — (промежуточная) определяется осложнениями ХП, без недостаточности ПЖ; Стадия С — является конечной стадией ХП, когда наличие фиброза приводит к клиническим проявлениям экзокринной и эндокринной недостаточности с или без характерных осложнений [162].

Ввиду того, что большинство педиатрических пациентов с ХП имеют начальные стадии перечисленных выше классификаций нет целесообразности их широкого применения в педиатрической практике. В связи с этим международным консорциумом INSPPIRE в 2012 году опубликована классификация панкреатита у детей, выделяющая три варианта клинического течения: ОП, острый рецидивирующий панкреатит (ОРП) и ХП. Критерии диагностики ОП аналогичные отечественным рекомендациям у взрослых и детей и описаны выше. ОРП подразумевается в случае нескольких отдельных эпизодов ОП с полным восстановлением функции и анатомии ПЖ между ними. При наличии осложнений и(или) панкреатической недостаточности говорят о ХП [251]. Данная классификация является самой популярной в публикациях, посвященных панкреатиту у детей [8, 45, 141, 143, 196, 229, 240, 251], однако она не лишена недостатков. Очевидно, что граница между ОРП и ХП у детей очень стертая, и в большинстве случаев данные категории являются лишь стадиями течения ХП [7, 141, 240, 251]. Кроме этого, экзокринная недостаточность у детей длительное время

может иметь субклиническое течение, а следовательно данная группа пациентов может быть отнесена ошибочно к группе ОРП. Также непонятно как трактовать незначительное расширение ГПП у части пациентов в период ремиссии на фоне абсолютно-нормальных клинико-лабораторных показателях.

Таким образом, наряду с многочисленными этиологическими факторами ХП у детей, клинико-анамнестические проявления, а также данные лабораторно-инструментальных методов исследования могут быть чрезвычайно разнообразны. В связи с чем, ни одна из существующих клинических классификаций ХП у детей не лишена недостатков и не может полностью удовлетворить клиницистов.

#### **1.4 Современные подходы к лечению хронического панкреатита у детей**

Длительное прогрессирующее течение, смена фаз обострения и ремиссии, а также возможность возникновения осложнений и экзо- и эндокринной недостаточности ПЖ, требуют длительного комплексного лечения, включающего в себя консервативную терапию, эндоскопические и хирургические вмешательства, а также реабилитацию с поддержкой нутритивного статуса.

##### *Медикаментозное лечение*

Комплексное лечение эпизода обострения ХП зависит от тяжести течения и возникших осложнений и в некоторых случаях дополняется хирургическими методами. Основной патогенез ОП у детей не сильно отличается от взрослых, в связи с чем и подходы к терапии сходные [8, 26, 45, 71, 73, 81, 86, 87, 121, 135, 141, 149, 156, 195, 228, 247]. Базовая терапия ОП включает инфузионную терапию, обезболивание и нутритивную поддержку. В тяжелых случаях применяют методы экстракорпоральной детоксикации такие как [71, 86, 199, 256, 265].

Считается, что прогрессирование до тяжелых форм является вторичным по отношению к нарушениям микроциркуляции вследствие гиповолемии, повышения проницаемости капилляров и образования микротромбов в связи с чем инфузионная терапия является основой патогенетического лечения ОП. В многочисленных исследованиях показано, что адекватная инфузионная терапия,

начатая в ранние сроки, существенно снижает количество осложнений и смертность. В настоящее время опубликовано множество публикаций посвященных качественному и количественному составу инфузионной терапии, а так же способам и скорости введения растворов [141, 144, 156, 179, 199, 221, 228, 238, 247, 262, 265, 302, 307]. Наиболее применимы для начальной терапии эпизода ОП у взрослых и детей – кристаллоиды [21, 45, 86, 144, 156, 179, 199, 221, 228, 238, 307]. Основным кристаллоидным раствором для начальной интенсивной терапии является 0,9% раствор хлорида натрия. Некоторые исследования рекомендуют применение лактата Рингера, однако имеются данные об отсутствии существенной разницы между результатами применения данных кристаллоидов [238]. Коллоидные растворы, которые способствуют вытягиванию жидкости в кровоток из интерстиция у детей применяют лишь по строгим показаниям: снижение гематокрита менее 25% или гипоальбуминемия ниже 20 г/л [195]. Некоторые исследователи рекомендуют соотношение кристаллоида к коллоиду 3 к 1 [247]. Дискутабельным еще остается вопрос о скорости и объеме инфузии, так известно, что инфузия объемом более 1,5-2 л в комбинации с ранним началом энтерального питания (<48 часов) снижает вероятность развития тяжёлых форм ОП [265].

Обезболивание при ОП является очень важной задачей любой стадии болезни. Выраженный болевой синдром ведёт к развитию шока, гиповолемии, централизации кровообращения, тем самым усугубляя нарушения микроциркуляции в ПЖ, тем самым замыкая паталогический порочный круг [144]. В подавляющем большинстве случаев в педиатрической практике применяют НПВС, а показанием к назначению опиоидов является некупируемый болевой синдром. Продлённая эпидуральная анестезия широко используется как для анальгезии в случаях тяжелого ОП, так и в периоперационном периоде. Доказано, что симпатические блоки, индуцируемые введением анестетика в эпидуральное пространство, вызывают периферическую и межпозвоночную вазодилатацию, улучшают перфузию в слизистой оболочке кишечника, задерживают развитие кишечного ацидоза при гипоксии у пациентов с перитонитом [278]. Исследования на животных показали, что эпидуральная анестезия уменьшает тяжесть

метаболического ацидоза, частично восстанавливает сниженный кровоток в ПЖ и тонкой кишке [144, 278]. Несмотря на то, что в педиатрической практике нет рекомендаций относительно эпидуральной анестезии при ОП, клиниками накоплен большой опыт её применения в лечении перитонита, и тяжелого ОП [144, 179, 231, 262, 265, 302].

В настоящее время многочисленными исследованиями доказана положительный эффект раннего начала кормления при ОП у взрослых и детей. Считается, что энтеральная нагрузка предотвращает бактериальную транслокацию и развития инфекционных осложнений и сепсиса, уменьшает частоту парез желудка и кишечника. Кормление пациента может быть осуществлено через рот, желудочный или кишечный зонд. Немногочисленные исследования посвященные энтеральному питанию при тяжелом ОП у детей демонстрируют возможность его применения без увеличения степени тяжести или болевого синдрома и приводит к уменьшению продолжительности лечения в сравнении с группой длительного голода [142]. При недостаточности энтерального питания или его невозможности в связи с выраженным парезом применяют парентеральное питание [ 44, 144, 179, 231, 262, 265, 302].

Консервативное лечение детей в период ремиссии ХП, послеоперационного лечения и реабилитации – сложная задача, которая включает в себя в первую очередь нормализацию нутритивного статуса (назначение диеты, заместительной ферментной терапии, витаминотерапии), обезболивание и комплекс реабилитационных мер направленных на коррекцию образа жизни и психического состояния ребёнка [8, 87, 143, 171, 183, 196, 267]. По данным ряда авторов наряду с вышеуказанной терапией положительное влияние оказывают прокинетики такие как тримебутин [68].

#### *Эндоскопическое лечение*

В настоящее время ЭРХПГ играет минимальную роль для диагностики ХП у взрослых и детей, однако она важное значение в его лечении. Основным показанием для проведения ЭРХПГ в остром периоде у взрослых является

билиарный панкреатит [22, 27, 32, 51, 63, 86, 145, 156, 195, 247, 307], что относительно редко встречается в детском возрасте [25, 146]. Считается, что в остальных случаях, эндоскопические вмешательства на протоках ПЖ предпочтительнее выполнять в период ремиссии [222, 258].

Показания к ЭРХПГ при ХП у взрослых хорошо отработаны и представлены в форме различных рекомендаций [1, 10, 11, 12, 30, 47, 51, 63, 90, 117, 145, 183, 246]. Целью эндоскопического лечения ХП у детей является устранение препятствий оттоку панкреатического сока вызванного аномалиями, стриктурами или конкрементами протоков [117, 118, 146, 148, 170, 188, 213, 227, 239, 258, 312, 338]. Противопоказаниями для выбора эндоскопического лечения считаются конкременты в области головки ПЖ более 5 мм (условное противопоказание), множественные конкременты на всем протяжении ГПП, а также выраженные фиброзные изменения паренхимы ПЖ [10, 11, 30, 117, 118, 146, 227]. Эндоскопические методы лечения панкреатита у детей включают ЭПСТ (эндоскопическая папиллосфинктеротомия), бужирование или дилатация стриктур ГПП, удаление конкрементов и стентирование [236]. По сравнению с данными взрослых хирургов, эффективность эндоскопического лечения у детей с ХП демонстрируют немногочисленные исследования, включающие относительно небольшое количество наблюдений [146, 148, 213, 170, 210, 227, 260].

Ряд исследований показали хороший терапевтический эффект ЭПСТ и стентирования ГПП у детей с ХП, вызванным стенозом или аномалиями протоков и наследственным панкреатитом на ранних стадиях. Авторы обнаружили, что эта эндоскопическая процедура привела к значительному снижению частоты эпизодов обострения панкреатита. Отмечается, что каждому больным потребовалось в среднем 3 замены стентов с интервалом 3-4,5 месяца [146, 227, 258]. Однако, в большинстве публикаций, длительность катамнестического наблюдения за пациентами не превышает 3 лет, а сообщений о повторных эндоскопических процедурах, или необходимости более радикального хирургического лечения крайне мало [222]. Возможно предположить, что в некоторых случаях эндоскопического лечения стеноза ГПП с ростом ребёнка и увеличением

функциональной активности ПЖ понадобится повторная дилатация стриктуры с установлением стентов большего диаметра. Сообщается о недостаточной эффективности эндоскопического лечения (ЭПСТ малого дуоденального сосочка (МДС)) разделённой ПЖ у взрослых [200], однако имеются описания нескольких наблюдений успешного эндоскопического вмешательства у детей [170, 146, 188].

Эндоскопическое лечение продемонстрировало эффективность при калькулезном ХП у детей аналогичную со взрослой популяцией. Эффективность и литоэкстракции варьирует в пределах 60-80 % в отношении уменьшения болевого синдрома и сокращения эпизодов обострений [146, 170, 227]. Считается, что при размерах конкрементов более 5 мм, а также их кальцинировании возможно применять экстракорпоральную ударно-волновую литотрипсию, эффективность которой у детей и взрослых сопоставима [146, 259, 318]. В случаях сложных камней ПЖ перспективным кажется применение панкреатикоскопии с контактной лазерной литотрипсией, которая демонстрирует высокую эффективность у взрослых [269]. Однако в представленных публикациях нет детализации количества и распространённости конкрементов по протоку, указаний на этиологию панкреатита в каждом конкретном случае, а также длительного катамнеза. Имеются сообщения о необходимости проведения повторных литоэкстракций у детей с ХП в катамнезе 3-5 лет [239, 259]. Таким образом, к настоящему времени не существует единого подхода к определению показаний и противопоказаний к эндоскопическому лечению калькулезного ХП у детей. Для избежания неудовлетворительных результатов и повторных эндоскопических вмешательств необходим более детальный подход к определению конкрементов, учитывая размеры, локализацию и этиологию ХП, а также длительный катамнез [239, 259, 318].

Кроме явных диагностических признаков панкреатической гипертензии, дискутабельными показаниями для ЭПСТ у детей являются клинические проявления рецидивирующих эпизодов ОП, без значительного расширения протоков. Немногочисленные исследования, включающие не более нескольких

десятков наблюдений, демонстрируют эффективность ЭПСТ в 56-63% у таких детей, относительно болевого синдрома и количества приступов [146, 312].

В настоящее время существует множество публикаций посвященных применению эндоскопическому лечению симптоматического АПБС у взрослых и детей. Кроме этого, на основании данных ЭРХПГ, Японская исследовательская группа по панкреатобилиарным мальформациям (JSGPM) разработала классификацию АПБС на следующие группы: А тип – стенотический (стенотический сегмент дистального общего желчного протока присоединяется к ГПП с расширением общего желчного протока); В тип – нестенотический (дистальный общий желчный проток (ОЖП)) без стенозированного сегмента плавно переходит в общий канал); С тип – расширенного канала (общий канал расширен, узкий сегмент дистального общего желчного протока присоединяется к общему каналу, наблюдается резкое расширение общего желчного протока); D – тип сложный тип (АПБС связанное с другими пороками такими как кольцевидная ПЖ, разделённая ПЖ и т.д.) [314]. Показаниями к ЭРХПГ в основном являются билиарный панкреатит, механическая желтуха, холангит и дилатация общего желчного протока, конкременты ЖП или ГПП. Немногочисленные публикации посвященные применению ЭРХПГ при симптоматических АПБС у детей показывают, что ЭРХПГ является только первым шагом в лечении большинства этих пациентов и в большинстве наблюдений требуется радикальное разобщающее оперативное вмешательство, что связано с необратимыми воспалительными изменениями в стенке ЖВП, риском развития холангиокарциномы или рака желчного пузыря и рецидивам панкреатита [178, 260, 337, 338].

Несмотря на относительно небольшой опыт применения ЭРХПГ у детей с ХП, возможно отметить незначительное количество осложнений – около 3%, среди которых ЭРХПГ-ассоциированный панкреатит, бессимптомная гиперферментемия, ятрогенная травма протоков и стенки ДПК, а также миграция или окклюзия стентов. Летальных исходов, связанных с эндоскопическим лечением не отмечено ни в одной публикации [170, 227, 260].

Таким образом, авторы сходятся на очевидных преимуществах эндоскопии как хирургического метода первой линии в лечении ХП у детей, его эффективности и безопасности, основным преимуществом которого перед оперативным лечением является возможность повторных вмешательств. Относительно короткий срок госпитализации и быстрое восстановление позволяет не приводить к длительным перерывам в посещении школы и привычных занятий в том числе и спорта [227]. В виду того, что количество публикаций относительно мало, а время катамнестического наблюдения за больными в большинстве из них не превышает 3 лет – в настоящее время трудно определить какой части пациентов в будущем будет показано более радикальное оперативное лечение. Исследований на большом клиническом материале, которые могли бы сравнить первичное эндоскопическое лечение с первичной операцией при ХП у детей нет [227]. Необходимо отметить, что ввиду малых анатомических размеров ребёнка, сложной вариантной анатомии, многообразием аномалий, данная процедура требует наличие высококвалифицированных эндоскопистов, имеющих большой опыт выполнения подобных вмешательств. Согласно публикациям, это реализуется либо концентрацией данной редкой категории больных в крупных специализированных педиатрических центрах, либо привлечением эндоскопистов, имеющих опыт подобных вмешательств у взрослых [117, 119, 146, 312].

Эндоскопические методы применяют для лечения ПФКО. Непосредственная близость БДС и связанный с этим риск хирургических осложнений, а также большая редкость малигнизации образований позволили применять эндоскопическую марсупализацию с использованием игольчатого папиллотомы или полипэктомической петли для лечения данной патологии. В случаях затрудненной дифференциальной диагностики с холедохоцеле, а также, когда анатомическая связь с панкреатобилиарным трактом не ясна, данный метод кажется более предпочтительным, так как не может привести к тяжёлым послеоперационным осложнениям [164, 169, 184, 214].

### *Хирургическое лечение*

Несмотря на то, что эндоскопические методы лечения ХП у детей продемонстрировали свою эффективность и безопасность, в некоторых случаях они не могут обеспечить адекватное дренирование протоковой системы ПЖ, а также не позволяют избежать эпизодов ОП и адекватно купировать болевой синдром в период ремиссии, что является аргументом в пользу хирургических операций [143, 213, 222, 227, 230, 254, 272, 277].

Традиционные хирургические варианты лечения можно разделить на дренирующие и резекционно-дренирующие вмешательства. Исторически, наиболее часто выполняемой дренирующей операцией была продольная панкреатикоюностомия «модифицированная процедура Пьюстов (Puestow)» Партингтон-Рошель (Partington-Rochelle). Показанием к этой операции служит равномерное на всем протяжении не менее 7 мм расширение ГПП без выраженных воспалительных изменений головки ПЖ, что нередко встречается в детском возрасте [64, 65, 115, 230]. Однако операция продольной панкреатикоюностомии технически выполнима и на протоках меньшего диаметра (5-6 мм), сохраняется повышенная вероятность того, что анастомоз между тощей кишкой и протоком ПЖ со временем потеряет свою проходимость [163]. Однако в связи с тем, что у взрослых пациентов имеет место преобладание воспалительного процесса именно в головке ПЖ, что способствует её увеличению, сдавлению протоков, а также периневральной инфильтрации, продольная панкреатикоюностомия может иметь временный эффект [166]. Так, по некоторым данным, у около половины пациентов рецидив симптомов возникает через 5 лет после операции [186].

В связи с этим, более поздней модификацией продольной панкреатикоюностомии стала операция Фрея (Frey), которая заключается в удалении передней части головки ПЖ и формировании продольного панкреатикоюноанастомоза. Показаниями к её выполнению служат дилатация ГПП в сочетании с увеличением и воспалительной инфильтрацией головки ПЖ. Считается, что данная методика значительно лучше обеспечивает декомпрессию протоков как головки ПЖ, так и крючковидного отростка и имеет лучшие

отдаленные результаты [95, 140, 154, 191], в связи с чем, большинство публикаций указывают на её применение у взрослых даже при отсутствии выраженных воспалительных изменений головки ПЖ [154, 272]. Кроме этого, в 2003 году самим автором операция была модернизирована в сторону большего объема резекции головки ПЖ (до субтотального, как при операции Бегера) [197]. В некоторых источниках операция Фрея варианта 2003 года именуется как Гамбургская модификация [29]. Однако указаний применения данной модификации у детей в литературе мы не встретили.

У взрослых пациентов воспалительная инфильтрация головки ПЖ может быть настолько выраженная, что приводит наряду с панкреатической гипертензией к нарушению оттока желчи (головчатый индуративный панкреатит), сдавлению ветвей воротной вены и селективной портальной гипертензии, что редко встречается у больных до 18 лет [95, 97, 140, 254]. В данных случаях показаны операции резекции головки ПЖ, как дуоденумсохраняющие (операции Фрея, Бегера и Берна), так и не дуоденумсохраняющие (панкреато-дуоденальная резекция (ПДР)) [124, 300].

В настоящее время существует множество вариантов дуоденумсохраняющих резекций головки ПЖ, которые отличаются как радикальностью удаления головки, так и способами анастомозирования ПЖ и отключённой по Ру петли тонкой кишки [126]. Дуоденумсохраняющие резекции менее радикальны, так как сохраняют непрерывность ЖКТ и желчного протока, однако они эффективны при головчатом панкреатите относительно уменьшения хронической боли и эпизодов ОП [95, 254]. Наиболее часто при ХП у взрослых применяются операции Бегера и её Бернский вариант. При операции Бегера (Beger procedure) ПЖ пересекают по перешейку над воротной веной, после чего большая часть головки ПЖ с крючковидным отростком иссекается, с оставлением паренхимы в области общего желчного протока или проводится её иссечение. По необходимости, вмешательство может быть дополнено декомпрессией билиарного тракта путем формирования соустья с терминальным отделом общего желчного протока (до 50% всех случаев) и продольной панкреатикоюноностомией (10–15%) при наличии стриктур в

дистальной части ГПП. Данная операция хорошо себя зарекомендовала в практике взрослых хирургов и её эффективность подтверждена рандомизированными контролируемые исследованиями и метаанализами [6, 29, 53, 62, 66, 73, 160, 300].

В связи с тем, что туннелизация ПЖ в условиях её воспаления сопряжена с высоким риском кровотечения, особенно при портальной гипертензии, в 2001 году В. Gloor и G. Farkas практически одновременно описали схожие модификации которые в настоящее время известны как Бернский вариант операции Бегера, суть которой сводится к удалению того же объёма паренхимы головки ПЖ, что и при операции Бегера, но без пересечения перешейка ПЖ, тем самым избегая прямого контакта со стенкой воротной вены. Для реконструкции при этой методике формируют только один анастомоз тонкой кишки по Ру с краем поджелудочной железы в месте экскавации головки [28, 254].

Вышеперечисленные варианты дуоденумсохраняющих резекций головки ПЖ хорошо себя зарекомендовали во взрослой практике и во многочисленных исследованиях показали лучшие результаты в сравнении с ПДР, относительно меньшего числа осложнений, облегчения боли и лучшего сохранения функций ПЖ [281], а также более коротким послеоперационным пребыванием в больнице, большим набором веса и лучшим качеством жизни [182]. Однако при длительном наблюдении результаты ПДР и дуоденумсохраняющих операций сопоставимы [38, 125, 254]. Также, было опубликовано несколько исследований у взрослых пациентов с ХП, в попытке сравнить результаты операций Фрея, Бегера и Бернского варианта, которые показали их сопоставимые долгосрочные результаты относительно боли, качества жизни и функции ПЖ [154, 225, 254, 298, 300]. Эти исследования предполагают, что выбор метода операции может быть оставлен на усмотрение конкретного хирурга и клиники.

Сообщения о дуоденумсохраняющих резекциях головки ПЖ у детей с ХП немногочисленны. Это связано в основном с тем, что у большинства детей с ХП нет выраженной воспалительной трансформации головки ПЖ, которую необходимо было бы удалить во время операции. К настоящему времени, сообщения у детей ограничиваются 9-ю и 24-я наблюдениями в которых выполнена операция Фрея

(без указания модификации), которая в 78% случаев принесла симптоматическое облегчение и улучшение качества жизни в среднем в течение 4,6 лет [274] и сохранению экзо- и эндокринной функции ПЖ в большинстве наблюдений в течение 29 месяцев после процедуры [272].

Несмотря на внедрение вышеперечисленных дуоденумсохраняющих операций резекции головки ПЖ, в некоторых центрах продолжают применять ПДР (предпочтительно с сохранением привратника) у взрослых пациентов с ХП. Несмотря на необходимость анастомозирования желчных протоков, желудка и ПЖ и риски тяжёлых послеоперационных осложнений – при проведении опытными хирургами эта операция оказалась безопасной и эффективной с хорошими краткосрочными и долгосрочными результатами [215, 300]. Однако, после внедрения дуоденумсохраняющих операций, ПДР считается своего рода «избыточным» резекционным вмешательством, и показания к ее выполнению сузились до подозрения на злокачественный процесс и наличия дуоденальной дистрофии [27, 29, 328]. ПДР редко рассматривается как операция выбора при ХП у детей и данные о её результатах скудные, во многом из-за нечастых показаний к проведению этой операции в детском возрасте [254].

Еще одним показанием к дренирующим или резекционно-дренирующим операциям на ПЖ у детей может стать так называемый сегментарный панкреатит, когда имеет место расширение протока ПЖ на уровне тела или хвоста, главным образом после травмы ПЖ или некротизирующего ОП. В большинстве наблюдений – расширение протока на этом уровне не сопровождается жалобами и симптомами панкреатита, однако при наличии клинических проявлений в качестве хирургического лечения можно рассмотреть центральную резекцию ПЖ с дистальным панкреатоеюноанастомозом или дистальную панкреатэктомию [254, 300].

### *ТРИАТ*

На современном этапе развития хирургической помощи больным с ХП необходимо упомянуть тотальную панкреатэктомию с аутотрансплантацией

островков (TPIAT - Total pancreatectomy with islet autotransplantation). TPIAT – сложная абдоминальная операция, включающая панкреатэктомию с или без спленэктомии, холецистэктомию, гепатикоеюностомию/холедохоеюностомию по Ру и гастро/дуоденоеюностомию по Ру. ПЖ после удаления помещается в изолятор островков для ферментативного и механического отделения островков. Процесс изоляции островков включает ферментативное и механическое переваривание ткани коллагеназой и нейтральными протеазами для отделения островков от ацинарной ткани с использованием центрифугирования в градиенте плотности. Заключительная фаза операции включает в себя инфузию островков больному, причем наиболее распространенным методом является их инфузия в воротную вену [254]. Изучаются дополнительные места для имплантации, обеспечивающие хорошую васкуляризацию, в основном брюшина и сальник, капсула почки, костный мозг [297]. На животных моделях изучаются: стенка кишки, яичко, тимус, передняя камера глаза, желудочки мозга. [165]. Технология TPIAT очень сложна и может быть выполнена в единичных медицинских центрах. Ключевым моментом является правильный подбор пациентов для этой процедуры, критерии которого могут несколько отличаться в разных центрах. Показаниями к операции считаются: длительное изнурительное течение ХП с выраженным болевым синдромом, опиоидная зависимость, ухудшение качества жизни, отсутствие обратимой причины панкреатита (наследственный ХП), отсутствие эффекта от медикаментозной терапии и эндоскопического лечения, адекватная функция островков ПЖ, отсутствие физиологических и психосоциальных противопоказаний [254]. Однако, из-за возможности развития тяжёлых осложнений (несостоятельность или стеноз билиодигестивного соустья, постимплантационный тромбоз ветвей воротной вены и др.), а также неочевидных послеоперационных результатов (независимость от инсулина может быть достигнута не у более чем у половины пациентов [161], тотальная зависимость от заместительной ферментной терапии и жирорастворимых витаминов) делает этот метод лечения очень дискуссионным. В настоящее время, единичные опубликованные исследования включают серии наблюдений не превышающие 100 больных с катамнезом не более

10 лет, в которых главными критериями положительного результата описаны боль и независимость от инсулина. Утверждается, что у 90% больных купирован болевой синдром, а эндокринная недостаточность наблюдалась у 41-64% больных. Очевидно, что отдалённые результаты ТРИАТ у детей (3-8 лет) лучше, чем у взрослых [161, 254]. Несомненно, что показания, и целесообразность выполнения ТРИАТ у детей требует дальнейшего изучения, с анализом отдалённых результатов реабилитации и качества жизни.

Лапароскопический доступ при операциях на ПЖ и ЖП начали активно применять с 2000-х годов. Усовершенствование оборудования и мануальных навыков хирургов позволили выполнять самые сложные реконструктивные операции в тотально-лапароскопическом формате [115, 268, 315], появилось множество модификаций операций с использованием роботической ассистенции [217]. К настоящему времени опубликовано множество работ, посвященных лапароскопии в панкреатобилиарной хирургии детского возраста, демонстрирующие её преимущества перед традиционными операциями, особенно при выполнении дистальной панкреатэктомии при врождённом гиперинсулинизме и новообразованиях ПЖ [189].

Лапароскопическая продольная панкреатикоэюностомия технически выполнима у детей: применение лапароскопического УЗИ датчика значительно облегчает обнаружение ГПП, а современные энергетические диссекторы позволяют практически бескровно рассекать фиброзированную паренхиму ПЖ [115]. Однако в доступной литературе мы встретили лишь несколько публикаций, посвященных выполнению этой операции у детей [152, 180, 339].

Упомянутый о выполнении у детей с ХП лапароскопических дуоденум-сохраняющих резекций головки ПЖ в какой-либо модификации, а также лапароскопических ПДР мы не встретили.

*Операции при панкреатите на фоне аномального панкреатикобилиарного соустья*

Хирургическое лечение детей с панкреатитом на фоне АПБС основано на принципе разобщения: удалении изменённых внепечёночных ЖП и формирование билиодигестивного соустья. В настоящее время применяются два основных метода билиодигестивной реконструкции – ГЕА (гепатикоеюноанастомоз) и ГДА (гепатикодуоденоанастомоз). Реконструкция методом ГДА долгие годы является темой для дискуссий из-за считающейся высокой вероятности осложнений, связанных с дуоденогастральным рефлюксом желчи и развитием холангита. Однако некоторые исследования демонстрируют лучшие краткосрочные результаты ГДА в сравнении с ГЕА относительно времени операции, началу энтерального кормления, продолжительности госпитализации и сопоставимые отдалённые результаты (количество повторных операций, стриктур анастомозов, холангитов) [335].

Рецидив ХП при этих методах лечения может быть связан как с вторичными изменениями ГПП (стеноз), так и с недостаточным выделением дистального отдела общего желчного протока, что может привести к образованию конкремента в слепом мешке. Оба этих осложнения купируются проведением ЭПСТ с литоэкстракцией [213, 239].

Операции при АПБС могут быть выполнены лапароскопическим доступом. Впервые о проведении лапароскопической резекции КРЖП с формированием ГЕА на отключённой петеле по Ру у 6-летней пациентки сообщил G.A. Farello с соавт. в 1995 году [192]. С этого времени лапароскопическая гепатикоеюностомия была признана методом выбора реконструкции желчных протоков большинством хирургов. В 2003 году Н. L. Tan и соавт. сообщили о выполнении лапароскопической гепатикодуоденостомии у годовалой девочки [305].

Сравнимые результаты открытых и лапароскопических операций демонстрируют множество исследований, при этом указывают на ряд преимуществ лапароскопического доступа таких как уменьшение интраоперационной кровопотери и послеоперационной боли, ускорения восстановления пассажа по кишечнику, лучших косметических результатов и меньшей вероятности

спайкообразования [209, 218]. В то же время, некоторые публикации отмечают большее время лапароскопических операций [299], однако накопление опыта и совершенствование методик позволяют преодолевать эти недостатки, чем объясняется большое количество публикаций, посвященных лапароскопическим операциям у детей с КРЖП [209, 218]. Среди аргументов противников лапароскопических операций: недостаточная видимость зоны вмешательства, невозможность мануального контроля, техническая сложность манипуляций [100, 299]. В связи с этим, предложен вариант операции с использованием минидоступа, который по мнению авторов к сокращению времени операции и профилактике повреждения сосудов, протоков и паренхимы ПЖ [100, 101].

R. Woo с соавт. в 2006 году впервые сообщили о роботизированной резекции КРЖП у 5-ти летнего ребёнка [329], после чего появляется все больше публикаций об использовании роботизированных хирургических систем для оперативного лечения КРЖП. Авторы отмечают значительные преимущества роботических операций в сравнении с лапароскопией в виде нескольких степеней свободы инструментов с функцией фильтрации дрожания, что выражается на скорости операции и прецензионности хирургической техники. К недостаткам также можно отнести отсутствие мануального контроля за натяжением тканей и нитей, а также время на подключение роботической системы. Несмотря на это, исследования указывают на хорошие отдалённые результаты сопоставимые с традиционными открытыми вмешательствами [168, 216, 330].

#### *Лечение панкреатита на фоне кистозных парафатериальных образований*

Хирургическое лечение детей с ХП на фоне ПФКО образований заключается в максимальном иссечении их стенок после рассечения передней стенки ДПК с сохранением целостности БДС [114]. Учитывая доброкачественный характер порока, большой объём вмешательства нецелесообразен, однако при иссечении задней стенки парафатериальных кистозных удвоений может возникнуть обширный дефект стенки ДПК и повреждение головки ПЖ, что может послужить показанием к ПДР [169].

Лапароскопическое трансдуоденальное иссечение ПФКО как правило не представляет особых технических сложностей, однако мы встретили лишь небольшое количество публикации, посвященных этому доступу [114, 214]. Некоторые авторы связывают ограничение применения лапароскопии с затруднительной визуализацией БДС и риском его повреждения при лапароскопическом доступе [214]

Таким образом очевидно, что выбор метода хирургического лечения для конкретного пациента является залогом успешного результата. Однако, в настоящее время исследований на большом клиническом материале, с длительным катамнестическим наблюдением и сравнением различных методов лечения при определённых этиологических формах ХП у детей не существует. Показания к тому или иному методу лечения однозначно не определены и во многом зависят от опыта и технических возможностей конкретной клиники. Не установлены долгосрочные результаты эндоскопических и хирургических дренирующих вмешательств относительно прогрессирования поражения паренхимы ПЖ и развития экзо- и эндокринной недостаточности ПЖ, особенно при наследственном панкреатите. И напротив – резекционные операции на ПЖ могут быть излишне радикальными. Очевидно, что нужно опираться на опыт взрослых хирургов, но всецелое экстраполирование данных с взрослых на детей недопустимо. Все это диктует необходимость дальнейшего накопления и анализа клинических данных, для определения более детальных показаний к тому или иному методу лечения.

## ГЛАВА 2. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Общая характеристика больных и этапов исследования

Работа выполнена в ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования на кафедре детской хирургии имени академика С.Я. Долецкого. Клинические базы кафедры: ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации (главный врач – профессор Витько Н.К.), детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой ДЗМ (главный врач – профессор Османов И.М.), Детская клиническая больница Святого Владимира ДЗМ (главный врач – Заворохин С.И.).

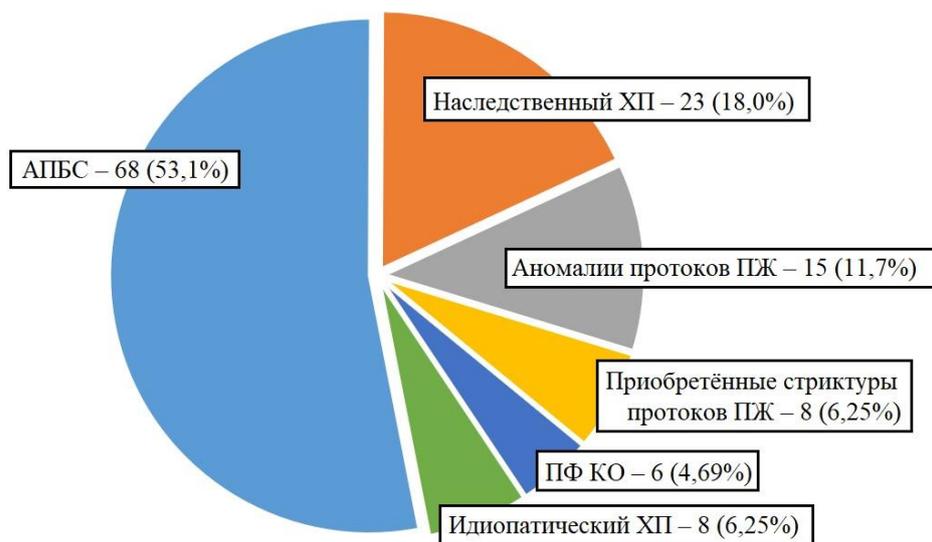
Предметом исследования явилось изучение анамнестических и клинических проявлений ХП у детей, определение этиологической структуры, разработка оптимального алгоритма диагностики, определение показаний и противопоказаний к тому или иному методу хирургического лечения.

Объектом исследования стали 128 пациентов в возрасте 1 года до 17 лет с клиническими проявлениями ХП и имеющие по данным инструментальных методов диагностики постоянное или периодическое расширение ГПП, проходящие обследование и лечение на клинических базах кафедры детской хирургии в период с 2017 по 2023 год включительно и которым выполнены миниинвазивные внутрипросветные эндоскопические, лапароскопические и роботические операции. Клинические параметры внесены в анализ в конце 2024 года.

В исследуемые группы не включали больных с токсической, лекарственной, инфекционной этиологией панкреатита, аутоиммунным панкреатитом, а также – панкреатитом в составе генетических синдромов и панкреатита на фоне системных заболеваний. Кроме этого, в исследования не включены больные, которым

проведены традиционные открытые операции. Противопоказаниями к лапароскопическим операциям на ПЖ, ДПК и желчный протоках считали выраженный спаечный процесс верхнего этажа брюшной полости, а также внепеченочную портальную гипертензию.

На начальном этапе исследования больные были традиционно разделены на группы в соответствии с выявленной этиологией (**рисунок 1**), проведён анализ анамнестических, клинических и лабораторно-инструментальных проявлений ХП. Однако, при дальнейшем анализе выявлено, что далеко не всегда лишь этиологический фактор (а у некоторых пациентов он не установлен) определяет клинические проявления, прогрессирование заболевания и тем более – метод хирургического лечения. Применение комплекса современных инструментальных обследований (УЗИ, МРТ, СКТ) и эндоУЗИ позволили выделить несколько анатомических вариантов ХП, отражающих как основную группу этиологических факторов, так и степень развившихся изменений паренхимы и протоков ПЖ на момент обследования. При дальнейшем анализе показано, что именно анатомический вариант ХП определяет ведущие симптомокомплексы и его определение лежит в основе выбора метода хирургического лечения.



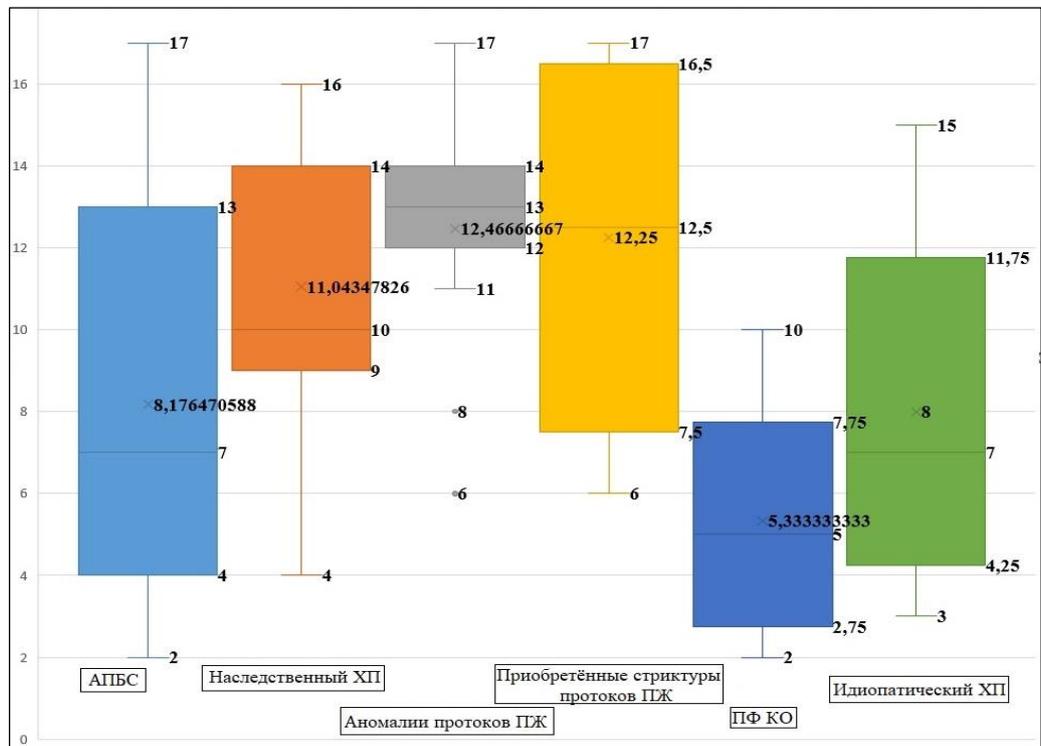
**Рисунок 1. Распределение больных по этиологическим группам в исследовании**

Медиана возраста на момент лечения составила 8 лет [ $5_{Q1}$ ;  $12_{Q3}$ ]. Возраст (лет) больных на момент начала лечения в различных этиологических группах представлен в таблице 1.

**Таблица 1 – Возраст (лет) на момент начала лечения в этиологических группах**

Этиология	n	Me	q1	q3	Min	Max	Kruskal-Wallis P-Value
Аномалии протоков ПЖ	15	13	12	14	6	17	0,0004
Приобретённые стриктуры протоков ПЖ	8	12,5	7,5	16,5	6	17	
ПФКО	6	5	2,75	7,75	2	10	
Наследственный ХП	23	10	9	14	4	16	
Идиопатический ХП	8	7	4,25	11,75	3	15	
АПБС	68	7	4	13	2	17	

Возраст на момент начала лечения статистически значимо отличается в этиологических группах. Так, в группах АПБС и аномалий протоков ПЖ начало лечения приходилось на более старший возраст в сравнении с остальными группами, что более наглядно демонстрирует диаграмма размаха (рисунок 2).



**Рисунок 2 – Диаграмма размаха: возраст (лет) на момент начала лечения в этиологических группах**

Таким образом, большинство пациентов в группе АПБС получали лечение в возрасте от 4 до 12 лет, в группе с наследственным ХП – в возрасте от 5 до 11 лет. В группах с аномалиями и приобретёнными стриктурами протоков ПЖ возраст на момент начала лечения был несколько больше: с медианой в 13 и 12,5 лет соответственно. Больные в группе ПФКО получили лечение в более раннем возрасте с медианой 5 лет. Различия возраста на момент лечения в представленных этиологических группах были статистически достоверны ( $p = 0,0004$ ).

Распределение больных по полу следующее: мальчиков – 48 (37,5%), девочек – 80 (62,5%). Распределение по полу в этиологических группах представлено в **таблице 2**.

**Таблица 2 – Распределение больных по полу в этиологических группах**

Этиология ХП	n	Мальчики (%)	Девочки (%)
Аномалии протоков ПЖ	15	7 (46,7%)	8 (53,3%)
Приобретённые стриктуры протоков ПЖ	8	3 (37,5%)	5 (62,5%)
ПФКО	6	2 (2,33%)	4 (66,7%)
Наследственный ХП	23	9 (39,1%)	14 (60,9%)
Идиопатический ХП	8	5 (62,5%)	3 (37,5%)
АПБС	68	22 (32,4%)	46 (67,6%)
Всего:	128	48 (37,5%)	80 (62,5%)

$p - 0,0104$

В группе больных с АПБС значимо преобладали девочки ( $p = 0,0104$ ). Тогда как в остальных этиологических группах разница полов была не существенная и не была статистически значимая. Идиопатический ХП у мальчиков имел место в два раза чаще чем у девочек.

## 2.2 Методы обследования больных

В исследовании применяли следующие методы обследования: клинические, лабораторные, инструментальные, морфологические, статистические. Для более полного представления о клиническом течении ХП и эффективности лечения анализировали клинические проявления и данные лабораторно-инструментальных обследований как в момент обострений панкреатита, так и в период ремиссии. Для

этого систематизировали данные медицинской документации предыдущих госпитализаций.

Анализировали анамнестические данные: динамику роста ребёнка, наличие сопутствующих заболеваний органов брюшной полости и хронических фоновых заболеваний (болезни сердечно-сосудистой системы, системы крови, неврологические, эндокринологические нарушения и т. д.). Отмечали возраст первого эпизода ОП, возраст возникновения экзокринной недостаточности ПЖ и других осложнений ХП таких как: экзокринная недостаточность ПЖ, дилатация и конкременты протоков ПЖ, панкреатические псевдокисты, кальцинаты паренхимы, возраст постановки диагноза и начала лечения. Оценивали динамику эпизодов обострений ХП, а также наличие или отсутствие какого-либо провоцирующего фактора.

Особое внимание уделяли выяснению образа жизни, особенностей диеты и наличия вредных привычек ребёнка и родителей. В наследственный анамнез включали эпизоды ОП, ХП, опухоли, сахарный диабет и любые другие данные о патологии ПЖ у ближайших родственников – родителей, бабушек и дедушек, а также братьев и сестёр.

Для изучения клинических проявлений обострений ХП, из имеющейся медицинской документации анализировали жалобы, данные объективного осмотра, лабораторных и инструментальных методов обследования, назначенное лечение, его длительность, а также сроки госпитализации при каждом обострении.

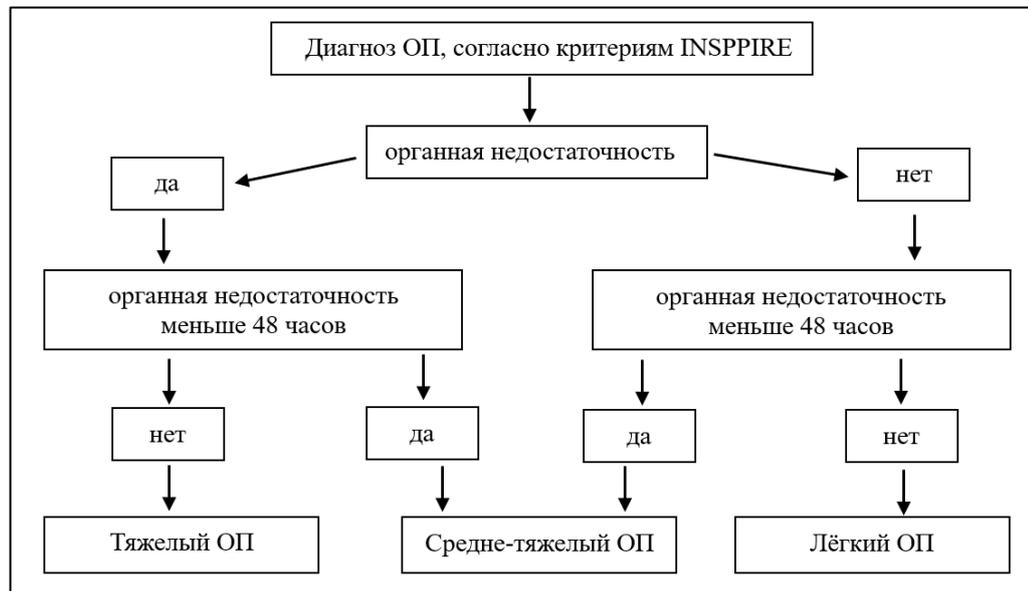
Оценку степени тяжести эпизода обострения ХП проводили по факту законченного случая согласно классификации ESPGHAN (Европейское общество детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition)) и NASPGHAN (Североамериканское общество детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition)), которая является в настоящее время общепринятой для оценки степени тяжести ОП у детей [141]:

1. Лёгкая степень – отёчный панкреатит без органной недостаточности, местных и системных осложнений.

2. Средняя степень – ОП с развитием проходящей органной недостаточности/дисфункции (длительностью не более 48 часов) или развитием местных или системных осложнений. Местные осложнения могут включать развитие (пери) или панкреатических осложнений, включая скопление жидкости или панкреонекроз. Системные осложнения включают обострение ранее диагностированного сопутствующего заболевания.

3. Тяжёлая степень – ОП с развитием органной дисфункции, сохраняющейся > 48 часов. Стойкая органная недостаточность может быть одиночной или множественной и может развиваться в течение первых 48 часов после поступления.

Алгоритм определения степени тяжести течения ОП представлен на **рисунке 3**.



**Рисунок 3 – Алгоритм определения степени тяжести течения ОП, согласно критериям ESPGHAN и NASPGHAN [141]**

Для определения органной дисфункции использовали критерии Международного консенсуса по педиатрическому сепсису [204].

Особенности клиники ХП в период ремиссии, оценивали по наличию эпизодов боли в животе, приступов тошноты и рвоты, физической активности детей, необходимости соблюдения диеты и приема лекарственных препаратов (ферменты ПЖ, спазмолитики, НПВС), возможности посещения детского сада или школы.

Физическое развитие детей оценивали по массо-ростовым показателям, таким как рост, вес, по данным которых вычисляли SDS (Standard Deviation Score, коэффициент стандартного отклонения) роста и индекса массы тела (ИМТ) при помощи компьютерной программы Auxology версия 1.0 b17 (Pfizer, New York, NY, USA). Показатели SDS роста  $\pm 1$  считали средним значением для конкретного возраста и пола,  $> \pm 1$  – ростом выше/ниже среднего. Значения SDS ИМТ в пределах от -1 до +1 считали нормальными, от +1 до +2 – избыточной массой тела,  $> +2$  – ожирением, от -1 до -2 – дефицитом массы тела 1 степени (недостаточность питания легкой степени),  $< -2$  дефицитом массы тела 2 степени (недостаточность питания средней и тяжелой степени) [82, 91].

Для диагностики экзокринной недостаточности ПЖ в программу обследования включали копрограмму и анализ на панкреатическую эластазу 1 в кале. Степень экзокринной недостаточности определяли по уровню каловой эластазы 1: при значениях 150-200 мкг/г кала диагностировали умеренную экзокринную недостаточность, при значении менее 100-150 мкг/г кала – среднюю степень, ниже 100 мкг/г тяжёлая степень экзокринной недостаточности [36, 58, 59].

Эндокринную функцию ПЖ скринингово оценивали по уровню глюкозы крови натощак и уровню гликированного гемоглобина ( $Hb_{A1c}$ ). Согласно критериям Всемирной Организации Здравоохранения нормальным показателем считали уровень  $Hb_{A1c} \leq 6,0\%$ , уровень  $>6,0$  и  $< 6,5\%$  – риск сахарного диабета,  $\geq 6,5\%$  – ранее не диагностированный сахарный диабет.

Генетическое обследование и консультирование проведено большинству пациентов, которое включало поиск мутаций во всей кодирующей последовательности генов PRSS1 (cationic trypsinogen), SPINK1 (serine protease inhibitor Kazal type 1), CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator),

методом секвенирования по Сенгеру (в большинстве наблюдений исследование и консультирование проведено в ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова» Министерство науки и высшего образования Российской Федерации).

Инструментальное обследование включало в себя: УЗИ, МРТ и в режиме МР-ХПГ, СКТ болюсным контрастированием, эндоУЗИ. Все используемое медицинское оборудование сертифицировано в Российской Федерации. Инструментальные исследования проводили как на клинических базах кафедры, так и учитывали результаты исследований, проведённых по месту жительства пациентов.

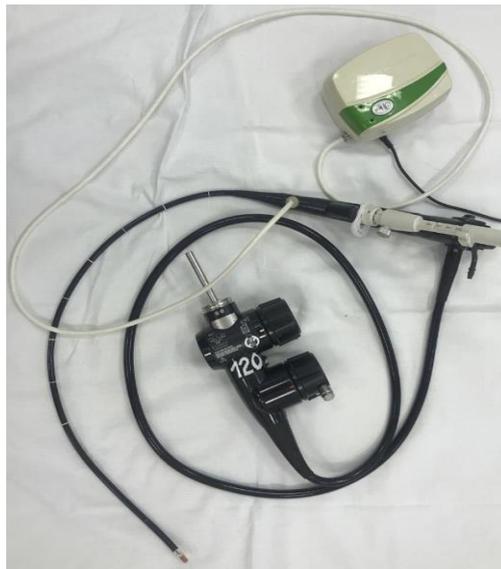
Трансабдоминальное ультразвуковое исследование проводили всем больным. Отмечали экзогенность, однородность паренхимы, размеры ПЖ, диаметр протока и толщину паренхимы над ним во всех отделах ПЖ, наличие кальцинатов паренхимы, наличие конкрементов и их локализацию по протоку, оценивали диаметр и кровоток в воротной и селезёночных венах, диаметр желчных протоков, а также наличие образований ДПК. Нормы диаметров желчных и панкреатических протоков считали по руководству «Детская ультразвуковая диагностика» под редакцией М.И. Пыкова [92, 98, 99].

СКТ проводили с болюсным усилением, оценивали также размеры отделов ПЖ, наличие кальцинатов, парапанкреатическую жировую клетчатку. Для расширения представления о степени фиброзных изменений паренхимы ПЖ в программе RadiAnt DICOM Viewer (64-bit) в нативном режиме трёхкратно измеряли рентгенологическую плотность, во всех отделах ПЖ и разных плоскостях (коронарной, аксилярной и сагиттальной) с площадью измерения 0,3-0,4 см<sup>2</sup> выраженное в единицах Хаунсфилда (HU). (Патент № RU 2816792 С2.).

МРТ проводили как в стандартных режимах, так и в режиме МРХПГ, что позволяет визуализировать заполненные жидкостью структуры – протоки и кистозные образования. Отмечали наличие того или иного варианта АПБС, наличие сопутствующей патологии желчных протоков, расширения бранш первого и

второго порядков ГПП. У детей младшего возраста МРТ и СКТ проводили под медикаментозной седацией.

ЭндоУЗИ проводили в эндоскопическом кабинете, оснащённом анестезиологической аппаратурой под тотальной внутривенной анестезией. Для выполнения эндосонографии использовали эндоскопическую стойку Olympus с ультразвуковым блоком ME-1 и Pentax EUS-J10 с блоком Noblus. У детей старшего возраста использовали терапевтический эхогастроскоп GF-UCT140-AL5 с датчиком конвексного сканирования. У детей младше 3–4 лет с массой тела менее 15 кг использовали эхобронхоскоп, дополненный смоделированным инсuffлятором (на основе помпы для нагнетания воздушной смеси EndoClot PHS, используемой для распыления гемостатического порошка) (рисунок 4).

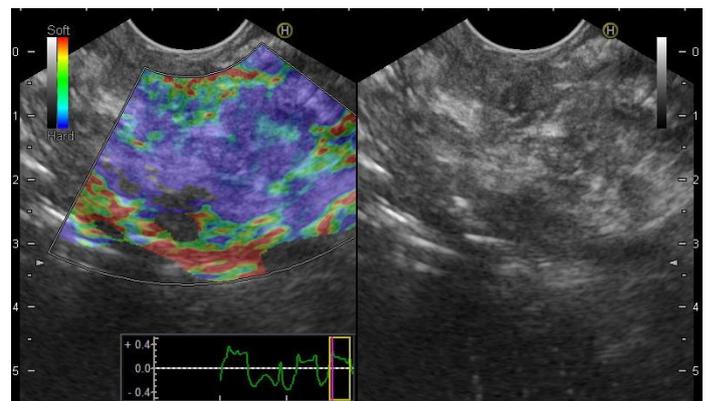
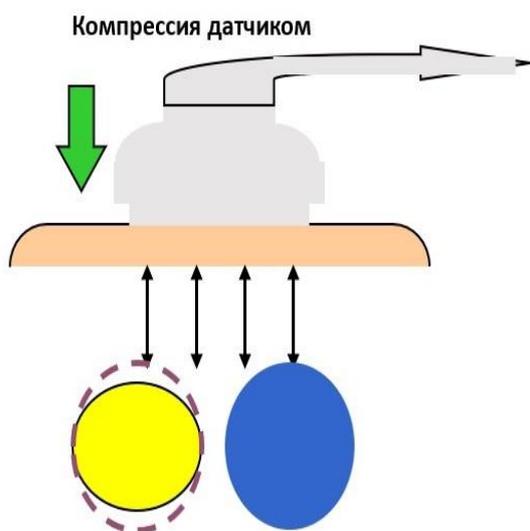


**Рисунок 4. Эхобронхоскоп BF-UCT140-AL5 с датчиком конвексного сканирования с подключённой к инструментальному каналу помпой EndoClot PHS**

При весе ребенка от 15 до 20 кг исследование начинали эхогастроскопом и только, при невозможности проведения его через устье пищевода, заменяли на эхобронхоскоп. Достоинством эхогастроскопа является более широкий сектор сканирования –  $180^{\circ}$ , изменяемая частота сканирования – 5, 6, 7,5, 10 МГц и широкий инструментальный канал, диаметром 3,7мм, позволяющий выполнять эндоскопические исследования, включая пункции и эндоскопические

манипуляции, включая пункцию более толстыми иглами, диаметром 19 и формирование внутренних анастомозов. Недостатком является относительно большой наружный диаметр – 12,6 мм и неизгибаемая часть вводимой трубки длиной 7 см, что делает невозможным использование данного аппарата у маленьких детей. Ультразвуковой бронхоскоп имеет меньший диаметр – 6,3мм, более короткую неизгибаемую часть – 4,5-5см, что позволяет использовать его у маленьких детей. В то же время, меньший чем у гастроскопа сектор сканирования ( $60^{\circ}$ ) затрудняет детальный осмотр органов панкреатобилиарной зоны, а диаметр инструментального канала (2,2) мм делает затруднительным любое вмешательство, кроме пункции тонкой иглой 22G.

В нашем исследовании мы применяли компрессионную эластографию, которая демонстрирует механическую сжимаемость («виртуальная пальпация») изучаемого очага ткани. При механическом надавливании УЗ-датчиком на исследуемую ткань, последняя сжимается и степень сжатия регистрируется аппаратом (рисунок 5). Результаты для простоты восприятия человеком показываются в виде цветовой шкалы от красного – мягкая до синего – плотная (рисунок 6).



**Рисунок 5 – Схема компрессии тканей УЗ-датчиком**

**Рисунок 6 – ЭндоУЗИ, эластограмма. Фиброз головки поджелудочной железы**

Для более детального определения эластичности ткани, а также однородности или гетерогенности ткани по сжимаемости использовали коэффициент эластичности – количественная эластография.

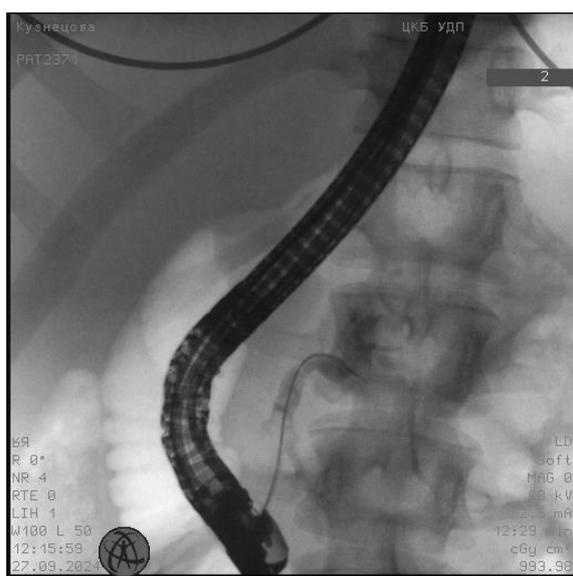
Цветовая гистограмма представляет собой графическое распределение цветов (оттенков) в выбранном поле изображения. На оси X в цветовой гистограмме изображается эластичность ткани от 0 (самая мягкая) до 255 (самая жесткая), а ось ординат представляет число пикселей на каждом уровне эластичности в исследуемой области. Среднее значение гистограммы соответствует общей твердости или эластичности поражения. Коэффициент эластичности (SR) сравнивает эластографическую картину определенного поражения и окружающих тканей. Для этого выбираются две различные области, что в некоторых случаях ввиду малых анатомических размеров ребёнка затруднительно. Область А определяли таким образом, чтобы она включала в себя максимально большую часть исследуемого поражения без вовлечения измененных тканей. Зону В выбирали в мягкой (красного цвета) эталонной области за пределами самого поражения, предпочтительно – участок кишечной стенки. Коэффициент эластичности определяли отношением В / А.

### **2.3 Техническое обеспечение и методики эндоскопических вмешательств**

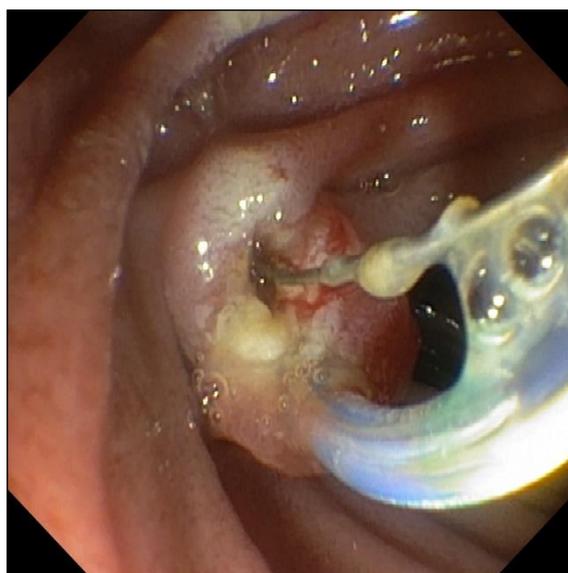
Эндоскопические операции проводили в условиях операционной оснащённой С-дугой, рентгеннегативным операционным столом под комбинированной эндотрахеальной анестезией. Для выполнения оперативных вмешательств использовали инсуффлятор UCR фирмы Olympus для подачи углекислого газа. Положение больного на столе – на спине, в некоторых случаях применяли перепозиционирование пациента на левый или правый бок. В качестве контрастного препарата использовали неионное, мономерное, трийодированное

водорастворимое рентгенконтрастное средство Йогексол (Омнипак®) разведённое 1:1 с изотоническим раствором хлорида натрия.

Применяли терапевтический дуоденовидеоскоп Olympus TJF-Q 180 V с подъемным механизмом (диаметр дистального конца 13,8 мм, диаметр инструментального канала 4,2 мм, угол обзора 100°). Вмешательство начинали с канюляции ГПП канюляционным папиллотом устья БДС и затем проводили струну 0,025 или 0,035 дюйма в направлении ГПП (на 1 час условного циферблата). После определения локализации струны в ГПП при рентгеноскопии, по струне проводили папиллотом до уровня перешейка железы и выполняли введение контрастного вещества, строго дозированно, избегая избыточного давления (рисунок 7). После чего выполняли ЭПСТ с рассечением устья ГПП (рисунок 8).



**Рисунок 7 – Панкреатограмма. Папиллотом проведён по проводнику до уровня перешейка поджелудочной железы, контрастирован расширенный главный панкреатический проток**



**Рисунок 8 – Эндоскопическая папиллосфинктеротомия большого дуоденального сосочка канюляционным папиллотомом**

При контрастировании ГПП оценивали его диаметр, наличие сужений и их протяженность, а также скорость эвакуации контрастного препарата в двенадцатиперстную кишку. Также обращали внимание на наличие дефектов наполнения, их размер, форму, локализацию и подвижность. Особое внимание

обращали на анатомическое строение панкреатических протоков, наличие Санториниевого протока и возможность эвакуации контрастного вещества через МДС. После получения и оценки панкреатограммы, проводили дозированное рассечение сфинктера ампулы БДС протяжённостью от 3 до 6 мм.

При невозможности селективной канюляции устья БДС, выполняли послойное рассечение тканей игольчатым папиллотомом в проекции интрамуральных отделов общего желчного протока и ГПП (продольная складка) с целью «раскрытия» ампулы БДС (**рисунок 9**). После чего, выполняли селективную канюляцию устья ГПП, расположенного, как правило, в верхне-правом углу выполненного разреза. После чего выполняли дозированное рассечение сфинктера ампулы БДС и наружного сфинктера ГПП и контрастирование. При необходимости аналогичным образом проводили канюляцию Санториниевого протока и рассечение МДС (**рисунок 10**).



**Рисунок 9 – Дуоденоскопия. Атипичная эндоскопическая папиллосфинктеротомия игольчатым папиллотомом**

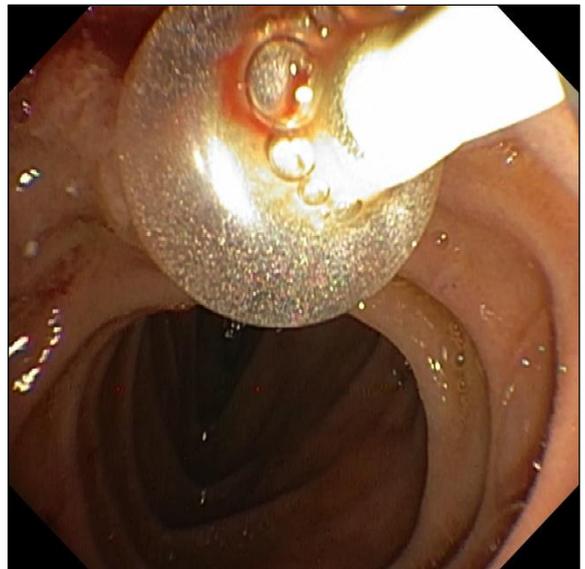
**Рисунок 10 – Дуоденоскопия. Эндоскопическая папиллосфинктеротомия малого дуоденального сосочка**

Литоэкстракцию проводили экстрационным баллоном под контролем рентгеноскопии. По предустановленной в протоке струне баллон проводили

дистальнее конкрементов, под рентгеноскопическим контролем заполняли воздухом так, чтобы диаметр баллона равнялся диаметру протока, после чего аккуратно извлекали раздутый баллон в просвет двенадцатиперстной кишки с сохранением в протоке струны-проводника (**рисунок 11**). При извлечении баллона контролировали характер извлекаемых включений. После извлечения баллона в просвет двенадцатиперстной кишки удаляли из баллона воздух и, при необходимости, повторяли литокстракцию (**рисунок 12**). Наличие в баллоне канала для введения контрастного вещества позволяет проводить этапное контрастирование ГПП с целью контроля диаметра баллона и полноты литоэкстракции.



**Рисунок 11 – Панкреатограмма. В просвете главного панкреатического протока раздутый литоэкстракционный баллон**



**Рисунок 12 – Дуоденоскопия. Раздутый литоэкстракционный баллон выведен из большого дуоденального сосочка**

При стриктурах ГПП проводили их бужирование эндоскопическими бужами (**рисунок 13**). В единичных случаях проводили баллонную дилатацию: баллон диаметром 6 мм по струне проводили в панкреатический проток, позиционировали в зоне стриктуры и заполняли контрастным веществом, при этом контролировали что бы диаметр расправленного баллона не превышал диаметр протока (**рисунок 14**). Сразу после расправления «талии» баллона до нужного размера, эвакуировали

контрастное вещество из баллона. Экспозицию расправленного баллона не проводили, с целью снижения риска острого постманипуляционного панкреатита.

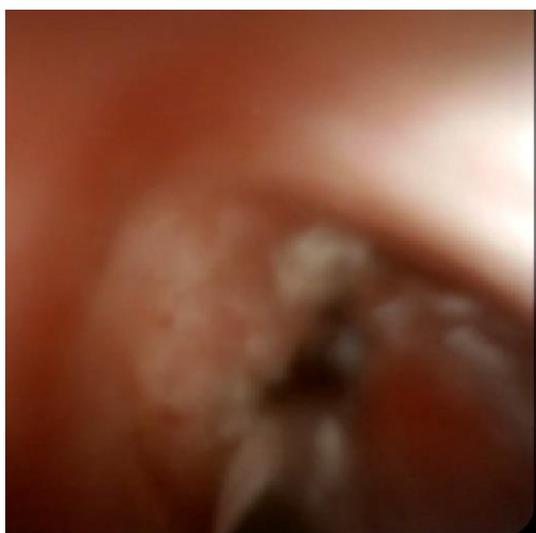


**Рисунок 13 – Панкреатограмма. Эндоскопический буж заведён по струне за зону стриктуры**



**Рисунок 14 – Панкреатограмма. В главный панкреатический проток введён дилатационный баллон. Талия на баллоне соответствует стриктуре**

В одном случае для верификации панкреатических конкрементов и стриктуры ГПП провели вирсунгоскопию аппаратом SpyGlass DS (Boston Scientific®) введённым по струне через рабочий канал дуоденоскопа (рисунки 15 и 16).

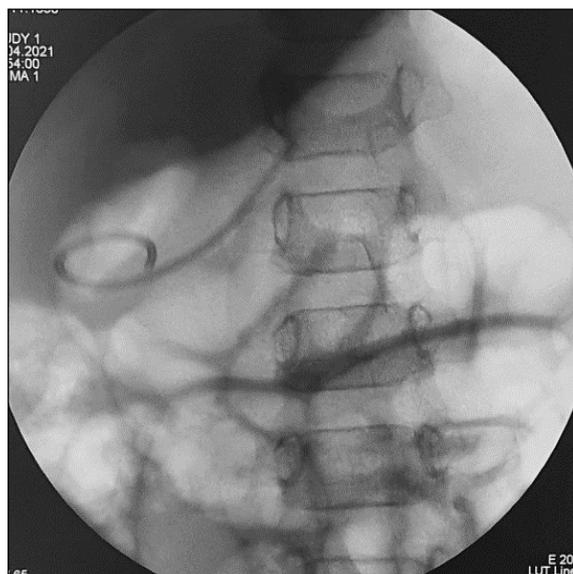


**Рисунок 15 – Вирсунгоскопия. Стриктура главного панкреатического протока**



**Рисунок 16 – Вирсунгоскопия. Стриктура главного панкреатического протока после баллонной дилатации. За зоной стриктуры в просвете определяются мелкие белковые конкременты**

При стриктурах дистального отдела ГПП выполняли установку 1 или 2 пластиковых стентов диаметром 5 или 7 Fr длиной 3-5 см, в зависимости от возраста и диаметра протока (**рисунки 17 и 18**). В редких случаях использовали стенты длиной 7 см и более. Предпочтение отдавали прямым панкреатическим стентам с одним или двумя фиксирующими лепестками и стентам типа pigtail. Рестентирование ГПП выполняли в сроки от 3 до 6 месяцев и полное удаление стентов в сроки 12-15 месяцев после первичного вмешательства.

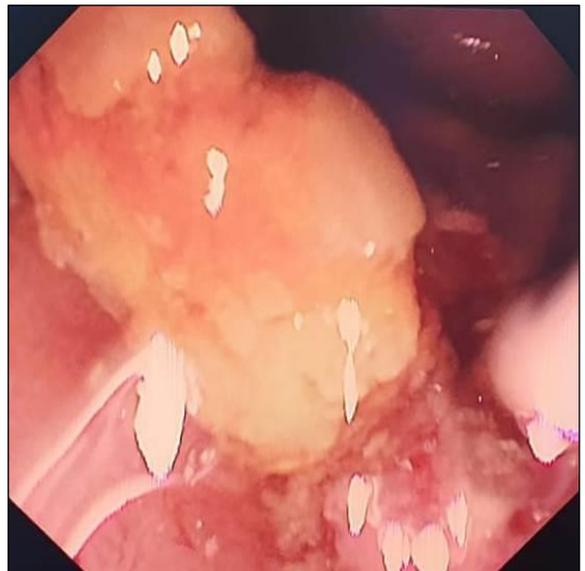


**Рисунок 17 – Дуоденоскопия. Установленный панкреатический стент через большой дуоденальный сосочек**      **Рисунок 18 – Рентгенограмма. Рентгенконтрастный панкреатический стент**

При конкрементах в общем канале АПБС после канюляции БДС, проведения струны в желчные протоки и их контрастирования проводили ЭПСТ и баллонную литоэкстракцию (**рисунки 19 и 20**). В одном наблюдении при длинном общем канале и стенозе дистального отдела ГПП потребовалось стентирование ГПП.



**Рисунок 19 – Холангиограмма. В дистальном отделе общего желчного протока и в его просвете дефекты наполнения. Контрастирован дистальный отдел главного панкреатического протока**



**Рисунок 20 – Дуоденоскопия. Баллонная литоэкстракция. В просвет двенадцатиперстной кишки низведен «мягкий» белковый конкремент**

#### **2.4 Техническое обеспечение и методики лапароскопических и робот-ассистированных операций**

Все операции были выполнены на оборудовании, сертифицированном в РФ в стерильных условиях операционной под комбинированной тотальной анестезией. Пациентов позиционировали на операционном столе со слегка приподнятым головным концом на спине с подложенным валиком на уровне XII ребра.

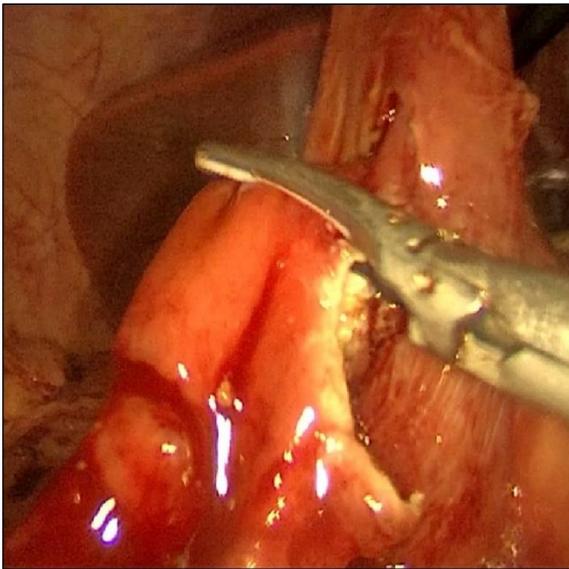
При лапароскопических операциях оперирующий хирург располагался со стороны ног пациента, при чем детей с массой тела менее 25 кг укладывали в положение лягушки (Frog-position), а больных с большей массой – с раздвинутыми ногами. Ассистента (один или двое), располагали слева от пациента. Оптический 5-мм троакар устанавливали под пупком, рабочие 5-мм троакары вводили после наложения пневмоперитонеума под видеоконтролем в левой и правой мезогастральных областях. При необходимости введения лапароскопического УЗИ

датчика, или сшивающего аппарата – оптический троакар меняли на 10-мм или 12-мм.

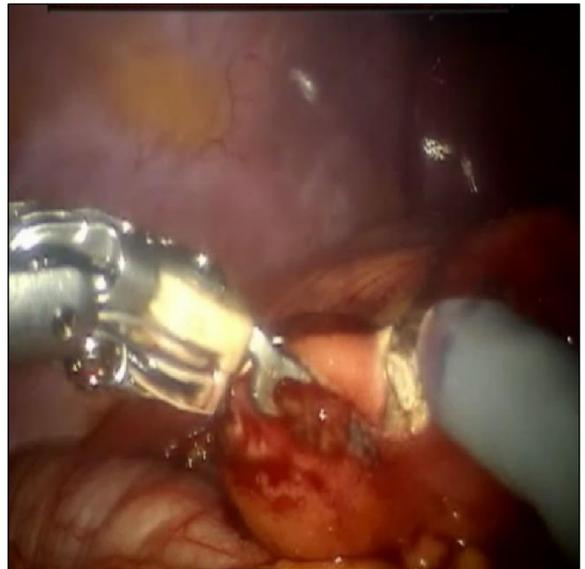
*Техника оперативных вмешательств при парафатериальных кистозных образованиях*

При ПФКО всем больным проведена трансдуоденальная фенестрация кист: лапароскопическим доступом у 5-х больных и роботическая операция – у одного больного при этом оперативные приёмы были аналогичные.

После выполнения операционного доступа при помощи монополярного коутера ДПК мобилизовали по Кохеру, после чего проводили косопоперечную дуоденотомию в нисходящей части ДПК. Кистозное образование после визуализации БДС иссекали с использованием ультразвукового или биполярного диссекторов (**Рисунок 21**) или роботических ножниц с монополярной коагуляцией (**Рисунок 22**). Дуоденотомическую рану ушивали непрерывным однорядным швом. Дренирование брюшной полости не проводили.



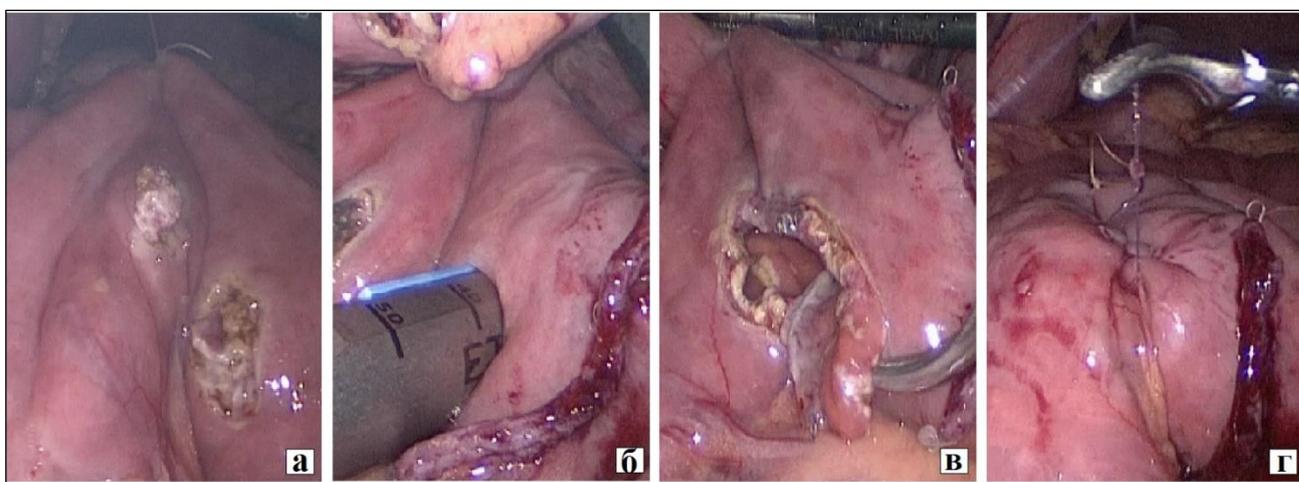
**Рисунок 21 – Лапароскопия. Парафатериальное кистозное образование эвентрировано через дуоденотомную рану. Иссечение биполярным диссектором**



**Рисунок 22 – Лапароскопия, робот-ассистированная операция. Парафатериальное кистозное образование эвентрировано через дуоденотомную рану. Иссечение образования монополярными ножницами**

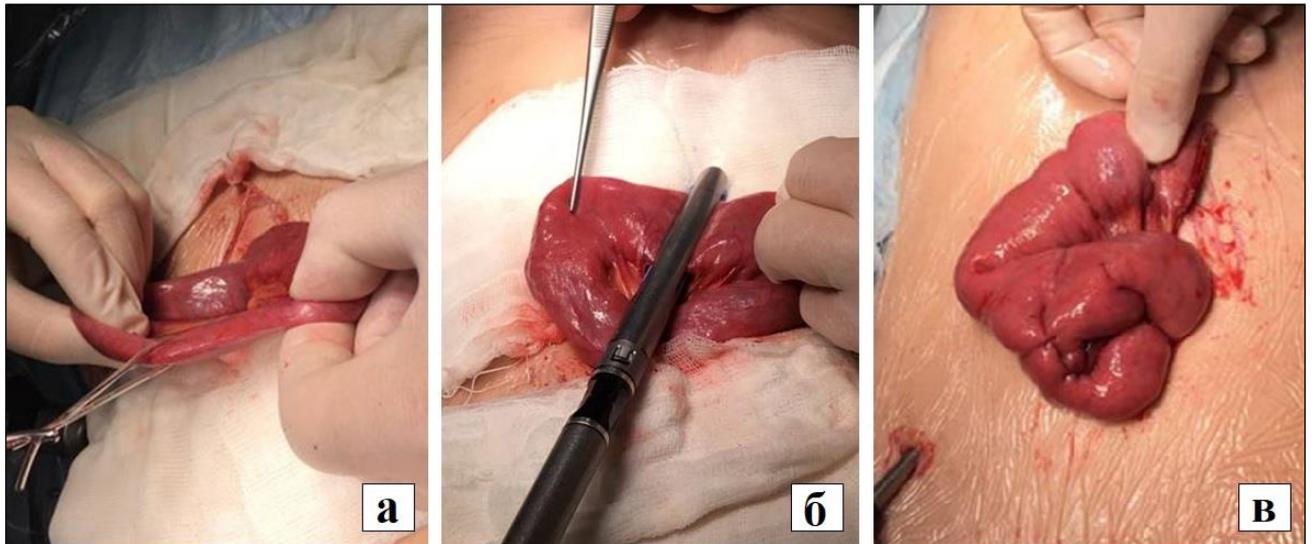
### *Формирование Ру-петли*

Формирование Ру-петли проводили экстра- или интракорпорально, с использованием линейных сшивающих аппаратов и без. В случае тотально лапароскопической операции – после мобилизации тощей кишки последнюю пересекали сшивающим аппаратом, в 25-35 см аборальнее формировали аппаратный межкишечный анастомоз «бок в бок», с ушиванием мест введения бранш сшивающего аппарата непрерывным серозно-мышечным швом (**рисунок 23**).



**Рисунок 23 – Лапароскопия. Формирование отключённой по Ру петли тощей кишки. а – наложен шов-держалка, вскрыты просветы петель кишки; б – введены бранши сшивающего аппарата; в – выполнен аппаратный анастомоз «бок в бок»; г – ушивание мест введения бранш сшивающего аппарата**

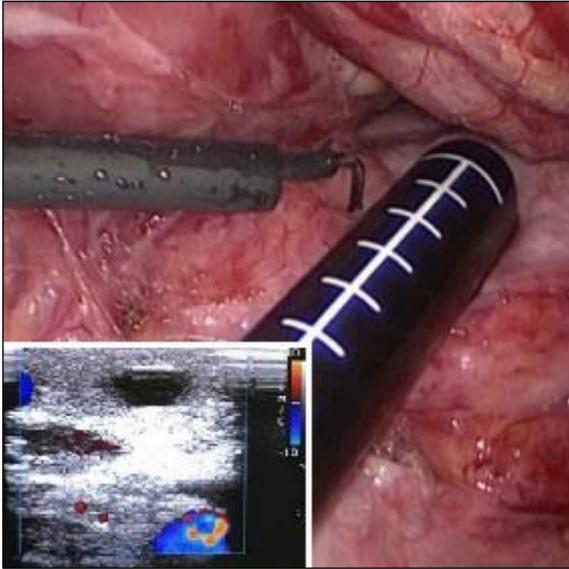
В случае лапароскопически-ассистированной операции: в 20-30 см от связки Трейца мобилизовывали тощую кишку, под нее проводили держалку и эвентрировали через расширенный околопупочный доступ. После чего кишку пересекали и в 25-35 см аборальнее и формировали межкишечный анастомоз (ручным или аппаратным способом) (**рисунок 24**), ушивали окно в брюшке и погружали петли кишки в брюшную полость, околопупочный доступ ушивали до троакара и накладывали пневмоперитонеум.



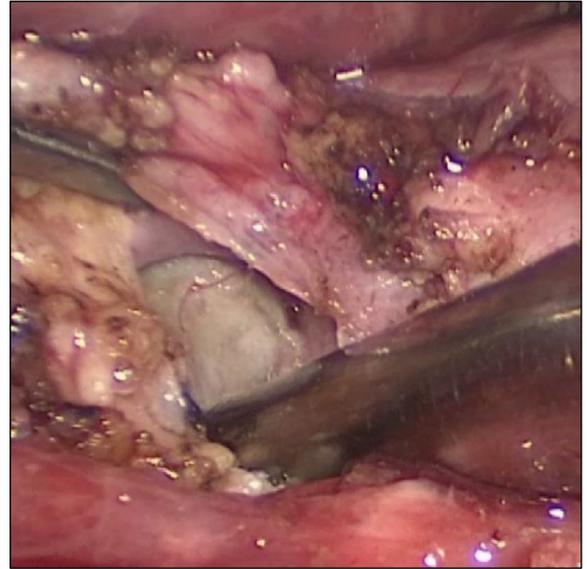
**Рисунок 24 – Лапароскопически-ассистированное формирование петли тощей кишки по Ру. а – эвентрация петли тощей кишки через расширенный околопупочный разрез; б – пересечение кишки сшивающим аппаратом; в – сформированный межкишечный анастомоз по Ру.**

*Техника продольной панкреатикоюностомии по Ру*

При выполнении всех типов операций на ПЖ, широко рассекали желудочно-ободочную связку, после чего большую кривизну желудка фиксировали через переднюю брюшную стенку необходимым количеством (1-2) временных тракционных швов, тем самым обеспечивая достаточную визуализацию всего органа. Дополнительный ассистентский порт устанавливали в левой лумбодорзальной области. После получения доступа к ПЖ – вскрывали задний листок брюшины и выполняли интраоперационное УЗИ лапароскопическим датчиком. Под контролем УЗИ при помощи монополярного крючка вскрывали расширенный панкреатический проток (**рисунок 25**), аспирировали панкреатический сок после чего при помощи ультразвукового или биполярного диссектора проток ПЖ рассекали на всем протяжении и эвакуировали белковые конкременты (**рисунок 26**).



**Рисунок 25 – Лапароскопия. Интраоперационное УЗИ. Лоцирован расширенный главный панкреатический проток**



**Рисунок 26 – Лапароскопия. Вскрыт расширенный главный панкреатический проток, в просвете которого конcrement**

Сформированную Ру-петлю проводили позадибодочно. Панкреатикоюноанастомоз формировали непрерывным швом нитью PDS 4-0. Операцию заканчивали дренированием сальниковой сумки через троакарную рану или контрапертуру в левой люмбодорзальной области.

*Техника дуоденумсохраняющей резекции головки поджелудочной железы с продольной панкреатикоюностомией по Ру*

После обеспечения доступа к ПЖ, вскрытия ГПП под контролем УЗИ и рассечения его вдоль железы проводили широкое иссечение паренхимы головки ПЖ до стенки ДПК при помощи ультразвукового или биполярного диссектора (**рисунок 27**). После чего, аналогичным образом формировали продольный панкреатикоюноанастомоз обвивным швом нитью PDS 4-0 (**рисунок 28**). Операцию также заканчивали дренированием сальниковой сумки через троакарную рану в левой люмбодорзальной области.



**Рисунок 27 – Лапароскопия. Иссечение передней поверхности головки поджелудочной железы ультразвуковым диссектором**



**Рисунок 28 – Лапароскопия. Завершающий вид продольного панкреатикојеюноанастомоза. Проведён дренаж сальниковой сумки**

*Техника дуоденумсохраняющей резекции головки поджелудочной железы с дистальной панкреатоеюностомией по Ру*

После получения доступа к ПЖ проводили ее тоннелизацию по перешейку (рисунок 29), после чего пересекали железу (рисунок 30).

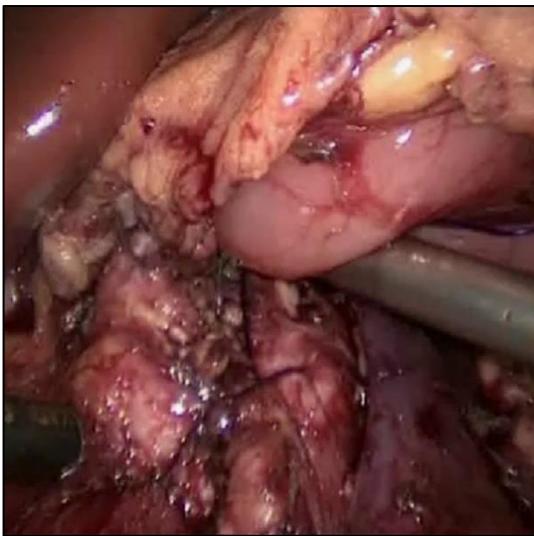


**Рисунок 29 – Лапароскопия. Туннелизация поджелудочной железы**

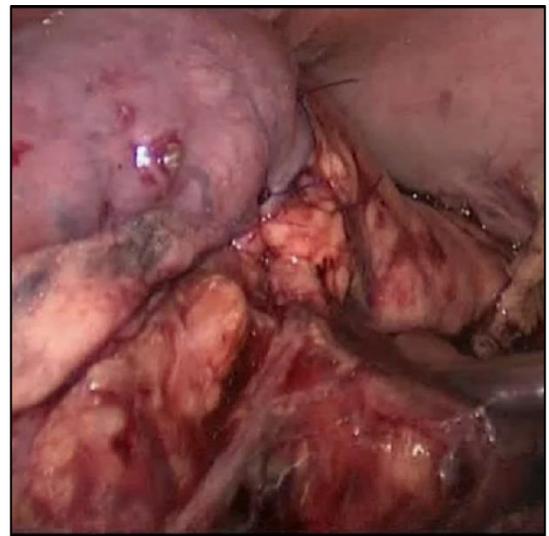


**Рисунок 30 – Лапароскопия. Пересечение поджелудочной железы в области перешейка**

Большую часть фиброзированной паренхимы головки ПЖ, а также крючковидный отросток ПЖ мобилизовывали и удаляли при помощи ультразвукового или биполярного диссектора, затем культю головки герметизировали двухрядным обвивным швом нитью PDS 3-0 (**рисунок 31**). Сформированную Ру-петлю проводили позадиободочно, через окно в мезоколон и накладывали двухрядный инвагинационный панкреатоеюноанастомоз «конец в конец» отдельными узловыми швами (**рисунок 32**). Операцию заканчивали установкой двух дренажей сальниковой сумки справа и слева.



**Рисунок 31 – Лапароскопия. Вид операционного поля: большая часть головки ПЖ иссечена, паренхима её герметизирована**



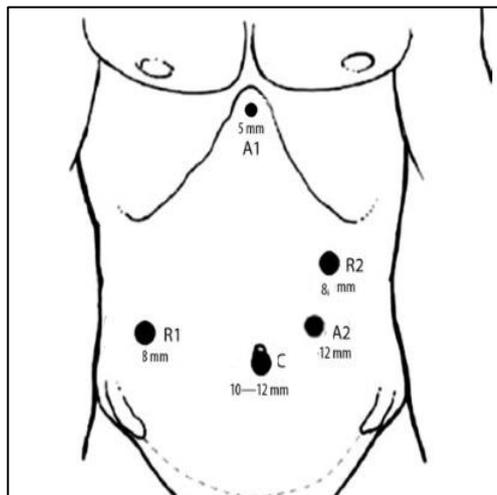
**Рисунок 32 – Лапароскопия. Финальный вид дистального панкреатоеюноанастомоза**

*Техника робот-ассистированной экстирпации кистозно-расширенных желчных протоков, холецистэктомии, гепатикоеюностомии по Ру.*

Большинству больным операции при КРЖП АПБС-ассоциированном панкреатите выполнены из лапароскопического доступа. Робот-ассистированные операции при АПБС проведены 7 пациентам. Суть операций сводилась к удалению кистозно-изменённого гепатикохоледоха, холецистэктомии, гепатикоеюностомии по Ру. Техника лапароскопических или лапароскопически-ассистированных операций подробно изложены в предыдущих работах кафедры детской хирургии имени академика С.Я. Долецкого.

Робот-ассистированные операции выполняли на хирургической системе «daVinci» III Si. Применение робот-ассистированной системы «daVinci» требует несколько иной последовательности действий. При использовании трёх «рук» хирургического робота ребёнка располагали на правый край операционного стола на подушке толщиной 10 см – для полноценного маневрирования третьей «руки» робота. В большинстве наблюдений начальным этапом, в месте установки роботических троакаров устанавливали лапароскопические и выполняли формирование Ру-петли через расширенный околопупочный доступ, после чего троакары меняли на роботические и подключали роботическую систему. Две рабочие «руки» робота использовали в 4-х случаях, а в качестве ретрактора печени использовали зажим по типу граспер, проведённый через доступ в эпигастральной области к основанию купола диафрагмы на который «вывешивали» печень (**рисунок 33**). Второй ассистентский порт, устанавливали в левом мезогастррии.

При помощи каутера первым этапом проводили холецистэктомию от дна с обработкой пузырных сосудов без пересечения пузырного протока. После этого рассекали брюшину гепатикодуоденальной связки и из её элементов выделяли кистозно-расширенный гепатикохоледох (**рисунок 34**).

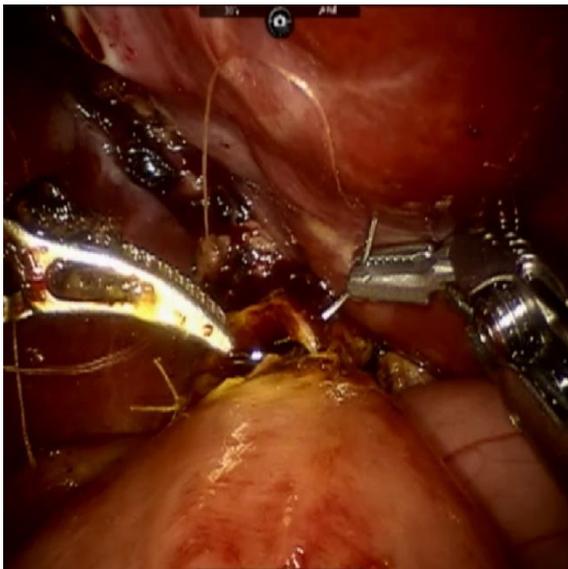


**Рисунок 33 – Схема расстановки троакаров при двухпортовой схеме операции робот-ассистированной резекции кистозно-расширенных желчных протоков, холецистэктомии, гепатикоеюностомии по Ру**

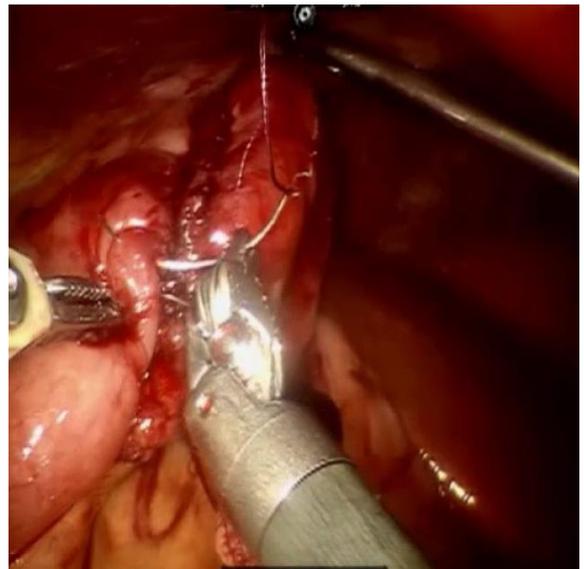


**Рисунок 34 – Роботическое выделение дистального отдела общего желчного протока**

После выделения интрапанкреатического отдела холедоха переднюю стенку последнего вскрывали, проводили ревизию, при необходимости удаляли сгустки желчи и белковые конкременты, после чего дистальный отдел клиппировали и пересекали. Далее проводили мобилизацию кисты до конfluence долевых протоков и на этом уровне пересекали. Во всех наблюдениях Ру-петлю проводили через окно в брыжейке ободочной кишки. Гепатикоюноанастомоз формировали отдельными узловыми или непрерывным швом нитями Викрил или Монокрил 4-0 или 5-0 (рисунок 35). Операцию заканчивали санацией брюшной полости и дренированием подпечёночного пространства. Интракорпоральное формирование Ру-петли при помощи линейного сшивающего аппарата выполнено у двух пациентов (рисунок 36).



**Рисунок 35 – Роботическое формирование гепатикоюноанастомоза**



**Рисунок 36 – Роботическое ушивание мест введения бранш сшивающего аппарата при формировании анастомоза по Ру**

Операции во всех случаях заканчивали проведением дренажа Блэйка за зону анастомоза через правый троакарный доступ.

## 2.5 Послеоперационное ведение больных. Оценка послеоперационных осложнений и результатов лечения

В раннем послеоперационном периоде в комплекс обследований включали обязательное клиническое (общий и биохимический анализы крови) и инструментальное обследование (УЗИ брюшной полости и забрюшинного пространства, по показаниям – СКТ с внутривенным контрастированием).

### *Лечение больных после эндоскопических транспапиллярных вмешательств.*

В раннем послеоперационном периоде больные после эндоскопических транспапиллярных вмешательств получали стандартное обезболивание (НПВС) без применения опиоидных анальгетиков.

В качестве антисекреторной терапии использовали только ингибиторы протонной помпы (омепразол, эзомепразол) в течении 5 суток после вмешательства. Синтетических аналогов соматостатина (Октреотид®) у этих больных не использовали. Желудочное зондирование не применяли. В день операции больным разрешали пить воду, кормление начинали через сутки после операции. Бессимптомную гиперферментемию и постманипуляционное обострение панкреатита не считали противопоказанием к началу энтерального кормления. Вертикализацию пациентов проводили в день вмешательства.

### *Лечение больных после трансдуоденального иссечения парафатериальных кистозных образований.*

В раннем послеоперационном периоде больные получали стандартное обезболивание (НПВС) без применения опиоидных анальгетиков. Антисекреторную терапию (ингибиторы протонной помпы (омепразол, эзомепразол)) проводили в течение 5 суток. Желудочный зонд удаляли через 12 часов после операции у всех больных. Через сутки после операции разрешали пить. Энтеральное кормление начинали со вторых суток. Вертикализацию больных проводили в день операции.

*Лечение больных после операций на поджелудочной железе*

Продлённую эпидуральную аналгезию (Ропивакаин) в сочетании с НПВС проводили большинству больных после операции. В случае невозможности по тем или иным причинам установить эпидуральный катетер обезболивание проводили опиоидными анальгетиками в сочетании с НПВС. Антисекреторную терапию (ингибиторы протонной помпы (омепразол, эзомепразол)) проводили в течение 5-10 суток. Синтетические аналоги соматостатина применяли в единичных наблюдениях в случаях повышения ферментов ПЖ более 10 норм, и длительном истечении панкреатического сока по дренажу. Парентеральное питание использовали около 3-4 суток. Желудочный зонд в большинстве случаев удаляли через сутки после операции. После появления перистальтических шумов разрешали пить, а после получения стула (3-4 сутки) начинали кормить. Вертикализацию больных проводили сразу после удаления эпидурального катетера или на 2-3 сутки в случаях ведения пациентов без продлённой эпидуральной аналгезии. Проводили контроль за количеством отделяемого по дренажу из брюшной полости. Дренаж удаляли через сутки после прекращения отделяемого по нему (в среднем на 5-7 сутки). Если отделяемое сохранялось – проверяли амилазную активность дренажной жидкости и в случае её отсутствия дренаж удаляли.

*Лечение больных после удаления кистозно-расширенных желчных протоков, холецистэктомии, гепатикоюностомии по Ру.*

Продлённую эпидуральную аналгезию (Ропивакаин) в сочетании с НПВС осуществляли большинству больных, в остальных случаях применяли обезболивание опиоидными анальгетиками в сочетании с НПВС. Антисекреторную терапию (ингибиторы протонной помпы (омепразол, эзомепразол)) использовали в течение 5-7 суток. Синтетические аналоги соматостатина применяли в единичных наблюдениях. Желудочный зонд в большинстве случаев удаляли через сутки после операции. Парентеральное питание проводили около 3-4 суток. После появления перистальтических шумов

разрешали пить, а после получения стула (3-4 сутки) начинали кормить. Вертикализацию больных проводили сразу после удаления эпидурального катетера или на 2-3 сутки в случаях ведения пациентов без продлённой эпидуральной анальгезии. Дренаж удаляли через сутки после прекращения отделяемого по нему (в среднем на 5-7 сутки).

#### *Оценка непосредственных результатов хирургического лечения*

После хирургического лечения оценивали время операции, объём кровопотери, возникающие сложности и способы их коррекции. Для анализа течения раннего послеоперационного периода отмечали время удаления желудочного зонда, время начала кормления, время вертикализации больного, а также длительность антисекреторной терапии и обезболивания.

Тяжесть послеоперационных осложнений оценивали по классификации Clavien-Dindo в модификации 2004 года (таблица 3).

**Таблица 3 – Классификация тяжести послеоперационных осложнений Clavien-Dindo 2004 г.**

<b>Степень</b>	<b>Определение</b>
<b>I</b>	Любые отклонения от нормального послеоперационного течения, не требующие медикаментозного лечения или хирургического, эндоскопического, радиологического вмешательства. Разрешается терапевтическое лечение: антипиретики, анальгетики, диуретики, электролиты, физиотерапия. Сюда же относится лечение раневой инфекции
<b>II</b>	Требуется лечение в виде гемотрансфузии, энтерального или парентерального питания
<b>III</b>	Требуется хирургическое, эндоскопическое или радиологическое вмешательство:
<b>IIIa</b>	Вмешательство без общего обезболивания
<b>IIIb</b>	Вмешательство под общим обезболиванием
<b>IV</b>	Жизнеугрожающие осложнения (включая осложнения со стороны ЦНС), требующие интенсивной терапии, наблюдения в отделении реанимации, резекции органа.
<b>IVa</b>	Недостаточность одного органа
<b>IVb</b>	Полиорганная недостаточность
<b>V</b>	Смерть больного

Специфические панкреатические послеоперационные осложнения (формирование панкреатических фистул) оценивали по классификации International Group of Pancreatic Surgery (ISGPS) 2016 года (таблица 4).

**Таблица 4 - Классификация панкреатических фистул по ISGPS 2016 г.**

Степень	Определение
<b>A (BL - "biochemical leak") (свища нет)</b>	Дренажная жидкость с высоким содержанием амилазы без клинической симптоматики, продолжительность — не более 3 недель после операции
<b>B</b>	Длительное бессимптомное наличие дренажа с высоким содержанием амилазы в отделяемом (более 3 недель). Также к этому классу относят пациентов, требующих медикаментозной терапии и/или выполнения интервенционных вмешательств, связанных с наличием свища
<b>C</b>	Наиболее тяжёлый тип, к которому относят свищи, послужившие причиной выполнения релапаротомии, органной дисфункции одной или нескольких систем, летального исхода

Ранние специфические осложнения формирования билиодигестивного анастомоза оценивали по классификации по International Study Group of Liver Surgery (ISGLS), опубликованной в 2011 году (таблица 5).

**Таблица 5 – классификация послеоперационных билиарных свищей по ISGLS 2011 г.**

Степень	Определение
<b>A</b>	имеет короткое течение (менее 7 дней) и практически не влияет на послеоперационное ведение пациентов
<b>B</b>	не разрешающееся более 1 недели, или требует дополнительной интервенционной процедуры
<b>C</b>	требует проведения релапаротомии

#### *Морфологические методы*

Гистологическое исследование проводили на базах патолого-анатомических отделений клинических баз исследования: ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации,

детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой ДЗМ, Детская клиническая больница Святого Владимира ДЗМ. Морфологический материал фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина. Затем производили его гистологическое исследование с окраской срезов гематоксилин-эозином по стандартным методикам.

### *Оценка отдалённых результатов лечения*

Проведен анализ отдаленных результатов оперативных вмешательств по поводу ХП у детей. Максимальный срок катамнеза – 5 лет, минимальный – 1 год.

Эффективность лечения в отдалённом периоде оценивали по количеству и тяжести эпизодов обострения ХП, динамике их возникновения, а также клиническим проявлениям в период ремиссии (эпизодам боли, тошноты и рвоты, необходимостью пропускать школу и принимать лекарственные препараты) по предложенной анкете (таблица 6).

**Таблица 6 – Анкета-опросник качества жизни детей в период ремиссии**

Параметр	Степени выраженности признака		
	Нет или реже чем один эпизод в месяц	Менее одного эпизода в неделю	Более одного эпизода в неделю
Эпизоды боли в животе вне подтверждённых обострений	нет или реже чем один эпизод в месяц	Менее одного эпизода в неделю	Более одного эпизода в неделю
	<i>отметить</i>	<i>отметить</i>	<i>отметить</i>
Эпизоды тошноты или рвоты вне подтверждённых обострений	Нет или реже чем один эпизод в месяц	Менее одного эпизода в неделю	Более одного эпизода в неделю
	<i>отметить</i>	<i>отметить</i>	<i>отметить</i>
Вынуждены строго соблюдать диету	да	нет	
	<i>отметить</i>	<i>отметить</i>	
Ограничены в физической активности	да	нет	
	<i>отметить</i>	<i>отметить</i>	
Вынуждены пропускать детский сад / школу чаще одного раза в месяц	да	нет	
	<i>отметить</i>	<i>отметить</i>	
Вынуждены принимать спазмолитики	да	нет	
	<i>отметить</i>	<i>отметить</i>	
Вынуждены принимать НПВС	да	нет	
	<i>отметить</i>	<i>отметить</i>	
Вынуждены принимать ферментные препараты	да	нет	
	<i>отметить</i>	<i>отметить</i>	

Для оценки данных клинических проявлений ХП анализировали представленные медицинские документы с мест жительства пациентов. Оценку степени тяжести обострения панкреатита также проводили по факту законченного случая согласно классификации ESPGHAN и NASPGHAN [141].

Экзокринную функцию ПЖ у детей оценивали по результатам анализа на панкреатическую эластазу 1 кала [36].

Общее состояние нутритивного статуса ребёнка оценивали по динамике роста и массы тела. По массо-ростовым показателям (рост и вес) вычисляли SDS роста и ИМТ.

## 2.6 Статистическая обработка

Сбор информации осуществляли на основе предварительно разработанных формализованных опросников. Основные информационные блоки: регистрационная информация, анамнестическая информация, информация о эпизодах обострений (многократно обновляемая информация об основных событиях, связанных с заболеванием, статусе заболевания, формализованные результаты лабораторных и инструментальных исследований), информация о терапии (виды операций, осложнения, особенности послеоперационного течения). Для сбора информации на основе формализованных опросников была разработана специализированная онлайн база данных в закрытом контуре на сервере со специализированными формами для ввода и сервисами по формированию отчетных форм и выгрузке отчетной информации в формате Excel и csv. Была собрана и введена в базу данных информация о 748 записях для 128 пациента.

При анализе данных были использованы стандартные методы описательной статистики, частотного, корреляционного, дисперсного и событийного анализа. Для проверки гипотез о различиях распределений категориальных признаков в группах сравнения использовали анализ таблиц сопряженности. Для оценки значимости применяли двусторонний критерий Фишера. При использовании таблиц сопряженности для оценки согласованности в качестве меры

согласованности использовали коэффициент Каппа Коэна. Для проверки гипотезы о несимметричности матрицы переходов использовали Критерий Мак-Немара.

Для проверки гипотез о наличии различий в распределениях числовых показателей в группах сравнения использовали непараметрический ранговый критерий Манна-Уитни. В ряде случаев после проверки гипотезы о нормальности распределения количественных показателей или после применения нормализующих преобразований применяли также методы регрессионного и дисперсионного анализа.

В качестве критериев эффективности терапии использовали кумулятивную функцию интенсивности неблагоприятных событий (MCF, Mean Cumulative Function). Кумулятивная функция интенсивности оценивает суммарное ожидаемое количество событий на одного субъекта за определённый период времени и позволяет анализировать повторяющиеся события (эпизоды обострения ХП). MCF рассчитывается как сумма отношений числа событий к числу субъектов, находящихся под риском (т.е. под наблюдением) в каждый момент времени.

При оценке отношения рисков использовалась модель пропорциональных рисков (модель Кокса) с указанием значения относительного риска с соответствующим 95% доверительным интервалом.

Статистический анализ проводили с помощью процедур пакета SAS (Statistical Analysis System) 9.4.

Для оценки диагностической значимости методов исследования использовали показатели чувствительности, специфичности и точности диагностических тестов по общепринятой методике.

### ГЛАВА 3. АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА У ДЕТЕЙ

#### 3.1 Особенности манифестации и прогрессирования хронического панкреатита у детей

ХП предполагает смену фаз обострений и ремиссий с постепенным прогрессированием нарушений функции ПЖ. Манифестацию заболевания принято считать с момента первого эпизода ОП, однако, в связи с тем, что ОП легкой степени тяжести у детей зачастую имеет стертую клиническую картину и в большинстве случаев пролечивается амбулаторно под маской других гастроэнтерологических заболеваний, достоверно установить момент начала заболевания относительно трудно. Кроме этого, у ряда пациентов поражение протоков и паренхимы не сопровождается характерными эпизодами ОП. В нашем исследовании дату начала клинических проявлений мы считали от момента первого подтверждённого ОП согласно критериям INSPPIRE, если таковые имелись. Возраст начала клинических проявлений представлен в **таблице 7**.

**Таблица 7 - Возраст (лет) манифестации хронического панкреатита**

Этиология	n	Me	q1	q3	Min	Max	Kruskal-Wallis P-Value
Аномалии протоков ПЖ	15	13,0	11,0	15,0	6,0	17,0	0,0004
Приобретённые стриктуры протоков ПЖ	8	12,5	9,0	16,0	6,0	17,0	
ПФКО	6	5,0	3,0	7,0	2,0	9,0	
Наследственный ХП	23	8,0	5,0	11,0	3,0	14,0	
АПБС	68	6,5	4,0	12,5	1,0	17,0	
Идиопатический ХП	8	7,0	6,0	11,0	3,0	14,0	

Из таблицы 7 видно, что наименьший возраст манифестации проявлений ХП был в группе ПФКО и АПБС, тогда как аномалии протоков ПЖ проявляли себя у более старших детей с медианой возраста 13 лет. Возрастной разброс манифестации панкреатита при АПБС был наибольшим и составил от 1 года до 17 лет. Медиана возраста больных с наследственным генезом панкреатита составила 8

лет. Различия показателей возраста манифестации ХП в различных этиологических группах было статистически достоверным ( $p = 0,0004$ ).

Длительность заболевания до установления диагноза может косвенно судить о трудностях диагностики ХП в той или иной этиологической группе. Длительность заболевания до установления диагноза представлена в **таблице 8**.

**Таблица 8 – Длительность заболевания (лет) до установления диагноза хронического панкреатита**

Этиология	n	M	Me	q1	q3	Min	Max	Kruskal-Wallis P-Value
Аномалии протоков ПЖ	15	3,27	3	2	4	1	6	0,0051
Приобретённые стриктуры протоков ПЖ	8	1,12	1	1	1	1	1	
ПФКО	6	1,83	1,5	1	2,5	1	4	
Наследственный ХП	23	2,59	2	1	3	1	7	
Идиопатический ХП	8	1,8	2	1	2	1	3	
АПБС	68	1,87	2	1	2	1	5	

Из таблицы видно, что в подавляющем большинстве наблюдений длительность заболевания до установления диагноза находится в пределах одного года. Обращает на себя внимание тот факт, что средняя длительность болезни до установления диагноза бы наибольшим в группе аномалий протоков ПЖ. Что косвенно говорит о недостаточной информированности об этой патологии у врачей первичного звена. Аналогичный вывод можно сделать и при наследственном ХП, в котором максимальная длительность болезни до установления диагноза у одного пациента составила 7 лет. Наименьший показатель в группе приобретённых стенозов объясняется чётким указанием на травму или перенесённый панкреонекроз. Средняя длительность течения панкреатита на фоне АПБС и ПФКО до установления диагноза 1,87 и 1,83 года может объясняться наличием изменений размеров общего желчного протока и наличием кистозного образования в проекции головки ПЖ при скрининговом УЗИ брюшной полости. Различия показателей длительность заболевания до установления диагноза ХП в различных этиологических группах было статистически достоверным ( $p = 0,0051$ ).

Одним из важнейших показателей течения ХП является количество и тяжесть обострений. Среднее количество эпизодов обострений ХП в год до установления диагноза и среднее количество обострений за последний год болезни представлено в таблице 9.

**Таблица 9 – Показатели частоты эпизодов обострений хронического панкреатита**

Этиология	Среднее количество эпизодов обострений ХП в год до установления диагноза (M±m)	Среднее количество обострений за последний год болезни (M±m)
Аномалии протоков ПЖ	2,38±0,77	2,73±1,10
Приобретённые стриктуры протоков ПЖ*	-	-
ПФКО	2,33±0,75	2,5±0,54
Наследственный ХП	1,99±0,6	2,36±0,66
Идиопатический ХП	2,1±0,57	2,15±0,59
АПБС	2,19±0,6	2,31±0,6
P-Value	0,0034	

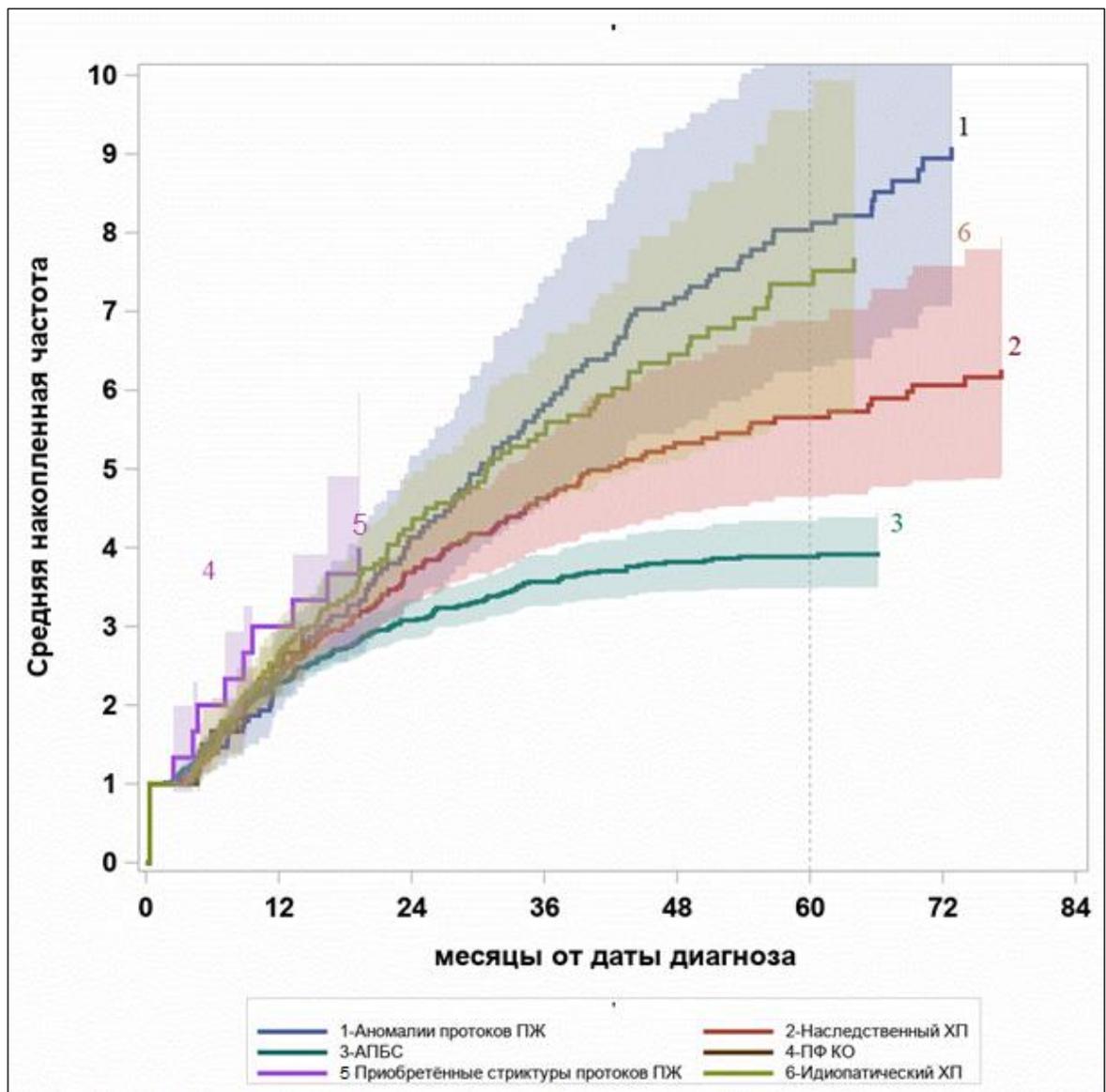
\* У 6 из 8 больных с приобретёнными стриктурами протоков ПЖ эпизодов обострения не было

Среднее количество эпизодов обострения ХП в год у больных всех этиологических групп было 2 и более, с наибольшим показателем в группе аномалий протоков ПЖ. В группе больных с ПФКО этот показатель был несколько ниже, что косвенно подтверждает, что панкреатическая гипертензия определяет выраженность клинических проявлений панкреатита независимо от причины её возникновения. В группе приобретённых стриктур протоков ПЖ у 6 пациентов из 8 – стриктуры локализовались в области перешейка и дистальнее, с расширением ГПП тела и хвоста и протекали без болевых проявлений.

Данные во втором столбце таблицы демонстрирует среднее количество эпизодов обострения за последний год болезни, что говорит, об учащении обострений во всех этиологических группах. Наибольшим этот показатель был в также в группе аномалий протоков ПЖ и составил 2,73±1,10 эпизода обострения за

год. Различия показателей, представленных в таблице, было статистически достоверным ( $p = 0,0034$ ).

Таким образом, на первом этапе анализа эпизодов обострения ХП у пациентов разных этиологических групп мы оценили среднюю накопленную частоту – инцидентность (среднее накопленное количество эпизодов обострения ХП на 1 больного) в зависимости от этиологии за все время анамнеза до момента лечения. Графически, оценки инцидентности эпизодов обострений представлены на **рисунке 37**.



**Рисунок 37 - Средняя накопленная частота (инцидентность) эпизодов обострения хронического панкреатита в этиологических группах**

По результатам анализа мы можем сделать вывод о том, что динамика эпизодов обострений существенно зависит от этиологии ( $p < 0,0001$ ). У пациентов с аномалиями протоков ПЖ к 60 месяцам от даты установки диагноза среднее количество обострений на одного больного составило 8, у пациентов с наследственным панкреатитом – 6, у пациентов с АПБС – 4, у пациентов с идиопатическим ХП и ПФКО – 7. У пациентов с приобретенными стриктурами протоков ПЖ среднее количество обострений на одного больного к 20 месяцам наблюдения составило 4, у пациентов с ПФКО – 3. При этом визуально характер кривых инцидентности изменяется с течением времени, на начальных этапах после установки диагноза накопленное количество приступов монотонно возрастает, а затем перестает расти и выходит на плато. В группе больных с аномалиями протоков ПЖ интенсивность накопления эпизодов обострения была наибольшей, тогда как в группе наследственного ХП выход на плато происходил раньше и рост среднего количества эпизодов обострений проходил значительно медленнее. Аналогичное заключение можно сделать и по инцидентности обострений ХП у пациентов с АПБС.

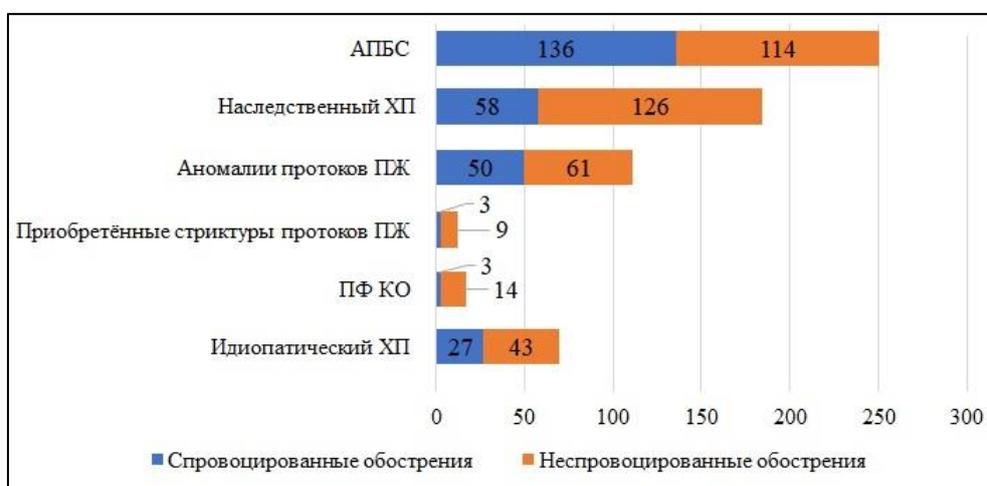
Медиана времени до начала лечения составила 23,1 месяца (диапазон 0,3-80,4), среднее – 27,4 месяцев, стандартная ошибка среднего – 17,9 месяцев,  $q_1$  – 12,4 месяцев,  $q_3$  – 26,8 месяцев.

Таким образом, представленные данные клинических особенностей манифестации, течения и прогрессирования демонстрируют прямую зависимость от этиологии. Кроме этого, во всех группах больных отмечается утяжеление заболевания за счет роста количества эпизодов обострения ХП, что видно из разницы среднего количества обострений за время болезни и за её последний год и по данным анализа инцидентности.

### 3.2 Семиотика эпизодов обострений хронического панкреатита у детей

До начала лечения у всех пациентов в исследовании было 644 подтверждённых эпизодов обострений ХП, медицинские документы которых были проанализированы. Жалобы и данные объективного осмотра во многом зависели от возраста больных, сроков обращения за медицинской помощью и этиологии ХП. Информативность представленной медицинской документации, а также подробность описаний жалоб и клинических проявлений несколько отличались в различных медицинских учреждениях, однако ключевые диагностические критерии, позволяющие оценить особенности клиники обострений в каждой этиологической группе, отражены в выписных эпикризах, что позволило использовать указанную информацию для анализа. В связи с тем, что клинические проявления обострений ХП были весьма разнообразные и менялись после начала терапии, в анализ включали данные на момент поступления больных в стационар.

В большинстве наблюдений обострений ХП нет указаний на какой-либо провоцирующий фактор – 356 (55,3%). Имеются единичные указания на чрезмерную физическую активность, которая спровоцировала обострение (n – 11, 1,7%). В остальных случаях эпизоды обострений ХП возникали после нарушений диеты (**рисунок 38**).



**Рисунок 38** – Диаграмма – доля спровоцированных и неспровоцированных эпизодов обострений хронического панкреатита у пациентов разных этиологических групп (p – 0,046).

Из представленной диаграммы видно, что в группе больных с АПБС больше половины (54,4%) эпизодов обострений ХП связаны с провокацией алиментарным фактором. Доля спровоцированных обострений в группе больных с аномалиями протоков ПЖ также высока и составила 45 %. В группе больных с наследственным ХП, напротив, большая часть эпизодов обострений не связана с нарушением диеты или каким-либо другим провоцирующим фактором. Различия долей спровоцированных и неспровоцированных эпизодов обострений ХП у пациентов вышеперечисленных групп были статистически достоверны ( $p = 0,046$ ).

Жалобы на боль в животе отмечены у всех больных от локальной, в верхних отделах живота, до разлитой по всему животу и опоясывающей с иррадиацией в поясничную область (рисунок 39).

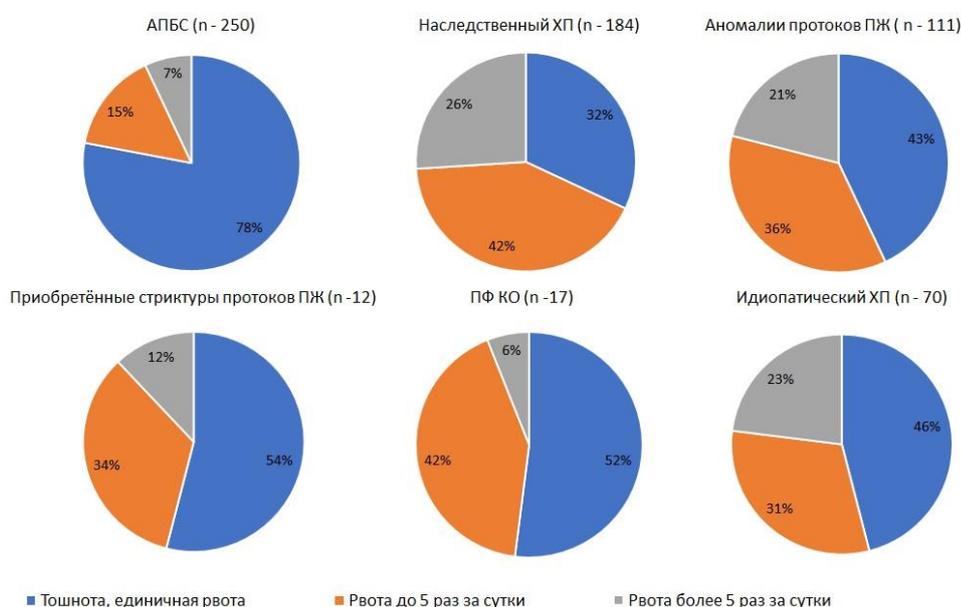


**Рисунок 39 – Диаграммы – локализация боли в животе у пациентов с обострениями хронического панкреатита разных этиологических групп**

Как видно из представленных диаграмм: локальную боль в верхних отделах живота при обострениях ХП чаще наблюдали в группах АПБС и ПФКО (52% и 67% соответственно). Более разлитой характер абдоминальной боли регистрировали у пациентов с обструктивным генезом панкреатита при аномалиях и приобретённых стриктурах протоков (42% и 56% соответственно). В группе наследственного ХП, в большинстве случаев обострений отмечали опоясывающий характер боли с

иррадиацией в поясничную область. При ПФКО опоясывающий характер боли не описан ни в одном наблюдении. В группе идиопатического ХП наблюдали примерно равное распределение характера болевого синдрома. Различия характера абдоминальной боли в этиологических группах было статистически достоверным ( $p = 0,044$ ).

Жалобы на тошноту и рвоту в различной интенсивности отмечены у всех больных. Для градации данного симптома использовали критерий кратности, от тошноты с единичными эпизодами рвоты за сутки, до многократной (более 5 раз) изнуряющей и не приносящей облегчения состояния (**рисунок 40**).

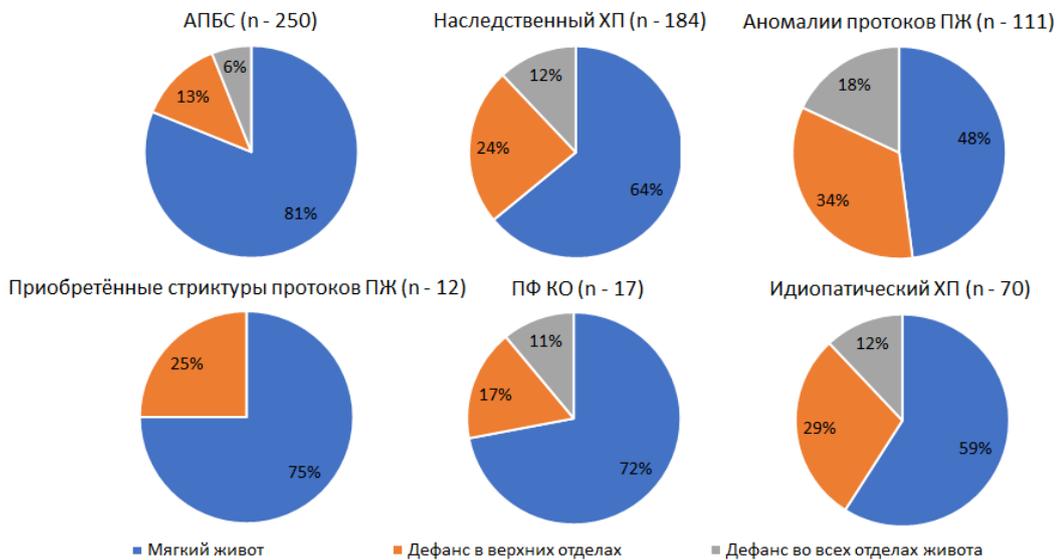


**Рисунок 40 – Диаграммы – кратность рвоты при обострении хронического панкреатита у пациентов разных этиологических групп**

Из представленных диаграмм видно, что большая часть эпизодов обострения ХП во всех этиологических группах начиналась с тошноты и единичной рвоты. В группе больных с АПБС зарегистрировано около 3/4 таких эпизодов. Доля обострений ХП, сопровождающихся неукротимой, многократной рвотой более 5 раз за сутки, была наибольшей в группе наследственного ХП, идиопатического ХП и аномалий протоков ПЖ. Различия кратности рвоты в этиологических группах были статистически достоверными ( $p = 0,039$ ). В большинстве случаев

многократной рвоты имелись указания на примесь желчи в рвотных массах. Эпизодов обострений, сопровождающихся рвотой «кофейной гущей» не отмечено.

При объективном обследовании больных, локализация боли при пальпации живота в большинстве наблюдений на момент поступления соответствовала вышеописанным жалобам. Более точная локализация болезненности при пальпации живота (точки Дежардена и зона Шаффара) указана лишь у небольшой части больных старшего возраста в случае отсутствия напряжения мышц передней брюшной стенки. Данные пальпации живота представлены на **рисунке 41**.



**Рисунок 41 – Диаграммы – симптомы пальпации живота при обострениях хронического панкреатита у больных разных этиологических групп**

Пассивное напряжение мышц передней брюшной стенки не всегда сопровождается развитием более тяжёлого состояния. На представленной диаграмме видно, что у больных большинства этиологических групп в более половине эпизодов обострения не наблюдали пассивного мышечного напряжения. Однако в группе аномалий протоков ПЖ дефанс был отмечен в половине случаев и в 18% имел разлитой характер. По-видимому, это связано с острой панкреатической гипертензией, более выраженной, чем в остальных группах. У половины больных группы приобретённых стриктур протоков классических болевых эпизодов обострения ХП не отмечено, а отсутствие наблюдений разлитого дефанса связано

по всей видимости с вялотекущим характером панкреатической гипертензии. Необходимо отметить, что пассивное мышечное напряжение и интенсивный болевой синдром у больных в группе АПБС имел место на фоне обтурации протеиновым конкрементом общего канала с развитием протоковой гипертензии. Указанные различия данных пальпации живота в этиологических группах были статистически достоверными ( $p = 0,031$ ).

Температура тела в большинстве случаев обострений ХП при поступлении была нормальная или субфебрильная. Фебрильная лихорадка имела место в 36 (5,6%) эпизодах обострений, 22 (3,4 %) из которых в группе больных с АПБС, что может свидетельствовать о сопутствующем холангите. Пиретической лихорадки не отмечено ни в одном наблюдении.

Признаки шока, такие как профузный пот, тахикардия, падение артериального давления, одышка отмечены только в четырёх эпизодах обострения ХП. Специфических симптомов ОП, таких как цианоз в виде фиолетовых пятен на лице, цианоз боковых стенок живота и(или) околопупочной области не отмечено ни в одном наблюдении.

Количество эпизодов обострения ХП до начала лечения легкой, средней и тяжёлой степени представлено в **таблице 10**.

**Таблица 10 – Количество и доли эпизодов обострения хронического панкреатита легкой, средней и тяжелой степеней у больных разных этиологических групп**

Этиология	п	Количество эпизодов обострения	Легкая степень тяжести п(%)	Средняя степень тяжести п(%)	Тяжелая степень п(%)
Аномалии протоков ПЖ	15	111	77 (69,4%)	25 (22,5%)	9 (8,1%)
Приобретённые стриктуры протоков ПЖ	8	12	11 (91,6%)	1 (8,4%)	0
ПФКО	6	17	16 (94,1%)	1 (5,9%)	0
Наследственный ХП	23	184	166 (90,2%)	16 (8,7%)	2 (1,1%)
Идиопатический ХП	8	70	58 (82,9%)	10 (14,3%)	2 (2,8%)
АПБС	68	250	228 (91,2%)	20 (8%)	2 (0,8%)
<b><math>p = 0,0032</math></b>					

Как видно из таблицы, в большинстве этиологических группах доля эпизодов обострений ХП легкого течения составляет около 90%. В группе аномалий панкреатических протоков этот показатель несколько – 69,4%, что позволяет судить о более тяжёлых проявлениях возникающей при аномалиях протоков ПЖ панкреатической гипертензии. Необходимо отметить, что доля эпизодов панкреатита в этой группе со среднетяжёлым и тяжёлым течением также была наибольшей и составила 22,5% и 8,1 % соответственно. В группе АПБС среднетяжёлые и тяжелые эпизодов обострения имели место у пациентов с обструкцией общего канала, и у части из них проявлялись и явлениями холангита и билиарной гипертензии. В группах приобретённых стриктур протоков ПЖ у единственного больного имел место один среднетяжёлый эпизод обострения при приобретённой послеоперационной стриктуре дистального отдела ГПП. У большинства больных стриктуры были дистальнее головки ПЖ и клинически болью и эпизодами обострения не проявлялись. В группе ПФКО также не отмечены тяжёлые эпизоды обострения, что, по-видимому, связано с меньшей степенью вызываемой ими панкреатической гипертензии.

Таким образом, клинические проявления обострений, их частота и тяжесть определяется этиологией. Из представленных данных, видно, что при наследственном ХП, при котором патогенетический механизм заключается в ранней активации ферментов ПЖ и первичном поражении ацинарной ткани клинические проявления обострений ХП менее выражены, чем при аномалиях протоков ПЖ, при которых первично возникает панкреатическая гипертензия. Учитывая то, что клиника ХП на фоне ПФКО менее яркая, чем при аномалиях протоков ПЖ, можно косвенно сделать вывод, что степень панкреатической гипертензии в этих наблюдениях значительно меньше. Реализация клинических симптомов панкреатической гипертензии напрямую зависит от уровня блока ГПП. Так, в нашей серии наблюдений приобретённых стенозов протоков ПЖ, при даже полном блоке дистальнее перешейка ПЖ панкреатическая гипертензия не имела клинических проявлений.

### 3.3 Семиотика периодов ремиссии хронического панкреатита у детей

Для более полного представления о клиническом течении ХП у детей анализировали течение ремиссии. Эпизоды абдоминальной боли, тошноты и рвоты вне обострений ХП, наряду с необходимостью исключения физических нагрузок, пропуска занятий в образовательных учреждениях, соблюдения диеты и приема лекарственных препаратов имеют важное значение для понимания тяжести течения, качества жизни и социализации детей с ХП. Ввиду прогрессирования заболевания и изменения клинической картины мы использовали данные за последние 6 месяцев, которые получали путём подробного изучения анамнеза и анкетирования пациентов и их родителей.

Основным показателем течения ремиссии, определяющим тяжесть течения ХП, качество жизни ребёнка и его социальную адаптацию является наличие боли в животе вне подтверждённых эпизодов обострения, которая по проявлениям сходна с панкреатогенной (таблица 11).

**Таблица 11 – эпизоды абдоминальной боли в период ремиссии хронического панкреатита у больных разных этиологических групп**

Этиология	Эпизоды боли в животе		
	Нет или реже чем один эпизод в месяц	Менее 1 эпизода в неделю	Более 1 эпизода в неделю
Аномалии протоков ПЖ	0	6 (40%)	9 (60%)
Приобретённые стриктуры протоков ПЖ	1 (13%)	7 (87%)	0
ПФКО	1 (17%)	5 (83%)	0
Наследственный ХП	2 (8,7%)	4 (17,4%)	17 (73,9%)
Идиопатический ХП	1 (12,5%)	4 (50 %)	3 (37,5%)
АПБС	26 (38%)	35 (52%)	7 (10%)
p – 0,044			

Из представленной таблице видно, что у большинства больных в исследовании был эпизод абдоминальной боли чаще чем 1 раз в месяц. При этом, доля пациентов, у которых подобные эпизоды имели место более чем 1 раз в

неделю, была наибольшей в группе наследственного ХП (73,9%). В большинстве наблюдениях детей с обструктивной этиологией ХП (врождённые и приобретённые стриктуры и ПФКО) эпизоды боли в животе вне обострений были не чаще одного раза в неделю. Эпизоды боли в животе менее одного раза в неделю и реже имели место у большинства пациентов с АПБС. Разница показателей имела статистическую достоверность  $p = 0,044$ .

Несколько другую тенденцию имели эпизоды тошноты и рвоты (Таблица 12).

**Таблица 12 - Эпизоды приступов тошноты и рвоты в период ремиссии хронического панкреатита у больных разных этиологических групп**

Этиология	Эпизоды приступов тошноты и рвоты		
	Нет или реже чем один эпизод в месяц	Менее 1 эпизода в неделю	Более 1 эпизода в неделю
Аномалии протоков ПЖ	1 (7%)	12 (80%)	2 (13%)
Приобретённые стриктуры протоков ПЖ	7 (87%)	1 (13%)	0
ПФКО	0	2 (33%)	4 (67%)
Наследственный ХП	5 (21,7%)	17 (73,9%)	1 (4,4%)
Идиопатический ХП	5 (62,5%)	2 (25%)	1 (12,5%)
АПБС	13 (19%)	46 (68%)	9 (13%)
$p$		0,0023	

Большинство пациентов как с наследственным ХП, так и с аномалиями протоков ПЖ отмечали эпизоды тошноты и рвоты менее 1 раза в неделю. Приобретённые стриктуры ПЖ практически не проявлялись приступами тошноты и рвоты в период ремиссии. Тошноте или рвота более 1 раза за неделю отмечена у большинства пациентов с ПФКО, что может объясняться не столько проявлениями ХП, как механической хронической дуоденальной непроходимостью. Эпизоды тошноты или рвоты менее одного раза в неделю и реже имели место у большинства пациентов с АПБС. Разница имела статистическую достоверность ( $p = 0,0023$ ).

На дальнейшем этапе мы анализировали такие показатели качество жизни ребёнка как: необходимость соблюдения строгой диеты, ограничения физической

активности и пропуска детских образовательных учреждений и секций (таблица 13).

**Таблица 13 - Необходимость соблюдения строгой диеты, ограничения физической активности и пропуска детских образовательных учреждений и секций во время ремиссии хронического панкреатита у больных разных этиологических групп**

Этиология	Вынуждены соблюдать диету		Ограничены в физической активности		Вынуждены пропускать детский сад / школу	
	нет	да	нет	да	нет или реже 1 раза в месяц	Чаше 1 раза в месяц
Аномалии протоков ПЖ	1 (7%)	14 (93%)	3 (20%)	12 (80%)	3 (20%)	12 (80%)
Приобретённые стриктуры протоков ПЖ	4 (50%)	4 (50%)	7 (88%)	1 (12%)	8 (100%)	0
ПФКО	2 (33%)	4 (67%)	3 (50%)	3 (50%)	3 (50%)	3 (50%)
Наследственный ХП	3 (13%)	20 (87%)	4 (17%)	19 (83%)	9 (39%)	14 (61%)
Идиопатический ХП	3 (37,5%)	5 (62,5%)	5 (62,5%)	3 (37,5%)	6 (75%)	2 (25%)
АПБС	5 (7%)	63 (93%)	31 (46%)	37 (54%)	34 (50%)	34 (50%)
<b>р</b>	<b>0,045</b>		<b>0,032</b>		<b>0,048</b>	

Доля больных, вынужденных соблюдать диету была в большинстве этиологических групп, кроме приобретённых стриктур протоков ПЖ, что также может быть объяснено отсутствием клинических проявлений в большинстве случаев. То же самое можно сказать и в отношении ограничения физической активности, что находит корреляцию со спровоцированностью эпизодов обострения ХП. Указанные в этой и в предыдущих таблицах данные (боль, тошнота и рвота) приводят к необходимости пропуска занятий в образовательных учреждениях и секциях, что в большинстве случаев имело место у больных с аномалиями протоков ПЖ и наследственном ХП. При ряде патологии (приобретенные стриктуры ПЖ) клинические проявления ХП не вынуждали пропускать занятия.

Необходимость приема медикаментов в период ремиссии представлена в **таблице 14**. В случае со спазмолитиками и НПВС учитывали приемы препаратов сверх назначенных схем лечения.

**Таблица 14 - Необходимость приема медикаментов в период ремиссии хронического панкреатита у больных разных этиологических групп**

Этиология	Вынуждены принимать спазмолитики		Вынуждены принимать НПВС		Вынуждены принимать ферментные препараты	
	n (%)		n (%)		n (%)	
	нет	да	нет	да	нет	да
Аномалии протоков ПЖ	1 (7%)	14 (93%)	12 (80%)	3 (20%)	11 (73,3%)	7 (26,7%)
Приобретённые стриктуры протоков ПЖ	6 (75%)	2 (25%)	8 (100%)	0	5 (62,5%)	3 (37,5%)
ПФКО	2 (33%)	4 (67%)	5 (%)	1 (%)	6 (100%)	0
Наследственный ХП	19 (82,6%)	4 (17,4%)	3 (23,2 %)	20 (76,8%)	4 (17,4%)	19 (82,6%)
Идиопатический ХП	4 (50%)	4 (50%)	3 (37,5%)	5 (62,5%)	2 (25%)	6 (75%)
АПБС	7 (10,3%)	61 (89,7 %)	55 (80,9%)	13 (19,1%)	52 (76,5%)	16 (23,5%)
<b>p</b>	<b>0,054</b>		<b>0,032</b>		<b>0,058</b>	

Прием спазмолитических препаратов и НПВС связан с болевым синдромом. Большинство пациентов с АПБС указывали на прием спазмолитических препаратов, тогда как НПВС использовало значительно меньше пациентов. Аналогичную тенденцию наблюдали у пациентов с аномалиями протоков ПЖ. По нашим данным, пациенты с наследственным ХП больше нуждались в приеме НПВС, чем спазмолитиков, что косвенно указывает на неэффективность этой группы препаратов и другом характере абдоминального синдрома. Пациенты с приобретёнными стриктурами протоков ПЖ в большинстве случаев не нуждались в приеме спазмолитиков и НПВС.

Необходимо отметить, что препараты ферментов ПЖ пациенты принимали по назначению врачей по месту жительства не только в случаях подтверждённой экзокринной функции ПЖ, но и при нормальных значениях каловой эластазы 1.

Большее число больных, принимающих ферменты ПЖ было в группе наследственного ХП (82,6%) с подтвержденной экзокринной недостаточностью различной степени. В группе идиопатического ХП также большая часть пациентов принимала ферментные препараты. Около четверти пациентов в группах АПБС и аномалий протоков также находились на ферментной терапии, однако доля пациентов с экзокринной недостаточностью ПЖ в этих группах была несколько меньше. Больные с ПФКО не нуждались в заместительной ферментной терапии.

Таким образом, течение ремиссии у детей также определяется этиологией ХП. Показатели абдоминальной боли, эпизодов тошноты и рвоты в период ремиссии ХП, а также показатели качества жизни, позволяющие косвенно судить об интенсивности вышеперечисленных проявлений, демонстрируют зависимость клиники с этиологией и ведущим патогенетическим механизмом прогрессирования заболевания. Как в случае анализа эпизодов обострения, можно выделить разность клиники при паренхиматозном поражении при наследственном панкреатите заключающуюся в преобладании хронического болевого синдрома, плохо купирующегося спазмолитическими препаратами, вынужденностью соблюдения диеты, строгого соблюдения диеты, ограничения физической активности, приема НПВС и заместительной ферментной терапии. Среди этиологических групп с гипертензионным механизмом реализации ХП, наиболее характерные проявления имели пациенты с аномалиями протоков ПЖ, что проявляется меньшим количеством больных с абдоминальным синдромом, эффективностью приема спазмолитиков и меньшей долей больных, находящихся на заместительной ферментной терапии.

### **3.4 Оценка функции поджелудочной железы у детей с хроническим панкреатитом**

Для скрининговой оценки функции ПЖ у детей с хроническим панкреатитом применяли тест на гликированный гемоглобин ( $Hb_{A1c}$ ) – для оценки эндокринной

функции и копрологические исследования (копрограмма и определение каловой эластазы 1) – для оценки экзокринной функции.

Результаты скринингового тестирования эндокринной функции ПЖ и доля пациентов с ранее диагностированным сахарным диабетом у больных с ХП представлены в **таблице 15**.

**Таблица 15 – Доля пациентов с нормальным и повышенными уровнями гликированного гемоглобина и диагностированным ранее сахарным диабетом у больных разных этиологических групп**

Этиология	n	Уровень Hb <sub>A1c</sub> ≤ 6 % (норма)	Уровень Hb <sub>A1c</sub> >6,0 – <6,5 %	Уровень Hb <sub>A1c</sub> > 6,5 %	Диагностированный ранее сахарный диабет на терапии
		n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
Аномалии протоков ПЖ	15	14 (93,3%)	1 (6,7%)	0	0
Приобретённые стриктуры протоков ПЖ	8	8 (100%)	0	0	0
ПФКО	6	6 (100%)	0	0	0
Наследственный ХП	23	17 (73,9%)	3 (13%)	1 (4,35%)	2 (8,75%)
Идиопатический ХП	8	5 (62,5%)	2 (25%)	0	1 (12,5%)
АПБС	68	66 (97,1%)	0	0	2 (2,9%)
p – 0,067					

Диагностированный ранее (до начала клинических проявлений ХП) сахарный диабет I типа в исследовании был у 5 больных (в группе АПБС и наследственного панкреатита – 2 (2,9%) и 2 (8,75%) соответственно и в группе идиопатического ХП – 1 ребёнок (12,5%). Обращает на себя внимание относительно высокий процент сахарного диабета выявленного до клинических проявлений ХП у больных с наследственным панкреатитом, но ввиду малого количества наблюдений эти данные вряд ли можно экстраполировать на всю популяцию.

Доля пациентов с нормальными значениями гликированного гемоглобина была наибольшей во всех этиологических группах, и в группах приобретённых стриктур протоков ПЖ и ПФКО была 100%. Обращает внимание, что доля пациентов с незначительным повышением гликированного гемоглобина в пределах  $>6,0 - <6,5 \%$  в группе наследственного ХП была наибольшей – 3 (13%). После более глубокого обследования у детского эндокринолога диагноз сахарного диабета не подтвердился. Кроме этого, критическое, диагностически значимое для сахарного диабета значение гликированного гемоглобина  $> 6,5 \%$  было выявлено у одного ребёнка в группе наследственного ХП, позднее диагноз подтвердили и назначили заместительную инсулинотерапию.

Скрининговым методом оценки экзокринной функции ПЖ являлось копрологическое исследование. На начальном этапе оценивали данные копрограммы (таблица 16).

**Таблица 16 – данные копрологического исследования у пациентов с хроническим панкреатитом у больных разных этиологических групп**

Этиология	n	Стеаторея			Креаторея ++ или +++  n(%)	Амилорея  n(%)
		I типа n(%)	II типа n(%)	III типа n(%)		
Аномалии протоков ПЖ	15	2(13,3%)	0	0	0	0
Приобретённые стриктуры протоков ПЖ	8	2 (25%)	0	0	0	0
ПФКО	6	1(16,7%)	1(16,7%)	0	0	0
Наследственный ХП	23	5 (21,7%)	0	0	1 (4,3%)	0
Идиопатический ХП	8	3(37,5%)	0	0	1(12,5%)	0
АПБС	68	0	7 (10,3%)	0	0	0
p – 0,044						

Копрологическое исследование не показало значимых отклонений у большинства пациентов в исследовании, что говорит о длительной компенсации начальных проявлений экзокринной недостаточности ПЖ у детей. Также на данные копрограммы может влиять соблюдение диеты и применение заместительной

ферментной терапии (которую отменяли за 7-10 суток до анализа). Самыми частыми изменениями в копрограме отмечена стеаторея, тогда как креаторея встретилась лишь у двух больных, а амилорея не зарегистрирована ни в одном анализе. Мы отметили значимое отличие типов стеатореи у больных разных этиологических групп. Так, стеаторея I типа (преобладание нейтрального жира) зарегистрировали у 5 (21,7%) больных с наследственным ХП и у 3 (37,5%) – с идиопатическим ХП. Тогда как, стеаторею II типа (жирные кислоты) встретили у 7 (10,3%) больных с АПБС и у 1 (16,7%) – с ПФКО, что указывает на сочетанное нарушение оттока желчи при данных патологиях. Смешанной стеатореи (III типа) мы не встретили. Отличия типов стеатореи у больных исследуемых групп были статистически достоверны ( $p = 0,044$ ).

Самым информативным скрининговым показателем экзокринной функции ПЖ является анализ на каловую эластазу 1. Именно этот показатель нами взят за основу определения степени тяжести экзокринной недостаточности в исследовании (таблица 17).

**Таблица 17 – показатели каловой эластазы 1 у больных с хроническим панкреатитом у больных разных этиологических групп**

Этиология	n	Эластаза 1 выше 200 мкг/г	Эластаза 1 150-200 мкг/г	Эластаза 1 100-150 мкг/г	Эластаза 1 менее 100 мкг/г
		n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
Аномалии протоков ПЖ	15	10 (66,7%)	3 (20%)	2 (13,3%)	0
Приобретённые стриктуры протоков ПЖ	8	5 (62,5%)	0	2 (25%)	1 (12,5%)
ПФКО	6	6 (100%)	0	0	0
Наследственный ХП	23	6 (26,1%)	5 (21,7%)	4 (17,4%)	8 (34,8%)
Идиопатический ХП	8	3 (37,5%)	1 (12,5%)	1 (12,5%)	3 (37,5%)
АПБС	68	59 (86,8%)	6 (8,8%)	3 (4,4%)	0
$p = 0,035$					

Большинство пациентов в исследовании имели нормальное значение каловой эластазы 1, и соответственно не имели экзокринную недостаточность ПЖ. Обращает на себя внимание, что у более половины пациентов с наследственным и идиопатическим ХП выявили снижение каловой эластазы 1, при чем доля

пациентов с тяжёлой экзокринной недостаточностью в этих группах была примерно одинаковая – 34,8% и 37,5% соответственно. В группе с аномалиями панкреатических протоков только лишь 2 (13,3%) больных имели экзокринную недостаточность ПЖ средней степени тяжести. ПФКО в нашем исследовании не вызывали снижения каловой эластазы 1. Очевидно, что при приобретённых стриктурах протоков ПЖ, данный показатель должен зависеть от уровня блока ГПП, что и подтверждено данными: стеноз ГПП в области головки у 3 пациентов привел к развитию экзокринной недостаточности ПЖ средней и тяжёлой степени. Половина больных с идиопатическим ХП также имела экзокринную недостаточность ПЖ.

Ввиду того, что ПЖ является ведущей пищеварительной железой, степень её функционирования должна определять особенности тофологиического статуса растущего организма, в связи с чем, для косвенной оценки функции ПЖ мы исследовали показатели SDS роста и SDS ИМТ, однако не получили данных о влиянии ХП и экзокринной недостаточности ПЖ на массо-ростовые показатели больных. Так, ни у одного пациента с ХП в исследовании не отмечено значимой задержки роста. При оценке SDS ИМТ значительного недостатка питания ( $\leq -2$ ), как и ожирения ( $\geq 2$ ) мы не встретили.

Таким образом, доля пациентов с ХП с экзокринной недостаточностью ПЖ и сахарным диабетом мала и в большей мере наблюдается у детей с паренхиматозным типом поражения паренхимы (наследственный и идиопатический ХП). Доля больных с экзокринной недостаточностью ПЖ также более высока при наследственном и идиопатическом ХП. Тем самым, нарушение оттока панкреатического сока при аномалиях протоков ПЖ также может приводить к средней степени тяжести экзокринной недостаточности ПЖ у малой доли больных. Приобретённые стриктуры протоков ПЖ, зачастую приводят к полному блоку ГПП, в связи с чем, у этой группы больных также могут развиваться тяжёлая степень экзокринной недостаточности.

### 3.5 Выделение форм клинического течения хронического панкреатита у детей

Клинические особенности манифестации и прогрессирования ХП, тяжесть и динамика возникновения эпизодов обострений, клинические проявления периода ремиссии и шансы развития эндо- и(или) экзокринной недостаточности ПЖ определяется этиологией ХП. Как уже декларировалось выше, все этиологические факторы возможно разделить на факторы, вызывающие прямое поражение паренхимы ПЖ (токсический, метаболический, а в нашем случае – наследственный ХП) с возможным развитием вторичной панкреатической гипертензии из-за образованных конкрементов и вторичных поствоспалительных стриктур протоков и факторы, вызывающие повышение давления в протоках ПЖ первично (аномалии строения протоков ПЖ, посттравматические стриктуры, сдавление протока извне ПФКО).

Такой этиологический фактор как АПБС нельзя рассматривать как чисто обструктивный (в аналогии с билиарным панкреатитом у взрослых) в связи с тем, что панкреатическая гипертензия возникает не сколько при обструкции, сколько из-за реципрокного рефлюкса желчи, при котором возникает внутрипротоковая активация ферментов панкреатического сока. Следует отметить, что у некоторых больных при АПБС на первый план может выходить и обструктивный компонент, связанный с образованием белковых преципитатов и закупоркой ими общего канала панкреатикобилиарного соустья, с развитием острой панкреатической гипертензии, что проявляется частыми и тяжёлыми эпизодами обострения ХП. В ряде случаев, обструкция может распространяться исключительно на желчные протоки с развитием соответствующих клинических проявлений. Необходимо отметить, что у части пациентов с АПБС не развивается клиника панкреатита (не входили в исследование), а имеет место исключительно билиарные симптомы.

В группу идиопатического ХП возможно входят пациенты с наследственной этиологией, которую не удалось выявить, или какой-либо токсическо-метаболический фактор, который не установили. Теоретически возможно, что в

основе заболевания у больных группы идиопатического ХП лежит обструктивный компонент, но вторичные фибротические изменения паренхимы (главным образом в головке ПЖ) не позволяют определить анатомию протоков.

Очевидно, что вышеперечисленные этиологические и патогенетические факторы предопределяют как клиническое течение, так и развитие осложнений. В течении прогрессирования заболевания могут появляться вторичные патогенетические механизмы, которые определяют изменение клинических проявлений, и должны быть учтены при выборе метода хирургического лечения.

На основании вышесказанного, возможно выделение нескольких форм клинического течения ХП: обструктивный, паренхиматозный и билиарный, которые в свою очередь также могут подразделяться на подварианты.

Чтобы проанализировать особенности клинического течения в том или ином клиническом варианте, мы высчитали отношения шансов возникновения ведущих симптомов или осложнений ХП.

Как видно из предыдущих глав, обструктивный панкреатит в исследовании обусловлен стриктурами протока, и сдавлением его извне ПФКО, которые имеют различную клинические проявления. Приобретённые стриктуры ГПП, в области перешейка и дистальнее не имели клинических проявлений связанных с эпизодами обострений и болевым синдромом. Обращает на себя внимание, что медиана возраста манифестации у пациентов с обструктивным панкреатитом несколько превышала паренхиматозный панкреатит, особенно в сравнении аномалий протоков ПЖ и наследственного ХП. Накопленная инцидентность эпизодов обострения при обструктивном панкреатите с клиническими проявлениями была наибольшей. Кроме этого, доля тяжелых обострений ХП в группах обструктивного панкреатита была больше, чем в группах паренхиматозного. Отношение шансов развития среднетяжелых эпизодов обострений в случаях обструктивного генеза панкреатита составила: OR 2,379±0,264 95% ДИ: 1,417-3,993; p <0,002. При этом, шансы возникновения среднетяжёлых эпизодов обострения у пациентов с аномалиями протоков ПЖ были выше в 2,93 раза чем у остальных больных в исследовании (OR: 2,93±0,273; 95% ДИ: 1,72-5,016; p <0,001). Для тяжёлых

эпизодов обострения намеченная тенденция выглядит еще более выразительно и отношение шансов обструктивного панкреатита к остальным группам составило: OR:  $5,702 \pm 0,536$ ; 95% ДИ: 1,994-16,31;  $p < 0,05$ . В случае аномалий протоков ПЖ это соотношение было еще больше: OR:  $7,058 \pm 0,537$ ; 95% ДИ: 2,463-20,229;  $p < 0,05$ .

Интенсивность проявлений обострений ХП при обструктивном и паренхиматозном генезе панкреатита была примерно на одном уровне относительно локализации боли, выраженности тошноты и рвоты, данный пальпации живота.

Важным симптомом, определяющим клиническое течение ХП во время ремиссии и отличающимся у обструктивного и паренхиматозного ХП, является абдоминальный болевой синдром. Данный показатель был значительно более выражен в группах паренхиматозного панкреатита, что подтверждается вычислением отношений шансов возникновения болевого синдрома частотой более 1 эпизода в неделю (OR:  $7,788 \pm 0,449$ ; 95% ДИ: 3,229-18,785;  $p < 0,05$ ). Если посчитать этот показатель относительно лишь наследственного панкреатита, то оказывается, что вероятность частой боли в животе в период ремиссии при наследственном ХП выше в 15,4 раза (OR:  $15,389 \pm 0,568$ ; 95% ДИ: 5,051-46,888,  $p < 0,05$ ).

Очевидно, что прямое повреждающее действие паренхимы ПЖ приводит к более раннему возникновению эндо- и экзокринных нарушений. Так, шанс клинически значимого повышения гликированного гемоглобина у пациентов с паренхиматозным панкреатитом выше в 20 раз (OR:  $20,00 \pm 1,112$ ; 95% ДИ: 2,227-179,628;  $p < 0,05$ ).

Аналогичная тенденция наметилась и относительно экзокринной недостаточности ПЖ. Отношение шансов развития экзокринной недостаточности при паренхиматозном панкреатите составило: OR:  $11,733 \pm 0,515$ ; 95% ДИ: 4,274-32,214;  $p < 0,05$ ). Причиной тяжелой степени экзокринной недостаточности ПЖ явился паренхиматозный панкреатит почти во всех случаях (OR:  $52,8 \pm 1,073$ ). Лишь

в одном наблюдении с приобретёнными стриктурами протоков ПЖ отметили тяжёлую степень экзокринной недостаточности.

Основной особенностью клинических проявлений ХП у больных с АПБС это сочетание с билиарными проявлениями в виде механической желтухи и холангита различной степени выраженности у большинства больных. В этой группе имел место наибольший разброс по возрасту манифестации и длительности болезни до установки диагноза. Очевидно, что при присоединении обструктивного компонента клиническая картина менялась и проявлялась более частыми и более тяжёлыми обострениями. Кроме этого, доля больных с эпизодами абдоминальной боли в период ремиссии была незначительна, и отношение шансов относительно этого показателя составило: OR:  $0,123 \pm 0,475$ ; 95% ДИ: 0,048-0,311;  $p < 0,05$ ).

Таким образом, при анализе клинических проявлений ХП можно выделить несколько форм клинического течения: обструктивный, паренхиматозный и билиарный, которые имеют определённые тенденции клинических проявлений. Однако, при более подробном анализе. Очевидно, что в процессе прогрессирования заболевания, у ряда больных появляются осложнения, которые значимо влияют на изменение клинической картины. Например, обструктивный генез ХП может декомпенсироваться при увеличении относительной массы ПЖ и объёма выработки панкреатического сока, что усугубляет панкреатическую гипертензию и вызывает более интенсивные клинические проявления. Этим и объясняется более поздняя манифестация ХП при аномалиях протоков ПЖ. Напротив, при наследственном генезе ХП длительное время может наблюдаться относительно латентное течение в связи с медленно нарастающей панкреатической гипертензией, которая может быть усугублена образованием протеиновых конкрементов и обтурацией ими ГПП. Кроме этого, длительное паренхиматозное воспаление приводит к фиброзу паренхимы, вовлечению в воспалительный процесс нервных волокон с развитием стойкого болевого синдрома, который будет лишь усугубляться с прогрессированием воспалительного процесса. В связи с этим, очевидно, что клинические проявления ХП определяются не только этиологией, а степенью возникших изменений протоков и паренхимы, и именно они приводят к

развитию ведущих симптомокомплексов ХП у конкретного больного. Таким образом, выделение различных анатомических вариантов ХП, определяющих особенности клиники и прогрессирования заболевания, является важной задачей инструментальной диагностики, решение которой будет определять выбор хирургического лечения ХП.

## ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ИНСТРУМЕНТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА У ДЕТЕЙ

### 4.1 Инструментально-диагностические признаки хронического панкреатита у детей

Традиционными инструментально-диагностическими методами при ХП у детей являются трансабдоминальное УЗИ, СКТ и МРТ (МРХПГ). Каждый метод имеет свои преимущества и недостатки, в связи с чем в исследовании их применяли комплексно. Следует отметить, что некоторые характеристики, особенно при УЗИ (нечёткость контуров, характеристики эхогенности и эхоструктуры паренхимы) являются очень персоно- и аппаратозависимыми и мы не включали эти показатели в анализ и опирались лишь на данные об анатомии и размерах исследуемых структур. Отметим, что определяемы на УЗИ-граммах признак длительно существующей панкреатической гипертензии такой как гиперэхогенные стенки ГПП или его дистальной части наблюдали в подавляющем большинстве наблюдений, однако далеко не во всех заключениях врачи ультразвуковой диагностики отмечали это.

Подавляющему большинству пациентов в исследовании были применены все общепринятые инструменты диагностической визуализации: УЗИ, СКТ и МРТ (МРХПГ). Ввиду того, что различные диагностические методы имеют свои преимущества и недостатки относительно того или иного признака, мы не стали выделять диагностическую ценность конкретного метода, а сконцентрировали свое внимание на выделении ведущих признаков, определяющих течение и прогрессирование заболевания. Согласно определённым в прошлой главе особенностям клинического течения ХП и схожего патогенеза в разных этиологических группах, инструментально-диагностические признаки логичнее приводить в том же порядке. Ведущие, на наш взгляд признаки ХП у детей представлены в **таблице 18**.

**Таблица 18 – Инструментально-диагностические признаки хронического панкреатита у детей у больных разных этиологических групп**

Этиология	Аномалии протоков ПЖ (n-15)	Приобретённые стриктуры протоков ПЖ (n-8)	ПФКО (n-6)	Наследственный ХП (n-23)	Идиопатический ХП (n-8)	АПС (n-68)
Инструментально-диагностическая семиотика ХП у детей	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
Расширение ГПП 3-5 мм	14 (93,3%)	6 (75%)	6 (100%)	9 (39%)	5 (62,5%)	68 (100%)
Расширение ГПП более 5 мм	1 (6,7%)	2 (25%)	0	14 (60,9%)	3 (37,5%)	-
Расширение ГПП до перешейка	-	-	1 (16,7%)	-	-	63 (92,6%)
Расширение ГПП дистальнее перешейка	3 (20%)	7 (87,5%)	-	-	-	3 (4,4%)
Расширение ГПП на всем протяжении	12 (80%)	1 (12,5%)	-	23 (100%)	8 (100%)	2 (2,9%)
Расширение бранш ГПП	-	-	-	15(%)	3 (37,5%)	-
Кальцинаты паренхимы в области головки	2 (13,3%)	1 (12,5%)	1 (16,7%)	5 (65,2%)	4 (50%)	-
Кальцинаты паренхимы на всем протяжении	-	-	-	5 (65,2%)	3 (37,5%)	-
Конкремент(ы) ГПП в области головки	4 (26,7%)	-	-	6 (26,1%)	-	6 (8,8%)
Конкременты на всем протяжении ГПП	-	-	-	14 (60,9%)	3 (37,5%)	-
Тромбоз селезёночной вены	-	-	-	-	-	-
Расширение общего желчного протока	-	-	-	-	-	66 (97%)
Аномальное панкреатикобилиарное соустье	-	-	-	-	-	68 (100%)
Сладж в дистальном отделе общего желчного протока	-	-	-	-	-	33 (48,5%)
Кистозное образование ДПК	-	-	6 (100%)	-	-	-
Интрапаренхиматозные панкреатические псевдокисты	1 (6,7%)	-	-	2 (8,7%)	1 (12,5%)	1 (1,5%)
Экстрапаренхиматозные панкреатические псевдокисты	-	-	-	2 (8,7%)	1 (12,5%)	-

Основным диагностическим критерием является расширение ГПП. Необходимо отметить, что диаметр ГПП является крайне-вариабельным и может зависеть от времени исследования и степени отёка паренхимы ПЖ после очередного обострения ХП. Так у ряда больных, на фоне обострения ХП не наблюдалось значимого (более 3 мм) расширения ГПП, тогда как в холодном периоде дилатация могла достигать 5 и более мм. В связи с этим, данный показатель должен быть изучен в динамике.

У большинства пациентов в группе обструктивного панкреатита диагностировано умеренное (до 0,5 мм) расширение ГПП. Дилатацию ГПП более 5 мм наблюдали у одного больного с аномалиями протоков ПЖ и у двух пациентов с приобретёнными стриктурами протоков. Расширение ГПП на всем протяжении также отмечено у большинства пациентов этой группы за исключением больных с ПФКО. При этом, расширение ГПП дистальнее головки и перешейка наблюдалось только у трёх больных в группе аномалий протоков ПЖ и у большинства больных с приобретёнными стриктурами (уровень стриктуры). Только у одного больного с ятрогенным интраоперационным повреждением ГПП при удалении забрюшинной опухоли дилатация ГПП по данным исследований начиналась с уровня головки ПЖ. Расширения бранш ГПП не отмечено ни в одном наблюдении.

Клинико-диагностические признаки изменений ГПП в группах паренхиматозного поражения были несколько другие. Большая часть пациентов (n=17) имела расширение ГПП больше 5 мм, у всех больных имела место дилатация ГПП на всем протяжении, при этом у половины – наблюдали расширение бранш протока. Расширение бранш ГПП без его значимого расширения мы встретили лишь у одного больного.

У всех пациентов с АПБС наблюдали незначительное (до 5 мм) расширение ГПП, которое у большинства больных не распространялось дистальнее перешейка ПЖ, а расширение на всем протяжении ГПП было зафиксировано только у двух больных. Расширения бранш ГПП не отмечено ни в одном наблюдении. Это может говорить об отсутствии значимой панкреатической гипертензии у большинства больных с АПБС-ассоциированным ХП.

Одним из косвенных инструментально-диагностических проявлений хронического воспаления и как следствия – повышение плотности паренхимы ПЖ являются кальцинаты паренхимы. В группах обструктивного ХП кальцинаты паренхимы определяли в области головки ПЖ у единичных больных. Тогда как при паренхиматозном панкреатите кальцификация паренхимы имело место у половины больных, при чем у четверти из них кальцинаты диагностированы по всей паренхиме железы. Кальцинаты паренхимы при АПБС не обнаружены ни в одном наблюдении.

Конкременты в области головки ПЖ диагностированы у 4-х больных с аномалиями протоков ПЖ. Все диагностированные конкременты находились перед сужениями протоков. У половины больных с паренхиматозным панкреатитом, в большей части наследственным ХП диагностированы множественные конкременты по всему протоку ПЖ. Конкременты в области головки ПЖ диагностированы у пациентов с АПБС в 6 случаях. При дальнейшем обследовании установлено, что все они локализовались в устье общего канала панкреатикобилиарного соустья и лишь у части больных распространялись дистальнее в ОЖП и ГПП.

Часто встречающийся при ХП у взрослых тромбоз селезеночной вены мы ни встретили ни у одного ребёнка.

Расширение общего желчного протока у пациентов с обструктивным панкреатитом мы не встретили. При паренхиматозном панкреатите в 2-х наблюдениях у детей с наследственным и идиопатическим ХП наблюдали незначительное расширение ОЖП без клинических проявлений, что связано с выраженным фиброзом головки ПЖ по данным дальнейших исследований. Расширение общего желчного протока в подавляющем большинстве случаев имеет место при АПБС, тогда как только 2 больных в исследовании длительное время на фоне клиники обострений ХП не имели значимого расширения ОЖП (верхняя граница возрастной нормы). Таким образом, отсутствие значимого расширения ОЖП не исключает диагноз АПБС, так и сопутствующее расширение ОЖП не убедительно свидетельствует о наличии АПБС. При этом, в нашей серии

наблюдений, по данным традиционных методов исследования – АПБС подтверждено только у 58 (85,3%) больных. Сладж или конкремент в области дистального отдела ОЖП диагностированы у 33 (48,5%) больных с АПБС.

Визуализация кисты в группе ПФКО не вызывала трудности и диагностировано у всех пациентов этой группы.

Интрапаренхиматозные несформированные псевдокисты по данным исследований диагностированы у 5 пациентов в исследовании, в большей части при паренхиматозном панкреатите (n-3). Экстрапаренхиматозные панкреатические псевдокисты диагностированы у 3 -х пациентов с паренхиматозным панкреатитом на фоне расширения ГПП, что косвенно может говорить об их ретенционной природе.

Таким образом, при анализе инструментально-диагностических признаков ХП у детей также можно выделить характерные для обструктивного и паренхиматозного генеза, а также для АПБС признаки. Большинство пациентов с обструкцией протоков ПЖ имели незначительное расширение ГПП, без расширения его бранш, не имели множественных конкрементов протоков и кальцинаты паренхимы если и имели место быть, то локализовались больше в головке ПЖ. При паренхиматозном генезе ХП напротив, большинство пациентов имело значительное расширение ГПП на всем протяжении с вовлечением его бранш, множественные конкременты, распространяющиеся во всей длине ГПП, а также при наличии кальцинатов паренхимы они локализовались во всех отделах ПЖ. Подавляющее большинство больных с АПБС имело сопутствующее расширение ОЖП, которое значительно превышало верхнюю границу возрастной нормы, при этом дилатация ГПП у большинства пациентов не превышала 5 мм и не распространялась дистальнее перешейка ПЖ.

Кроме этого, из представленного описания видно, что внутри выделенных групп были больные не имеющие характерные представленные инструментально-диагностические признаки, что требует поиска диагностических методов и подходом для более точного определения анатомических вариантов ХП.

## **4.2 Роль эндоскопического ультразвукового исследования в инструментальной диагностике хронического панкреатита у детей**

Одним из наиболее информативных методов диагностики заболеваний панкреатобилиарной области у взрослых и очень перспективным методом исследования у детей является эндоУЗИ. Данный вид исследования мы применили большинству больных в исследовании, за исключением 18-ти пациентов с АПБС, у которых анатомический вариант панкреатита был достоверно установлен по МРХПГ, а также отсутствовали клинические проявления обструкции ГПП и ЖП и показаний к радикальному оперативному вмешательству не вызывало сомнений. Во всех остальных группах эндоУЗИ проведено всем больным.

Диагностическую эффективность эндоУЗИ панкреатобилиарной области определяли путём вычисления чувствительности, специфичности и точности по общепринятым методикам и сравнении с традиционным методом визуализации протоков – МРХПГ. Референсным исследованием, при котором окончательно устанавливали или исключали предполагаемый диагноз являлось ЭРХПГ и(или) оперативное вмешательство.

Одним из основных диагностически-ценных признаков, определяющимся при эндоУЗИ является определение наличия или отсутствия механической обструкции (аномалия, стриктура, конкремент) при расширении ГПП. Именно этот диагностический параметр в нашем исследовании зачастую являлся решающим для выбора показаний к тому или иному методу хирургического лечения. Следует отметить, что определение пациента в ту или иную группу проводили ретроспективно после проведения ЭРХПГ и окончательного установления диагноза.

Сравнение чувствительности, специфичности и точности диагностики причин дилатации ГПП (есть анатомическая причина (аномалия, стриктура, конкремент) или она отсутствует (паренхиматозный панкреатит)) представлено в **таблице 19**.

**Таблица 19. Чувствительность, специфичность и точность МРХПГ и эндоУЗИ для диагностики наличия или отсутствия обструкции при расширении главного панкреатического протока**

Метод диагностики	Параметр		
	Чувствительность	Специфичность	Точность
МРХПГ	71,43%	76,47%	75%
ЭндоУЗИ	93,75%	75%	87,5%

Чувствительность эндоУЗИ для диагностики причины расширения ГПП при ХП у детей оказалась значительно выше, чем традиционное МРХПГ, тогда как специфичность у исследований оказалась приблизительно равной. Таким образом, диагностическая точность определения данного критерия у больных с расширением ГПП у эндоУЗИ выше и составила 87,5% против 75% у МРХПГ.

Несколько меньшие показатели чувствительности, специфичности и точности МРХПГ и эндоУЗИ ретроспективно продемонстрировали для диагностики конкретной аномалии развития протоков ПЖ (таблица 20).

**Таблица 20. Чувствительность, специфичность и точность МРХПГ и эндоУЗИ для диагностики варианта аномалий протоков поджелудочной железы**

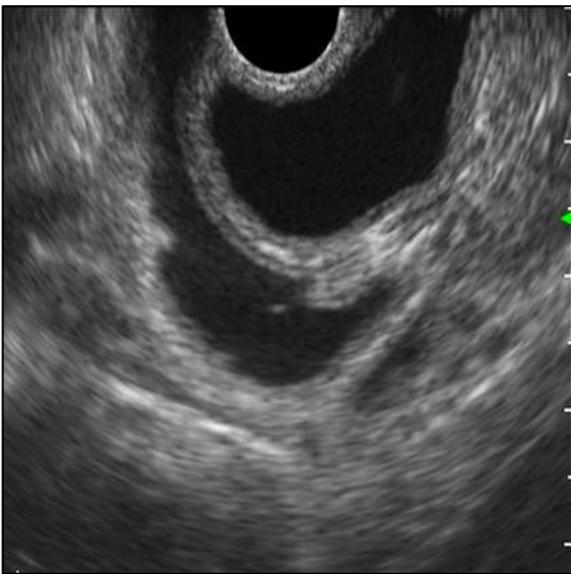
Метод диагностики	Параметр		
	Чувствительность	Специфичность	Точность
МРХПГ	60%	70%	66,7%
ЭндоУЗИ	85,7%	62,5%	73,3%

Только у 5 больных в исследовании по данным МРХПГ удалось достоверно подтвердить или исключить предполагаемую аномалию протоков ПЖ, в связи с чем, чувствительность метода была относительно низкой – 60%, а специфичность 70%. Диагностические возможности для этого у эндоУЗИ несколько выше и составляют 85,7% и 62% соответственно. Таким образом, диагностическая точность эндоУЗИ для определения вида аномалии протока ПЖ в нашем исследовании составила 73,3% и была несколько выше чем МРХПГ – 66,7%.

Следует отметить, что эндоУЗИ является очень персонозависимым и аппаратозависимым методом и его диагностические возможности напрямую зависят как от опыта и квалификации врача диагноста, так и качества аппаратуры и полученные показатели диагностической эффективности будут увеличиваться с

течением времени. Ограничения МРТ-диагностики указанных диагностических критериев также определяются относительно малыми анатомическими размерами ребёнка и зачастую маленькими диаметрами аномальных протоков, визуализация которых крайне-затруднена. Кроме этого, врач МРТ диагностики также должен обладать опытом диагностики аномалий панкреатических протоков.

ПФКО были визуализированы при проведении всех типов инструментальных исследований. Однако, только при эндоУЗИ удалось дифференцировать парафатериальное кистозное удвоение ДПК и холедохоцеле (**рисунки 42 и 43**).



**Рисунок 42 - ЭндоУЗИ. Подслизистое парафатериальное кистозное образование с анэхогенным содержимым и слоистой стенкой, по нижнему контуру визуализируется интрамуральный отдел главного панкреатического протока**



**Рисунок 43 – ЭндоУЗИ. Общий желчный проток впадает в полость кисты. Стенка кисты тонкая, слоистость отсутствует**

Визуализация БДС при фиброгастродуоденоскопии может быть затруднена как при проведении исследований гастроскопом, так и при работе дуоденоскопом. В нашей серии наблюдений, установить локализацию БДС по нижнему контуру кистозного образования удалось только на эндоУЗИ во всех наблюдениях (n-5). Учитывая тот факт, что гистологическая структура парафатериального кистозного

удвоения и холедохоцеле может быть идентична [233], эндоУЗИ при ПФКО является единственным неинвазивным методом дифференциальной диагностики ПФКО.

Диагностическая ценность эндоУЗИ при паренхиматозном ХП проявляется в более точном определении количества, размеров и характеристик интрапаренхиматозных конкрементов, кальцинатов паренхимы и степени расширения бранш ГПП, однако, указанные диагностические признаки хорошо визуализируются и при других методах исследования и как правило не влияют на выбор дальнейшей лечебной тактики.

ЭндоУЗИ позволило установить наличие АПБС у всех больных в исследовании, таким образом, для данного порока развития чувствительность и диагностическая точность составили 100%. Тогда как при МРХПГ АПБС визуализировано у 58 пациентов. Особую диагностическую ценность эндоУЗИ имеет в отношении установление конкремента общего канала панкреатикобилиарного соустья. Мелкие рентгено-негативные конкременты, которые не имеют акустической тени на УЗИ плохо поддаются диагностике традиционными методами исследования. Наличие данного вида обструкции ГПП и ЖП зачастую устанавливаются косвенно, по характерным клинико-лабораторным показателям, а также расширению ГПП и ЖП по данным инструментальной диагностики. Значимый плюс эндоУЗИ в том, что оно позволяет визуализировать конкремент и установить не только наличие и причину дистального блока, а диагностировать наличие или отсутствие АПБС, на фоне которого и возник этот блок.

#### **4.3 Результаты диагностики патологических изменений паренхимы поджелудочной железы**

Как видно из данных, описанных в предыдущих главах, клинические проявления, а также инструментально-диагностические признаки относительно соотносятся у больных с обструктивным генезом панкреатита, а также больных с

АПБС-ассоциированным панкреатитом. Традиционные инструментальные методы обследования, в сочетании с эндоУЗИ позволяют установить наличие и причину блока ГПП, наличие или отсутствие конкрементов в общем канале панкреатикобилиарного соустья при АПБС-ассоциированном ХП. Однако, клинические проявления ХП, и инструментально-диагностические признаки при паренхиматозном ХП чрезвычайно разнообразны. Все это, требует поиска метода, для выделения отдельных анатомических вариантов паренхиматозного ХП, лежащего в основе его клинических проявлений и прогрессирования.

Субстратом клинических проявлений паренхиматозного панкреатита является фиброз паренхимы, который и определяет хронический болевой синдром во время ремиссии, усугубляет панкреатическую гипертензию в протоках головки ПЖ и обуславливает недостаточность экзо- и эндокринной функции ПЖ. Как уже описывалось в обзоре литературы, в настоящее время не существует метода, позволяющего стандартизованно определить степень фиброза ПЖ у детей. Описанные методики у взрослых также не имеют стратификации у разных пациентов и тем более данных о корреляции степени фиброза и клиническими проявлениями в литературе нет. В связи с этим, выраженность фиброзного перерождения паренхимы у детей можно определить лишь относительно в разных отделах ПЖ.

Для реализации этой задачи, мы предложили определение средней рентгеновской плотности паренхимы ПЖ в разные её отделах в единицах Хаунсфилда (НУ) в нативной фазе по данным СКТ (Патент РФ Патент № RU 2816792 С2).

Для реализации определения относительной рентгеновской плотности в период ремиссии, на полученных в нативном режиме СКТ сканах (в коронарной, аксилярной и сагиттальной плоскостях) трёхкратно в каждой плоскости измеряли рентгеновскую плотность паренхимы ПЖ в головке, теле и хвосте в единицах Хаунсфилда с площадью измерения 0,3-0,4 см<sup>2</sup>. СКТ в артериальной фазе всегда использовали в качестве навигации, для определения локализации ткани ПЖ в нативном режиме. Вычисляли среднее значение трёхкратного

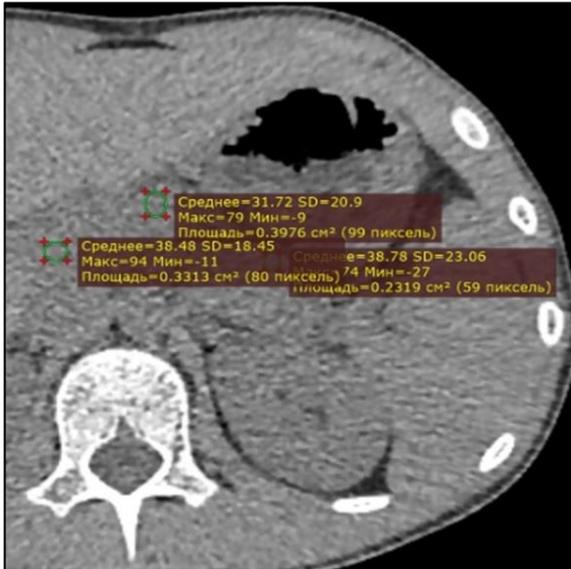
измерения. В некоторых случаях, измерения проводили несколько врачей независимо, а данные усредняли. Определение рентгеновской плотности проводили строго по данным СКТ выполненном в период ремиссии.

В группах аномалий протоков и приобретённых стриктур ПЖ, у подавляющего большинства больных рентгеновская плотность в головке, теле и хвосте находилась в пределах +30-40 НУ. Значимое повышение рентгеновской плотности в головке ПЖ было у одного ребёнка с полным типом разделённой ПЖ и множественными кальцинатами паренхимы. Также повышение рентгеновской плотности было у ребёнка после перенесенного локального панкреонекроза головки ПЖ за счет скопления кальцинатов, однако измерение рентгеновской плотности головки ПЖ вне кальцинатов не выявило её значимого повышения.

Рентгеновская плотность всех отделов ПЖ у больных с ПФКО и АПБС также была в пределах +30-40 НУ.

При определении рентгеновской плотности паренхимы ПЖ в группах наследственного и идиопатического ХП больные разделились на несколько категорий. У части пациентов (n-9) как и в других этиологических группах рентгеновская плотность паренхимы была приблизительно равной в пределах +30-45 НУ (**рисунок 44**).

Равномерное увеличение рентгеновской плотности во всех отделах ПЖ имело место у 11 больных. Значения рентгеновской плотности паренхимы ПЖ находилась в пределе +60-70 НУ (**рисунок 45**).

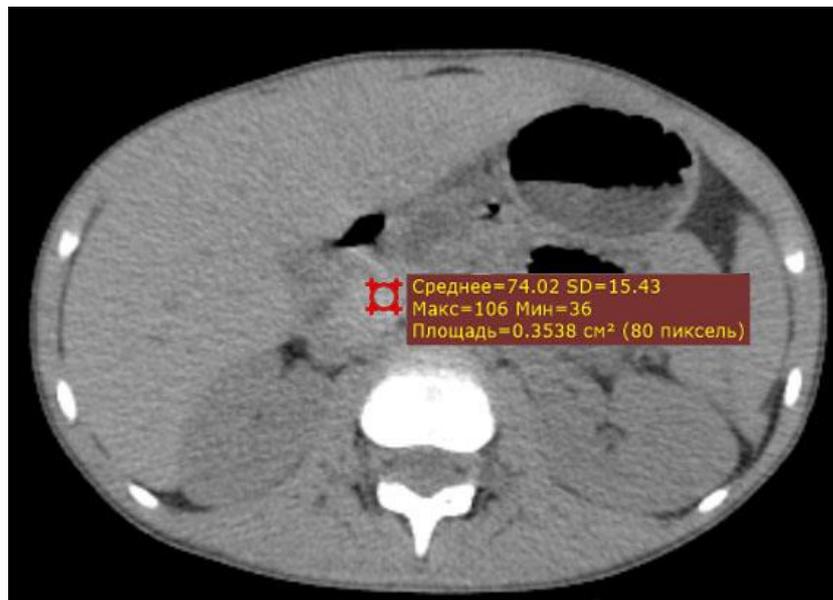


**Рисунок 44 – СКТ. Нативная фаза. Аксиальная плоскость. Значения рентгеновской плотности паренхимы поджелудочной железы**



**Рисунок 45 – СКТ. Нативная фаза. Аксиальная плоскость. Повышенное значение рентгеновской плотности паренхимы тела поджелудочной железы**

Значительное повышение рентгеновской плотности головки ПЖ в пределах более +70 HU при также повышенной плотности паренхимы тела и хвоста в пределе +60-70 HU имело место у 6 пациентов (рисунок 46).



**Рисунок 46 – СКТ. Нативная фаза. Аксиальная плоскость. Повышенное значение рентгеновской плотности паренхимы головки поджелудочной железы**

Повышение рентгеновской плотности головки ПЖ (более 60 НУ) при относительно нормальных значениях плотности тела и хвоста (+30-45 НУ) имело место у 5 больных.

Кроме этого, для подтверждения данных, полученных при СКТ, мы использовали эндоУЗИ-компрессионную эластографию. ЭндоУЗИ эластография имеет относительно низкую чувствительность относительно фиброза ПЖ и наиболее информативна при опухолях. Расчет коэффициента эластичности паренхимы тела и хвоста относительно стенки желудка не дал значимых результатов, что может быть связано с меньшими размерами и меньшими различиями УЗИ-плотности тканей. В связи с этим, данные этого исследования мы использовали больше для подтверждения данных СКТ при выраженном фиброзе головки ПЖ (**рисунок 6**).

Таким образом, предложенный способ является действенным общедоступным методом для скринингового определения наличия и распространённости фиброза паренхимы ПЖ. Ввиду того, что аппаратура, режимы исследований, масса пациентов, способы измерения, навигации и многие другие факторы оказывают влияние на результат – перспектив стратификации этого метода в педиатрической практике нет. Применение этого способа может быть рекомендовано только как ориентировочные данные относительной рентгеновской плотности у конкретного больного. Однако, выделение описанных анатомических вариантов ХП с описанной распространённостью и выраженностью фиброза паренхимы ПЖ кажется весьма перспективным для выбора того или иного метода хирургического лечения.

#### **4.4 Выделение анатомических вариантов хронического панкреатита у детей**

На основании клинических данных, а также на данных инструментальных методов диагностики всех представленных в исследовании больных с ХП возможно

разделить на несколько анатомических вариантов, объединённых в несколько групп со схожим патогенетическим механизмом реализации и прогрессирования ХП. Выделенные патогенетические группы, анатомические варианты и их инструментально-диагностическая характеристика представлены в **таблице 21**.

**Таблица 21 – Инструментально-диагностические признаки выделенных анатомических вариантов хронического панкреатита**

Патогенетическая группа	Анатомический вариант	Характерные инструментально-диагностические признаки
Обструктивный панкреатит	Обструкция ГПП	Умеренное расширение ГПП на всем протяжении без расширения бранш. Могут быть единичные конкременты в дистальном отделе ГПП. Подтверждённая данными инструментальных методов исследования обструкция дистальных отделов ГПП из-за аномалий развития протоков ПЖ, приобретённых стриктур (посттравматических или постнекротических).
	Внепротоковая обструкция ГПП	Умеренное расширение ГПП, распространяющееся до перешейка ПЖ, без расширения браншей протока Подтверждённое данными инструментальных методов исследования сдавление ГПП из-за сочетанных пороков ДПК, парафатериальных кистозных образований (парафатериальных кистозных удвоений ДПК, холедохоцеле).
Паренхиматозный панкреатит	Паренхиматозный панкреатит без выраженных фиброзных изменений паренхимы ПЖ	Умеренное расширение ГПП на всем протяжении, как правило без расширения браншей протока. Если присутствуют конкременты – единичные. Анатомическая причина расширения ГПП отсутствует. Признаки фиброза паренхимы ПЖ отсутствуют.
	Паренхиматозный панкреатит с равномерно-распространённым фиброзом паренхимы ПЖ	Значительное расширение ГПП на всем протяжении с расширением браншей и наличием множественных конкрементов по протоку. Возможны кальцинаты паренхимы всех отделов ПЖ. Признаки равномерно-распространённого фиброза паренхимы ПЖ.

Патогенетическая группа	Анатомический вариант	Характерные инструментально-диагностические признаки
	Паренхиматозный панкреатит с преобладанием фиброза головки ПЖ	Значительное расширение ГПП на всем протяжении с расширением браншей и наличием множественных конкрементов по протоку. Возможны кальцинаты паренхимы всех отделов ПЖ с преобладанием их в головке ПЖ. Признаки фиброза паренхимы ПЖ с преобладанием фиброзных изменений в головке ПЖ.
	Паренхиматозный панкреатит с изолированным фиброзом головки ПЖ	Умеренное расширение ГПП на всем протяжении дистальнее головки ПЖ. Возможны кальцинаты паренхимы головки ПЖ. Признаки фиброза паренхимы головки ПЖ с отсутствием признаков фиброза тела и хвоста ПЖ.
АПБС-ассоциированный панкреатит	Без обструкции общего канала АПБС	Умеренное расширение ГПП, распространяющееся до перешейка ПЖ. Умеренное или выраженное расширение внепечёчных желчных протоков. Подтверждённое данными инструментальной диагностики АБПС.
	С обструкцией общего канала АПБС	Умеренное расширение ГПП, на всем протяжении. Умеренное или выраженное расширение внепечёчных желчных протоков. Подтверждённое данными инструментальной диагностики АБПС с конкрементом (-ми) в общем канале.

В представленной таблице указаны инструментально-диагностические признаки того или иного анатомического варианта ХП у детей, встретившиеся в данном исследовании наиболее часто у больных с выделенными анатомическими вариантами. Допускаем, что при большей выборке пациентов, могут встретиться больные, не входящие в приведённую характеристику анатомических вариантов. Кроме этого, фиброз паренхимы ПЖ является закономерным исходом течения ХП, в связи с чем, в некоторых случаях, фиброзные изменения ПЖ могут наблюдаться и в группе обструктивного ХП и АПБС, в связи с чем, анатомических вариантов может быть значительно больше.

## **ГЛАВА 5. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫХ ПОКАЗАНИЙ К ХИРУРГИЧЕСКОМУ ЛЕЧЕНИЮ ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА У ДЕТЕЙ**

### **5.1 Обоснование персонализированного подхода к выбору метода и объема хирургических вмешательств у детей с хроническим панкреатитом**

Диагностика и выбор метода хирургического лечения ХП у детей является одной из наиболее сложных задач в абдоминальной хирургии детского возраста. Многообразие этиологических факторов с высоким процентом идиопатического ХП, а также множество клинических проявлений и различное сочетание возникших специфических осложнений ХП, обуславливает поиск и определение алгоритмов диагностики, показаний к хирургическому лечению и его виду. Несомненно, что на процесс выбора лечебной тактики кроме вышеперечисленных факторов должна влиять степень патологических изменений паренхимы и протоков ПЖ: выраженность и распространение фиброза, наличие, численность и локализация конкрементов, стриктур, кальцинатов.

По нашему мнению, отсутствие четких алгоритмов диагностики и маркеров выбора того или иного метода лечения ХП у детей, нередко приводит либо к отсутствию адекватного хирургического лечения, либо к излишне-радикальным операциям, что может явиться причиной прогрессирования потери функциональной ткани ПЖ и неудовлетворительных результатов. Таким образом, на всех этапах диагностики и лечения детей с ХП необходима оптимизация лечебно-диагностических протоколов, что позволило бы значительно улучшить результаты лечения ХП и его осложнений у детей.

Комплексное использование современных неинвазивных методов лучевой диагностики (УЗИ, СКТ с болюсным контрастированием, МРТ и МРХПГ), а также высокоинформативного эндоскопического УЗИ (в сочетании с эластографией) гепатопанкреатобилиарной зоны в подавляющем большинстве случаев позволяет определить размеры, степень выраженности и локализацию фиброзно-

воспалительных изменений ПЖ, наличие пороков развития протоков ПЖ, ДПК, АПБС, стриктур, конкрементов протоков и кальцинатов паренхимы, а также сопутствующее расширение внепеченочных ЖП и наличие конкрементов в них. Степень изменения в паренхиме ПЖ, даже в детском возрасте, зачастую определяется не столько этиологией, сколько длительностью болезни, в связи с чем, поиск этиотропного метода лечения не всегда оправдан.

Определение патогенетических групп, включающих в себя различные по этиологии, но сходные по ведущему механизму реализации и прогрессирования ХП у детей, а также выделение в этих группах на основании инструментально-диагностических признаках различных анатомических вариантов ХП у детей сделало возможным персонализированно подойти к выбору способа хирургического лечения (Таблица 22).

**Таблица 22 – Персонализированный алгоритм выбора метода хирургического лечения хронического панкреатита у детей**

Патогенетическая группа	Анатомический вариант	Метод хирургического лечения, тип операции
Обструктивный панкреатит	Обструкция ГПП	Эндоскопическое лечение
	Внепротоковая обструкция ГПП	Трансдуоденальное иссечение парафатериального кистозного образования
Паренхиматозный панкреатит	Паренхиматозный панкреатит без выраженных фиброзных изменений паренхимы ПЖ	Эндоскопическое лечение
	Паренхиматозный панкреатит с равномерно-распространенным фиброзом паренхимы ПЖ	Продольная панкреатикоюностомия по Ру
	Паренхиматозный панкреатит с преобладанием фиброза головки ПЖ	Дуоденумсохраняющая резекция головки ПЖ с продольным панкреатикоюноанастомозом по Ру
	Паренхиматозный панкреатит с изолированным фиброзом головки ПЖ	Дуоденумсохраняющая резекция головки ПЖ с дистальным панкреатоеюноанастомозом по Ру
АПБС-ассоциированный панкреатит	Без обструкции общего канала АПБС	Удаление КРЖП, холецистэктомия, гепатикоюностомия по Ру

Патогенетическая группа	Анатомический вариант	Метод хирургического лечения, тип операции
	С обструкцией общего канала АПБС	эндоскопическое лечение с целью купирования острого процесса и радикальное хирургическое лечение в отсроченном периоде

Таким образом, показаниями к эндоскопическому лечению явились: клинико-лабораторные проявления рецидивирующего течения ХП с инструментально-диагностическими признаками расширения ГПП, без выраженных фиброзных изменений паренхимы ПЖ, а также наличие конкремента общего канала АПБС при наличии клинических проявлений обострения панкреатита и(или) холангита.

Показаниями к трансдуоденальному иссечению ПФКО явилось наличие диагностированной кисты с обязательным типированием БДС на дооперационном и интраоперационном этапе.

Показаниями к продольной панкреатикоэюностомии по Ру явились клинико-лабораторные проявления рецидивирующего течения ХП с инструментально-диагностическими признаками расширения ГПП, равномерно-распространённых фиброзных изменений паренхимы ПЖ.

Показаниями для дуоденумсохраняющей резекции головки ПЖ с продольным панкреатикоэюноанастомозом по Ру явились клинико-лабораторные проявления рецидивирующего течения ХП с инструментально-диагностическими признаками расширения ГПП, преобладания фиброзных изменений паренхимы головки ПЖ.

Показаниями для дуоденумсохраняющей резекции головки ПЖ с дистальным панкреатоеюноанастомозом по Ру явились клинико-лабораторные проявления рецидивирующего течения ХП с инструментально-диагностическими признаками расширения ГПП, изолированным фиброзом паренхимы головки ПЖ.

## 5.2 Клиническая характеристика и методы лечения больных с обструктивным хроническим панкреатитом

Главной целью хирургического лечения в этой группе было устранение обструкции и гипертензии ГПП. В случаях стриктуры протока методом лечения первой линии являлось эндоскопическое лечение, а в случаях внепротокового сдавления ГПП кистозным парафатериальным образованием – трансдуоденальное иссечение образования.

Во всех наблюдениях эндоскопическое лечение включало ЭПСТ, ЭРХПГ с целью окончательной диагностики анатомии протоков. Еще раз следует отметить, что в случаях расширенного ГПП и отсутствия ЭРХПГ-признаков аномалий и стриктур протоков эти больные были отнесены к группе паренхиматозного панкреатита. Установленная этиология обструкции указана в **таблице 23**.

**Таблица 23 – Методы хирургического лечения и установленная этиология обструктивного хронического панкреатита**

Метод лечения	п (%)	Этиология	п (%)
Эндоскопическое лечение	23 (79,3%)	Кольцевидная ПЖ	3 (10,3%)
		Разделённая ПЖ (полный тип)	4 (13,8%)
		Разделённая ПЖ (неполный тип)	8 (27,6%)
		Посттравматические стриктуры ГПП	6 (20,7%)
		Постнекротические стриктуры ГПП	2 (6,9%)
Трансдуоденальное иссечение парафатериального кистозного образования	6 (20,7%)	Кистозное парафатериальное удвоение ДПК	5 (17,2%)
		Холедохоцеле	1 (3,5%)

После прохождения струны через стриктуру в большинстве случаев проводили её бужирование, в одном наблюдении проведена баллонная дилатация. Эндоскопическую литэкстракцию выполнили в 8 наблюдениях.

Наличие парафатериального кистозного образования, сдавливающего ГПП или деформирующего БДС и вызывающее гипертензию в протоках считали

показанием к хирургическому лечению – трансдуоденальному иссечению, которое в 5 случаях было выполнено лапароскопическим доступом и в одном – при помощи робот-ассистированной хирургической системы «da Vinci». Выбор доступа являлся предпочтением оперирующего хирурга и не служил элементом анализа данной работы.

Таким образом, из аномалий панкреатических протоков наиболее часто в исследовании встретили неполный тип разделённой ПЖ, тогда как среди приобретённых стриктур протока преобладали посттравматические. Среди парафатериальных кистозных образований большинство являлось кистозным удвоением ДПК, тогда как холедохоцеле встретилось лишь в одном наблюдении.

Возраст и соотношение полов у пациентов данной группы и метод первичного хирургического лечения представлен в **таблице 24**.

**Таблица 24 – Метод хирургического лечения, возраст и соотношение полов у больных с обструктивным хроническим панкреатитом**

Метод лечения	n (%)	Возраст (лет) Me [q1; q3]	Соотношение полов м/ж (%)
Эндоскопическое лечение	23 (79,3%)	13 [11,75; 14]	10/12 43,5%/56,5%
Трансдуоденальное иссечение парафатериального кистозного образования	6 (20,7%)	5 [3; 7]	2/4 33,3%/66,7%

Из таблицы видно, что медиана возраста больных в группе протоковой обструкции и, соответственно, эндоскопическом лечении была значимо больше медианы возраста детей с парафатериальными кистозными образованиями, что обусловлено более поздними клиническими проявлениями панкреатита при аномалиях протоков на фоне роста паренхимы ПЖ, а также более ранними признаками сопутствующей дуоденальной непроходимости при парафатериальных кистозных образованиях, что значительно ускоряет диагностику.

### 5.3 Клиническая характеристика и методы лечения больных с паренхиматозным хроническим панкреатитом

Целью хирургического лечения больных в группе паренхиматозного панкреатита являлось не только адекватное дренирование протоков ПЖ, но и в некоторых случаях – удаление измененной фиброзированной или кальцинированной паренхимы ПЖ. В связи с чем, применяемые методы эндоскопического и хирургического лечения можно разделить на дренирующие (эндоскопическое лечение и операция продольной панкреатикоюностомии) и резекционно-дренирующие (дуоденумсохраняющие резекции головки ПЖ с продольным панкреатикоюноанастомозом или дистальным панкреатоеюноанастомозом по Ру).

Установленная этиология паренхиматозного ХП указана в **таблице 25**.

**Таблица 25 – Методы хирургического лечения и установленная этиология паренхиматозного хронического панкреатита**

Метод лечения	п (%)	Этиология	п (%)
Эндоскопическое лечение	9 (29,0%)	наследственный	8 (5,3%)
		идиопатический	1 (0,66%)
Продольная панкреатикоюностомия	11 (35,5%)	наследственный	9 (5,96%)
		идиопатический	2 (1,32%)
Дуоденумсохраняющая резекция головки ПЖ с продольным панкреатикоюноанастомозом	6 (19,5%)	наследственный	5 (3,31%)
		идиопатический	1 (0,66%)
Дуоденумсохраняющая резекция головки ПЖ с дистальным панкреатоеюноанастомозом	5 (16,0%)	наследственный	1 (0,66%)
		идиопатический	4 (2,65%)

Во всех наблюдениях эндоскопическое лечение включало ЭПСТ, ЭРХПГ, с целью окончательной диагностики отсутствия аномалий и стриктур протоков в этой группе, а также литоэкстракцию. Стентирование ГПП проведено в 4-х наблюдениях при сочетании наследственного фактора с аномалиями протоков. Подтверждением минимальных фиброзных изменений паренхимы ПЖ («мягкая» ПЖ) у пациентов данной группы является уменьшение диаметра ГПП после ЭПСТ.

При лапароскопических операциях на ПЖ, выбор доступа и способа формирования отключенной петли по Ру являлось предпочтением оперирующего хирурга и не являлся элементом анализа данной работы.

Расширение ГПП, и его бранш, с наличием множественных конкрементов по протоку с фиброзными изменениями паренхимы всех отделов ПЖ считали показанием для проведения операции продольной панкреатикоюностомии, которая в большинстве случаев выполнена в тотально-лапароскопическом варианте (n-8, 72,8%).

Преобладание фиброзных изменений головки ПЖ в сочетании с расширением ГПП и его бранш, наличием множественных конкрементов протока считали показанием к операции дуоденумсохраняющей резекции головки ПЖ с продольным панкреатикоюноанастомозом, которая также в большинстве случаев также выполнена тотально-лапароскопическим доступом (n-4, 66,7%).

Изолированные фиброзные изменения в области головки ПЖ считали показанием к выполнению операции дуоденумсохраняющей резекции головки ПЖ с дистальным панкреатоеюноанастомозом, которые выполнены тотально лапароскопическим доступом в 4-х наблюдениях (80%).

Как уже отмечалось ранее, при выраженных фиброзных изменениях ПЖ при отсутствии положительного генетического теста по панели наследственный ХП установить этиологию крайне-затруднительно. Высокая доля идиопатического ХП может быть связана не только с неполным генетическим секвенированием у некоторых пациентов, но и тем, что возможно, главным триггером фиброзных изменений особенно в головке ПЖ могли быть аномалии протоков ПЖ в виде различных типов разделенной ПЖ, установить которые на данной стадии не представляется возможным. Особенно, на эту мысль наводит неоднородность клинических проявлений у больных с выраженным фиброзом головки ПЖ и относительно неизменной «мягкой» паренхимой тела и хвоста ПЖ. Однако доказать данное предположение – крайне затруднительно.

Метод хирургического лечения, возраст и соотношение полов у больных с паренхиматозной формой панкреатита и метод хирургического лечения представлен в **таблице 26**.

**Таблица 26 – Метод хирургического лечения, возраст и соотношение полов у больных с паренхиматозным хроническим панкреатитом**

Метод лечения	n (%)	Возраст (лет) Me [q1; q3]	Соотношение полов маль/дев (%)
Эндоскопическое лечение	9 (29,0%)	11 [6,5; 14,5]	4/5 44,4%/ 55,6%
Продольная панкреатикоюностомия	11 (35,5%)	10 [8; 12]	6/5 54,5%/45,5%
Дуоденумсохраняющая резекция головки ПЖ с продольным панкреатикоюноанастомозом	11 (35,5%)	15 [14; 16]	1/5 16,7%/83,3%
Дуоденумсохраняющая резекция головки ПЖ с дистальным панкреатоеюноанастомозом	5 (16,0%)	7 [3,5; 10,5]	3/2 60%/40%

Медиана возраста больных с минимальными фиброзными изменениями паренхимы ПЖ составила 11 лет, со значением первого квартиля – 6,5 лет, что подтверждает утверждение, что у больных этой категории критерии показаний к дренирующим и резекционно-дренирующим операциям могут появиться несколько позднее, что требует дальнейшего анализа и изучения. В группе больных с диагностированным фиброзом паренхимы ПЖ и в группе с преобладанием фиброза головки ПЖ медиана возраста составила 10 и 15 лет соответственно, что также может демонстрировать большую длительность болезни для возникновения указанных анатомических вариантов. Больные с анатомическим вариантом фиброза головки ПЖ без выраженных изменений паренхимы тела и хвоста ПЖ имели медиану возраста 7 лет, что наряду с тем, что в этой группе преобладал идиопатический ХП еще раз подтверждает предположение о том, что этиология ХП в данной группе может быть связана с недиагностируемыми аномалиями протоков.

#### 5.4 Клиническая характеристика и методы лечения больных с панкреатитом на фоне аномального панкреатикобилиарного соустья

Целью эндоскопического лечения больных с АПБС-ассоциированным панкреатитом явилось рассечение БДС, удаление конкрементов общего канала и тем самым уменьшение декомпрессия ГПП и ЖП и уменьшение степени реципрокного рефлюкса. Разобщающие операции полностью исключают смешение желчи с панкреатического сока.

Показания к эндоскопическому лечению в этой группе были у 6 пациентов. Эндоскопическое лечение включало ЭРХПГ, ЭПСТ, литоэкстракцию. В случаях диагностированного стеноза дистального отдела ГПП проводили дилатацию и стентирование ГПП (n-2). Радикальное оперативное лечение рекомендовали проводить через 3-6 месяцев, после эндоскопического лечения, однако у 5 из 6 пациентов на фоне улучшения состояния детей, отсутствия эпизодов обострения панкреатита родители отказались от радикальной операции, что позволило проследить эффективность эндоскопического лечения у данной группы пациентов. В одном наблюдении хирургическое лечение потребовалось раньше рекомендуемого срока в связи с непрекращающимися эпизодами обострений ХП.

Все оперативные вмешательства, у больных с АПБС-ассоциированным панкреатитом, включённых в исследование выполнены с применением миниинвазивных технологий: лапароскопически-ассистированно (n-39), тотально лапароскопически (n-16), робот-ассистированно (n-5), тотально роботически (n-2). Выбор доступа и способа формирования отключенной петли по Ру являлся предпочтением оперирующего хирурга и не являлся элементом анализа данной работы.

Метод хирургического лечения, возраст и соотношение полов у больных с АПБС-ассоциированным панкреатитом представлены в **таблице 27**.

**Таблица 27 – Метод хирургического лечения, возраст и соотношение полов у больных с АПБС-ассоциированным панкреатитом**

Метод лечения	п (%)	Возраст (лет) Me [q1; q3]	Соотношение полов м/ж (%)
Эндоскопическое лечение	6 8,8 %	8,5 [3,5; 13,5]	3/3 50%/50%
Удаление КРЖП, холецистэктомия, гепатикоеюностомия по Ру	62 92,2%	7 [4; 13]	19/43 30,6%/69,4%

Медиана возраста проведения эндоскопического лечения была несколько больше и составила 8,5 лет, с равномерным распределением больных по полу. В связи с тем, что радикальное хирургическое лечение – удаление КРЖП, холецистэктомия, гепатикоеюностомия по Ру явилась самым частым методом хирургического лечения в данной группе (n-62), значение медианы возраста, межквартильные интервалы и распределение больных по полу практически отражают соответствующие значения всей группы АПБС-ассоциированного панкреатита.

## ГЛАВА 6. ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА У ДЕТЕЙ

### 6.1 Результаты хирургического лечения обструктивного хронического панкреатита у детей

#### 6.1.1 Результаты эндоскопических операций при аномалиях и приобретённых стриктурах протоков поджелудочной железы

Эндоскопическое лечение обструктивного панкреатита выполняли при аномалиях и приобретённых стриктурах протоков ПЖ. Ввиду того, что при эндоскопическом лечении аномалий протоков ПЖ из-за отсутствия «привычной» анатомии БДС и протоков технически несколько отличается от манипуляций при приобретённых стриктурах (типичное расположение БДС), а также изначально разные клинические проявления у пациентов этих групп – анализ результатов лечения и его эффективности целесообразно проводить отдельно. Длительность операций представлена в **таблице 28**.

**Таблица 28 – Длительность эндоскопических операций в группе обструктивного панкреатита**

Тип операции	n	Длительность операции (минуты)							p
		M	Std Dev	Me	Q1	Q2	Min	Max	
Эндоскопическое лечение при аномалиях протоков ПЖ	15	78,67	63,09	64	48	82	45	300	0,024
Эндоскопическое лечение при приобретённых стриктурах ГПП	8	73,13	25,48	66,5	54	88	45	123	

Ввиду описанных выше технических трудностей при эндоскопическом лечении обструктивного панкреатита, вызванного аномалиями протоков ПЖ, средняя продолжительность операций была несколько выше, однако медиана времени вмешательств была незначительно выше в группе приобретённых стриктур.

### *Эндоскопическое лечение аномалий протоков поджелудочной железы*

Из интраоперационных трудностей, возникших при эндоскопическом лечении необходимо отметить неудачные попытки. Так, в группе аномалий протоков ПЖ в 4-х (26,67%) наблюдениях невозможность канюлирования ГПП вынудило прекратить операцию и выполнить повторную попытку через 5-8 суток. Первичная попытка канюлирования ГПП через БДС оказалась безуспешной у 2-х пациентов с полным типом и у 2-х пациентов с неполным типом разделённой ПЖ. Отказ от одномоментных попыток канюлирования БДС и МДС связан с возможным полным блоком протоков ПЖ из-за постманипуляционного отёка. Повторные попытки эндоскопического лечения оказались успешными во всех случаях.

Ранних послеоперационных осложнений не было.

В 4-х наблюдениях отмечена постманипуляционная бессимптомная гиперферментемия, которая не требовала специфического лечения и купирована через 4-5 суток. Кормление пациентов начинали на следующие сутки после операции.

Приводим ряд клинических наблюдений.

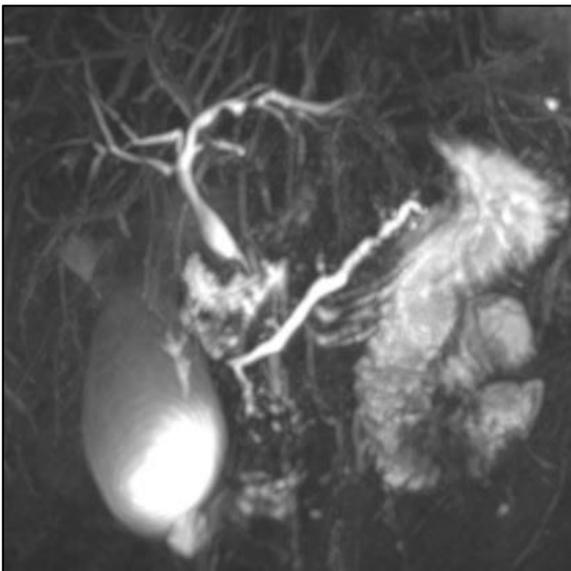
#### **Клиническое наблюдение 1**

Мальчик Владислав К. 13 лет. С возраста 9 лет периодически беспокоила интенсивная боль в животе, сопровождающаяся тошнотой и рвотой по поводу чего ребёнок 19 раз был госпитализирован. Данные исследований демонстрировали эпизоды ОП (гиперамилаземия до 2400 ед/л, гиперлипаземия до 1800 ед/л, расширение ГПП до 5 мм по данным УЗИ, КТ, МРХПГ). Генетическое исследование не подтвердило наследственный генез ХП.

При обследовании по данным УЗИ паренхима ПЖ диффузно неоднородная с множественными мелкими гиперэхогенными включениями больше в головке ПЖ. ГПП расширен на всем протяжении 2,6-3 мм. По данным МРТ: ГПП до 4 мм, содержимое неоднородное (**рисунок 47**). По данным эндоУЗИ: структура ПЖ диффузно уплотнена, имеет неоднородное строение с включениями повышенной эхогенности размером до 2 мм. ГПП до 3 мм в теле и хвосте и до 5 мм в головке, с

гипоэхогенными включениями до 1-2 мм без акустической тени. Выставлены показания для эндоскопического лечения.

При дуоденоскопии: Первый этап. Продольная складка расположена типично, в дистальной трети ее расположен плоский БДС размером до 4 мм, отмечается поступления желчи. Также визуализированы МДС, до 3 мм в диаметре. Попытки селективно канюлировать ГПП через устье БДС – безуспешны. Выполнена атипичная сфинктеротомия игольчатым папиллотомом протяженностью до 5 мм, отмечается поступление панкреатического секрета. ГПП канюлирован, контрастирован до уровня перешейка ПЖ, отмечается расширение до 5 мм, контраст за перешеек не распространяется, пройти струной за перешеек не удалось (**рисунок 48**). По струне в ГПП установлен пластиковый стент 5 Fr - 5 см.



**Рисунок 47 – МРХПГ-3D. На уровне головки поджелудочной железы и нисходящей части двенадцатиперстной кишки зона неоднородного МР-сигнала размером 30x24мм. Главный панкреатический проток неравномерно расширен до 3-4 мм**



**Рисунок 48 – Панкреатграмма. Канюлирован и контрастирован главный панкреатический проток до уровня перешейка поджелудочной железы**

Таким образом, у ребёнка заподозрена разделённая ПЖ. В связи с чем, через 8 суток выполнен второй этап эндоскопического лечения: в проксимальной трети

продольной складки по ее передней поверхности визуализируется образование размером около 3 мм, похожее на МДС. Выполнена канюляция точечного устья МДС (**рисунок 49**). Струна проведена в ГПП (Санториниевый проток). Контрастируется до 4-5 мм ГПП, а также его извитые бранши в проекции головки ПЖ диаметром до 2 мм (**рисунок 50**).

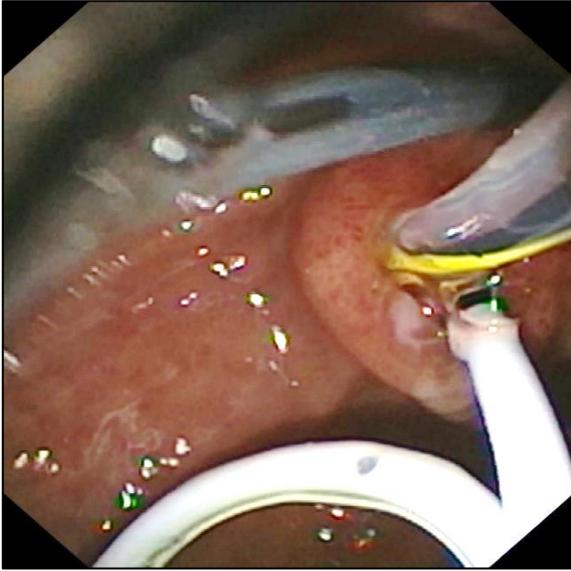


**Рисунок 49** – Дуоденоскопия. Канюляция устья малого дуоденального сосочка



**Рисунок 50** – ЭРХПГ. Контрастирован Санториниев проток, расширенный до 4-5 мм. с извитыми браншами в проекции головки поджелудочной железы диаметром до 2 мм

Выполнена сфинктеротомия МДС. Отмечается поступление панкреатического сока с микролитами. Выполнена ревизия баллонная лотоэкстракция, извлечены мелкие до 2 мм конкременты. В ГПП через МДС установлен пластиковый стент 7Fr - 5см. Через ранее выполненное папиллотомное отверстие в проекции БДС селективно канюлирован ОЖП (**рисунок 51**). При контрастировании диаметром до 3-4 мм, не расширен, теней, подозрительных на конкременты не выявлено (**рисунок 52**). При контроле отмечается полная эвакуация контрастного вещества из ОЖП и ГПП. Таким образом, у ребёнка в процессе эндоскопического лечения установлен диагноз: разделённая ПЖ, полный тип.



**Рисунок 51 – Дуоденоскопия. Канюляция общий желчный проток через большой дуоденальный сосочек**



**Рисунок 52 – ЭРХПГ. Канюлирован и контрастирован общий желчный проток. В панкреатических протоках установленные пластиковые стенты**

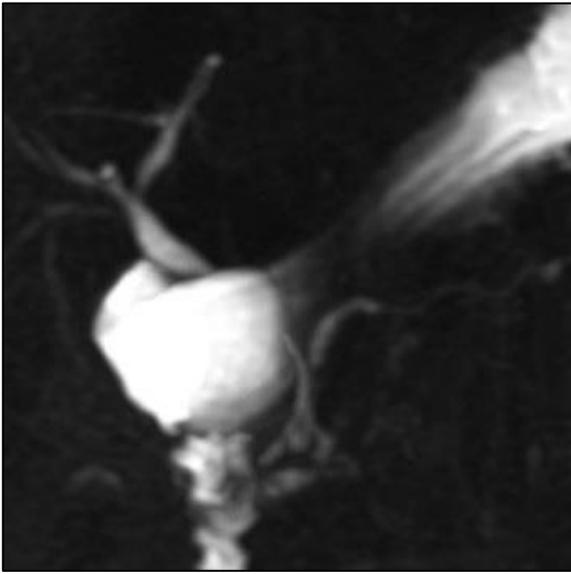
После эндоскопического лечения осложнений не было. Далее с интервалом 3 месяца трижды проведены замены пластиковых стентов. Катамнез прослежен 3 года, эпизодов обострений ХП не было. Несколько раз у ребёнка имели место схожие болевые эпизоды, однако повышения уровня ферментов ПЖ в плазме и изменений паренхимы по данным УЗИ не было.

### **Клиническое наблюдение 2**

Мальчик Максим П., 12 лет. Около 5 лет – периодические эпизоды боли в животе. В возрасте 10 лет оперирован по поводу желчного перитонита, выполнена лапаротомия, холецистэктомия, холангиостомия по Холстеду. После этого – эпизоды боли в животе с повышением уровня ферментов ПЖ повторялись.

При МРХПГ установлен порок развития – неполная разделённая ПЖ: доминантный (дорсальный) проток ПЖ, открывается в МДС, диаметром в головке и теле до 3 мм, в хвосте – 2 мм, в который через перетоки впадает ОЖП диаметром до 6 мм. Рудиментарный (вентральный) проток до 4 мм, открывается в БДС, нитевидно сообщается с дорсальным протоком (**рисунок 53**). По данным эндоУЗИ структура ПЖ диффузно уплотнена, с наличием тяжей и включений повышенной

эхогенности до 3 мм. ГПП диаметром до 3 мм в теле и до 4 мм в головке. Дорсальный и вентральной протоки соединяются на уровне головки ПЖ, с наличием дополнительного небольшого "слепозаканчивающегося" ответвления в сторону перешейка железы. Проследить дорсальный проток до стенки ДПК не удастся, нельзя исключить, что устье его атрезировано (**рисунок 54**).



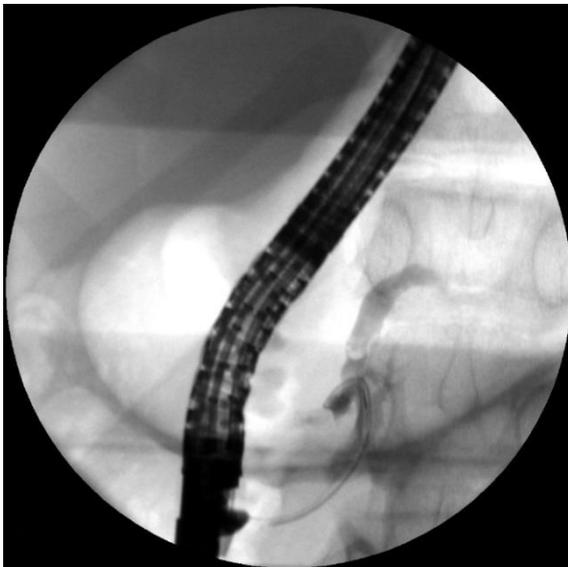
**Рисунок 53 – МРХПГ. Санториниев проток, открывается в малый дуоденальный сосочек, диаметром в головке и теле до 3 мм, в хвосте – 2 мм, в который через перетоки впадает общий желчный проток диаметром до 6 мм. Вирсунгов проток до 4 мм, открывается в большой дуоденальный сосочек, нитевидно сообщается с Санториниевым протоком**



**Рисунок 54 – ЭндоУЗИ. Слепозаканчивающийся Санториниев проток в паренхиме головки поджелудочной железы**

Проведено эндоскопическое лечение. При дуоденоскопии: продольная складка расположена типично, визуализирован БДС и МДС, из БДС поступает желчь. Селективно канюлировано устье БДС, контрастированы Вирсунгов проток диаметром до 5 мм, и Сантроиниев проток диаметром до 5 мм, между которыми имеется соустье в виде "перетока" длиной до 2-3мм. Проксимальная часть Вирсунгова протока заканчивается "слепо" в головке ПЖ. В устье Вирсунгова

протока визуализируется сужение до нитевидного протяженностью до 5-7мм. Санториниев проток "слепо" заканчивается на расстоянии около 6 мм от стенки ДПК. В ГПП выше зоны слияния дорсального и вентрального протоков на уровне перешейка ПЖ отмечается дефект заполнения – конкремент, размером 4х5 мм (рисунок 55). Попытки провести струну в ГПП за зону обструкции конкрементом оказались безуспешны. Выполнена ЭПСТ протяженностью до 7мм. Отмечается обильное поступление панкреатического сока с белковыми микролитами. В дистальную часть ГПП за зону стеноза установлен пластиковый стент диаметром 5 Fr, длиной 4 см (рисунок 56).



**Рисунок 55 – ЭРХПГ. Через БДС канюлирован и контрастирован Вирсунгов проток с суженным терминальным отделом и расширением до 5 мм. Сантроиниев проток контрастирован через перетоки, расширен, "слепо" заканчивается на расстоянии 6 мм от стенки двенадцатиперстной кишки. Выше зоны слияния протоков – дефект заполнения 4х5 мм**



**Рисунок 56 – ЭРХПГ. В дистальную часть главного панкреатического протока за зону стеноза установлен пластиковый стент диаметром 5 Fr, длиной 4 см**

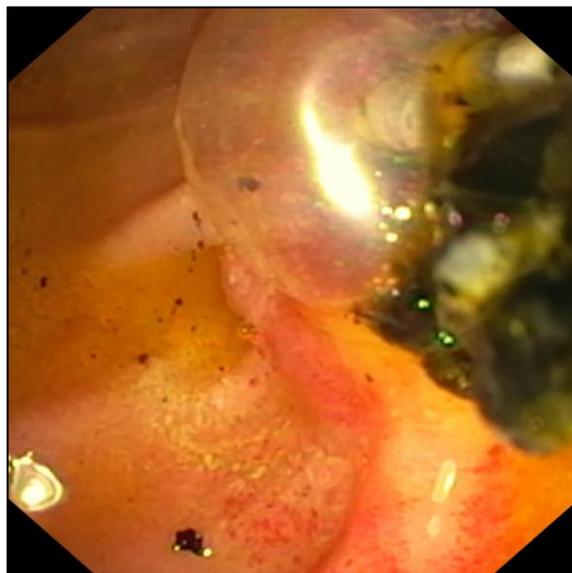
Через 7 суток при повторной попытке удалость выполнить установку стента через зону слияния дорсального и вентрального протоков, отмечено обильное поступление панкреатического сока с микролитами и белковыми преципитатами.

После атипичной игольчатой ЭПСТ МДС визуализировать устье Санториниева протока не удалось. Ребёнок выписан домой.

Через 5 месяцев, при замене панкреатических стентов удалось завести инструменты за зону конкремента (**Рисунок 57**) и выполнить баллонную литоэкстракцию (**Рисунок 58**).



**Рисунок 57 – ЭРХПГ. Через Вирсунгов проток и перетоки в Санториниев проток проведён буж**



**Рисунок 58 – Дуоденоскопия. Баллонная литоэкстракция**

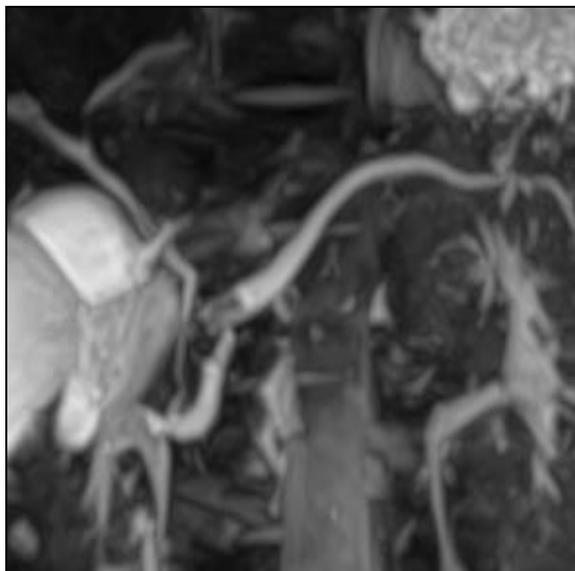
Еще через 5 месяцев ребенку провели однократную смену панкреатических стентов с последующим их удалением. Катамнез прослежен 3 года, эпизодов обострений ХП не отмечено.

### **Клиническое наблюдение № 3**

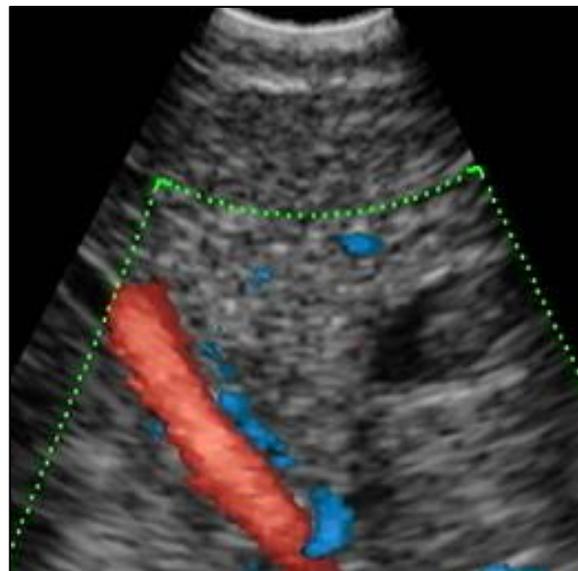
Мальчик Максим Ш., 6 лет. В периоде новорождённости оперирован по поводу непроходимости ДПК – кольцевидной ПЖ, выполнена дуоденодуоденостомия по Кимура. С возраста 4 лет – эпизоды ОП до 3-4 раз в год.

При обследовании отмечена дилатация ГПП до 4 мм с конкрементом в области головки ПЖ (**рисунок 59**). По данным эндоУЗИ: структура ПЖ диффузно неоднородна, контур ровный, четкий. ГПП расширен в теле и хвосте ПЖ до 4 мм, в просвете два гипоэхогенных образования без акустической тени 6,5x3,5 мм. ГПП

дистальнее конкремента практически не прослеживается (**рисунок 60**). Ниже визуализируется расширенная бранша ГПП до 2 мм в диаметре, которая сливается с ОЖП.

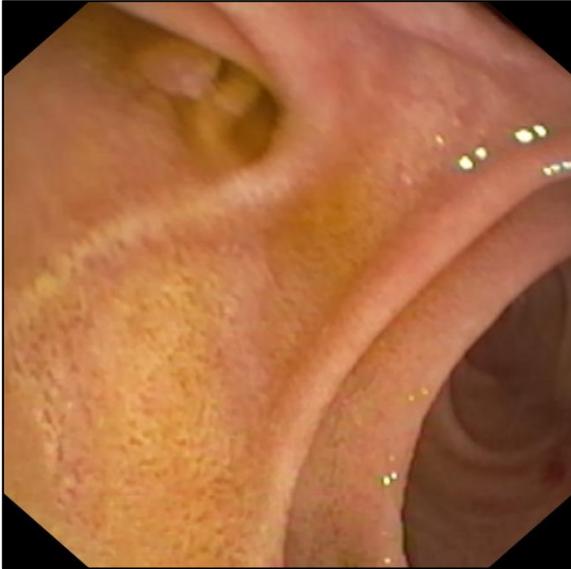


**Рисунок 59 – МРТХПГ. Расширение главного панкреатического протока в теле и хвосте ПЖ с дефектом наполнения в области перешейка. В области головки поджелудочной железы расширенный Вирсунгов проток соединяется с нерасширенным общим желчным протоком**



**Рисунок 60 – ЭндоУЗИ. Расширенный до 4,5 мм главный панкреатический проток с конкрементом без акустической тени в дистальном отделе**

При дуоденоскопии: на уровне стояния аппарата дистальнее луковицы ДПК (в зоне дуоденодуоденоанастомоза) визуализируется резко суженный – «эмбриональный» просвет ДПК, в который открываются МДС и БДС (**рисунках 61 и 62**).

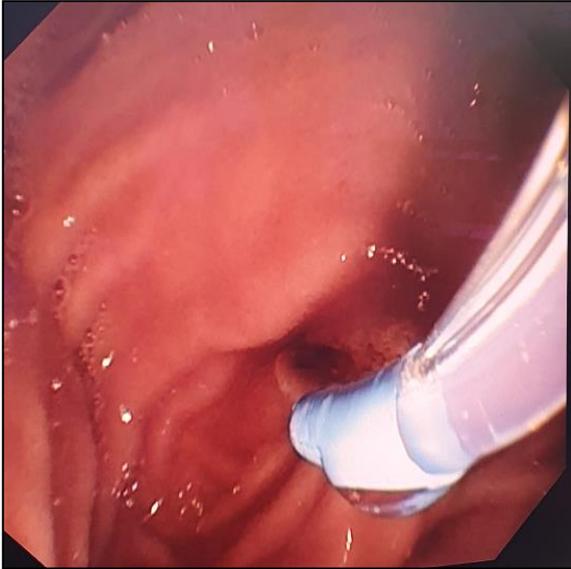


**Рисунок 61 – Дуоденоскопия, вид из луковицы двенадцатиперстной кишки. В эмбриональном просвете визуализируется малый дуоденальный сосочек**

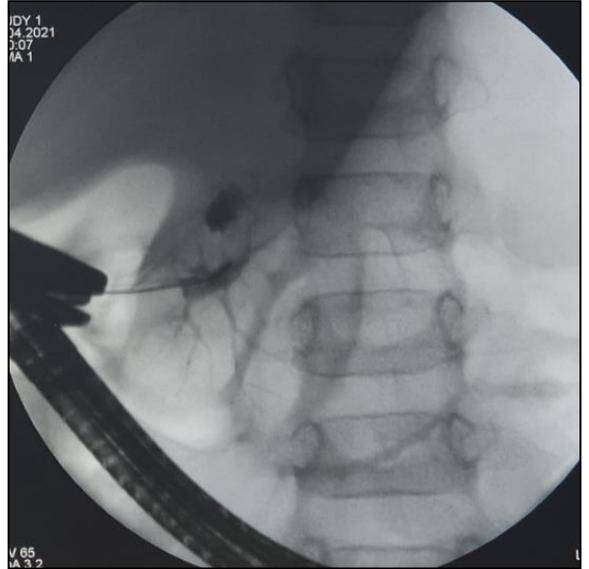


**Рисунок 62 – Дуоденоскопия, вид из нижней горизонтальной части двенадцатиперстной кишки, ниже анастомоза. Ниже эмбрионального просвета двенадцатиперстной кишки визуализируется большой дуоденальный сосочек**

Выполнена селективная катюляция ГПП через БДС (рисунок 63), контрастируется терминальный отдел ГПП и его расширенная до 4 мм бранша, в котором дефект наполнения 6x4 мм, далее – нитевидное контрастирование мимо конкремента, после которого контраст практически не поступает в проксимальную часть протока (рисунок 64).



**Рисунок 63 – Дуоденоскопия. Канюляция большого дуоденального сосочка**

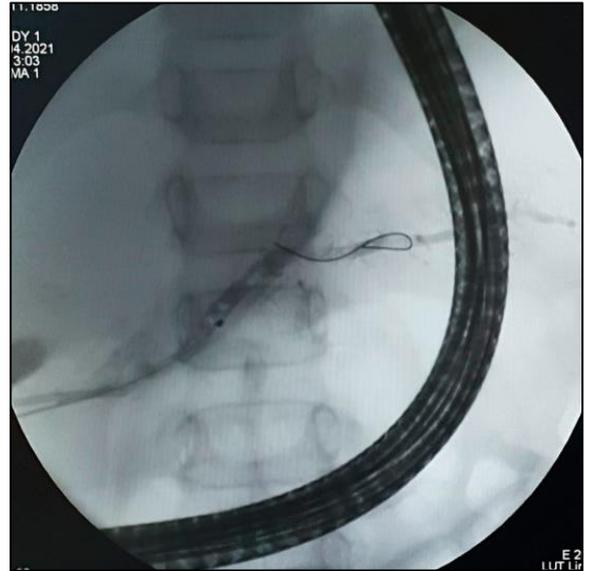


**Рисунок 64 – ЭРХПГ. Контрастирован терминальный отдел главного панкреатического протока и его расширенная бранша с дефектом наполнения 6x4 мм, проксимальная часть главного панкреатического протока не контрастирована**

Проводник проведен в расширенную браншу, выполнено её стентирование ("pig tail" 5 Fr 4 см) с последующей надсекающей папиллотомией по стенту. После этого удалось завести проводник в ГПП (**рисунок 65**). При контрастировании отмечается расширенный до 4 мм ГПП с сужением в терминальном отделе и множественными мелкими дефектами наполнения (**рисунок 66**).



**Рисунок 65 – Дуоденоскопия. Проводник заведен параллельно установленному в браншу Вирсунова протока стенту**



**Рисунок 66 – ЭРХПГ. Параллельно стенту в главный панкреатический проток введен проводник, контрастирован – множественные дефекты наполнения**

По проводнику выполнено бужирование терминального отдела и баллонная литоэкстракция. Извлечены мелкие мягкие конкременты по типу белковых преципитатов. Ранее установленный стент заменён и заведён за зону стеноза ГПП.

Осложнений и нежелательных последствий ЭРХПГ не отмечено. Ребёнок выписан из стационара на 5-ые сутки. Далее 3 раза проведены замены стента. Катамнез прослежен 3 года – эпизодов обострения ХП не отмечено. Экзокринной недостаточности ПЖ нет.

#### *Эндоскопическое лечение приобретённых стриктур протоков поджелудочной железы*

Подобные интраоперационные затруднения были и в группе приобретённых стриктур протоков: безуспешные попытки реканализации посттравматических стриктур были у 4-х (50%) больных. Повторная попытка оказалась эффективной лишь у двух пациентов (25%). Таким образом, эндоскопическое лечение приобретённых стриктур протоков ПЖ оказалось неэффективным в 25% наблюдений.

Ранних послеоперационных осложнений не было.

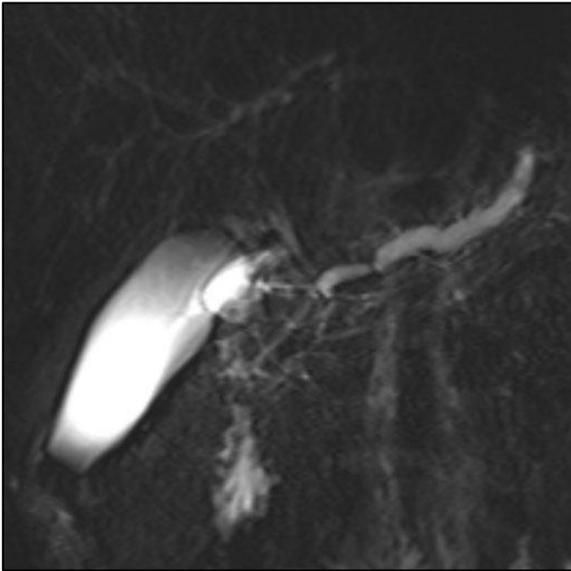
В 2-х наблюдениях отмечена постманипуляционная бессимптомная гиперферментемия, которая не требовала специфического лечения и купирована через 3 и 4 суток соответственно. Кормление пациентов начинали на следующие сутки после операции.

Кратко приведём клинические наблюдения.

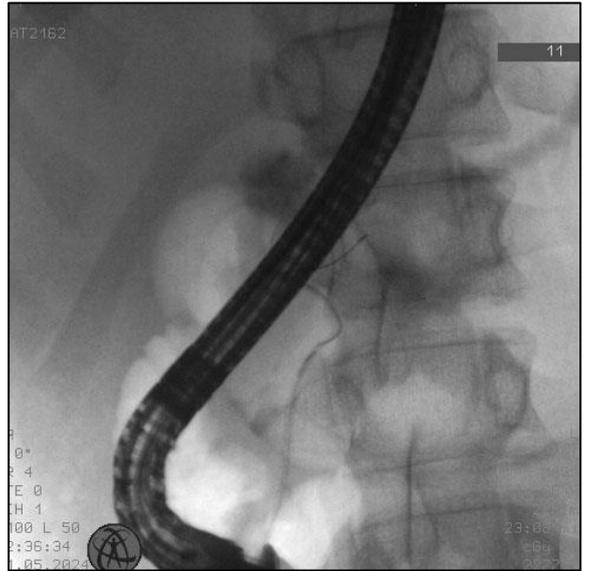
#### **Клиническое наблюдение 4**

Мальчик Иван М., 13 лет. В возрасте 12 лет, ребёнок после тупой травмы живота, полученной на тренировке по единоборствам, перенёс несколько операций санаций и дренирований брюшной полости, после чего появилось расширение ГПП по данным УЗИ до 4 мм. Ребёнок находился год под наблюдением, за время которого дилатация ГПП увеличилась до 5 мм, появились признаки экзокринной недостаточности ПЖ.

При обследовании по данным УЗИ и МРХПГ выявлено расширение ГПП до перешейка ПЖ до 5 мм (**рисунок 67**). Каловая эластаза 1 – 98 мкг/г. По данным эндоУЗИ: ГПП прослеживается на протяжении железы: 1,0 мм в головке, далее на уровне головки сужается, в теле и хвосте извитой, расширенный до 5,9 мм, с расширением боковых бранш до 1,3 мм. Выставлены показания для эндоскопического лечения. Селективно канюлирован ГПП, выполнено ЭПСТ. На уровне головки ГПП диаметром до 1,1 мм, на уровне перешейка ПЖ прерывается, прослеживается нитевидный ход и далее контрастируется дистальная часть ГПП (**рисунок 68**). Многократные попытки провести струну-проводник дистальнее стриктуры – безуспешные. До уровня стриктуры в ГПП установлен пластиковый стент диаметром 5 Fr, 5 см. Послеоперационный период гладкий. Ребёнок выписан.

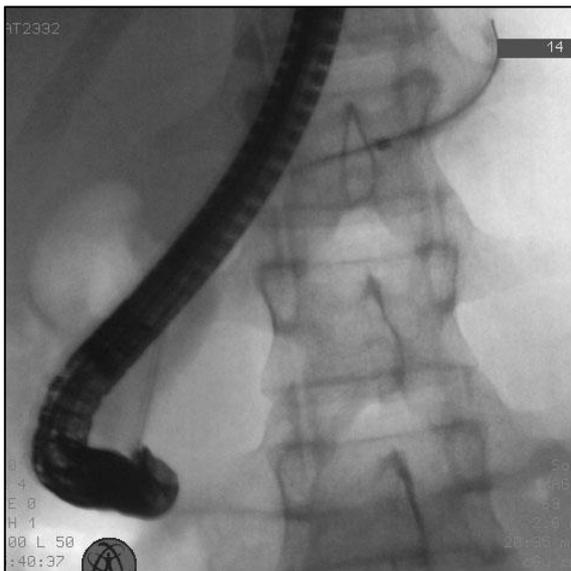


**Рисунок 67 – МРХПГ. Дилатация главного панкреатического протока до перешейка поджелудочной железы**



**Рисунок 68 – ЭРХПГ. Канюлирован главный панкреатический проток, струна проводник заведена до уровня перешейка. Контраст поступил в дистальную часть главного панкреатического протока**

Через 6 месяцев проведена повторная попытка эндоскопического лечения, при которой удалось провести проводник в дистальные отделы ГПП. Далее по проводнику выполнено бужирование стриктуры (**Рисунок 69**), после чего установлен пластиковый стент диаметром 5 Fr, длиной 7 см (**Рисунок 70**).



**Рисунок 69 – ЭРХПГ. За зону стриктуры проведён эндоскопический буж**



**Рисунок 70 – ЭРХПГ. Установленный пластиковый стент 5 Fr 7 см**

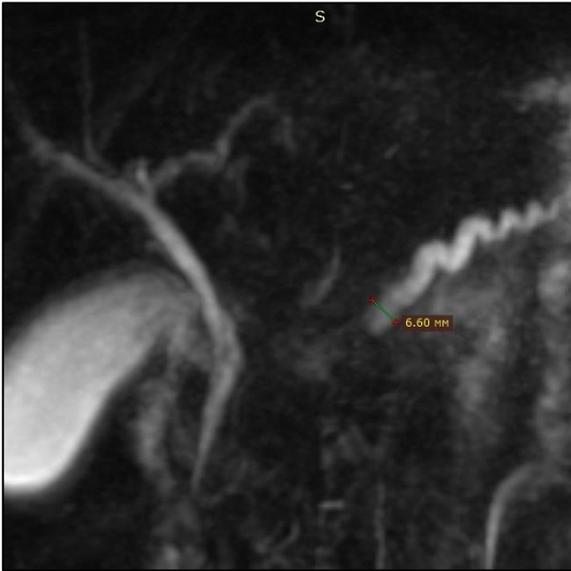
Послеоперационный период гладкий. Через 6 месяцев – замена стента с последующим его удалением еще через 6 месяцев. Катамнез прослежен 1,5 года - эпизодов обострения не было, каловая эластаза 1 - 300 мкг/г.

### **Клиническое наблюдение 5**

Девочка Виктория Д., 13 лет. В возрасте 11 лет получила тупую травму живота при падении с велосипеда, диагностирован посттравматический панкреатит, по поводу которого провели санационную лапароскопию, дренирование брюшной полости. После выписки из стационара сформировалась панкреатическая псевдокиста 8х6 см. При обследовании отмечено расширение ГПП в области тела и хвоста до 4 мм. Ребёнку провели трансгастральное дренирование псевдокисты под контролем эндоУЗИ с последующим удалением дренажей через 3 месяца. Рецидива псевдокисты нет, однако сохранялась дилатация ГПП до 4 мм.

При обследовании выявлен расширенный до 6 мм ГПП в области тела (**рисунок 71**). По данным эндоУЗИ: ГПП прослеживается в головке до 1,4 мм, на уровне перешейка контур его прерывается, в теле и хвосте извитой до 5-6 мм. Участок перерыва протока около 3 мм. Каловая эластаза 1 – 84 мкг/г. Заместительная ферментная терапия.

Выполнена ЭРХПГ: контрастирован ГПП до 2 мм в диаметре и отходящие от него боковые ветви протоков (**рисунок 72**). На уровне перешейка ПЖ ГПП прерывается. Выполнена ЭПСТ, многочисленные попытки провести струну дистальнее перешейка оказались безуспешными. В ГПП установлен пластиковый стент 5Fr, длиной 5 см.



**Рисунок 71 – МРХПГ. Расширенный до перешейка поджелудочной железы главный панкреатический проток. В проекции головки поджелудочной железы протоки не визуализируются.**



**Рисунок 72 – ЭРХПГ. Контрастирован главный панкреатический проток до 2 мм в диаметре и отходящие от него боковые бранши. Далее по протоку контраст не распространяется**

Повторная попытка реканализации стриктуры через 2 месяца также не увенчалась успехом. Предпринята попытка трансгастральной пункции ГПП под эндоУЗИ-контролем, однако она, также не увенчалась успехом. Учитывая прогрессирующую экзокринную недостаточность ПЖ предложено хирургическое лечение, от проведения которого родители категорически отказались. Катамнез прослежен около года – болевых эпизодов не было, сохраняется экзокринная недостаточность ПЖ тяжелой степени.

### **Клиническое наблюдение 6**

Девочка Анастасия Б. 16 лет в возрасте 14 лет перенесла ОП с локальным панкреонекрозом в области головки ПЖ. После выписки из стационара у ребёнка сформировалась интрапаренхиматозная псевдокиста, которая клинически не проявлялась, а по данным УЗИ-наблюдения – с тенденцией к уменьшению. В возрасте 13,5 лет повторение эпизода острого панкреатита. После чего стали беспокоить эпизоды боли в животе.

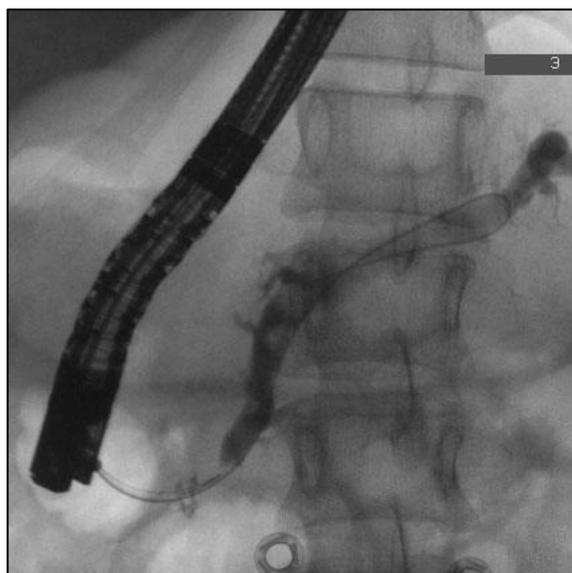
При обследовании выявлены множественные кальцинаты, деформирующие дистальный отдел ГПП.

По данным эндоУЗИ: структура ПЖ диффузно уплотнена, с наличием множественных мелких кальцинатов, образующих в проекции головки ПЖ конгломерат размером около 12 мм в диаметре, деформирующий просвет ГПП, который проксимальнее расширен до 8 мм на уровне головки-перешейка с постепенным сужением к хвосту (**рисунок 73**).

Выполнено ЭРХПГ: контрастируется расширенный до 6-8 мм ГПП с умеренной деформацией и сужением просвета в проекции головки-перешейка ПЖ до 2-3 мм на протяжении около 3-6 мм (**рисунок 74**).



**Рисунок 73** – ЭндоУЗИ. конгломерат множественных кальцинатов в головке поджелудочной железы деформирующий просвет главного панкреатического протока, который проксимальнее расширен



**Рисунок 74** – ЭРХПГ. Контрастирован расширенный главный панкреатический проток с деформацией и сужением просвета на уровне головки. Струна проводник проведена по протоку

Проведена ЭПСТ после чего отмечено активное поступление панкреатического секрета с множеством белковых преципитатов. За перегиб протока на уровне перешейка ПЖ заведён проводник, выполнено бужирование, установка пластикового стента 8,5 Fr, 9 см.

После этого проведено несколько замен стентов с бужированием ГПП. По данным эндоУЗИ, плотность кальцинатов уменьшилась, ГПП выпрямился. За 2 года катамнеза эпизодов панкреатита не было.

Таким образом, представленные выше данные и разнообразные клинические примеры демонстрируют безопасность и высокую эффективность эндоскопического лечения при обструкции протоков ПЖ при их аномалиях и поствоспалительных изменениях. Эффективность эндоскопического лечения посттравматических стриктур ГПП в исследовании составила 75%, с учетом неоднократных попыток реканализировать ГПП. Все случаи неэффективного лечения имели место у детей с непроходимостью ГПП на уровне дистальнее перешейка ПЖ, и не имеющих абдоминального болевого синдрома, в связи с чем, родители детей отказались от дальнейшего хирургического лечения. Экзокринная недостаточность ПЖ, наблюдаемая у одного из пациентов полностью компенсирована заместительной ферментативной терапией. Необходимо отметить, что общепринятого алгоритма лечения, при таких состояниях не разработано ни у детей, ни у взрослых. Предиктором успешности эндоскопического лечения с посттравматическими стриктурами ГПП в нашей серии наблюдений явилось прохождение контраста при первичной попытке.

### **6.1.2 Результаты лапароскопических операций для лечения кистозных парафатериальных образований**

Хирургическое лечение в группе обструктивного панкреатита выполняли больным со сдавлением дистального отдела ГПП извне ПФКО. Все операции у данных больных выполнены лапароскопическим доступом, в одном случае – с роботической ассистенцией. Среднее время операций составило  $62,5 \pm 17,8$  минут, 65 [54; 75], min – 47, max – 77. Наибольшее время – 77 минут потребовалось в случае роботической трансдуоденальной фенестрации парафатериального кистозного удвоения.

Интраоперационных осложнений не отмечено. В одном наблюдении потребовалась конверсия в связи со спаечным процессом и сложной анатомией порока.

Ранних послеоперационных осложнений не было.

Во всех случаях мы не использовали страховочных дренажей. Желудочные зонды удалены на 2-3 сутки, кормление начато на 3-4 сутки. Продолжительность послеоперационного стационарного этапа лечения составило 9-10 суток.

Приводим несколько наиболее показательных клинических наблюдений.

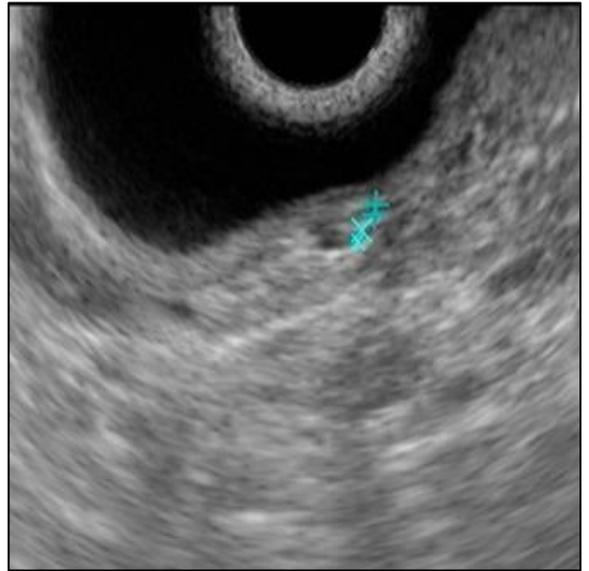
### **Клиническое наблюдение 7**

Девочка Афина Б., 11 лет. С возраста 10 лет эпизоды боли в животе, на фоне одного из них выявлена гиперферментемия (амилаза – 750 ед/л; липаза – 480 ед/л).

При обследовании выявлено умеренное расширение ГПП в области головки ПЖ до 3 мм. В просвете нисходящего отдела ДПК, широко прилегая к медиальной стенке, визуализируется дополнительная структура с однородным жидкостным сигналом, с четкими ровными контурами, размерами 20x30x48 мм, с равномерной толщиной стенок до 2 мм. Убедительных признаков сообщения данной структуры с желчными протоками не отмечается (**рисунок 75**). По данным эндоУЗИ в нисходящем отделе ДПК визуализируется подслизистое образование размером до 3 см. Стенка, обращенная в просвет ДПК имеет трехслойное строение, в просвете образования складки, напоминающие рельеф тонкой кишки. БДС визуализируется по нижнему контуру образования, там же сканируются интрамуральные отделы ОЖП и ГПП. Данных за связь протоков с кистозным образованием не получено (**рисунок 76**).



**Рисунок 75 – МРХПГ. Кистозное образование в нисходящем отделе двенадцатиперстной кишки, прилегающее к её медиальной. Умеренное расширение дистальных отделов главного панкреатического протока**



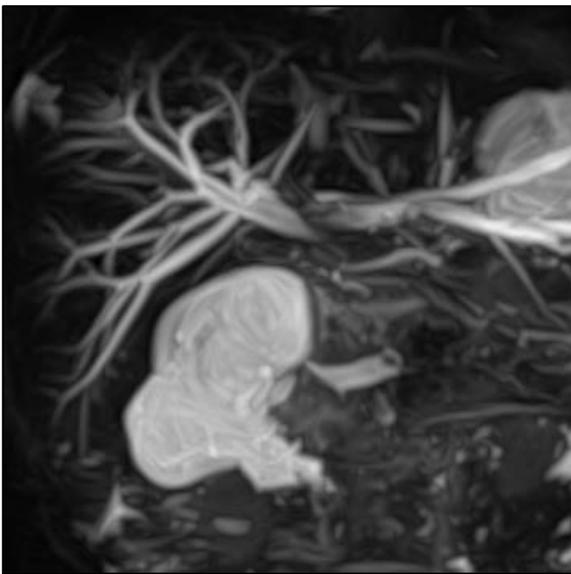
**Рисунок 76 – ЭндоУЗИ. Подслизистое кистозное образование с анэхогенным содержимым и слоистой стенкой, по нижнему контуру визуализируется интрамуральный отдел главного панкреатического протока**

Таким образом, на основании характерных для кистозных удвоений кишки УЗ-признаков (слоистость стенки), а также отсутствию убедительных данных за связь полости кисты с желчными и панкреатическими протоками выставлен диагноз парафатериального кистозного удвоения. Ребёнку провели роботическую трансдуоденальную фенестрацию кистозного образования (**Рисунок 22**). Послеоперационный период без особенностей. Катамнез прослежен 1,5 года, эпизодов обострения ХП не было.

### **Клиническое наблюдение 8**

Мальчик Лев 3. 2 года. Ребёнку после рождения выполнили дуодено-дуоденостомию по Кимура по поводу дуоденальной непроходимости. С возраста 6 месяцев ребёнок трижды переносил несколько эпизодов холангита с дилатацией общего желчного протока, в связи с чем была наложена холецистостома.. В возрасте 1 год и 10 месяцев проведена холецистэктомия. С возраста 2 года у ребёнка неоднократные эпизоды холангиопанкреатита.

При обследовании МРХПГ выявило расширение ГПП до 2,8 мм, добавочный панкреатический проток до 3,1 мм, кистозное образование на уровне стенки ДПК размерами 27x22x27 мм с четкими контурами (**рисунок 77**). При ЭГДС на медиальной стенке ДПК визуализируется область МДС с фестончатыми краями (**рисунок 78**), поступление желчи из которого нет, дистальнее – ДПК раздваивается: на 2 х часах переходит в тощую кишку, а на 9 часах – мешкообразное углубление, где находится большое количество желчи и определяется объёмное шаровидное образование до 2 см в диаметре. БДС не визуализируется.



**Рисунок 77 – МРХПГ. Кистозное образование в дистальном отделе общего желчного протока на уровне стенки двенадцатиперстной кишки, расширение главного панкреатического протока в головке и перешейке поджелудочной железы, расширенный добавочный проток в головке поджелудочной железы.**



**Рисунок 78 – Дуоденоскопия. На медиальной стенке двенадцатиперстной кишки визуализируется область большого дуоденального сосочка с фестончатыми краями, в области которого пролабирует объёмное образование до 2 см в диаметре.**

Выполнено эндоУЗИ: визуализирован расширенный до 3,2 мм в области головки ПЖ ГПП, далее в теле до 0,6 мм. В головке ПЖ визуализирована расширенная бранша протока до 2,8 мм. ОЖП осмотрен на всем протяжении,

диаметром до 1,6 мм, в проекции головки ПЖ подковообразно изогнут с кистозным расширением на уровне стенки ДПК до 5,1 мм (**рисунок 43**).

Таким образом, на основании данных инструментальных методов исследования, а в особенности эндоУЗИ установлено, что в кистозное образование впадает ОЖП, что с высокой степени вероятности свидетельствует о холедохоцеле. Отсутствие характерной для кишечных удвоений слоистости стенки на УЗИ также в пользу холедохоцеле.

Выполнена лапароскопическая дуоденотомия, конверсия в связи со спаечным процессом и трудностями в понимании анатомии, фенестрация ПФКО.

Послеоперационный период без особенностей. Гистологическое исследование показало наличие дуоденальной выстилки стенки кистозного образования, что не исключает клинический диагноз холедохоцеле. В отдалённом периоде у ребёнка имел место один эпизод обострения панкреатита легкой степени тяжести. Рост и развитие ребёнка не отстаёт от возрастных норм.

Таким образом, представленные наблюдения демонстрируют различные клинические проявления и клинико-диагностические маркеры парафатериальных кистозных удвоений ДПК и холедохоцеле, демонстрируют эффективность фенестрации кистозных образований как метода лечения данных пороков развития.

## **6.2 Результаты хирургического лечения паренхиматозного хронического панкреатита у детей**

### **6.2.1 Результаты эндоскопических операций в лечении паренхиматозного хронического панкреатита у детей**

Эндоскопическое лечение применено 9 детям с паренхиматозным панкреатитом. У 8-ми из которых диагностирован наследственный панкреатит ХП: SPINK1 – у 7 больных и PRRS1 – у одного ребёнка. Этиология ХП не установлена у одного ребёнка (идиопатический ХП).

Среднее время операций составило  $52,7 \pm 11,46$  минут, 55 [45;58], min – 35, max – 69.

Необходимо отметить, что среднее время эндоскопических операций в этой группе было достоверно меньше, чем в группе обструктивного панкреатита: 52,7 минут против 78,67 в случаях аномалий протоков ПЖ. Это объясняется тем, что в этой группе большинству пациентов не требовалось выполнять технически сложные канюлирования протоков, а также бужирования стриктур. Однако при сочетании SPINK1-ассоциированного ХП с аномалиями протоков ПЖ (полный тип разделённой ПЖ (n-1) и неполный тип разделённой ПЖ (n-3) выполнили бужирование и стентирование дистальных отделов ГПП. Планируемый объем вмешательства удалось выполнить в 7 (77,8%). В остальных двух случаях при повторной попытке эндоскопического лечения удалось провести канюляцию ГПП, ЭПСТ, бужирование.

Ранних осложнений не отмечено. Постманипуляционная бессимптомная гиперферментемия была у 3 (33%) пациентов, ЭРХПГ-ассоциированного панкреатита не было.

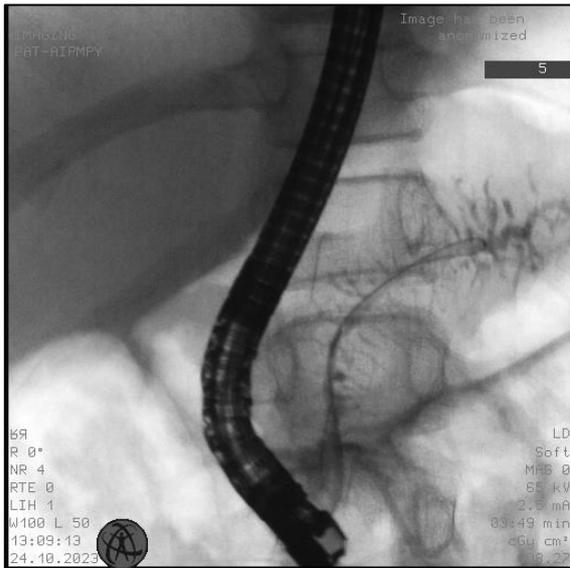
Необходимо отметить, что на начальных стадиях исследования замену панкреатических стентов рекомендовали на сроках 5-6 месяцев, однако, у 3-х больных (33%), на сроке 2,5-3 месяца после стентирования ГПП имел место эпизод обострения с гиперферментемией и выраженным болевым синдромом, что потребовало извлечения стентов в экстренном порядке. Во всех случаях проходимость стентов была нарушена белковыми преципитатами. После чего, сроки замены стентов при наследственном ХП сократили до 2,5-3 месяцев, при необходимости их установки и по возможности для профилактики обтурации устанавливали два стента параллельно. При достаточном опорожнении протоков от контрастного вещества от стентирования протоков воздерживались, или отказывались от рестентирования через 2,5 месяца после их стояния. Приведем клиническое наблюдение.

### Клиническое наблюдение № 9

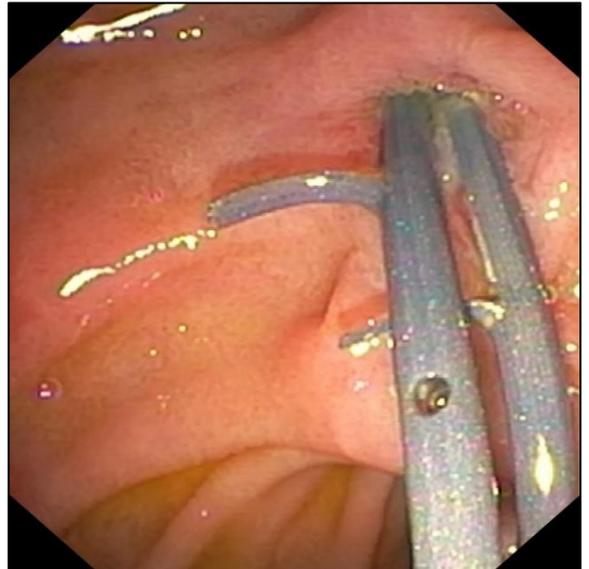
Мальчик Никита М., 14 лет. С возраста 8 лет у ребёнка эпизоды ОП несколько раз в год. В возрасте 12 лет, после очередного эпизода обострения у ребёнка диагностирована панкреатическая псевдокиста в области хвоста ПЖ, консервативное лечение которой было неэффективным, в связи с чем (по месту жительства) было выполнено лапароскопическое иссечение кисты, дренирование сальниковой сумки. Эпизоды обострений повторялись, появились клинические проявления экзокринной недостаточности ПЖ, которая была подтверждена лабораторно в 13 лет. Дилатация ГПП отмечена с возраста 10 лет. Секвенирование по Сэнгеру выявило мутацию в гене *PRRS1*.

При обследовании по данным УЗИ и МРХПГ: ГПП на всем протяжении 3 - 3,5 мм, определяются расширенные бранши ГПП на всем протяжении. По данным эндоУЗИ в области головки ПЖ ГПП сужается до 1 мм, конкрементов, стенозов не определяется. Кальцинатов паренхимы не определяется. При эндоУЗИ эластографии плотность паренхимы во всех отделах ПЖ сопоставима. При оценке рентгеновской плотности паренхимы по шкале Хаунсфилда также не отмечено её значимое повышение в отдельных отделах.

Ребёнку выполнено эндоскопическое лечение. При дуоденоскопии: БДС не увеличен, расположен в нижней трети продольной складки, из устья его поступает небольшое количество вязкого панкреатического секрета. Селективно канюлировано устье ГПП, по струне введен папиллотом и выполнено контрастирование: ГПП диаметром до 3 мм, боковые бранши до 1,5 мм (**рисунок 79**). Выполнена ЭПСТ (селективная вирсунготомия) протяженностью до 5 мм, не доходя до поперечной складки. Отмечается обильное поступление вязкого панкреатического секрета со множеством белковых преципитатов. В ГПП заведена вторая струна. Последовательно по двум струнам в дистальную часть ГПП заведено 2 пластиковых стента 5Fr - 5см (**рисунок 80**). Отмечена полная эвакуация контрастного вещества из ГПП.



**Рисунок 79 – Панкреатограмма. Контрастирован равномерно расширенный на всем протяжении главный панкреатический проток с расширенными боковыми браншами**



**Рисунок 80 – Дуоденоскопия. Через большой дуоденальный сосочек в главный панкреатический проток установлены два параллельных 2 пластиковых стента 5Fr - 5см**

В раннем послеоперационном периоде отмечено бессимптомное повышение уровней амилазы и липазы до 684 ед/л и 576 ед/л соответственно. Кормление – со вторых суток. Смена панкреатических стентов через 3 и 6 месяцев. Катамнез прослежен 2 года: эпизодов обострения панкреатита не было, экзокринная недостаточность ПЖ средней степени тяжести по каловой эластазе 1 – не прогрессирует.

Таким образом, клиническое наблюдение демонстрирует эффективность эндоскопических вмешательств для лечения паренхиматозного панкреатита на ранней стадии, при минимальных фибротических изменениях паренхимы ПЖ. Еще одним косвенным подтверждением «мягкости» паренхимы ПЖ у пациентов этой группы является то, что диаметр ГПП значительно сокращается после ЭПСТ и стентирования.

## 6.2.2 Результаты лапароскопических операций в лечении паренхиматозного хронического панкреатита у детей

Лапароскопические операции в группе паренхиматозного панкреатита выполняли больным с развившимся фиброзом паренхимы ПЖ. Длительность операций представлена в **таблице 29**

**Таблица 29 – Длительность лапароскопических операций в группе паренхиматозного панкреатита**

Тип операции	n	Длительность операции (минуты)							p
		M	Std Dev	Me	Q1	Q2	Min	Max	
продольная панкреатико-еюностомия по Ру	11	172	21,5 5	174	156	187	125	205	0,025
дуоденумсохраняющая резекция головки ПЖ с продольным панкреатико-еюноанастомозом по Ру	6	181	7,48	181,5	174	186	172	191	
дуоденумсохраняющая резекция головки ПЖ с дистальным панкреато-еюноанастомозом по Ру	5	229,4	38,3 7	220	202	234	198	293	

Среднее время лапароскопических дуоденумсохраняющих резекций головки ПЖ было несколько больше, чем продольная панкреатико-еюностомия, что связано с необходимостью иссечения паренхимы головки ПЖ. При этом, субтотальное удаление головки ПЖ в случае дуоденумсохраняющей резекции с дистальным панкреато-еюноанастомозом потребовало значительно большее время в связи с необходимостью туннелизации ПЖ, мобилизации головки и крючковидного отростка ПЖ. Различия времени оперативных вмешательств были статистически достоверны.

Большинство операций закончены лапароскопическим доступом.

Интраоперационные осложнения отмечены у 4-х больных (18,2%) и связаны с кровотечением из паренхимы и панкреатодуоденальных сосудов. В трех из четырех случаев объем кровопотери составил от 150 до 250 мл, гемостаз выполнен

лапароскопическим доступом. В одном наблюдении (4,55%) интраоперационное паренхиматозное кровотечение послужило причиной конверсии в верхнесрединную лапаротомию. Гемотрансфузию не проводили ни в одном наблюдении.

Ранние послеоперационные осложнения представлены в **таблице 30**.

**Таблица 30 – Ранние послеоперационные осложнения лапароскопических операций при паренхиматозном панкреатите**

Тип операции	Осложнение / степень осложнения по Clavien–Dindo (CD)	n (%)	Метод лечения
продольная панкреатико-еюностомия	Панкреатическая фистула типа <b>A (BL)</b> (по ISGPS) / CD - I	1 (4,55%)	Консервативное
дуоденумсохраняющая резекция головки ПЖ с продольным панкреатико-еюноанастомозом	Панкреатическая фистула типа <b>A (BL)</b> (по ISGPS) / CD - I	1 (4,55%)	Консервативное
дуоденумсохраняющая резекция головки ПЖ с дистальным панкреато-еюноанастомозом	Панкреатическая фистула типа <b>A (BL)</b> (по ISGPS) / CD - I	3 (13.6%)	Консервативное
дуоденумсохраняющая резекция головки ПЖ с дистальным панкреато-еюноанастомозом	Желудочно-кишечное кровотечение из острой язвы двенадцатиперстной кишки / CD - IIIb	1 (4,55%)	Эндоскопический гемостаз
<b>Всего:</b>		<b>6 (27,3)</b>	

Таким образом, ранние послеоперационные осложнения возникли у 6 (27,3 %) больных. Большинство осложнений связано с длительным оттоком (более 7 дней) по дренажу жидкости с высоким содержанием амилазы (n-5, 22,7%), что только лишь увеличило сроки госпитализации и не потребовало изменения тактики лечения. Более длительное стояние дренажа у больных после дуоденумсохраняющей резекции головки ПЖ с дистальным панкреато-еюноанастомозом может объясняться тем, что анастомоз накладывается на «мягкую» паренхиму ПЖ.

Острая язва ДПК с развитием кровотечения была в одном наблюдении. Что потребовало эндоскопического гемостаза в экстренном порядке. Гемотрансфузия не потребовалась.

Приводим наиболее типичные клинические наблюдения.

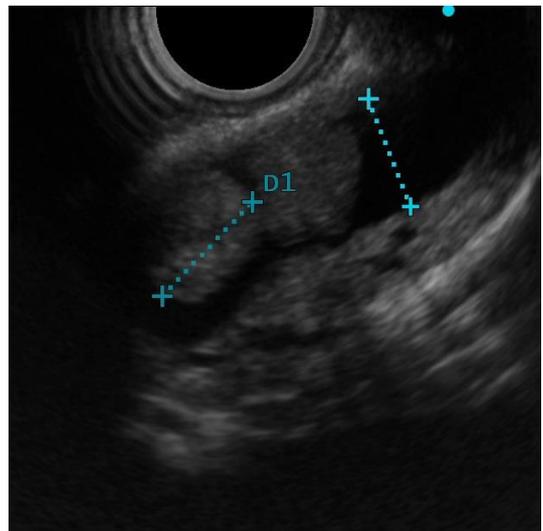
### **Клиническое наблюдение 10**

Девочка Дарья Б, 9 лет. С возраста 7 лет неоднократны госпитализации с жалобами на боль в животе, многократную рвоту. В возрасте 8,5 лет при очередной госпитализации отмечено расширение ГПП до 8 мм с мелкими гиперэхогенными включениями.

При МРХПГ отмечено неравномерное расширение ГПП до 8,5 мм, который конически сужен в дистальном отделе до нитевидного просвета на протяжении 12 мм до стенки ДПК (**рисунок 81**). При эндоУЗИ: структура ПЖ диффузно уплотнена, визуализируются гиперэхогенные межлобулярные септы. ГПП расширен до 8 мм в теле ПЖ, в его просвете визуализируются два включения повышенной эхогенности без акустической тени диаметром до 8 мм каждый (**рисунок 82**).



**Рисунок 81 – МРХПГ. Расширенный на всем протяжении главный панкреатический проток и его ветви**



**Рисунок 82 – ЭндоУЗИ. В расширенном главном панкреатическом протоке лоцируются конкременты без акустической тени**

По данным эндоУЗИ эластографии паренхима ПЖ равномерно повышенной плотности, в головке, теле и хвосте (площадь сканов эндоУЗИ эластографии в зелёно-голубом спектре). Равномерно повышенную плотность паренхимы ПЖ подтвердило и СКТ. Генетическое исследование определило мутацию в гене PRRS1. Таким образом, учитывая развитие фиброза ПЖ выполнена лапароскопическая продольная панкреатикоjejunостомия на отключенной петле по Ру.

Ранний послеоперационный период – без особенностей. Отделяемое по дренажу скудное, удалён на 3 сутки. Кормление начато на 3 сутки. Антисекреторная терапия не проводилась. На 9-ые сутки послеоперационного периода ребёнок выписан. Гистологическое исследование установило атрофию и фиброз паренхимы ПЖ с рассеянной смешанной воспалительной инфильтрацией.

Катамнестическое наблюдение 3 года – эпизодов обострения ХП не было, абдоминальный абдоминалгический синдром в период ремиссии регистрировался реже чем один раз в месяц. Сохраняется тяжелая степень экзокринной недостаточности ПЖ.

Таким образом, наблюдение демонстрирует клиническое течение наследственного PRRS1-ассоциированного ХП, вариант фиброзных изменений паренхимы, требующих выполнения дренирующей операции и эффективность лапароскопического доступа для проведения данного вида хирургического лечения.

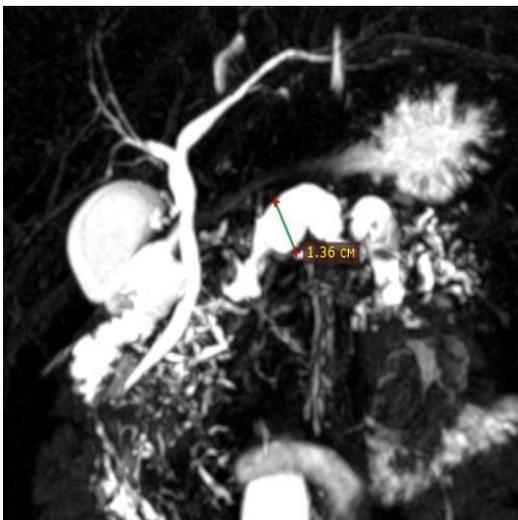
Клинические проявления и возможности лапароскопии для лечения несколько другого анатомического варианта ХП продемонстрировано в следующем клиническом наблюдении.

### **Клиническое наблюдение 11**

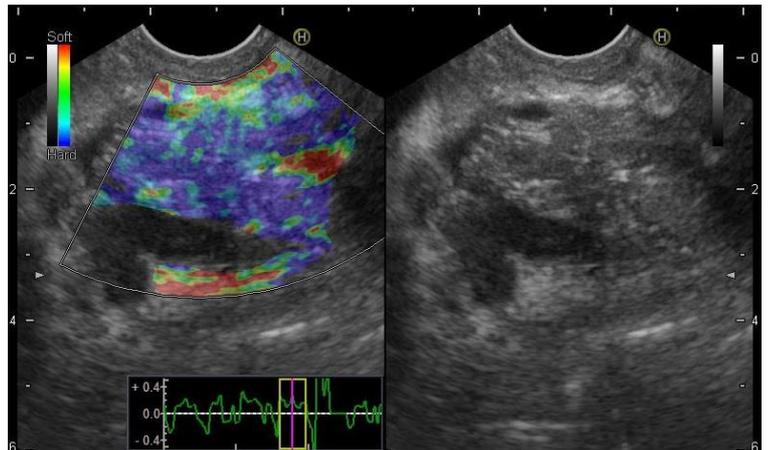
Девочка Екатерина Л., 15 лет. С 12-ти лет периодическая боль в эпигастральной области, усиливающиеся после еды. С 14 лет учащение эпизодов боли в животе. За месяц до поступления в отделение детской хирургии «ЦКБ с поликлиникой» госпитализирована месту жительства с клиническими проявлениями ОП. При МРХПГ выявлены дилатация ГПП со множеством

конкрементов, атрофия паренхимы ПЖ, кистозно-солидная воспалительная трансформация головки ПЖ с отеком парапанкреатической клетчатки (**рисунок 83**).

При обследовании установлен низкий уровень фекальной эластазы 1 – менее 50 мкг/л, что свидетельствует о экзокринной недостаточности тяжелой степени, однако клинических проявлений этого у ребёнка не было несмотря на отсутствие заместительной терапии. Эндокринная функция ПЖ не страдает. Генетическое исследование показало мутацию в гене PRRS1. При эндоУЗИ установлено, что паренхима на всем протяжении истончена, атрофирована, структура ее диффузно уплотнена. ГПП впадает в ДПК независимо от ОЖП, дистальная часть его не расширена, без видимых стриктур, далее в головке, теле и хвосте ГПП расширен до 17 мм, весь просвет заполнен гипоехогенными конкрементами, не дающими акустической тени. При эластографии: паренхима ПЖ фиброзирована, имеет плотную структуру, с наибольшей плотностью в области головки (площадь сканов эндоУЗИ-эластографии в синем спектре) (**рисунок 84**).



**Рисунок 83** – МРХПГ. Выраженная дилатация ГПП и его ветвей



**Рисунок 84** – ЭндоУЗИ-эластограмма. Преобладание синего спектра - фиброз головки поджелудочной железы

По данным СКТ также отмечено увеличение рентгеновской плотности паренхимы ПЖ с наибольшими изменениями в области головки ПЖ.

Таким образом, учитывая фиброз и атрофию паренхимы ПЖ с преобладанием этих изменений в области головки выполнена лапароскопическая дуоденумсохраняющая резекция головки ПЖ с продольным панкреатоеюноанастомозом на отключенной петле по Ру.

Ранний послеоперационный период – без особенностей. Отделяемое по дренажу скудное, удалён на 3 сутки. Кормление – с 3-х суток. Антисекреторная терапия до 5 суток. На 11-ые сутки послеоперационного периода ребёнок выписан из стационара. Гистологическое исследование установило атрофию и фиброз паренхимы ПЖ с рассеянной смешанной воспалительной инфильтрацией. Катамнез прослежен 3,5 года (до 18-летия). Эпизодов обострения не отмечено. Сохраняется тяжелая степень экзокринной недостаточности ПЖ, продолжена заместительная терапия. Эндокринная функция ПЖ не страдает.

Таким образом, клиническое наблюдение демонстрирует несколько другой анатомический вариант ХП – другой тип фиброзных изменений паренхимы с преобладанием фиброза головки, требующий резекционно-дренирующей операции, которая и была проведена лапароскопическим доступом.

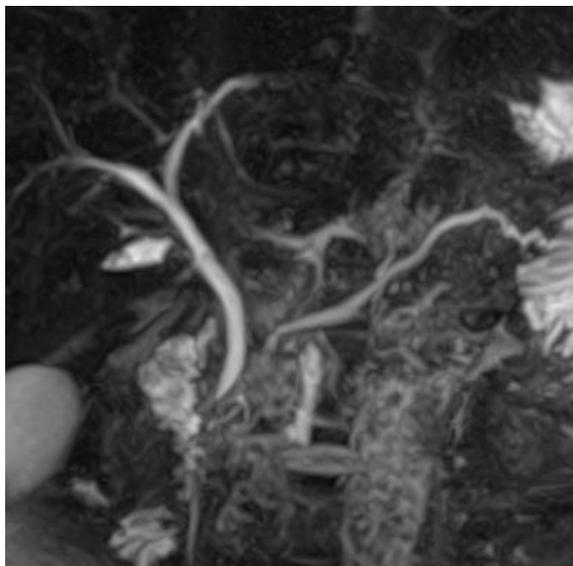
В клинических ситуациях, когда фиброз распространяется исключительно на головку ПЖ показано выполнение дуоденумсохраняющей резекции головки ПЖ с дистальным панкреатоеюноанастомозом, что представлено в следующем клиническом наблюдении.

### **Клиническое наблюдение 12**

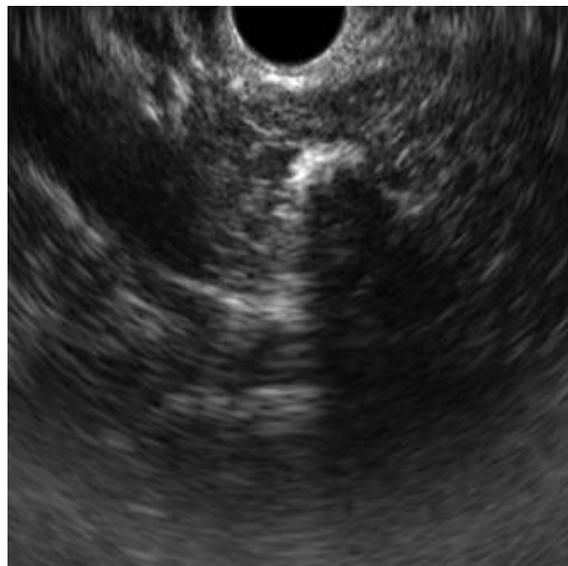
Мальчик Даниил Д. 11 лет. С 7 лет эпизоды болей в животе, неоднократно обследован амбулаторно и в стационаре. С 9 лет неоднократные подтверждённые эпизоды обострения панкреатита. С этого же возраста по данным исследований отмечена дилатация ГПП.

При поступлении на МРХПГ равномерное расширение ГПП от перешейка, в области головки ход ГПП не определяется, структура паренхимы головки ПЖ неоднородна (**рисунок 85**). При эндоУЗИ: В головке ПЖ визуализируются множественные кальцинаты паренхимы, гиперэхогенные с акустической тенью,

размером до 3 мм. В области головки визуализируется конгломерат кальцинатов общим размером до 7 мм, который прилежит к ГПП. В теле и хвосте ГПП расширен до 3,8 мм, дистальнее – не расширен, диаметром до 1,2 мм (**рисунок 86**).

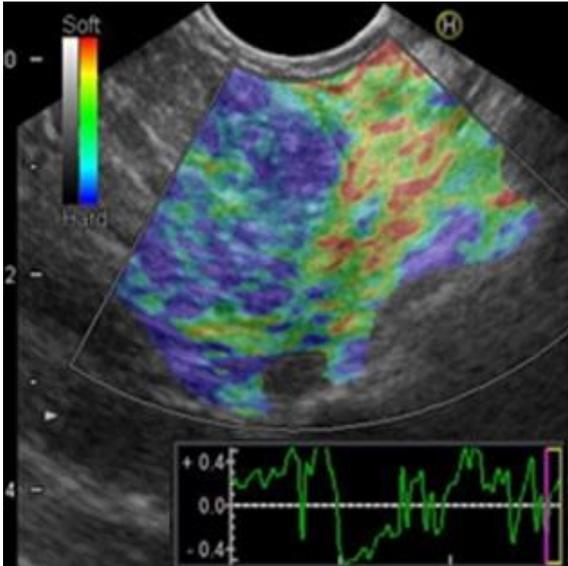


**Рисунок 85 – МРХПГ. Равномерное расширение главного панкреатического протока от перешейка, в области головки ход протоков не определяется, структура паренхимы головки ПЖ неоднородна**

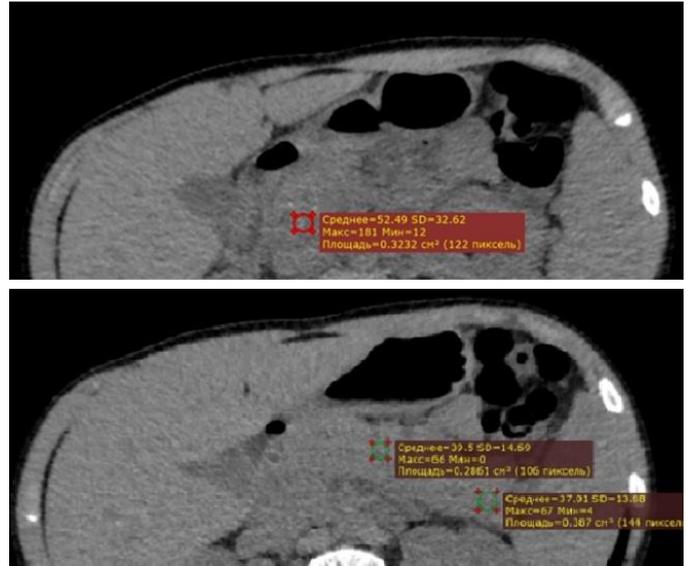


**Рисунок 86 – ЭндоУЗИ. Конгломерат кальцинатов в области головки ПЖ общим размером до 7 мм, прилежащий к главному панкреатическому протоку**

При эндоУЗИ эластографии отмечено, что плотность паренхимы головки ПЖ повышена (синий спектр на эластограмме), тогда как паренхима в области тела и хвоста минимально изменена – «мягкая» (красный и желтый спектр, с редкими включениями зелёных пикселей) (**рисунок 87**). По данным СКТ также отмечено значительное увеличение рентгеновской плотности паренхимы головки ПЖ, при этом рентгеновская плотность паренхимы тела и хвоста относительно нормальная (**рисунок 88**).



**Рисунок 87** – ЭндоУЗИ-эластограмма. Преобладание синего спектра в области головки поджелудочной железы с переходом на паренхиму перешейка

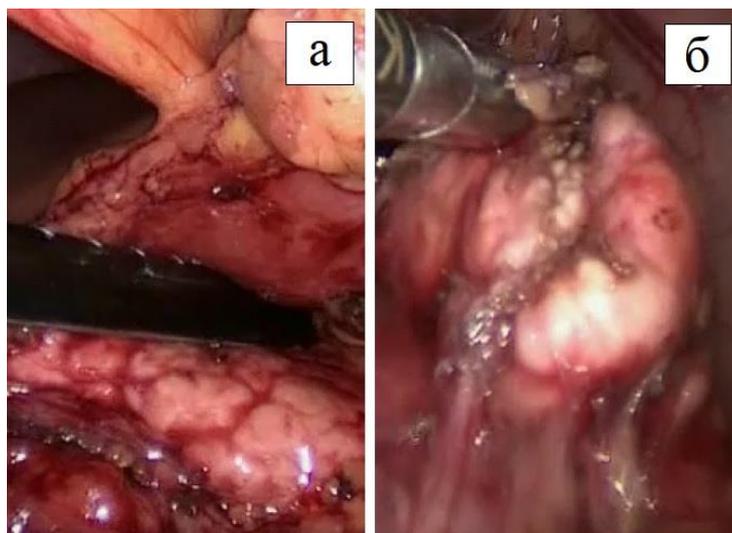


**Рисунок 88** – СКТ в нативном режиме фронтальная плоскость. Измерение рентгеновской плотности паренхимы поджелудочной железы

Таким образом, учитывая выраженный фиброз паренхимы головки ПЖ и относительно не изменённую паренхиму тела и хвоста выполнена лапароскопическая дуоденумсохраняющая резекция головки ПЖ с дистальным панкреатоеюноанастомозом на отключенной петле по Ру. Интраоперационно подтверждён выраженный фиброз головки ПЖ с кальцинатами паренхимы (**рисунок 89**) неизменённая паренхима в области тела и хвоста ПЖ с сохранением междольковых сосудов. После пересечения железы в области перешейка ГПП спался и визуально в срезе не определяется (**рисунок 90**).



**Рисунок 89 – Лапароскопия. Плотная ткань головки с кальцинатами паренхимы**



**Рисунок 90 – Лапароскопия. а – тело ПЖ нормального вида с сохранёнными междольковыми сосудами; б – срез культи тела поджелудочной железы, главный панкреатический проток не визуализируется**

Ранний послеоперационный период – без особенностей. Отделяемое по дренажу сохранялось до 12 суток. Кормление – с 5-х суток. Антисекреторная терапия до 15 суток. На 15-ые сутки послеоперационного периода ребёнок выписан из стационара. Гистологическое исследование установило выраженный фиброз паренхимы ПЖ с рассеянной смешанной воспалительной инфильтрацией. Катамнез прослежен 3,5 года. Эпизодов обострения не было. Экзокринная функция ПЖ не страдает.

Таким образом, приведённые наблюдения демонстрируют эффективность разных типов дренирующих и резекционно-дренирующих лапароскопических операций на ПЖ с паренхиматозной формой ХП.

### **6.3 Результаты хирургического лечения больных с панкреатитом на фоне аномального панкреатикобилиарного соустья**

#### **6.3.1 Результаты эндоскопических операций у больных с панкреатитом на фоне аномального панкреатикобилиарного соустья**

Эндоскопическое лечение АПБС-ассоциированного панкреатита проведено 6 пациентам в остром или подостром периодах на фоне течения эпизода обострения панкреатита (n-6), и холангита (n-2). У всех больных диагностирован конкремент общего канала ПБС, вызывающий изолированную панкреатическую или сочетанную обструкцию панкреатических и желчных протоков.

Среднее время операций составило  $58,2 \pm 13,5$  минут, 54 [50;55], min – 50, max – 82.

Интраоперационных трудностей у данной группы больных не было, планируемый объем вмешательства удалось выполнить во всех наблюдениях. В дополнение к ЭРХПГ, ЭПСТ и литоэкстракции, стентирование ГПП проведено двум пациентам. Первичное неоднократное канюлирование ГПП явилось показанием к стентированию ГПП с целью профилактики ЭРХПГ-ассоциированного панкреатита в одном наблюдении. Установленный стент удалили через 10 дней перед выпиской больного из стационара. Стеноз дистального отдела ГПП, проявляющийся при ЭРХПГ замедленной эвакуацией контрастного вещества, послужил показанием для проведения бужирования с последующим стентированием (n-2). В данных наблюдениях удаление стентов провели накануне радикального оперативного вмешательства.

Интраоперационных осложнений – не отмечено.

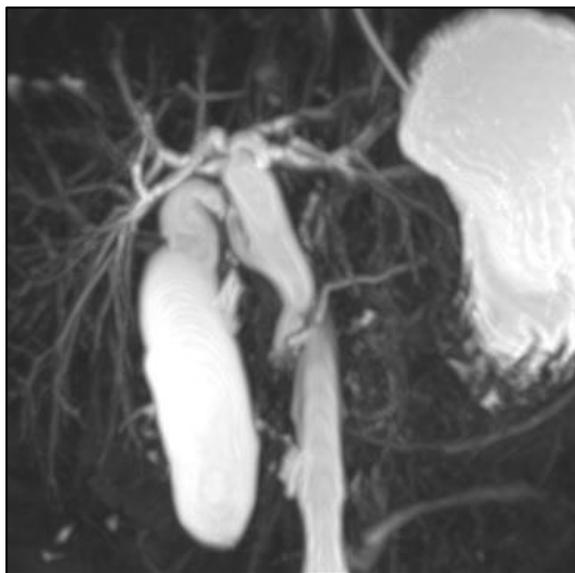
Ранних послеоперационных осложнений не было.

В большинстве наблюдений отмечен краткосрочный клинический эффект эндоскопического лечения относительно эпизодов обострений панкреатита. Однако, у одного ребенка рецидив обострения панкреатита возник через 2 недели после ЭПСТ, литоэкстракции. Приводим несколько клинических наблюдений.

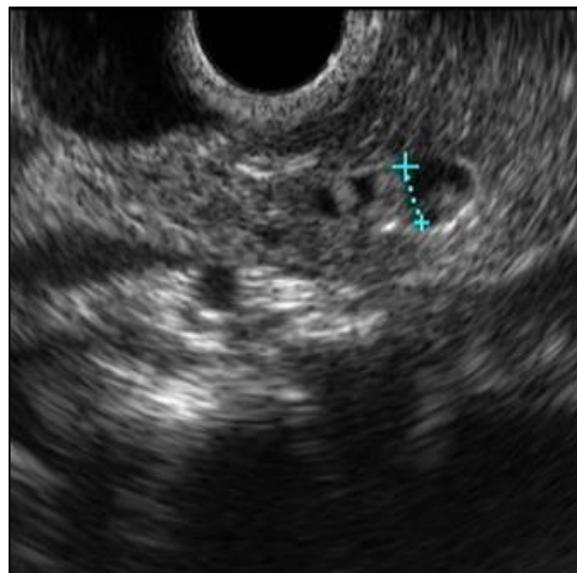
### Клиническое наблюдение 13

Девочка София П., 5 лет. За две недели до госпитализации в «Центральную клиническую больницу с поликлиникой» УДП РФ девочка госпитализирована по месту жительства с многократной рвотой, болью в животе, повышением температуры тела сопровождающийся незначительным повышением уровня трансаминаз плазмы, гиперферментемией (амилаза - 1557 Ед/л, липаза – 876 Ед/л). По данным обследований выявлен отёк ПЖ, незначительное расширение общего желчного протока до 6 мм, ГПП расширен в области головки ПД до 4 мм с дефектом наполнения в дистальном отделе (**рисунок 91**).

По данным эндоУЗИ: панкреатикобилиарное соустье на уровне головки ПЖ с общим каналом около 1 см от стенки ДПК. В месте слияния визуализируются 2 конкремента – 6,5 и 3 мм. в диаметре, без акустической тени, проксимальнее которых имеется расширение общего желчного протока до 8 мм и ГПП до 5 мм (**рисунок 92**).



**Рисунок 91 – МРХПГ. Веретенообразно-расширенный общий желчный и общий печёночные протоки, пузырный проток, увеличен желчный пузырь. Дистальный отдел главного панкреатического протока расширен. В месте слияния общего желчного и главного панкреатического протоков дефект наполнения**



**Рисунок 92 – ЭндоУЗИ. В области головки поджелудочной железы, в месте слияния общего желчного и главного панкреатического протоков дефект наполнения**

Выполнено ЭПСТ, экстракционным баллоном в просвет ДПК низведены 2 рыхлых белковых конкремента. При контрольном эндоУЗИ диаметр ОЖП сократился до 4 мм. После проведения эндоскопического лечения состояние девочки со стремительной положительной динамикой, отмечена нормализация лабораторных показателей в течение 3-х послеоперационных суток. С клиническим улучшением выписана домой с рекомендациями радикального оперативного лечения через 3 месяца.

Через 2 недели после выписки у девочки имел место аналогичный по тяжести эпизод обострения панкреатита, однако который значительно быстрее купирован консервативной терапией в связи с чем ребёнку выполнено радикальное оперативное вмешательство – лапароскопически-ассистированное удаление КРЖП, холецистэктомия, ГЕА по Ру. Активность амилазы в желчи составила более 55 тыс. Ед/л, что подтверждает факт панкреатикобилиарного рефлюкса, который сохранился после ЭПСТ. При гистологическом исследовании: стенка желчного пузыря со склерозом стромы, лимфоцитарной инфильтрацией и с очагами атрофии, склероз стенки общего желчного протока с лимфоцитарной инфильтрацией, единичными разрозненными миоцитами, атрофии эпителия.

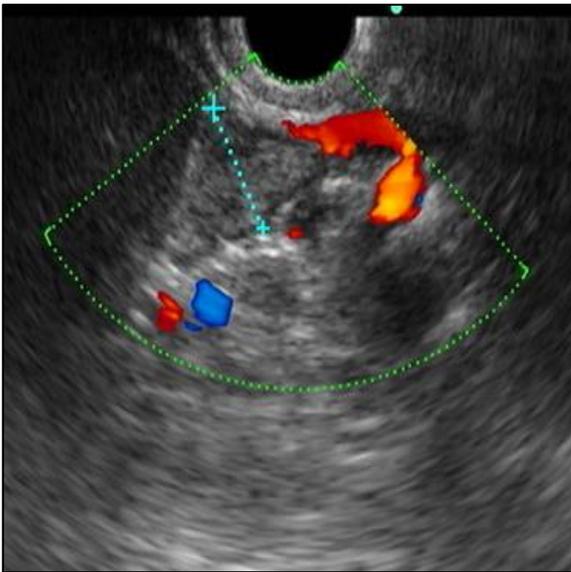
Данное клиническое наблюдение демонстрирует развитие АПБС-ассоциированного панкреатита у ребёнка 5 лет с сочетанной обструкцией желчных и панкреатических протоков конкрементом в общем канале ПБС. Эндоскопическое лечение в данном наблюдении не позволило полностью исключить реципрокный рефлюкс, и следовательно – провоцирование обострения панкреатита. Данный случай еще интересен тем, что АПБС не привел к значимому расширению внепечёночных ЖП, которое было диагностировано уже после развития билиарной гипертензии и купировано после ЭПСТ, литоэкстракции.

Несколько иное течение АПБС-ассоциированного панкреатита представлено в следующем наблюдении.

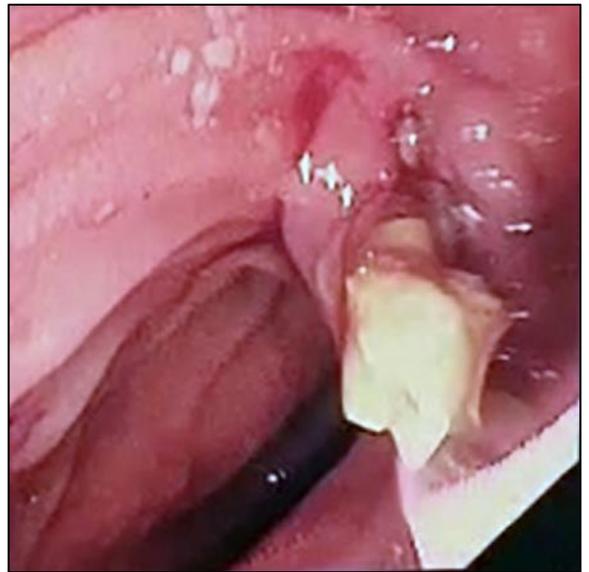
### Клиническое наблюдение 14

Девочка Лиана Х, 10 лет. С возраста 6 лет, имели место эпизоды ОП легкого течения неясной этиологии. С возраста 8-ми лет эпизоды обострения панкреатита участились и при УЗИ брюшной полости стали отмечать расширение ОЖП. С возраста 9-ти лет ребёнка почти непрерывно стала беспокоить боль в животе, а также отмечали повышение сывороточных трансаминаз, амилазы и липазы.

При обследовании: установлена дилатация внутри- и внепеченочных желчных протоков с признаками частичного блока ОЖП плотным сгустком, расширение дистальных отделов ГПП до 9,7 мм (**рисунок 93**). Выполнили ЭПСТ, литоэкстракцию (**рисунок 94**).



**Рисунок 93 – ЭндосУЗИ. Конкремент в области панкреатикобилиарного соустья без акустической тени**



**Рисунок 94 – Дуоденоскопия, литоэкстракция**

При ЭПСТ желчь исследована на уровень амилазы – 27 тыс. Ед/л. После стабилизации состояния ребёнок выписан с рекомендациями радикальной операции через 6 месяцев, однако родители в связи с отсутствием каких-либо клинических проявлений заболевания от дальнейшего лечения отказались.

Через 3 года эпизоды обострения ХП возобновились. При контрольном МРХПГ на фоне отсутствия жалоб конфигурация желчных протоков не изменилась (**рисунки 95 и 96**).



**Рисунок 95 – МРХПГ до ЭПСТ, литоэкстракции**



**Рисунок 96 – МРХПГ через 3 года после ЭПСТ, литоэкстракции**

Выполнено лапароскопическое удаление кисты гепатикохоледоха, холецистэктомия, ГЕА по Ру. Послеоперационный период – без особенностей. При гистологическом исследовании выраженный склероз всех слоёв стенки ОЖП, атрофия слизистой с очагами аденомиоза. Послеоперационный катамнез прослежен 3 года – жалоб нет.

Данное клиническое наблюдение демонстрирует эффективность эндоскопического лечения на непродолжительный период. По данным анамнеза – кистозное расширение ОЖП возникло позже манифестации клинических проявлений АПБС, а конфигурация ЖП не изменилась после ЭПСТ и литоэкстракции, что говорит о необратимости возникших изменений. Гистологическое исследование подтверждает длительное хроническое воспаление стенки ОЖП с возникновением склероза всех слоёв. Минимальные гистологические изменения в стенке желчного пузыря по всей видимости обусловлены выполненным ЭПСТ и уменьшением уровня реципрокного рефлюкса.

### 6.3.2 Результаты лапароскопических операций у больных с панкреатитом на фоне аномального панкреатикобилиарного соустья

Хирургическое лечение больных с АПБС-ассоциированным панкреатитом заключалось в выполнении разобщающих операций включающих удаление изменённых желчных протоков, желчного пузыря, с последующей реконструкцией в виде ГЕА. Все операции в данной группе выполнены в миниинвазивном варианте: лапароскопическим, лапароскопически-ассистированным (экстракорпоральное формирование Ру-петли) и роботические операции. Длительность операций представлена в таблице 31.

**Таблица 31 – Длительность оперативных вмешательств у больных с АПБС-ассоциированным панкреатитом**

Тип операции	n	Длительность операции (минуты)							p
		M	Std Dev	Me	Q1	Q2	Min	Max	
Лапароскопически-ассистированное удаление КРЖП, холецистэктомия, гепатикоюностомия по Ру	39	177	16,3	174	161	186	145	228	0,001
Лапароскопическое удаление КРЖП, холецистэктомия, гепатикоюностомия по Ру	16	187	17,8	184	172	198	165	245	
Роботическое удаление КРЖП, холецистэктомия, гепатикоюностомия по Ру	7	246,2	33,2	247	222	280	210	296	

Среднее время оперативного вмешательства наименьшее в группе лапароскопически-ассистированных операций было наименьшим. Наибольшее среднее время операции отмечено в группе роботических операций, что в большинстве наблюдений связано также с необходимостью формирования Ру-петли (лапароскопической мобилизации тощей кишки и её экстраперитонизации, наложения анастомоза с последующим повторным докингом роботической системы). Два наблюдения тотально-роботических операций мы отдельно не учитывали ввиду малого количества.

Интраоперационные осложнения отмечены 5 (11,1%) больных и связаны с кровотечением из сосудов инфильтрированной оболочки КРЖП у 4 (8,9%) детей, а также паренхиматозным кровотечением в области головки ПЖ при выделении интрапаренхиматозного отдела общего желчного протока – у одного (2,2%) ребёнка. Во всех вышеописанных наблюдениях объем кровопотери составил от 150 до 250 мл, гемостаз выполнен лапароскопическим доступом, что позволило избежать конверсии. Гемотрансфузию не проводили.

Ранние послеоперационные осложнения представлены в **таблице 32**.

**Таблица 32 – Ранние послеоперационные осложнения хирургического лечения больных с АПБС-ассоциированным хроническим панкреатитом**

Тип операции	Осложнение / степень осложнения по Clavien–Dindo (CD)	n (%)	Метод лечения
Лапароскопически-ассистированное удаление КРЖП, холецистэктомия, гепатикоюностомия по Ру	Желчная фистула тип А (по ISGLS) / CD - I	2 (3,2%)	консервативное
	Желчная фистула тип В (по ISGLS) / CD - I	2 (3,2%)	консервативное
	Желчная фистула тип С (по ISGLS) / CD - IIIб	1 (1,6%)	Минилапаротомия, реконструкция ГЕА
	Дислокация страховочного дренажа, желчная фистула тип С (по ISGLS), желчный перитонит / CD - IIIб	1 (1,6%)	Релапароскопия, санация брюшной полости, редренирование
	Ранняя спаечная кишечная непроходимость, деформация Ру-анастомоза / CD - IIIб	1 (1,6%)	Релапароскопия, адгезиолизис, минилапаротомия, реконструкция Ру-анастомоза
	Панкреатическая фистула типа С, парапанкреатический инфильтрат, аррозивное кровотечение из гастродуоденальной артерии / CD - IIIб	1 (1,6%)	1. Лапаротомия, остановка кровотечения – перевязка гастродуоденальной артерии, санация и дренирование брюшной полости. 2. ЭРХПГ, ЭПСТ.
Лапароскопическое удаление КРЖП, холецистэктомия, гепатикоюностомия по Ру	Желчная фистула тип А (по ISGLS) / CD - I	1 (1,6%)	консервативное
	Желчная фистула тип В (по ISGLS) / CD - I	1 (1,6%)	консервативное

Тип операции	Осложнение / степень осложнения по Clavien–Dindo (CD)	n (%)	Метод лечения
Роботическое удаление КРЖП, холецистэктомия, гепатикоюностомия по Ру	Желудочно-кишечное кровотечение / CD - II	1 (1,6%)	консервативное
<b>Всего:</b>		<b>11 (17,7%)</b>	

Таким образом, ранние послеоперационные осложнения возникли у 11 (17,7 %) больных. В чуть более чем в половине наблюдений (n-6) осложнения не потребовали повторных операций или значимого изменения лечения. Большинство осложнений (n-8) связаны с несостоятельностью билиодигестивного анастомоза, что в двух наблюдениях потребовало повторного оперативного вмешательства: редренирования подпечёночного пространства из-за транслокации дренажа в одном наблюдении и реконструкции ГЕА в связи с протяжённой несостоятельностью ГЕА (на  $\frac{3}{4}$  окружности анастомоза) – в другом. Необходимо отметить, что несмотря на первый опыт и внедрение роботических операций – ранних послеоперационных осложнений связанных с ГЕА у этой группы пациентов не отмечено.

Формирование панкреатической фистулы типа С, парапанкреатического инфильтрата и аррозивного кровотечения отмечено в одном наблюдении у девочки 12 лет. Обращает на себя внимание, что к 7-ым суткам послеоперационного периода дренажная жидкость перестала быть окрашена желчью, приобрела слизистый характер объемом около 500 мл в сутки, активность амилазы в которой – более 50 тыс ЕД/л. На фоне консервативного лечения объём и активность амилазы в дренажной жидкости несколько уменьшилась, однако на 12 сутки по дренажу отмечено обильное поступление крови. В экстренном порядке выполнена лапаротомия, остановка кровотечения – перевязка гастродуоденальной артерии. В послеоперационном периоде количество отделяемого по дренажу оставалось в прежнем объёме, в связи с чем выполнено ЭРХПГ. Выявлено поступление контраста в парапанкреатическое пространство и дренажную трубку и стеноз БДС. Проведено ЭПСТ, попытки канюляции и стентирования ГПП оказались

неудачными. Однако после проведения ЭПСТ отделяемое по дренажам уменьшалось и через 1 месяц прекратилось полностью. Девочка выписана с выздоровлением.

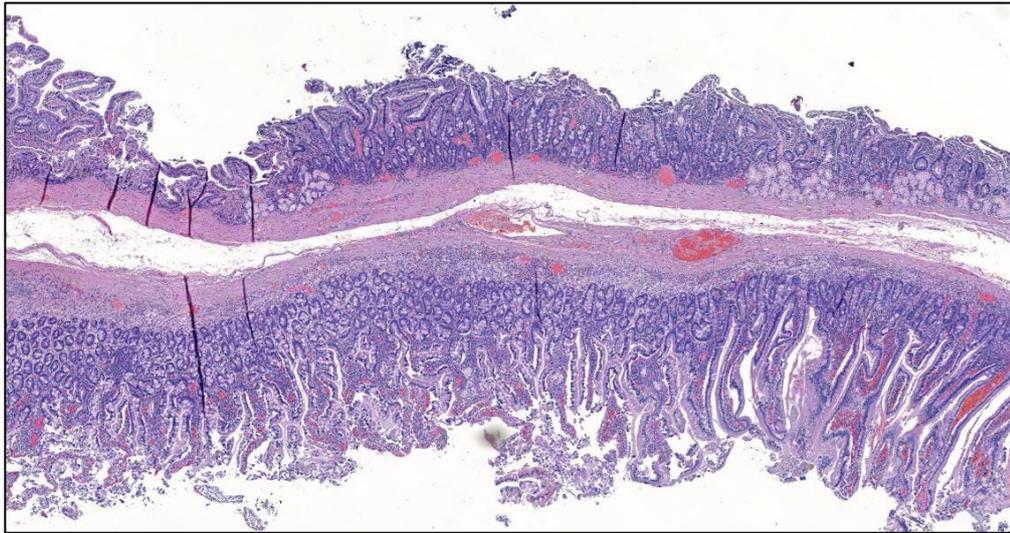
Неспецифические осложнения отмечены в двух наблюдениях: желудочно-кишечное кровотечение на фоне эрозивного гастро-дуоденита, которое купировано консервативными мероприятиями и ранняя спаечная кишечная непроходимость с деформацией Ру-анастомоза, что потребовало релапароскопии, адгезиолизиса и реконструкции Ру-анастомоза из минилапаротомного доступа.

## **6.4 Результаты морфологического исследования**

### **6.4.1 Результаты морфологического исследования в группе парафатериальных кистозных образований**

В группе обструктивного панкреатита морфологическому исследованию подвергали иссечённую стенку парафатериального кистозного образования.

Во всех наблюдениях (n-6) гистологическая структура кисты соответствовала истинным кишечным дупликациям и характеризовалась наличием всех слоев стенки. Слизистая оболочка удвоения соответствовала слизистой тонкокишечного типа, в 4-х наблюдениях имелись слизистые (бруннеровы) железы. Желудочная эктопия в нашем исследовании была выявлена лишь в одном случае. Мышечный слой стенки состоял из продольно, поперечно и спирально расположенных гладкомышечных клеток (**рисунок 97**).



**Рисунок 97. Стенки кистозного удвоения, общий план. Слизистая оболочка тонкокишечного типа, с сохранной гистоархитектоникой. Немногочисленные группы бруннеровых желез. Г+Э, х50**

В случае инструментально подтверждённого холедохоцеле гистологическая структура также соответствовала кистозному удвоению, что неоднократно описано в публикациях, посвященных кистозным парафатериальным образованиям и не противоречит диагнозу. Так, G.E. Sarris, D. Tsang в своем обзоре указали, что эпителий внутри холедохоцеле был слизистой оболочкой ДПК в 63% случаев и эпителием ЖП или неклассифицируемым железистым эпителием – только лишь в 37% случаев. Таким образом, полученные данные не противоречат клиническому диагнозу [233].

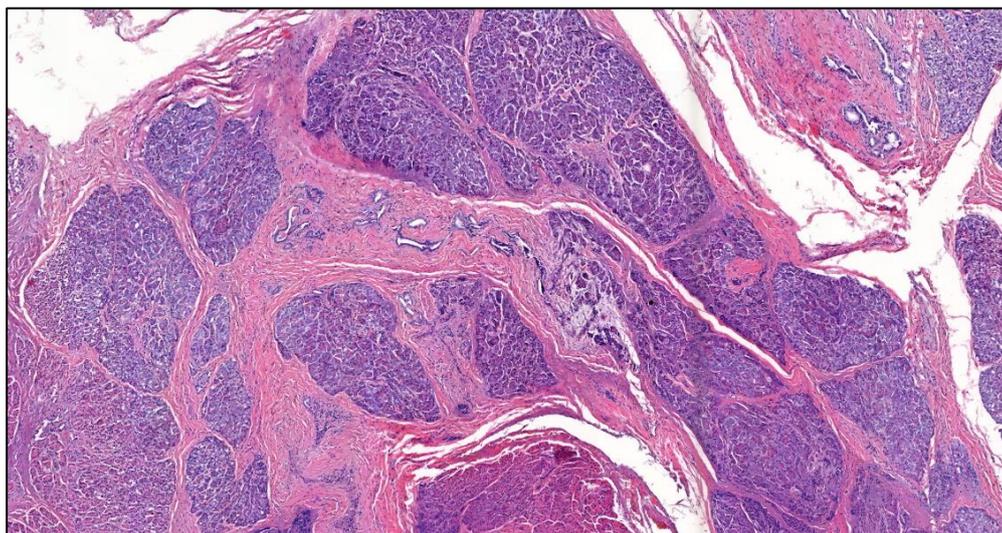
#### **6.4.2 Результаты морфологического исследования в группе паренхиматозного хронического панкреатита**

Гистологическое исследование такни ПЖ в группе паренхиматозного ХП подтвердило наличие триады основных признаков ХП: потерю ацинарной ткани, фиброз и изменения протоков во всех случаях.

При разной этиологии и различных генетических мутациях при наследственном ХП наблюдались схожие гистологические изменения. В настоящее время не существует общепринятой системы градации гистологических изменений

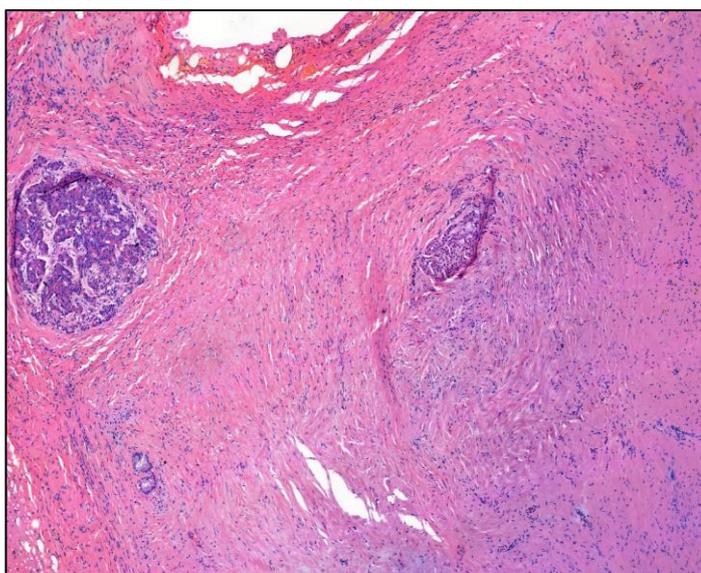
паренхимы ПЖ при ХП, в связи с чем мы не пытались установить корреляцию гистологических изменений и степень недостаточности функции ПЖ.

Фиброз паренхимы ПЖ был выявлен во всех наблюдениях и лишь в незначительной части случаев имел перилобулярный характер (**рисунок 98**).



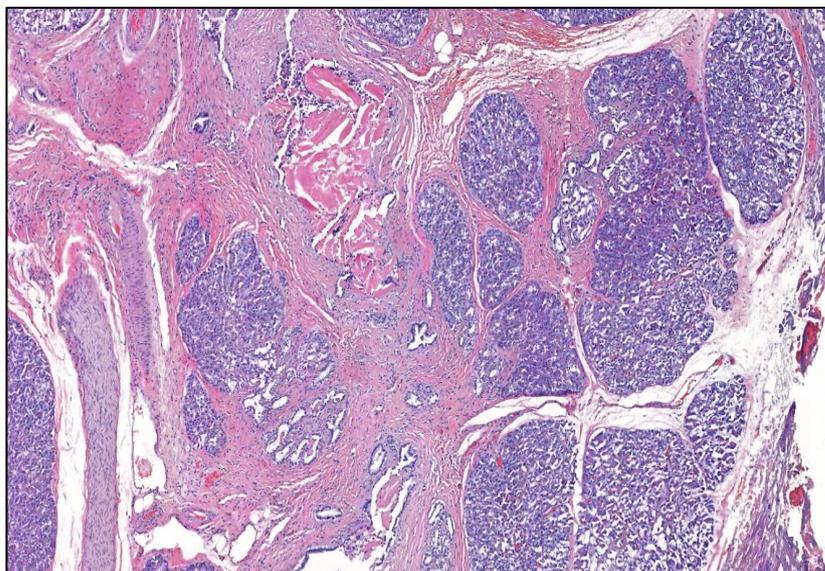
**Рисунок 98 – Диффузный неравномерно выраженный перилобулярный фиброз и очаговая атрофия ацинарной ткани. Г+Э, х50**

Внутридольковый фиброз, замещавший большую часть паренхимы с единичными сохранившимися островками с атрофией клеток имел место в большинстве наблюдений (**рисунок 99**).



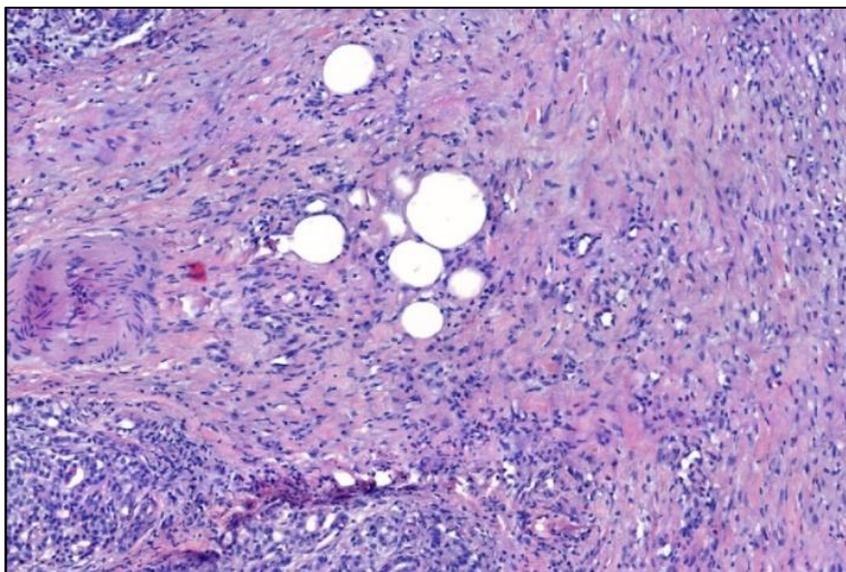
**Рисунок 99 – Выраженный фиброз паренхимы ПЖ, редукция внутри и междольковых протоков. Единичные островки Лангерганса с атрофией клеток. Г-э, х100**

Изменения протоков включали сдавление или эктазию, наличие внутрипросветных конкреций аморфного материала и солей кальция (**рисунок 100**).



**Рисунок 100 – Панкреатические протоки с эктазией и эозинофильным материалом в просветах Г-э, х50**

Замещение функциональной ткани зрелыми адипоцитами мы встретили лишь в единичных наблюдениях (**рисунок 101**).



**Рисунок 101 – Диффузная воспалительная инфильтрация паренхимы. Единичные зрелые адипоциты. Г-Э, х100**

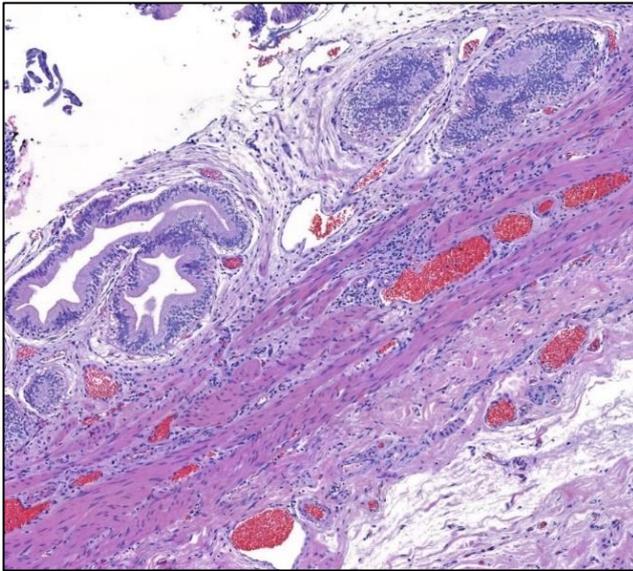
Плоскоклеточную метаплазию эпителия, а также интраэпителиальную неоплазию мы не встретили ни в одном наблюдении.

Необходимо отметить, что в случаях дуоденумсохраняющих резекций головки ПЖ с дистальным панкреатоюноанастомозом, ткань головки ПЖ имела вышеперечисленные гистологические изменения, однако паренхима в области перешейка (на границе резекции) не имела признаков диффузного фиброза, редукции протоков и междольковых сосудов. Во всех случаях наблюдалась диффузная воспалительная инфильтрация.

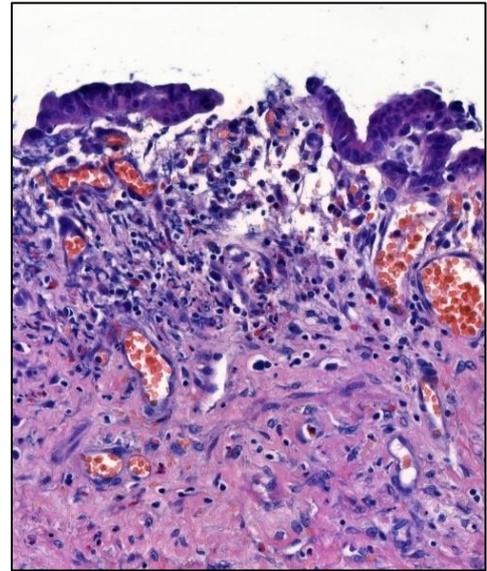
#### **6.4.3 Результаты морфологического исследования в группе больных с панкреатитом на фоне аномального панкреатикобилиарного соустья**

В группе АПБС-ассоциированного панкреатита проводили морфологическое исследование кистозно-изменённых ЖП и желчного пузыря.

Гистологические признаки хронического воспаления стенки желчного пузыря имели место у 34 больных (75,56%). Данными признаками являлись полнокровие сосудов (n-34, 75,56%) и очаговая лимфоцитарная инфильтрация (n-34, 75,56 %) (**рисунок 102**). Также имелись изменения, ассоциированные с хроническим воспалением - неравномерная гипертрофия мышечной оболочки и аденомиоматозная гиперплазия (n-12, 26,67%), мелкополиповидная гиперплазия слизистой оболочки (n-14, 31,11%) и очаговая десквамация покровного эпителия (n-18, 40,0%) (**рисунок 103**). Минимальные гистологические изменения стенки желчного пузыря наблюдались в 11 (24,44 %) случаях.

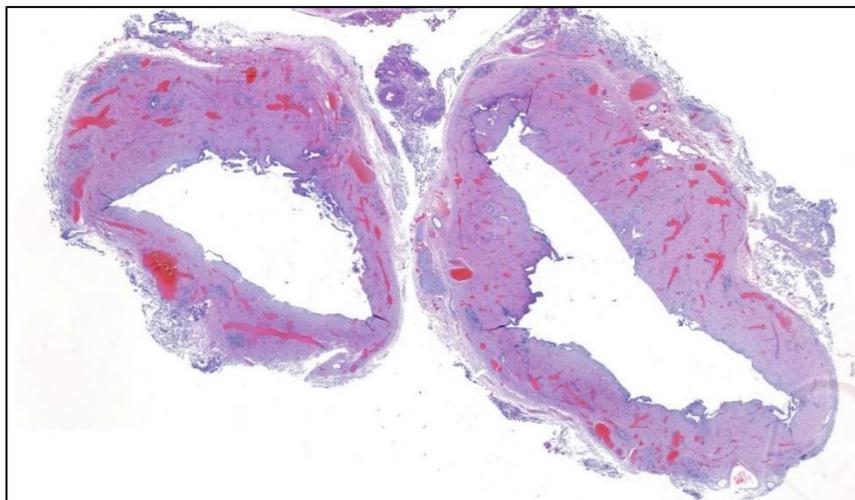


**Рисунок 102 – Стенка желчного пузыря. Полнокровие интрамуральных сосудов, лимфоцитарная инфильтрация. Г+Э, x100**

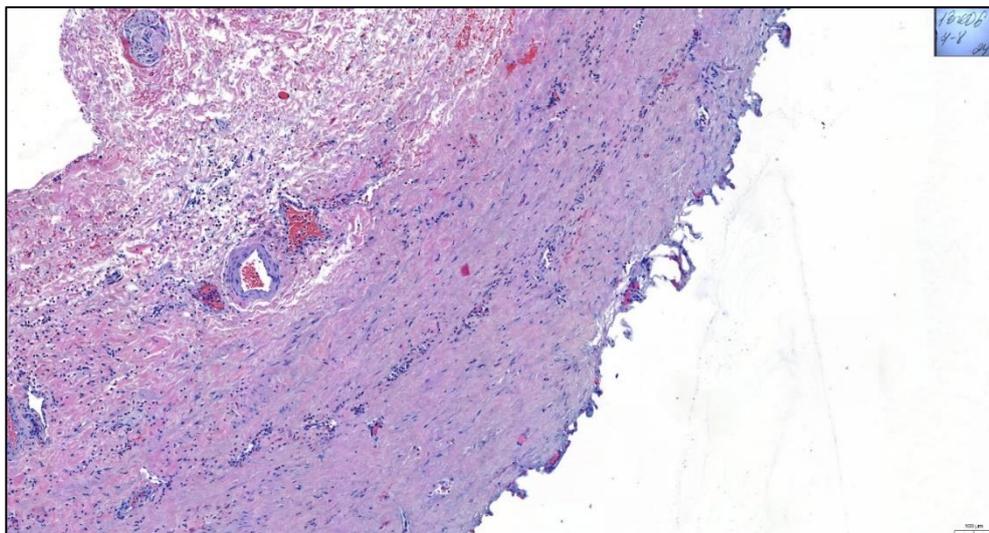


**Рисунок 103 – Стенка желчного пузыря. Мелкополиповидная гиперплазия слизистой оболочки, очаговая десквамация эпителия, полнокровие капилляров, рассеянная воспалительная инфильтрация. Г+Э, x200**

Гистологические признаки хронического воспаления с различной степенью выраженности необратимых структурных изменений стенки общего желчного протока имели место во всех наблюдениях. В большинстве случаев стенка общего желчного протока была лишена эпителиальной выстилки, склерозирована и инфильтрирована лимфоцитами и плазмócитами (рисунки 104 и 105).

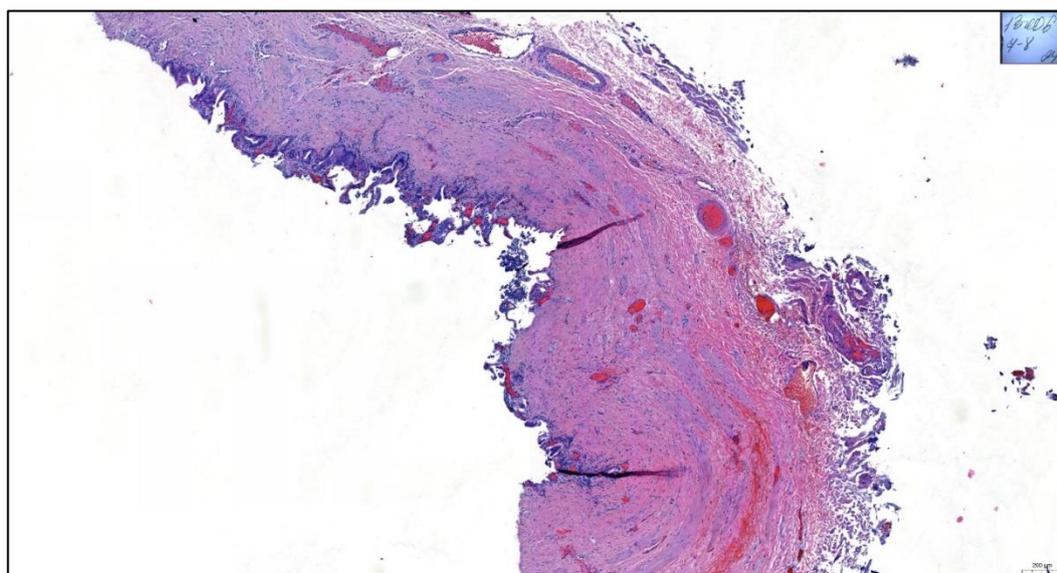


**Рисунок 104 – Срез общего желчного протока, общий план. Атрофия слизистой оболочки, полнокровие сосудов, фиброз стенки, слабо выраженная воспалительная инфильтрация. Г+Э, x50**



**Рисунок 105 – Стенка общего желчного протока. Атрофия слизистой оболочки, фиброз и слабо выраженная воспалительная инфильтрация стенки. Г+Э, x200**

В ряде наблюдений (n-7, 15,56%) отмечаются сохранение билиарной выстилки с наличием очаговой десквамации, изъязвлений и фокусов грануляционной ткани, а также фокальная плоскоклеточная метаплазия покровного эпителия (**Рисунок 106**).



**Рисунок 106 – Стенка ОЖП. Десквамация эпителия, фиброз стенки. Г+Э, x100**

Таким образом, морфологические исследования демонстрируют необратимые изменения стенок внепечёночных желчных протоков и желчного пузыря, возникающие на фоне АПБС. Атрофия слизистой оболочки ОЖП, десквамация эпителия в сочетании с воспалительной инфильтрацией и фиброзом мышечной оболочки косвенно подтверждает хроническое агрессивное воздействие панкреатического сока, которое приводит к «стерильному» холангиту, не имеющему ярких клинических проявлений у большинства пациентов. Вышеперечисленные изменения диктуют необходимость хирургического лечения пациентов как единственный радикальный метод лечения.

## ГЛАВА 7. ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА У ДЕТЕЙ

### 7.1 Отдалённые результаты хирургического лечения обструктивного хронического панкреатита у детей

Количество эпизодов обострений до и после лечения у больных в группе обструктивного панкреатита представлена в **таблице 33**.

**Таблица 33 – Количество эпизодов обострений за время болезни и катамнеза у больных с обструктивным панкреатитом**

Вид лечения (n)	Длительность болезни до лечения (лет) M±SD	Среднее количество обострений в год M±SD	Длительность катамнеза (лет) M±SD	Среднее количество обострений в год M±SD	p
Эндоскопическое лечение при аномалиях протоков ПЖ (n-15)	3,26±1,43	2,38±0,77	2,6±1,12	0,53±0,43	0,001
Эндоскопическое лечение приобретённых стриктур ГПП (n-8)	1,13±0,35	1,13±0,99	2,13±1,12	0	
Удаление кистозного парафатериального образования (n-6)	1,83±1,17	2,33±0,75	2,66±1,37	0,33±0,21	

Из таблицы видно, что количество эпизодов обострений до лечения было наивысшим при аномалиях протоков ПЖ. Несколько меньше среднее количество обострений в год в группе ПФКО. За счет того, что приобретённые стриктуры ГПП зачастую не имели болевых проявлений – среднее количество болевых эпизодов в этой группе было наименьшим и после успешного эндоскопического исследования ни у одного ребёнка из этой группы не было обострений ХП. Среднее время катамнеза во всех группах составило более двух лет. Среднее количество эпизодов обострений уменьшилось в 4,49 раза в группе аномалий протоков ПЖ, и в 8 раз – в

группе парафатеральных кистозных образований, в которой эпизод обострения зафиксирован у одного ребёнка. Различия были статистически достоверны.

Эффективность хирургического лечения также проявляется относительно степеней тяжести обострений ХП (таблица 34).

**Таблица 34 – Количество больных со среднетяжелыми и тяжелыми обострениями в группе обструктивного панкреатита.**

Вид лечения (n)	Длительность болезни до лечения (лет) M±SD	До лечения степень тяжести		Длительность катамнеза (лет) M±SD	После лечения степень тяжести	
		Средняя n (%)	Тяжелая n (%)		Средняя n (%)	Тяжелая n (%)
Эндоскопическое лечение при аномалиях протоков ПЖ (n-15)	3,26±1,43	10 (66,67%)	1 (6,67%)	2,6±1,12	1 (6,67%)	0
Эндоскопическое лечение приобретённых стриктур ГПП (n-8)	1,13±0,35	2 (25%)	0	2,13±1,12	0	0
Удаление кистозного парафатерального образования (n-6)	1,83±1,17	3 (50%)	0	2,66±1,37	0	0
<b>p - 0,0002</b>						

После хирургического лечения, на представленных сроках катамнеза среднетяжелые эпизоды обострения были только у одного ребёнка. Тяжелых обострений после лечения не отмечено.

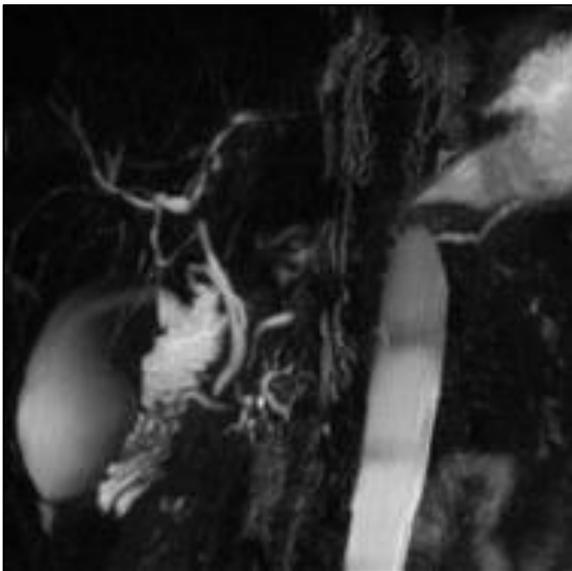
Таким образом, эндоскопическое лечение на указанном сроке катамнеза оказалось неэффективным у одного ребёнка.

### **Клиническое наблюдение 15**

Девочка Елена З. 17 лет. В возрасте 11 лет на фоне вирусной инфекции впервые перенесла ОП. С 13 лет с периодичностью 1-2 раза в год отмечались эпизоды обострения панкреатита с выраженным болевым синдромом, гиперамилаземией до 12 норм, в связи с чем неоднократно госпитализирована.

Обследована: по данным МРХПГ и КТ с контрастом – фрагментарная дилатация ГПП протока до 4 мм с единичными конкрементами, в теле и головке ПЖ кальцинаты до 1 мм, в головке ПЖ – кистозное образование до 8 мм в диаметре. При генетическом исследовании выявлена мутация в гене SPINK1.

В возрасте 16 лет впервые госпитализирована в «ЦКБ с поликлиникой» УДП РФ. При проведении МРХПГ достоверно определить анатомию дистальных отделов протоков не представилось возможным, в области головки ПЖ множественные расширенные бранши (**рисунок 107**). По данным СКТ: дольчатость структуры и четкость контуров ПЖ снижена на уровне головки, там же располагаются кальцинаты, максимальными размерами 7x5 мм (**рисунок 108**). На уровне головки отмечается гиподенсная структура размерами 7x12 мм (кистозное образование/локально расширенный проток).



**Рисунок 107 – МРХПГ. ГПП определяется фрагментарно. В проекции головки поджелудочной железы множественные расширенные бранши протока**



**Рисунок 108 – СКТ. Скопление кальцинатов на уровне головки поджелудочной железы. Ниже кальцинатов – гиподенсная структура размерами 7x12 мм (кистозное образование/локально расширенный проток)**

По данным эндоУЗИ: Паренхима головки ПЖ более плотная, с множественными мелкими кальцинатами до 1 мм. ГПП в головке до 2,8 мм, в теле и хвосте – 1-2 мм. Также в головке железы определяются расширенные до 9 мм боковые бранши с конкрементами от 2 до 6 мм. Вблизи расширенных бранш протоков визуализируются кальцинаты паренхимы диаметром от 3 до 8 мм. Учитывая яркую акустическую тень, точно определить локализацию некоторых описанных структур (внутрипротоковое или интрапаренхиматозное) не представляется возможным (Рисунки 109 и 110).

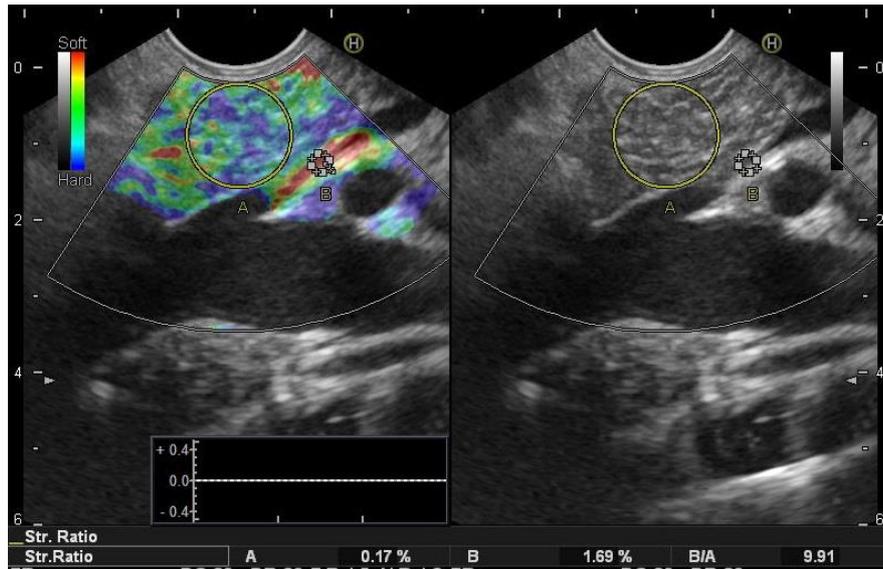


**Рисунок 109 – ЭндоУЗИ. Интрапаренхиматозные кальцинаты вблизи расширенных бранш ГПП**



**Рисунок 110 – ЭндоУЗИ. Расширенная бранша ГПП в головке ПЖ с конкрементом**

При оценке относительной плотности паренхимы ПЖ при эндоУЗИ эластографии отмечено, что плотность паренхимы головки ПЖ повышена (преобладание зелёного и синего спектра на эластограмме) (рисунок 111). По данным СКТ также отмечена разница рентгеновской плотности паренхимы головки и тела ПЖ: среднее значение 51,2 HU в головке и 42,3 HU – в теле.



**Рисунок 111 – ЭндоУЗИ-эластограмма. Преобладание синего и зелёного спектров в области головки ПЖ. Мелкие кальцинаты паренхимы головки ПЖ.**

Ввиду выраженных изменений паренхимы головки ПЖ предложено оперативное лечение – дуоденумсохраняющая резекция головки ПЖ с дистальным панкреатоеюноанастомозом, от которого родители категорически отказались в связи с чем выставлены показания к эндоскопическому лечению.

Под эндоскопическим и рентгеноскопическим контролем выполнена канюляция БДС, контрастирование общего печеночного и долевого протоков, просвет однородный, не расширен. Попытки канюляции ГПП безуспешные. Выполнена ЭПСТ. Устье ГПП не визуализируется, канюляция безуспешна. Через 2 недели проведена повторная попытка эндоскопического лечения: неоднократные попытки канюляции ГПП оказались безуспешными.

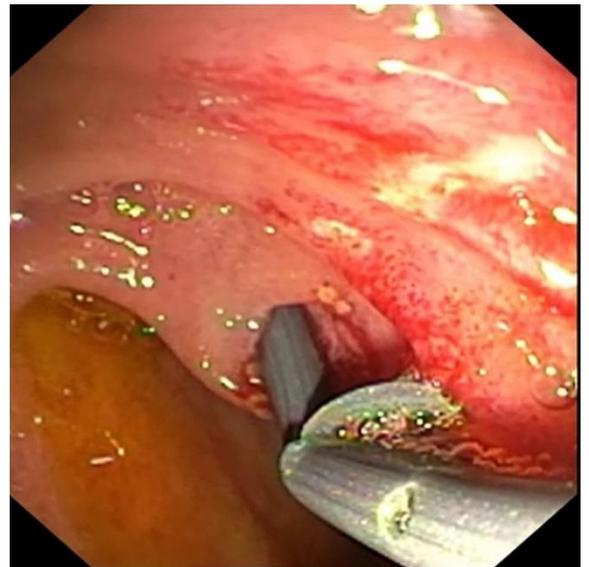
Далее в течение года у ребёнка отмечались эпизоды панкреатогенной боли с незначительным повышением уровня ферментов ПЖ в плазме. Однако родители отмечали явное улучшение. Через год у ребёнка возник эпизод обострения ХП, в связи с чем решено предпринять ещё одну попытку эндоскопического лечения.

В связи с тем, что неоднократные попытки канюляции ГПП через БДС не увенчались успехом – заподозрена разделённая ПЖ. Под эндоскопическим и рентгеноскопическим контролем проведено несколько безуспешных попыток

канюляции МДС. Выполнена атипичная папиллотомия МДС, визуализировано отверстие дорзального Санториниева протока ПЖ, выполнена канюляция и контрастирование: наполнение неоднородно, определяются множественные округлые дефекты наполнения (конкременты) и в области дистальной части протока определяется стриктура протяженностью около 3 мм, также визуализирован переток между системами дорзального и вентрального протоков, устье вентрального протока контрастом не наполняется (**рисунок 112**). Луковичным папиллотомом дополнительно рассечено устье дорзального Санториниева протока ПЖ, после чего активно начал поступать секрет ПЖ с хлопьями преципитатов. Дополнительно проведена ревизия баллоном, преципитаты низведены в ДПК. ПО струне установлен стент 10Fr 7 см (**рисунок 113**).



**Рисунок 112 – Панкреатограмма. Проводник заведён через малый дуоденальный сосочек, определяются множественные округлые дефекты наполнения (конкременты), в области дистальной части протока определяется стриктура протяженностью около 3 мм, визуализирован переток между системами дорзального и вентрального протоков**



**Рисунок 113 – Дуоденоскопия. Через малый дуоденальный сосочек в главный панкреатический проток заведён пластиковый стент 10Fr**

После эндоскопического лечения через 3 месяца у ребёнка вновь эпизод обострения ХП, панкреатический стент извлечён – последний обтурирован белковыми преципитатами.

После наступления 18-летия и перехода ребёнка во взрослую сеть выполнено стентирование ГПП двумя пластиковыми стентами, однако эпизоды обострений повторялись, что явилось показанием к традиционному хирургическому вмешательству.

Данное клиническое наблюдение демонстрирует неэффективность эндоскопического лечения ХП при развившемся фиброзе паренхимы головки ПЖ. С одной стороны, ЭПСТ, бужирование стриктур может иметь лишь временный эффект в условиях фиброза паренхимы и с другой стороны только лишь дренирование не может купировать периневральное воспаление, с чем может быть и связано возобновление клинических проявлений.

Эффективность хирургического лечения в группе обструктивного панкреатита также подтверждена клиническими проявлениями и качеством жизни детей в период ремиссии. Одним из таких проявлений являются эпизоды боли в животе вне подтверждённых приступов ХП. Количество больных, отмечающих ту или иную кратность боли до и после лечения представлено в **таблице 35**.

**Таблица 35 – Эпизоды боли в животе у пациентов с обструктивным панкреатитом в период ремиссии до и после лечения**

Вид лечения (n)	Эпизоды боли в животе					
	До лечения			После лечения		
	Нет или реже чем один эпизод в месяц n (%)	Менее одного эпизода в неделю n (%)	Более одного эпизода в неделю n (%)	Нет или реже чем один эпизод в месяц n (%)	Менее одного эпизода в неделю n (%)	Более одного эпизода в неделю n (%)
Эндоскопическое лечение при аномалиях протоков ПЖ (n-15)	0	6 (40%)	9 (60%)	8 (53,33%)	7 (46,67%)	0

Вид лечения (n)	Эпизоды боли в животе					
	До лечения			После лечения		
	Нет или реже чем один эпизод в месяц n (%)	Менее одного эпизода в неделю n (%)	Более одного эпизода в неделю n (%)	Нет или реже чем один эпизод в месяц n (%)	Менее одного эпизода в неделю n (%)	Более одного эпизода в неделю n (%)
Эндоскопическое лечение приобретённых стриктур ГПП (n-8)	1 (12,5%)	7 (87,5%)	0	7 (87,5%)	1 (12,5%)	0
Удаление кистозного парафатериального образования (n-6)	1 (16,67%)	5 (83,33%)	0	5 (83,33%)	1 (16,67%)	0
<b>p – 0,0003</b>						

Таким образом, хирургическое лечение было эффективным при всех этиологических вариантах обструктивного панкреатита. Так, количество больных, которые страдали от абдоминального болевого синдрома чаще чем один раз в неделю в группе аномалий протоков ПЖ сократилось с 9 до 0. При приобретённых стриктурах ГПП количество детей с абдоминальным болевым синдромом менее одного раза в неделю увеличилось с одного до 7 после лечения. Аналогичные показатели наблюдали и в группе ПФКО – с одного до 5 детей. Полученные различия данного показателя до и после лечения в исследуемых группах были статистически достоверными.

Критерии указывающие на качество жизни детей в период ремиссии указаны в **таблице 36**.

**Таблица 36 – Необходимость соблюдения диеты, ограничения физической активности и пропуска занятий в детских учреждениях пациентов с обструктивным панкреатитом до и после лечения**

Вид лечения  (n)	Вынуждены соблюдать диету  n (%)		Ограничены в физической активности  n (%)		Вынуждены пропускать детский сад / школу чаще одного раза в месяц  n (%)	
	До	После	До	После	До	После
Эндоскопическое лечение при аномалиях протоков ПЖ (n-15)	14 (93,33%)	7 (46,67%)	12 (80%)	2 (13,33%)	12 (80%)	3 (20%)
Эндоскопическое лечение приобретённых стриктур ГПП (n-8)	4 (50%)	0	1 (12,5%)	0	3 (37,5%)	1 (12,5%)
Удаление кистозного парафатериального образования (n-6)	4 (66,67%)	1 (16,67%)	3 (50%)	0	3 (50%)	0
<b>p</b>	<b>0,002</b>		<b>0,001</b>		<b>0,001</b>	

Из таблицы видно, что хирургическое лечение эффективно улучшает указанные критерии качества жизни больных обструктивным панкреатитом. Так, после эндоскопического лечения при аномалиях протоков ПЖ количество детей, вынужденных соблюдать диету, сократилось в 1,9 раза, ограниченных в физической активности – в 6 раз, и вынужденных пропускать детские образовательные учреждения – в 4 раза. В группе больных с приобретёнными стриктурами ГПП доля детей, вынужденных соблюдать диету до лечения была самой низкой – 50%, а после лечения – сократилась до 0. Практически все пациенты этой группы не были ограничены в физической активности как до лечения, так и после, а количество детей, вынужденных пропускать детский сад или школу сократилось с 3-х до одного. Аналогичные результаты демонстрирует хирургическое лечение парафатериальных кистозных образований, так доля пациентов, соблюдающих диету, сократилась в 4 раза, а пациентов, ограниченных в физической активности, или вынужденных пропускать детские учреждения чаще чем 1 раз в месяц после лечения не было. Различия были статистически достоверными.

Необходимость медикаментозной терапии у больных группы обструктивного панкреатита представлена в **таблице 37**.

**Таблица 37 – Необходимость применения лекарственных препаратов в период ремиссии до и после лечения обструктивного панкреатита**

Вид лечения (n)	Вынуждены принимать спазмолитики n (%)		Вынуждены принимать НПВС n (%)		Вынуждены принимать ферментные препараты n (%)	
	До	После	До	После	До	После
Эндоскопическое лечение при аномалиях протоков ПЖ (n-15)	15 (100%)	2 (13,33%)	9 (60%)	1 (6,7%)	5 (33,33%)	3 (20%)
Эндоскопическое лечение приобретённых стриктур ГПП (n-8)	3 (37,5%)	0	2 (25%)	0	2 (25%)	2 (25%)
Удаление кистозного парафатериального образования (n-6)	5 (83,33%)	1 (16,67%)	1 (16,67%)	0	0	0
<b>p</b>	<b>0,0005</b>		<b>0,0003</b>		<b>0,0048</b>	

Количество пациентов с аномалиями протоков ПЖ, вынужденных в период ремиссии систематически принимать спазмолитики, после лечения сократилось в 7,5 раз, необходимость использования НПВС осталась только у одного больного. Экзокринная недостаточность ПЖ, а следовательно, и необходимость заместительной ферментативной терапии сохранилась у 3 пациентов. При приобретённых стриктурах ГПП после лечения ни один ребёнок не принимал спазмолитики и НПВС, а экзокринная недостаточность ПЖ сохранилась у двух пациентов, в случаях неуспешного эндоскопического лечения. Удаление кистозного парафатериального образования привело к уменьшению больных, вынужденных принимать спазмолитики в 5 раз. НПВС и ферментные препараты пациенты этой группы после лечения не принимали.

Показатели каловой эластазы 1 до и после лечения приведены в **таблице 38**.

**Таблица 38 – Показатели каловой эластазы 1 до и после лечения обструктивного панкреатита**

Вид лечения (n)	Эластаза 1 выше 200 мкг/г n(%)		Эластаза 1 150-200 мкг/г n(%)		Эластаза 1 100-150 мкг/г n(%)		Эластаза 1 менее 100 мкг/г n(%)	
	до	после	до	после	до	после	до	после
Эндоскопическое лечение при аномалиях протоков ПЖ (n-15)	10 (66,7%)	13 (86,7%)	3 (20%)	2 (13,3%)	2 (13,3%)	0	0	0
Эндоскопическое лечение приобретённых стриктур ГПП (n-8)	5 (62,5%)	6 (75%)	0	1 (12,5%)	2 (25%)	1 (12,5%)	1 (12,5%)	0
Удаление кистозного парафатериального образования (n-6)	6 (100%)	6 (100%)	0	0	0	0	0	0
<b>p – 0,002</b>								

В группе аномалий протоков ПЖ тяжёлой экзокринной недостаточности не было. Эндоскопическое лечение позволило несколько улучшить внешнесекреторную функцию ПЖ: количество пациентов с легкой и средней степенью тяжести экзокринной недостаточности уменьшилось. Такая же тенденция отмечена и в группе приобретённых стриктур ГПП, даже учитывая, что эффективность эндоскопического лечения в этой группе была 75%.

В группе ПФКО у всех пациентов значения каловой эластазы 1 до и после лечения были в пределах нормы.

Таким образом, хирургическое лечение обструктивного панкреатита показало свою эффективность относительно количества и тяжести обострений ХП, а также симптоматики и качества жизни в период ремиссии. Несмотря на разнообразие аномалий протоков ПЖ – цель эндоскопического лечения была достигнута у всех пациентов, а эффективность его относительно частоты и тяжести обострений и клинических проявлений во время ремиссии не вызывает сомнений. Сохранение пациентов в этой группе, имеющих обострения, а также эпизоды абдоминальной боли, и вынужденные, в связи с этим пропускать детские образовательные учреждения и принимать лекарственные препараты, объясняется

приобретёнными на фоне хронической протоковой обструкции необратимыми изменениями паренхимы. У больных, у которых сохранились эпизоды обострений отмечена их редкость в сравнении с периодом до лечения, а также улучшение качества жизни в период ремиссии. Необходимости повторения эндоскопического лечения или показаний к хирургическим вмешательствам на ПЖ не было ни у одного пациента.

Эндоскопическое лечение при приобретённых стриктурах ГПП достигло цели в 75% случаев. Стриктуры ГПП на уровне перешейка ПЖ крайне трудно поддаются реканализации. В нашей серии наблюдений понадобилось две попытки эндоскопического лечения у всех детей со стриктурами на этом уровне. Предиктором успешности последующих попыток стало контрастирование ГПП за стриктурой.

Хирургическое лечение ПФКО привело к купированию проявлений ХП у всех больных.

## 7.2 Отдалённые результаты хирургического лечения паренхиматозного хронического панкреатита у детей

Количество эпизодов обострений до и после лечения у больных в группе паренхиматозного панкреатита представлена в **таблице 39**.

**Таблица 39 – Количество эпизодов обострений за время болезни и катамнеза у больных с паренхиматозным панкреатитом**

Вид лечения (n)	Длительность болезни до лечения (лет) M±SD	Среднее количество обострений в год M±SD	Длительность катамнеза (лет) M±SD	Среднее количество обострений в год M±SD	p
эндоскопическое лечение (n-9)	2,77±1,98	2,12±0,45	1,94±1,33	0,51±0,42	0,002
продольная панкреатико-еюностомия (n-11)	2,09±1,76	1,77±0,56	4,09±1,3	0,09±0,30	

Вид лечения (n)	Длительность болезни до лечения (лет) M±SD	Среднее количество обострений в год M±SD	Длительность катамнеза (лет) M±SD	Среднее количество обострений в год M±SD	p
дуоденумсохраняющая резекция головки ПЖ с продольным панкреатико- еюноанастомозом (n-6)	2,5±0,84	1,58±0,69	2,67±1,21	0,16±0,41	
дуоденумсохраняющая резекция головки ПЖ с дистальным панкреато- еюноанастомозом (n-5)	2±0,71	2,72±0,26	3±1,58	0,26±0,58	

Из таблицы видно, что длительность заболевания и длительность катамнеза приблизительно одинакова во всех группах, при этом, количество эпизодов обострений значительно меньше при всех видах оперативного лечения. Результаты дренирующих и резекционно-дренирующих операций сопоставимы. Различия количества эпизодов обострения до и после лечения было статистически достоверным.

Количество средне-тяжелых и тяжелых обострений до и после лечения представлено в таблице 40.

**Таблица 40 – Количество больных со среднетяжелыми и тяжелыми обострениями в группе паренхиматозного панкреатита**

Вид лечения (n)	Длитель- ность болезни до лечения (лет) M±SD	До лечения		Длитель- ность катам- неза (лет) M±SD	После лечения	
		степень тяжести			степень тяжести	
		Сред- няя n (%)	Тяжелая n (%)		Сред- няя n (%)	Тяжелая n (%)
эндоскопическое лечение (n-9)	2,77±1,98	5 (55,56%)	0	1,94±1,33	0	0
продольная панкреатико- еюностомия по Ру (n-11)	2,09±1,76	1 (9,1%)	0	4,09±1,3	0	0

Вид лечения (n)	Длительность болезни до лечения (лет) M±SD	До лечения		Длительность катамнеза (лет) M±SD	После лечения	
		степень тяжести			степень тяжести	
		Средняя n (%)	Тяжелая n (%)		Средняя n (%)	Тяжелая n (%)
дуоденумсохраняющая резекция головки ПЖ с продольным панкреатико- еюноанастомозом по Ру (n-6)	2,5±0,84	0	0	2,67±1,21	0	0
дуоденумсохраняющая резекция головки ПЖ с дистальным панкреато- еюноанастомозом по Ру (n-5)	2±0,71	4 (80%)	2 (40%)	3±1,58	0	0
<b>p – 0,003</b>						

Эпизоды обострения средней степени тяжести до лечения имели место у 10 больных. Наибольшее их количество принадлежало к группе, которым показано эндоскопическое лечение и составило 55,56% от всех таких пациентов. Тяжёлые эпизоды обострения отмечены только в группе с изолированным фиброзом головки ПЖ, что во многом объясняется острым обструктивным компонентом при данном анатомическом варианте. После лечения эпизодов обострения средней и тяжёлой степеней тяжести у больных не отмечено.

Эффективность хирургического лечения в группе паренхиматозного ХП также подтверждена клиническими особенностями ремиссии. Одним из важных факторов является боль в животе. таких проявлений являются эпизоды боли в животе вне подтверждённых обострений ХП. Количество больных, отмечающих ту или иную кратность боли до и после лечения представлено в **таблице 41**.

**Таблица 41 – Эпизоды боли в животе у пациентов с паренхиматозным панкреатитом в период ремиссии до и после лечения**

Вид лечения (n)	Эпизоды боли в животе					
	До лечения			После лечения		
	Нет или реже чем один эпизод в месяц n (%)	Менее одного эпизода в неделю n (%)	Более одного эпизода в неделю n (%)	Нет или реже чем один эпизод в месяц n (%)	Менее одного эпизода в неделю n (%)	Более одного эпизода в неделю n (%)
эндоскопическое лечение (n-9)	1 (11,11%)	2 (22,22%)	6 (66,67%)	6 (66,67%)	3 (33,33%)	0
продольная панкреатико-еюностомия по Ру (n-11)	0	0	11 (100%)	9 (81,82%)	2 (18,18%)	0
дуоденумсохраняющая резекция головки ПЖ с продольным панкреатико-еюноанастомозом по Ру (n-6)	0	0	6 (100%)	3 (50%)	3 (50%)	0
дуоденумсохраняющая резекция головки ПЖ с дистальным панкреато-еюноанастомозом по Ру (n-5)	2 (40%)	0	3 (60%)	3 (60%)	2 (40%)	0
<b>p – 0,034</b>						

Табличные данные демонстрируют эффективность предложенного алгоритма хирургического лечения у больных с паренхиматозным ХП. До лечения подавляющее большинство больных отмечало кратность абдоминальной боли более одного раза в неделю, тогда как после лечения у большинства больных кратность боли уменьшилась. Часть пациентов отмечают эпизоды схожей с панкреатогенной боли с кратностью менее 1 раза в неделю.

Критерии указывающие на качество жизни детей в период ремиссии указаны в таблице 42.

**Таблица 42 – Необходимость соблюдения диеты, ограничения физической активности и пропусков занятий в образовательных учреждениях пациентов с паренхиматозным хроническим панкреатитом до и после лечения**

Вид лечения	Вынуждены соблюдать диету		Ограничены в физической активности		Вынуждены пропускать детский сад / школу чаще одного раза в месяц	
	n (%)		n (%)		n (%)	
	До	После	До	После	До	После
эндоскопическое лечение (n-9)	8 (88,89%)	7 (77,78%)	5 (55,56%)	0	4 (44,44%)	0
продольная панкреатико-еюностомия по Ру (n-11)	11 (100%)	11 (100%)	11 (100%)	4 (36,36%)	10 (90,9%)	2 (18,18%)
дуоденумсохраняющая резекция головки ПЖ с продольным панкреатико-еюноанастомозом по Ру (n-6)	6 (100%)	6 (100%)	6 (100%)	4 (66,67%)	5 (83,33%)	0
дуоденумсохраняющая резекция головки ПЖ с дистальным панкреатико-еюноанастомозом по Ру (n-5)	4 (80%)	3 (60%)	3 (60%)	1 (20%)	2 (40%)	0
<b>p</b>	<b>0,09</b>		<b>0,003</b>		<b>0,004</b>	

В связи с тем, что у большинства пациентов этой группы имелась различной степени выраженности экзокринная недостаточность ПЖ – как до операции, так и после больные вынуждены соблюдать диету. Доля больных, ограничивающих физическую активность, значительно уменьшилась, как и необходимость пропускать детские образовательные учреждения.

Необходимость медикаментозной терапии у больных группы паренхиматозного панкреатита представлена в **таблице 43**.

**Таблица 43 – Необходимость применения лекарственных препаратов в период ремиссии до и после лечения обструктивного хронического панкреатита**

Вид лечения	Вынуждены принимать спазмолитики		Вынуждены принимать НПВС		Вынуждены принимать ферментные препараты	
	n (%)		n (%)		n (%)	
	До	После	До	После	До	После
эндоскопическое лечение (n-9)	9 (100%)	2 (22,22%)	7 (77,78%)	0	6 (66,67%)	4 (44,44%)
продольная панкреатико-еюностомия по Ру (n-11)	11 (100%)	1 (9,09%)	11 (100%)	0	10 (90,9%)	11 (100%)
дуоденумсохраняющая резекция головки ПЖ с продольным панкреатико-еюноанастомозом по Ру (n-6)	6 (100%)	4 (66,67%)	6 (100%)	2 (33,33%)	6 (100%)	6 (100%)
дуоденумсохраняющая резекция головки ПЖ с дистальным панкреатико-еюноанастомозом по Ру (n-5)	4 (80%)	2 (40%)	4 (60%)	0	1 (20%)	1 (20%)
<b>p</b>	<b>0,005</b>		<b>0,006</b>		<b>0,004</b>	

Необходимость приема спазмолитиков и НПВС вне назначенных курсов лечения напрямую зависит от частоты абдоминалгического синдрома. Количество пациентов, нуждающихся в этой терапии, значительно сократилось после хирургического лечения. Однако, у двух больных с анатомическим вариантом преобладания фибротических изменений в области головки ПЖ сохраняется необходимость приема НПВС. Ввиду того, что у пациентов с паренхиматозной формой ХП диагностирована экзокринная недостаточность ПЖ – большинство из них принимают ферментные препараты. Показатели каловой эластазы 1 у пациентов с паренхиматозной формой ХП до лечения и в конце срока катамнестического наблюдения представлены в **таблице 44**.

**Таблица 44 – Показатели каловой эластазы 1 до и после лечения паренхиматозного хронического панкреатита**

Вид лечения (n)	Эластаза 1 выше 200 мкг/г n(%)		Эластаза 1 150-200 мкг/г n(%)		Эластаза 1 100-150 мкг/г n(%)		Эластаза 1 менее 100 мкг/г n(%)	
	до	после	до	после	до	после	до	после
эндоскопическое лечение (n-9)	6 (66,7%)	6 (66,7%)	2 (22,2%)	2 (22,2%)	1 (11,1%)	1 (11,1%)	0	0
продольная панкреатико-еюностомия по Ру (n-11)	1 (9,1%)	0	1 (9,1%)	0	1 (9,1%)	2 (18,2%)	8 (72,7%)	9 (81,8%)
дуоденумсохраняющая резекция головки ПЖ с продольным панкреатико-еюноанастомозом по Ру (n-6)	0	0	1 (16,7%)	1 (16,7%)	2 (33,3%)	2 (33,3%)	3 (50%)	3 (50%)
дуоденумсохраняющая резекция головки ПЖ с дистальным панкреатико-еюноанастомозом по Ру (n-5)	2 (40%)	2 (40%)	2 (40%)	2 (40%)	1 (20%)	0	0	1 (20%)

Как видно из таблицы – в группе эндоскопического лечения паренхиматозного панкреатита большая часть пациентов не имела экзокринной недостаточности ПЖ, и в катамнезе  $1,94 \pm 1,33$  года динамики показателей каловой эластазы 1 не было. У большинства больных до операции продольной панкреатико-еюностомии была экзокринная недостаточность ПЖ, которая за время катамнеза ( $4,09 \pm 1,3$  года) прогрессировала у нескольких больных до тяжёлой и среднетяжелой степени. Это объясняется тем, что большая часть пациентов имела наследственный генез панкреатита, а среднее время катамнеза у пациентов этой группы было наибольшим в исследовании. Дуоденумсохраняющая резекция головки ПЖ с продольным панкреатико-еюноанастомозом в катамнезе  $2,67 \pm 1,21$  лет не повлияла на экзокринную функцию ПЖ. В группе больных с изолированным фиброзом головки ПЖ большинство не имели средне- и тяжёлой степени экзокринной недостаточности ПЖ, однако в катамнезе  $3 \pm 1,58$  года после операции у одного ребёнка произошло её прогрессирование до тяжелой степени.

Таким образом, все виды хирургического лечения, проведённые по предложенной стратегии персонализированного выбора метода лечения, показали свою эффективность относительно частоты и тяжести эпизодов обострения, частоте болевого синдрома и качества жизни больных с паренхиматозным ХП. Все предложенные методы привели к уменьшению эпизодов обострения и абдоминальному болевому синдрому в период ремиссии в указанные сроки катамнестического наблюдения, однако не влияли на экзокринную функцию ПЖ. У ряда пациентов через некоторое время после операции было отмечено незначительное увеличение значений каловой эластазы 1, однако на длительном катамнезе у большинства больных имело место прогрессирование экзокринной недостаточности.

### 7.3 Отдалённые результаты хирургического лечения больных с панкреатитом на фоне аномального панкреатикобилиарного соустья

Одним из критериев эффективности хирургического лечения явилось количество подтверждённых эпизодов обострения панкреатита. Длительность болезни до лечения со средним количеством эпизодов обострения, а также средняя продолжительность катамнеза и количество обострений после лечения представлены в таблице 45.

**Таблица 45 – Количество эпизодов обострения за время болезни и катамнеза в группе больных с панкреатитом на фоне аномального панкреатикобилиарного соустья**

Вид лечения (n)	Длительность болезни до лечения (лет) M±SD	Среднее количество обострений в год M±SD	Длительность катамнеза (лет) M±SD	Среднее количество обострений в год M±SD	p
Эндоскопическое лечение (n-6)	2±1,41	2,67±0,58	2,75±1,7	1,6±0,54	0,001
Удаление КРЖП, ГЕА по Ру (n-62)	1,84±1,11	2,32±0,59	3,38±1,3	0,09±0,28	

До лечения все больные имели обострения, тогда как после вмешательств только у 10 (14,7%) больных, большая половина из которых перенесли эндоскопическое вмешательство (n-6). Таким образом, ЭПСТ не приводит к полному выздоровлению, и как показано в представленных выше клинических примерах – эпизоды обострения могут проявляться как в скором времени после вмешательства, так и через несколько лет. У больных, перенёсших разобщающую операцию, зафиксировали единичные эпизоды обострений, причем среднее время катамнеза значительно превышает длительность болезни до лечения.

Еще одним критерием, демонстрирующим эффективность хирургического лечения – это наличие эпизодов обострения средней и тяжёлой степени тяжести (Таблица 46).

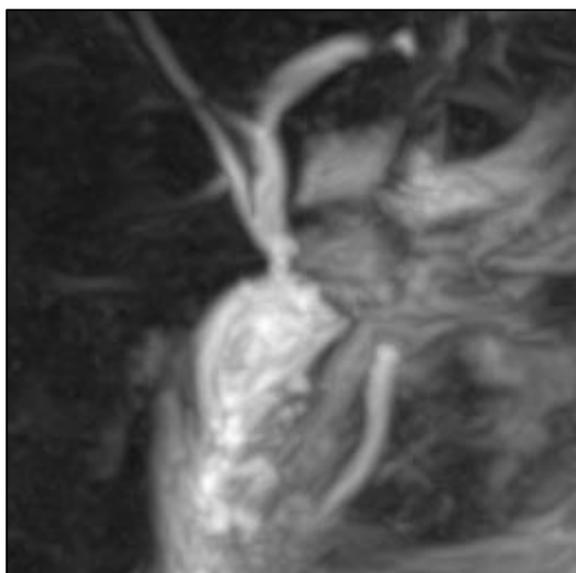
**Таблица 46 – Количество больных со среднетяжелыми и тяжелыми обострениями в группе больных с панкреатитом на фоне аномального панкреатикобилиарного соустья**

Вид лечения (n)	Длительность болезни до лечения (лет) M±SD	До лечения		Длительность катамнеза (лет) M±SD	После лечения	
		Средняя n (%)	Тяжелая n (%)		Средняя n (%)	Тяжелая n (%)
Эндоскопическое лечение (n-6)	2±1,41	2 (33,33%)	1 (16,67%)	2,75±1,7	1 (16,67%)	1 (16,67%)
Удаление КРЖП, ГЕА по Ру (n-62)	1,84±1,11	18 (29,0%)	1 (1,6%)	3,38±1,3	1 (1,6%)	1 (1,6%)
<b>p – 0,002</b>						

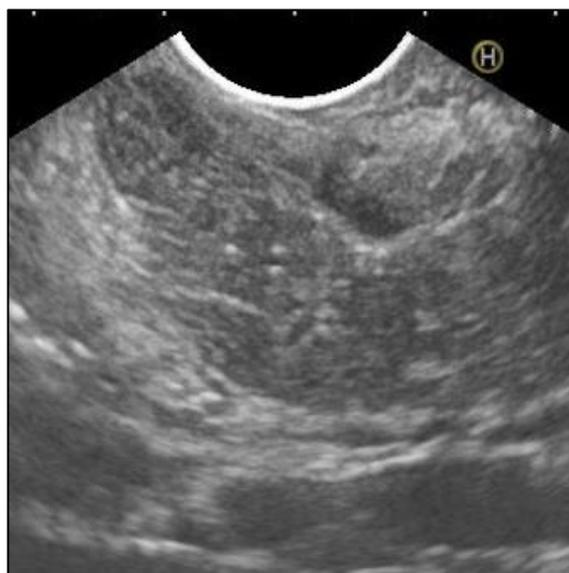
После эндоскопического лечения у двух больных были эпизоды среднетяжёлого и тяжёлого обострения панкреатита, и их доля составила 33,3%, что ещё раз подтверждает, что ЭПСТ не может являться радикальным методом лечения. После разобщающих операций также у двух пациентов имели место эпизоды среднетяжёлого и тяжёлого обострения панкреатита, однако их доля составила 3,2%.

По данным литературы, причиной рецидива обострений панкреатита у данной категории больных могут быть резидуальные конкременты, культы дистального отдела общего желчного протока и общего канала панкреатикобилиарного соустья, вторичные воспалительные стриктуры, а также недиагностированные сложные типы АПБС (D – тип согласно классификации японской исследовательской группы по панкреатобилиарным мальформациям (JSGPM)) [314]. Таким образом, профилактикой данных осложнений является тщательная дооперационная диагностика анатомии порока и его хирургическая коррекция в соответствии с выявленными особенностями (максимальное выделение дистального отдела ОЖП, возможно – интраоперационная холангиоскопия с удалением конкрементов и сладжей, а также применение комбинации эндоскопического и хирургического лечения при сложных вариантах АПБС). Необходимо отметить, что при росте ребёнка, очевидно, может расти длина и объём культи ОЖП с развитием вышеописанных осложнений. Таким образом, особенности хирургической обработки дистальной культи ОЖП является одними из ключевых в проведении этих операций и в настоящее время однозначно не решены. По данным литературы, эндоскопическое лечение является эффективным методом лечения подобных осложнений.

В нашем исследовании у одного ребёнка после тяжёлого эпизода обострения панкреатита, развившегося через 2 года после операции, по МРХПГ установлено расширение дистального отдела ГПП (**рисунок 114**). По данным эндоУЗИ: культя ОЖП на уровне головки ПЖ длиной около 17 мм и диаметром 3-4 мм, в просвете гипоэхогенная взвесь (**рисунок 115**).



**Рисунок 114 – МРХПГ. Расширенный фрагмент главного панкреатического протока в области головки поджелудочной железы**



**Рисунок 115 – ЭндоУЗИ. Культя общего желчного протока на уровне головки поджелудочной железы с конкрементом без акустической тени**

Таким образом, ребенку выставлены показания к эндоскопическому лечению, которое на момент написания работы пока не было проведено.

Количество больных, отмечающих ту или иную кратность боли до и после лечения представлено в **таблице 47**.

**Таблица 47 – Эпизоды боли в животе у больных с панкреатитом на фоне аномального панкреатикобилиарного соустья в период ремиссии до и после лечения**

Вид лечения (n)	До лечения			После лечения		
	Нет или реже чем один эпизод в месяц n (%)	Менее одного эпизода в неделю n (%)	Более одного эпизода в неделю n (%)	Нет или реже чем один эпизод в месяц n (%)	Менее одного эпизода в неделю n (%)	Более одного эпизода в неделю n (%)
Эндоскопическое лечение (n-6)	1 (16,67%)	2 (33,33%)	3 (50%)	1 (16,7%)	5 (83,3%)	0
Удаление КРЖП, ГЕА по Ру (n-62)	25 (40,3 %)	33 (53,2%)	4 (6,5%)	55 (88,7%)	7 (10,3%)	0
<b>p – 0,002</b>						

В общем по группе, до лечения боль в животе вне эпизодов обострения менее одного раза в месяц имела место только у 4 (5,9 %) пациентов, тогда как после лечения 56 (82,35 %) детей не испытывали абдоминальную боль чаще чем 1 раз в месяц. Это в большей мере касается больных перенесших удаление КРЖП, ГЕА. Эндоскопическое лечение имело клинический эффект относительно эпизодов боли в животе в период ремиссии.

Важными критериями, определяющими качество жизни ребёнка с ХП – это необходимость соблюдения диеты, ограничения физической активности и необходимости пропуска занятий в дошкольные учреждения, школу и другие активности ребёнка (Таблица 48).

**Таблица 48 – Необходимость соблюдения диеты, ограничения физической активности и пропусков занятий в образовательных учреждениях больных с панкреатитом на фоне anomального панкреатикобилиарного соустья до и после лечения**

Вид лечения (n)	Вынуждены соблюдать диету		Ограничены в физической активности		Вынуждены пропускать детский сад / школу чаще одного раза в месяц	
	До n (%)	После n (%)	До n (%)	После n (%)	До n (%)	После n (%)
Эндоскопическое лечение (n-6)	5 (83,33%)	4 (66,67%)	2 (33,33%)	2 (33,33%)	3 (50%)	2 (33,33%)
Удаление КРЖП, ГЕА по Ру (n-62)	58 (93,5%)	6 (9,7%)	35 (56,5%)	3 (4,8%)	31 (50%)	2 (3,2%)
<b>p</b>	<b>0,0001</b>		<b>0,0001</b>		<b>0,0001</b>	

По указанным в таблице 48 параметрам мы также видим отсутствие эффективности эндоскопического лечения при длительном катамнестическом наблюдении по всем представленным параметрам. Разобщающие операции, напротив, привели к явному уменьшению долей больных, вынужденных соблюдать диету, ограничивать физическую активность и пропускать занятия в образовательных учреждениях.

Необходимость применения медикаментозного лечения в период ремиссии представлена в **таблице 49**.

**Таблица 49 – Необходимость применения лекарственных препаратов в период ремиссии до и после у больных с панкреатитом на фоне аномального панкреатикобилиарного соустья**

Вид лечения (n)	Вынуждены принимать спазмолитики n (%)		Вынуждены принимать НПВС n (%)		Вынуждены принимать ферментные препараты n (%)	
	До	После	До	После	До	После
Эндоскопическое лечение (n-6)	4 (66,67%)	4 (66,67%)	2 (33,33%)	2 (33,33%)	3 (50%)	2 (33,33%)
Удаление КРЖП, ГЕА по Ру (n-62)	57 (91,9%)	5 (8,1%)	11 (17,7%)	2 (3,2%)	13 (21,0%)	3 (4,8%)
<b>p</b>	<b>0,0001</b>		<b>0,0002</b>		<b>0,0002</b>	

По указанным параметрам эндоскопическое лечение при АПБС также не приводит к улучшению на длительном промежутке времени, тогда как большинство больных после разобщающих операций не нуждаются в приёме спазмолитиков, НПВС. Показатели каловой эластазы 1 до и после лечения представлены в **таблице 50**.

**Таблица 50 – Показатели каловой эластазы 1 до и после лечения больных с панкреатитом на фоне аномального панкреатикобилиарного соустья**

Вид лечения (n)	Эластаза 1 выше 200 мкг/г n(%)		Эластаза 1 150-200 мкг/г n(%)		Эластаза 1 100-150 мкг/г n(%)		Эластаза 1 менее 100 мкг/г n(%)	
	до	после	до	после	до	после	до	после
Эндоскопическое лечение (n-6)	4 (66,7%)	4 (66,7%)	2 (33,3%)	2 (33,3%)	0	0	0	0
Удаление КРЖП, ГЕА по Ру (n-62)	55 (88,7%)	57 (91,9%)	4 (6,5%)	2 (3,25%)	3 (4,8%)	0	0	0

Большинство пациентов с АПБС-ассоциированным панкреатитом не имело экзокринной недостаточности ПЖ, а лишь малая часть больных имела её лёгкую степень. Хирургическое лечение лишь незначительно влияло на этот показатель, однако, у нескольких больных после разобщающих операций отмечено увеличение уровня каловой эластазы 1. Это может быть объяснено отсутствием эпизодов обострений ХП, после которых может возникать временное снижение экзокринной функции ПЖ.

Таким образом, из представленных параметров клинического течения обострений и ремиссии, качества жизни больных и экзокринной функции ПЖ очевидно, что эндоскопическое лечение не может рассматриваться как самостоятельный метод лечения. У всех наших пациентов в исследовании после эндоскопического лечения клинические проявления панкреатита возобновились за время катамнеза и потребовали радикального лечения. В связи с этим, на наш взгляд, эндоскопические методы могут применяться как этап хирургического лечения при блоке общего канала панкреатикобилиарного соустья с целью купирования острого течения панкреатита и(или) холангита и подготовки для радикального лечения. В некоторых случаях, эндоскопические методы необходимы для лечения ряда возникших осложнений таких как резидуальные конкременты культи ОЖП, вторичные стенозы протоков, а также при недиагностированных ранее сложных типах АПБС. Разобщение желчных и панкреатических протоков эффективно купирует как панкреатические проявления АПБС, так и билиарные, при чем для лечения АПБС-ассоциированного панкреатита все представленные в работе модификации лапароскопического или роботического удаления КРЖП, холецистэктомии и гепатикоюностомии по Ру были эффективными.

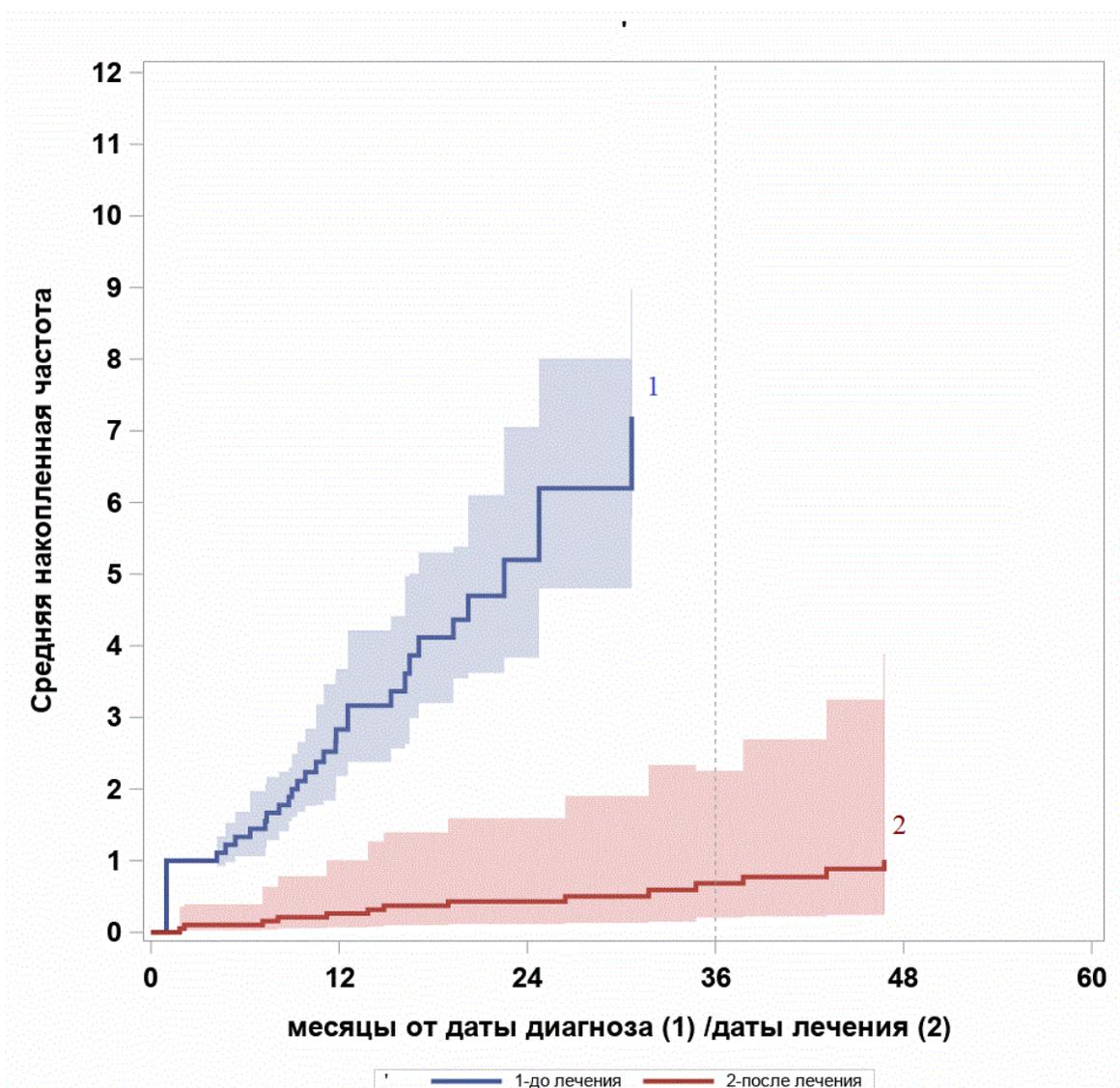
#### 7.4 Отдалённые результаты применения персонализированного алгоритма диагностики и лечения хронического панкреатита у детей

В главе 3.1 представлена оценка инцидентности обострений ХП у больных до начала лечения. Для проверки гипотезы о том, является ли хирургическое лечение существенным действующим фактором, уменьшающим интенсивность эпизодов обострения, мы провели регрессионный анализ с использованием модели пропорциональных рисков Кокса с переменным фактором, зависящим от времени, в группе больных, которым проводилось оперативное вмешательство. В качестве переменного фактора мы использовали время до лечения, считая, что от момента установки диагноза до момента оперативного вмешательства этот фактор не влияет на интенсивность эпизодов обострения, а после проведения вмешательства влияет. Так как группы больных в группах ПФКО и приобретённых стриктур протоков ПЖ были крайне малочисленны, мы приняли решение исключить их из дальнейшего анализа по изучению влияния хирургического лечения на частоту эпизодов обострения.

В качестве входных факторов в многофакторную модель для оценки влияния хирургического лечения на интенсивность эпизодов обострения мы включили диагноз, хирургическое вмешательство как фактор, зависящий от времени, и взаимодействие факторов этиологии и метода хирургического лечения. По результатам многофакторного анализа мы можем сделать вывод о том, что оперативное вмешательство является существенным фактором, уменьшающим интенсивность обострений ХП ( $p = 0,0229$ ), но при этом воздействие этого фактора отличается в разных группах диагнозов ( $p = 0,0004$ ). Для группы аномалий протоков ПЖ отношение рисков (HR) составило 0,19 (ДИ 95% 0,10-0,33), для группы наследственного ХП HR составило 0,05 (ДИ 95% 0,02-0,12), а для группы АПБС HR – 0,027 (ДИ 95% 0,014-0,051), для группы идиопатический ХП HR – 0,21 (0,10-0,45)). Однако при интерпретации результатов нужно принять во внимание тот факт, что время наблюдения после проведения хирургического лечения для пациентов групп АПБС и наследственным ХП было существенно меньше, чем в

группах пациентов с идиопатическим ХП и аномалиями протоков ПЖ, и по этой причине оценки относительного риска снижения количества эпизодов обострения ХП после лечения в этих группах могут быть завышены, так как пациенты еще не «донаблюдались» до своего эпизода обострения. Но факт влияния хирургического лечения на изменение интенсивности обострений ХП у пациентов всех групп не вызывает сомнений.

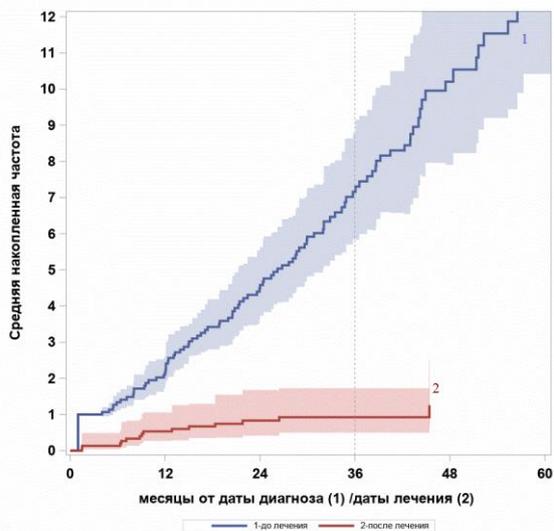
Оценки инцидентности эпизодов обострения до и после хирургического лечения для всех групп пациентов представлены на **рисунке 116**.



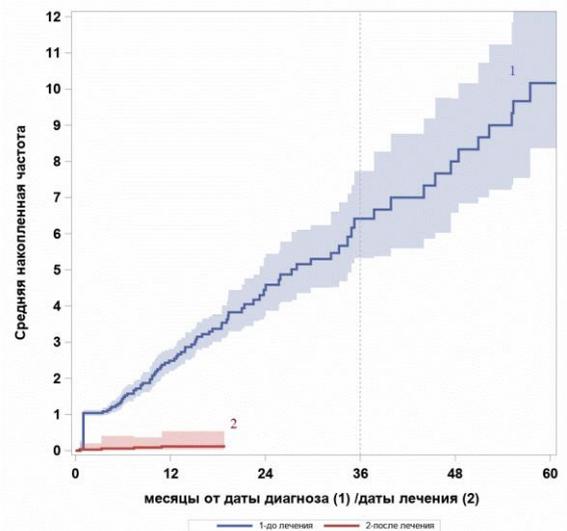
**Рисунок 116 – Средняя накопленная частота инцидентность эпизодов обострения до и после хирургического лечения**

Для пациентов группы аномалий протоков ПЖ на сроке 36 месяцев от манифестации заболевания среднее количество обострений на одного больного составило 7, а среднее количество обострений на одного больного на сроке 36 месяцев от даты хирургического лечения – 1 (рисунок 117).

Для пациентов с наследственным ХП на сроке 36 месяцев от начала заболевания среднее количество обострений на одного больного составило 6,4, а на сроке 36 месяцев после лечения – 0,2 (рисунок 118).



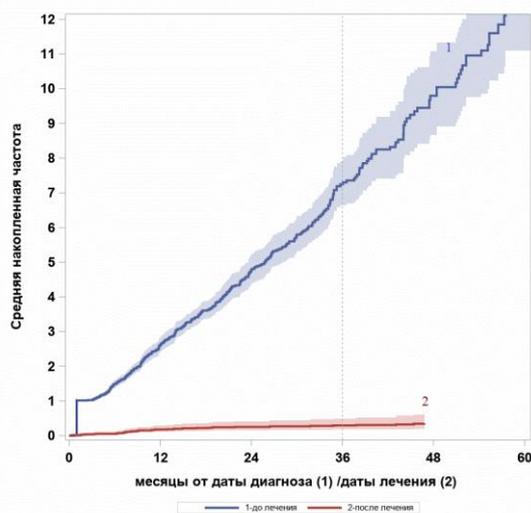
**Рисунок 117 – Средняя накопленная частота обострений до и после хирургического лечения в группе аномалий протоков ПЖ**



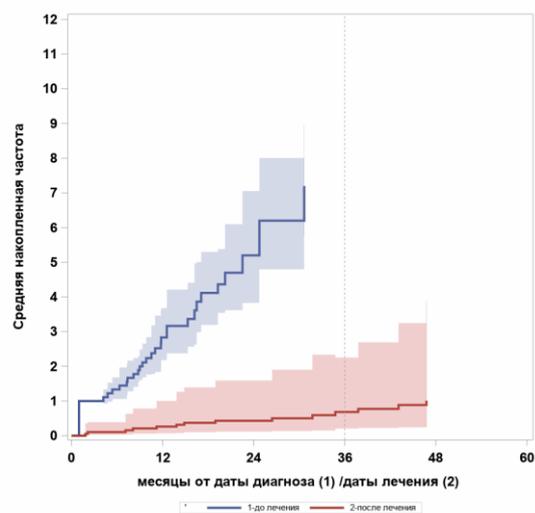
**Рисунок 118 – Средняя накопленная частота обострений до и после хирургического лечения в группе наследственного ХП**

Для пациентов с АПБС-ассоциированным ХП на сроке 36 месяцев от начала заболевания среднее количество обострений на одного больного составило 7,1, а на сроке 36 месяцев после лечения – 0,3 (рисунок 119).

Для пациентов с идиопатическим ХП на сроке 36 месяцев от начала заболевания среднее количество обострений на одного больного составило 6,9, а на сроке 36 месяцев после лечения – 0,7 (рисунок 120).



**Рисунок 119 – Средняя накопленная частота обострений (инцидентность) до и после хирургического лечения в группе больных с панкреатитом на фоне аномального панкреатикобилиарного соустья**



**Рисунок 120 – Средняя накопленная частота обострений (инцидентность) до и после хирургического лечения в группе идиопатического хронического панкреатита**

Эпизоды абдоминальной боли во время ремиссии до и после хирургического лечения представлены в таблице 51.

**Таблица 51 – Эпизоды абдоминальной боли в период ремиссии до и после хирургического лечения**

этиология (n)	До лечения			После лечения		
	Нет или реже чем один эпизод в месяц n (%)	Менее одного эпизода в неделю n (%)	Более одного эпизода в неделю n (%)	Нет или реже чем один эпизод в месяц n (%)	Менее одного эпизода в неделю n (%)	Более одного эпизода в неделю n (%)
АПБС (n-68)	26 (38%)	35 (52%)	7 (10%)	56 (82,4%)	12 (17,6%)	0
Наследственный ХП (n-23)	2 (8,7%)	4 (17,4%)	17 (73,9%)	16 (70%)	7 (30%)	0
Аномалии протоков ПЖ (n-15)	0	6 (40%)	9 (60%)	8 (53,33%)	7 (46,67%)	0
Приобретённые стриктуры протоков ПЖ (n-8)	1 (13%)	7 (87%)	0	7 (87,5%)	1 (12,5%)	0
ПФКО (n-6)	1 (17%)	5 (83%)	0	5 (83,33%)	1 (16,67%)	0
Идиопатический ХП (n-8)	1 (12,5%)	4 (50%)	3 (37,5%)	5 (62,5%)	3 (37,5%)	0
<b>p – 0,0034</b>						

Как видно из таблицы абдоминальная боль чаще чем эпизод в неделю после лечения не отмечено ни у одного больного. Кроме этого, во всех группах доля больных с отсутствием абдоминальной панкреатогенной болью или её проявлениями реже чем один раз в месяц резко увеличилась.

Таким образом, предложенный персонализированный алгоритм выбора и применение миниинвазивных хирургических технологий (эндоскопические транспапиллярные вмешательства и лапароскопические операции на поджелудочной железе, желчных протоках и двенадцатиперстной кишке) привели к достоверному уменьшению количества эпизодов обострений ХП и частоты абдоминальной панкреатогенной боли в период ремиссии у больных всех исследуемых групп.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В исследовании выделен ряд этиологических групп, лежащих в основе ХП у детей и требующего проведения хирургического лечения. Среди этих групп: аномалии и приобретённые стриктуры протоков ПЖ, парафатериальные кистозные образования, наследственный ХП, АПБС-ассоциированный панкреатит, а также группа идиопатического ХП.

На первом этапе исследования решена задача выделения ведущих симптомокомплексов ХП в зависимости от этиологии. Для этого, согласно представлению о ведущем механизме реализации панкреатита, этиологические группы были разделены на обструктивный, паренхиматозный и АПБС-ассоциированный ХП. Показаны различия манифестации, клинического течения и прогрессирования ХП у больных представленных групп. Доказано, что при наследственном ХП, при котором патогенетический механизм заключается в ранней активации ферментов ПЖ и первичном поражении ацинарной ткани клинические проявления обострений ХП менее выражены, чем при аномалиях протоков ПЖ, при которых первично возникает панкреатическая гипертензия. Клиника ПФКО менее яркая, чем при аномалиях протоков ПЖ, что с высокой долей вероятности связано с тем, что степень панкреатической гипертензии при этой патологии значительно меньше. Кроме этого, реализация клинических симптомов панкреатической гипертензии напрямую зависит от уровня блока ГПП. Так, в нашей серии наблюдений приобретённых стенозов протоков ПЖ, при даже полном блоке дистальнее перешейка ПЖ панкреатическая гипертензия не имела болевых проявлений. В связи с тем, что патогенез панкреатита при АПБС нельзя рассматривать исключительно как обструктивный и в связи с тем, что панкреатическая гипертензия возникает не столько при обструкции, сколько из-за реципрокного рефлюкса желчи, при котором возникает внутрипротоковая активация ферментов панкреатического сока, клинические проявления АПБС-ассоциированного панкреатита заключаются в сочетании панкреатических и билиарных проявлений. Механизм реализации панкреатита также влияет на проявления в период ремиссии и функцию ПЖ. Так при паренхиматозном

поражении при наследственном и в большей части – идиопатическом ХП доля пациентов, испытывающих характерную панкреатогенную боль в животе, была достоверно выше, чем в других группах. Кроме этого, только в этих группах больных были наблюдения эндокринной и тяжёлой степени экзокринной недостаточности ПЖ. Таким образом, можно выделить несколько форм клинического течения: обструктивный, паренхиматозный и билиарный.

Клинические проявления ХП определяются не только этиологией, а степенью возникших изменений протоков и паренхимы, и именно они приводят к развитию ведущих симптомокомплексов ХП у конкретного больного. В связи с этим, следующим этапом работы стало решение задачи определения оптимального комплекса лучевых методов диагностики, для определения анатомического варианта ХП, лежащего в основе клинических проявлений и прогрессировании заболевания. Установлено, что большинство пациентов с обструкцией протоков ПЖ имели незначительное расширение ГПП, без расширения его бранш, не имели множественных конкрементов протоков и кальцинаты паренхимы если и имели место быть, то локализовались больше в головке ПЖ. При паренхиматозном генезе ХП напротив, большинство пациентов имело значительное расширение ГПП на всем протяжении с вовлечением его бранш, множественные конкременты, распространяющиеся во всей длине ГПП, а также при наличии кальциатов паренхимы они локализовались во всех отделах ПЖ. Подавляющее большинство больных с АПБС имело сопутствующее расширение ОЖП, которое значительно превышало верхнюю границу возрастной нормы, при этом дилатация ГПП у большинства пациентов не превышала 5 мм и не распространялась дистальнее перешейка ПЖ. Ввиду того, что внутри выделенных групп были больные не имеющие характерные представленные инструментально-диагностические признаки, нами продолжился поиск диагностического метода для более точного определения анатомических вариантов ХП. Таким методом в исследовании стало эндоУЗИ, которое позволило с большей чувствительностью и диагностической точностью определить наличие или отсутствие обструкции при расширении ГПП, а также установить вариант аномалии протоков ПЖ.

В связи с тем, что основным субстратом, определяющим хронический болевой синдром во время ремиссии, усугубляющим панкреатическую гипертензию в протоках головки ПЖ и обуславливающим прогрессирование экзо- и эндокринной недостаточности является фиброз паренхимы нами предложен метод позволяющий ориентировочно судить о наличии и распространённости фиброза паренхимы ПЖ. Для реализации этой задачи, мы предложили определение рентгеновской плотности паренхимы ПЖ (Патент РФ Патент № RU 2816792 С2). Предложенный метод, наряду с применением эндоУЗИ эластографии позволил выделить 4 анатомических варианта паренхиматозного ХП.

На основе выделенных анатомических вариантов ХП, определены показания и противопоказания к транспапиллярным вмешательствам и лапароскопическим операциям на поджелудочной железе, ЖП и ДПК. Обозначены технические особенности эндоскопических операций. Установлена эффективность и технические особенности лапароскопических трансдуоденальных вмешательств при ПФКО у детей. Разработана техника лапароскопических дренирующих и резекционно-дренирующих операций на ПЖ. Опробованы роботические технологии в лечении детей с АПБС и ПФКО.

В финальной части работы, на основе анализа отдалённых результатов лечения показана эффективность предложенного персонализированного подхода к диагностике и хирургическому лечению ХП у детей.

### **Перспективы дальнейшей разработки темы**

На основе оценки этиологии хронического панкреатита, степени изменений паренхимы и протоков поджелудочной железы дано научное обоснование направлению исследований для модернизации разработанных технологий, инновационных хирургических вмешательств у детей с хроническим панкреатитом в долгосрочной перспективе.

## ВЫВОДЫ

1. Особенности манифестации, клинического течения и прогрессирования заболевания, зависят от этиологического варианта хронического панкреатита. Для обструктивного хронического панкреатита, вызванного аномалиями панкреатических протоков, характерна наибольшая частота обострений в исследовании (средняя частота обострений в год –  $2,38 \pm 0,77$ ), тогда как при наследственном панкреатите этот показатель был значительно меньше ( $1,99 \pm 0,6$ ) ( $p < 0,05$ ). Абдоминальный болевой синдром во время ремиссии более выражен при паренхиматозном поражении (73,9% больных при наследственном панкреатите имели эпизоды абдоминальной боли более 1 эпизода в неделю).

2. Основными диагностическими критериями хронического панкреатита у детей являются расширение протоков, конкременты протоков, кальцинаты паренхимы поджелудочной железы. Для обструктивного ХП характерно расширение ГПП до 5 мм, без расширения его бранш, единичные конкременты протоков или их отсутствие. Для паренхиматозного ХП характерно значительное постоянное расширение ГПП и его бранш, множественные конкременты протоков, кальцинаты паренхимы. Для АПБС-ассоциированным ХП характерно расширение сочетание расширения ГПП до 5 мм и общего желчного протока. ЭндоУЗИ имеет большую диагностическую ценность для определения наличия или отсутствия анатомической причины расширения ГПП (аномалия, стриктура, конкремент), для дифференциальной диагностики парафаретального кистозного удвоения двенадцатиперстной кишки и холедохоцеле, а также для диагностики конкремента общего канала панкреатикобилиарного соустья.

3. Предложенный способ неинвазивной лучевой диагностики наличия и распространенности фиброза паренхимы поджелудочной железы у детей, основанный на измерении относительной рентгеновской плотности при СКТ в период ремиссии, является простым и эффективным методом диагностики вторичных фиброзных изменений паренхимы и способом выбора метода хирургического лечения (Патент № RU 2816792 С2). Показана эффективность

эндоУЗИ-эластографии для подтверждения наличия фиброза паренхимы поджелудочной железы у детей.

4. Выделено 8 анатомических вариантов хронического панкреатита у детей. Обструктивный панкреатит включает два анатомических варианта с внутрипротоковой обструкцией, вызванной аномалиями или приобретёнными стриктурами главного панкреатического протока и внепротоковое сдавление парафатериальными кистозными образованиями. Паренхиматозный панкреатит по степени наличия и распространённости фиброза включает 4 анатомических варианта: без выраженного фиброза паренхимы, с равномерным распространением фиброза по всей железе, преобладание фиброза головки ПЖ и изолированный фиброз головки ПЖ. АПБС-ассоциированный панкреатит включает два анатомических варианта: с обструкцией общего канала панкреатикобилиарного соустья и без.

5. Определены персонализированные показания для каждого анатомического варианта хронического панкреатита у детей. При наличии обструкции ГПП, а также при паренхиматозном панкреатите без фиброзных изменений детям показано эндоскопическое лечение. Равномерные фиброзные изменения паренхимы являются показанием к продольной панкреатикоюностомии, преобладание фиброза головки ПЖ является показанием к дуоденумсохраняющей резекции головки ПЖ с продольным панкреатикоюноанастомозом, а изолированный фиброз головки ПЖ – к дуоденумсохраняющей резекции головки ПЖ с дистальным панкреатоеюноанастомозом. Блок общего канала панкреатикобилиарного соустья является показанием для эндоскопического лечения с целью купирования обострений панкреатита и(или) холангита.

6. У больных с аномалиями протоков поджелудочной железы эндоскопическое лечение привело к сокращению среднего количества обострений с  $3,26 \pm 1,43$  до  $0,53 \pm 0,43$  в год ( $p < 0,05$ ), а доля больных, имеющих менее одного эпизода боли в животе в месяц в период ремиссии увеличилась с 0 до 53,33% ( $p < 0,05$ ). В группе больных с приобретёнными стриктурами ГПП эндоскопическое лечение было успешно у 75% больных, у которых не было обострений панкреатита

в катамнезе  $2,13 \pm 1,12$  ( $p < 0,05$ ), а доля детей, имеющих менее одного эпизода боли в животе в месяц в период ремиссии увеличилась с 12,5 % до 87,5% ( $p < 0,05$ ). У больных с паренхиматозным панкреатитом без выраженных фиброзных изменений после эндоскопического лечения среднее количество обострений в год сократилось с  $2,12 \pm 0,45$  до  $0,51 \pm 0,42$  ( $p < 0,05$ ), а доля детей, имеющих менее одного эпизода боли в животе в месяц в период ремиссии увеличилась с 11,11% до 66,67% ( $p < 0,05$ ). Указанные данные доказывают эффективность эндоскопических транспапиллярных вмешательств для лечения детей с обструктивным панкреатитом, вызванным аномалиями и приобретёнными стриктурами панкреатических протоков, а также при паренхиматозном панкреатите без выраженных фиброзных изменений паренхимы поджелудочной железы.

7. Среднее количество обострений панкреатита в год в группе кистозных парафатериальных образований после хирургического лечения сократилось с  $2,33 \pm 0,75$  до  $0,33 \pm 0,21$  ( $p < 0,05$ ), а доля больных, имеющих менее одного эпизода боли в животе в месяц в период ремиссии увеличилась с 16,67% до 83,33% ( $p < 0,05$ ). Хирургическое лечение привело к сокращению среднего количества обострений в год с  $2,32 \pm 0,59$  до  $0,09 \pm 0,28$  ( $p < 0,05$ ) у больных с панкреатитом на фоне аномального панкреатикобилиарного соустья, а доля больных, имеющих менее одного эпизода боли в животе в месяц в период ремиссии увеличилась с 40,3% до 88,7% ( $p < 0,05$ ). Полученные результаты определяют эффективность лапароскопических и роботических операций при парафатериальных кистозных образованиях и аномальном панкреатикобилиарном соустье для лечения ХП у детей.

8. Лапароскопическая продольная панкреатикоюностомия привела к уменьшению среднего количества обострений в год с  $1,77 \pm 0,56$  до  $0,09 \pm 0,30$ , дуоденумсохраняющая резекция головки ПЖ с продольным панкреатикоюноанастомозом – с  $1,58 \pm 0,69$  до  $0,16 \pm 0,41$ , дуоденумсохраняющая резекция головки ПЖ с дистальным панкреатоеюноанастомозом – с  $2,72 \pm 0,26$  до  $0,26 \pm 0,58$  ( $p < 0,05$ ). Доля больных, имеющих менее одного эпизода боли в животе в месяц в период ремиссии увеличилась с 9,1% до 68,2% ( $p < 0,05$ ).

Лапароскопические операции на поджелудочной железе не повлияли на экзокринную функцию ПЖ.

9. Хирургическое лечение является существенным фактором, уменьшающим интенсивность обострений ХП ( $p < 0,05$ ): для группы аномалий протоков ПЖ отношение рисков составило 0,19 (ДИ 95% 0,10-0,33), для группы наследственного ХП – 0,05 (ДИ 95% 0,02-0,12), для группы АПБС – 0,027 (ДИ 95% 0,014-0,051), для группы идиопатического ХП – 0,21 (ДИ 95% 0,10-0,45). Доля детей, имеющих менее одного эпизода боли в животе в месяц в период ремиссии увеличилась с 24,2% до 75,8% ( $p < 0,05$ ). Таким образом, предложенный персонализированный подход к выбору минимально-инвазивного метода хирургического лечения ХП у детей эффективен.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

В обследовании ребёнка с клиническими проявлениями рецидивирующего панкреатита необходим анализ частоты и тяжести обострений и симптоматики в период ремиссии. Частые обострения с наличием средне- и тяжелых эпизодов с минимальными проявлениями в период ремиссии в большинстве случаев характерны для обструктивного панкреатита, тогда как абдоминалгический синдром в период ремиссии больше характерен для пациентов с паренхиматозным хроническим панкреатитом. Наличие в анамнезе билиарной симптоматики указывает на аномальное панкреатикобилиарное соустье, при этом частые и тяжелые обострения панкреатита и (или) холангита являются признаками блока общего канала панкреатикобилиарного соустья.

При инструментальной диагностике необходимо в первую очередь анализировать анатомические данные: степень расширения главного панкреатического протока и его бранш, наличие локализацию конкрементов и кальцинатов паренхимы, наличие сопутствующего расширения внепечёночных желчных протоков и наличие кистозных образований в стенке двенадцатиперстной кишки. Целесообразно применять полный комплекс традиционных

инструментально-диагностических исследований, изменения оценивать в динамике.

Для уточнения анатомического варианта хронического панкреатита целесообразно применять эндоУЗИ в сочетании с эластографией и определение относительной рентгеновской плотности паренхимы поджелудочной железы в период ремиссии (Патент № RU 2816792 С2).

Незначительное (до 5 мм) расширение главного панкреатического протока, особенно в области головки поджелудочной железы без расширения его бранш в большинстве случаев говорит об обструктивном генезе панкреатита или раннем проявлении паренхиматозного панкреатита. Для дифференциальной диагностики этих состояний необходимо применять эндоУЗИ. Значительное (больше 5 мм) расширение главного панкреатического протока, особенно с расширением его бранш и наличием множественных конкрементов по протоку чаще свидетельствует о паренхиматозном панкреатите или обструктивном панкреатите с выраженными вторичными изменениями и фиброзом, что не предполагает эндоскопическое лечение в связи с его потенциальной неэффективностью, а следовательно большей диагностической ценностью для таких пациентов является определение распространённости фиброза с использованием предложенного метода и эндоУЗИ-эластографии.

При диагностированном кистозном парафатериальном образовании двенадцатиперстной кишки необходимо до- и интраоперационно определить наличие и локализацию большого дуоденального сосочка. Для дифференциальной диагностики необходимо применять эндоУЗИ.

При диагностированном аномальном панкреатикобилиарном соустье и наличии клинических проявлений панкреатита и (или) холангита показано эндоУЗИ с последующим эндоскопическим лечением. При отсутствии указанной симптоматики проведение эндоУЗИ не показано. Возобновление клинико-диагностических проявлений хронического панкреатита в отдалённом послеоперационном периоде является показанием для проведения эндоУЗИ с целью диагностики резидуальных конкрементов в культе общего желчного протока

или стриктур дистального отдела главного панкреатического протока с последующим эндоскопическим лечением.

Показанием к эндоскопическому лечению является клинические проявления хронического панкреатита в сочетании с панкреатической гипертензией, проявляющейся расширением главного панкреатического протока без выраженных фиброзных изменений паренхимы поджелудочной железы. Ввиду variability анатомии при аномалиях протоков поджелудочной железы рекомендуем применять полипозиционирование пациентов на операционном столе. Рекомендуем не проводить многократные попытки при затруднении канюлирования в одном вмешательстве и избегать повышенного давления при контрастировании. Повторные попытки эндоскопического лечения возможно проводить через 7-10 суток. Не рекомендуем одномоментные вмешательства на большом и малом дуоденальных сосочках. При наследственном хроническом панкреатите рекомендуем установку нескольких пластиковых стентов, или раннюю (до 2,5 месяцев) замену одного стента для профилактики обтурации белковыми преципитатами, при отсутствии стриктур, полном опорожнении протоков от контраста установку пластиковых стентов не рекомендуем. Отсутствие контрастирования главного панкреатического протока за зоной приобретённой стриктуры указывает на безуспешность дальнейших попыток реканализации.

Показаниями к панкреатикоюностомии по Ру являются клинические проявления хронического панкреатита в сочетании с расширением протоков железы и равномерно-распространённым фиброзом паренхимы. Для лоцирования протока необходимо применять интраоперационное УЗИ.

Показаниями к резекционно-дренирующей операции дуоденумсохраняющей резекции головки поджелудочной железы с продольным панкреатикоюноанастомозом по Ру служат вышеперечисленные признаки с преобладанием фиброза в области головки, в большинстве случаев проявляющимся стойким болевым синдромом в период ремиссии. Показанием к операциям по типу дуоденумсохраняющей резекции головки поджелудочной железы с дистальным панкреатикоюноанастомозом может служить изолированный её фиброз.

Выбор типа оперативного вмешательства должен быть подтвержден (установлен) интраоперационно. Осмотр железы, отсутствие визуальных признаков фиброза тела и хвоста (сохранение дольчатого строения и междольковых сосудов) может говорить о «мягкости» паренхимы. Вскрытие главного панкреатического протока рекомендуем проводить на границе перешейка и тела железы левее верхней брыжеечной вены: уменьшение диаметра протока после декомпрессии свидетельствует об отсутствии фиброза тела и хвоста. При воспалительной инфильтрации и затруднении туннелизации железы возможно применение других типов резекционно-дренирующих операций, не указанных в исследовании.

В лечении детей с парафатериальными кистозными образованиями может быть рекомендован лапароскопический доступ или робот-ассистированные операции.

Лечение детей с парафатериальными кистозными образованиями и панкреатитом на фоне аномального панкреатикобилиарного соустья возможно проводить лапароскопическим доступом или с использованием хирургического робота при наличии опыта более простых роботических операций, а также наличия опыта открытых и лапароскопических операций в этой области. Особое внимание необходимо уделять выделению дистального отдела общего желчного протока, для профилактики рецидива панкреатита в связи с резидуальными конкрементами в культе.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АПБС – аномальное панкреатикобилиарное соустье
- БДС – большой дуоденальный сосочек
- ГДА – гепатикодуоденоанастомоз
- ГЕА – гепатикоеюноанастомоз
- ГПП – главный панкреатический проток
- ДПК – двенадцатиперстная кишка
- ЖКБ – желчнокаменная болезнь
- ЖП – желчные протоки
- ИМТ – индекс массы тела
- КРЖП – кистозное расширение желчных протоков
- МДС – малый дуоденальный сосочек
- МРХПГ – магнитно-резонансная холангиопанкреатография
- НПВС – нестероидное противовоспалительное средство
- ОЖП – общий желчный проток
- ОП – острый панкреатит
- ОРП – острый рецидивирующий панкреатит
- ПДР – панкреато-дуоденальная резекция
- ПЖ – поджелудочная железа
- ПЖ – поджелудочная железа
- ПФКО – парафатеральные кистозные образования
- СКТ – спиральная компьютерная томография
- УЗИ – ультразвуковое исследование
- ХП – хронический панкреатит
- эндоУЗИ – эндоскопическое ультразвуковое исследование
- ЭПСТ – эндоскопическая папиллосфинктеротомия
- ЭРХПГ – эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография
- CFTR – Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator –  
трансмембранный регулятор муковисцидоза

CTRC - Chymotrypsin C – Химотрипсин С

HR - Hazard ratio – отношение рисков

HU – единицах Хаунсфилда, единица рентгеновской плотности

MCF – Mean Cumulative Function – интенсивность неблагоприятных событий

OR – Odds ratio – отношение шансов

PRSS1 – Serine Protease 1 – сериновая протеаза 1

SDS – Standard Deviation Score – коэффициент стандартного отклонения

SPINK1 - Serine peptidase inhibitor Kazal type 1 (ингибитор сериновой протеазы Казал-1 типа)

TPIAT – Total pancreatectomy with islet autotransplantation – тотальная панкреатэктомия с аутотрансплантацией островков

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Альботова, З. А. Роль и место оперативной эндоскопии в лечении хронического панкреатита / З. А. Альботова, В. В. Нурматова, А. А. Карпачев // Успехи современного естествознания. – 2011. – № 8. – С. 80-86.
2. Аманова, М. А. Хроническая дуоденальная непроходимость, осложненная течением хронического панкреатита / М. А. Аманова, А. Ю. Разумовский, В. В. Холостова [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2023. – № 3(211). – С. 187-193.
3. Антипкин, Ю. Г. Особенности течения хронического панкреатита и алгоритм ведения подростков с данной патологией / Ю. Г. Антипкин, А. Г. Ципкун, И. С. Лембрик // Перинатология и педиатрия. – 2011. – № 1(45). – С. 73.
4. Антипкин, Ю. Г. Принципы дифференцированного лечения панкреатита в детском возрасте / Ю. Г. Антипкин, А. Г. Ципкун, И. С. Лембрик // Перинатология и педиатрия. – 2012. – № 4(52). – С. 63-65.
5. Багненко, С.Ф Хронический панкреатит: Руководство для врачей / С. Ф. Багненко, А. А. Курьгин, Н. В. Рухляда, А. Д. Смирнов // Санкт-Петербург: Издательство "Питер", 2000. – 416 с.
6. Бедин, В. В. Хронический панкреатит и его осложнения. Персонализированный подход к диагностике и хирургическому лечению: специальность 14.01.17 "Хирургия" : диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Бедин Владимир Владимирович, 2021. – 266 с.
7. Бекетова, Г. В. Хронические панкреатиты у детей и подростков / Г. В. Бекетова // Педиатрия. Восточная Европа. – 2013. – № 1(01). – С. 76-94.
8. Бельмер, С. В. Болезни поджелудочной железы у детей / С. В. Бельмер [и др.]. – М. : Медпрактика, 2019. – 528 с.
9. Бельмер, С. В. Панкреатиты у детей / С. В. Бельмер, Т. В. Гасилина // Лечащий врач. – 2009. – № 1. – С. 22-26.
10. Будзинский, С. А. Роль внутрипросветных эндоскопических вмешательств в комплексном лечении хронического панкреатита и его осложнений

: специальность 14.01.17 "Хирургия" : диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Будзинский Станислав Александрович, 2020. – 464 с.

11. Будзинский, С. А. Эндоскопическое ретроградное панкреатическое стентирование при хроническом панкреатите - возможности, ограничения, осложнения / С. А. Будзинский, С. Г. Шаповальянц, Е. Д. Федоров [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2014. – № 3 (103). – С. 72-80.

12. Венгеров, В. Ю. Миниинвазивные способы лечения хронического панкреатита, осложненного псевдокистами поджелудочной железы: специальность 14.01.17 "Хирургия" : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Венгеров Вениамин Юрьевич, 2021. – 109 с.

13. Винокурова, Л. В. Клинико-патогенетические механизмы развития внешне – и внутрисекреторной недостаточности при хроническом панкреатите : специальность 14.00.47 : диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Винокурова Людмила Васильевна. – Москва, 2009. – 207 с.

14. Войновский, А. Е. Дифференцированная хирургическая тактика при хроническом панкреатите : специальность 14.00.27 : диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Войновский Александр Евгеньевич, 2008. – 237 с.

15. Воронкова, А. Ю. Панкреатиты у детей с муковисцидозом с сохранной экзокринной функцией поджелудочной железы / А. Ю. Воронкова, Е. И. Кондратьева, Е. Д. Николаева [и др.] // Вопросы практической педиатрии. – 2022. – Т. 17, № 3. – С. 120-127.

16. Гальперин, Э. И. Хронический панкреатит, резекционные и дренирующие вмешательства / Э. И. Гальперин, Т. Г. Дюжева, Г. Г. Ахаладзе, Р. М. Нурутдинов // Хирургия. – 2006. – № 8. – С. 4–10.

17. Гауда, Б.П. Киста холедоха с хроническим панкреатитом у взрослых: описание двух случаев и обзор литературы / Б.П. Гауда // Поволжский онкологический вестник. – 2012. – Т. 3. – С. 43-46.

18. Гогохия, Х. О. Билиарные осложнения парафатериальных дивертикулов двенадцатиперстной кишки / Х. О. Гогохия, М. И. Кузьмин-Крутецкий, В. Е. Назаров [и др.] // Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения. – 2021. – № 2. – С. 21-26.
19. Гончар, Н. В. Клинические особенности рецидивов панкреатита у детей / Н. В. Гончар, А. Л. Егоров // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2011. – № 2-3. – С. М19-М19б.
20. Гончар, Н. В. Современные особенности манифестных форм панкреатитов у детей / Н. В. Гончар // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2010. – Т. 55, № 3. – С. 67-71.
21. Гордеев, В.И. АВС инфузионной терапии и парентерального питания в педиатрии. Пособие для врачей. Издание второе переработанное и дополненное / В.И. Гордеев, Ю.С. Александрович // СПб. – 2006. – 74 с.
22. Горячева, О. А. Сложность диагностики панкреатита у детей / О. А. Горячева, А. А. Сарычева, Л. Н. Цветкова, Э. И. Алиева // Практика педиатра. – 2016. – № 2. – С. 9-13.
23. Губергриц, Н. Б. Клиническая панкреатология / Н. Б. Губергриц, Т. Н. Христинич. – Донецк : ООО «Лебедь». – 2000. – 416 с.
24. Губергриц, Н. Б. Имиджи хронического панкреатита – подсказки для врача / Н. Б. Губергриц, Н. В. Беляева, Г. М. Лукашевич [и др.] // Вестник клуба панкреатологов. – 2021. – № 2(51). – С. 53-62.
25. Давиденко, Н. В. Билиарные панкреатиты у детей / Н. В. Давиденко, М. И. Дубровская, В. Б. Ляликова [и др.] // Лечащий врач. – 2019. – № 2. – С. 55.
26. Давиденко, Н. В. Клинико-функциональная характеристика, исходы и прогноз острых панкреатитов различной этиологии у детей: специальность 14.00.09 : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Давиденко Наталья Владимировна. – Москва, 2006. – 155 с.
27. Данилов, М. В. Хирургия поджелудочной железы: Руководство для врачей / М. В. Данилов, В. Д. Федоров – М. : Медицина, 1995. – 509 с.

28. Дядькин, Н. А. Магнитно-резонансная томография в оптимизации дифференциальной диагностики и лечении воспалительных заболеваний поджелудочной железы : специальность 14.01.13 "Лучевая диагностика, лучевая терапия" : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Дядькин Николай Алексеевич, 2015. – 141 с.

29. Егоров, В. И. Обзор международных рекомендаций по подходам к хирургическому лечению хронического панкреатита: взгляд терапевта и хирурга / В. И. Егоров, Ю. А. Кучерявый, Р. В. Петров, А. Н. Ванькович // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2013. – № 4. – С. 58-69.

30. Ефременков, А. М. Эндоскопическое стентирование главного панкреатического протока у ребёнка с хроническим панкреатитом / А. М. Ефременков, Е. Н. Солоднина, Ю. Ю. Соколов [и др.] // Детская хирургия. – 2021. – Т. 25, № S1. – С. 33.

31. Загайнов, В.Е. Хронической осложненный панкреатит / В. Е. Загайнов, Р. М. Евтихов, Е. Ю. Евтихова [и др.] // Нижний Новгород: Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского, 2012. – 211 с.

32. Затевахин, И. И. Абдоминальная хирургия: Национальное руководство: крат. изд / И. И. Затевахин, А. И. Кириенко, А. В. Кубышкин. – М. : ГЭОТАРМедиа, 2016.

33. Захарова, И. Н. Комментарии к отчету ESPGHAN и NASPGHAN по оценке экзокринной функции поджелудочной железы и панкреатита у детей / И. Н. Захарова, Ю. А. Дмитриева // Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum. – 2016. – № 3. – С. 13-17.

34. Захарова, И. Н. Заместительная терапия экзокринной недостаточности поджелудочной железы у детей ферментными препаратами на основе панкреатина / И.Н. Захарова, И.Н. Холодова // Фарматека. – 2017. – № 1(334). – С. 8-13.

35. Захарова, И. Н. Что нужно знать педиатру об экзокринной недостаточности поджелудочной железы, диагностике и возможностях коррекции / Захарова И.Н., Пыков М.И., Зайденварг Г.Е., Касаткина Е.Н., Дмитриева Ю.А. // Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum. – 2013. – № 3. – С. 58-64.

36. Захарова, И.Н. Экзокринная недостаточность поджелудочной железы: что делать и как лечить / И.Н. Захарова, Е.Н. Андрюхина // Трудный пациент. – 2011. – Т. 9. № 8-9. – С. 48-52.
37. Захарова, М. А. Рентгенонегативный вирсунголитиаз у больных хроническим панкреатитом / М. А. Захарова, Д. С. Горин, Л. А. Маринова, А. Г. Кригер // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2019. – № 12. – С. 137-140.
38. Иванов, С. В. Результаты лечения больных хроническим панкреатитом / С. В. Иванов, О. С. Горбачева, Е. П. Розберг [и др.] // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2016. – Т. 11, № 1. – С. 53-55.
39. Иванов, С. В. Хирургическое лечение больных хроническим панкреатитом – панкреатодуоденальная резекция или операция Фрея / С. В. Иванов, О. С. Горбачева, Е. П. Розберг [и др.] // Вестник хирургической гастроэнтерологии. – 2015. – № 1-2. – С. 84-88.
40. Ивашкин, В. Т. Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронического панкреатита / В. Т. Ивашкин, А. Г. Кригер, А. В. Охлобыстин [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2022. – Т. 32, № 2. – С. 99-156.
41. Ивашкин, В. Т. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению экзокринной недостаточности поджелудочной железы / В. Т. Ивашкин, И. В. Маев, А. В. Охлобыстин [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2018. – Т. 28, № 2. – С. 72-100.
42. Ивашкин, В. Т. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению хронического панкреатита / В. Т. Ивашкин, И. В. Маев, А. В. Охлобыстин [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2014. – Т. 24 (4). – С. 70-97.
43. Ивашкин, И. Т. Использование метода определения панкреатической эластазы в кале в диагностике хронического панкреатита / И. Т. Ивашкин, А. В. Охлобыстин, Н. Баярмаа // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2002. – № 2. – С. 8–14.

44. Калинин, А. В. Хронический панкреатит: диагностика, лечение, профилактика / А. В. Калинин // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии – 2017. – № 1. – С. 3–15.
45. Камалова, А. А. Современные международные рекомендации по диагностике и терапии острых панкреатитов у детей / А. А. Камалова, И. М. Уразманова, Р. Ф. Хайретдинова, А. Н. Бадретдинова // Педиатр. – 2019. – Т. 10, № 4. – С. 79-87.
46. Кармазановский, Г. Г. Компьютерно-томографические критерии выбора метода и оценки результатов хирургического лечения хронического панкреатита / Г. Г. Кармазановский, И. А. Козлов, Н. И. Яшина, Л. В. Винокурова // Медицинская визуализация. – 2006. – № 3. – С. 75-87.
47. Карпачев, А. А. Роль и место эндоскопических вмешательств в лечении хронического панкреатита / А. А. Карпачев, А. В. Солошенко, А. Ю. Хлынин [и др.] // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2011. – № 22(117). – С. 83-87.
48. Кильдиярова, Р. Р. Болезни органов пищеварения у детей / Р. Р. Кильдиярова. – М. : Умный доктор, 2015. – 320 с.
49. Кисленко, А. А. Хирургическое лечение хронического панкреатита у детей / А. А. Кисленко, А. Ю. Разумовский, В. В. Холостова [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2023. – № 10(218). – С. 202-215.
50. Кисленко, А. А. Хронический панкреатит у детей / А. А. Кисленко, А. Ю. Разумовский, В. В. Холостова // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. – 2023. – Т. 13, № 5. – С. 81.
51. Клярская, И. Л. Современные эндоскопические методы лечения острого и хронического панкреатита / И. Л. Клярская, Ю. А. Мошко, В. В. Кривой [и др.] // Крымский терапевтический журнал. – 2022. – № 4. – С. 14-20.
52. Ковалев, А. Н. Клинико-лучевая характеристика основных вариантов течения хронического панкреатита : специальность 14.00.47 : диссертация на

соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Ковалев Александр Николаевич. – Санкт-Петербург, 2004. – 147 с.

53. Козлов, И. А. Выбор способа хирургического лечения хронического панкреатита / И. А. Козлов, В. А. Вишневский, А. В. Чжао, М. Д. Байдарова // Практическая медицина. – 2017. – № 6(107). – С. 32-40.

54. Корниенко, Е. А. Клинические особенности хронического панкреатита у детей / Е. А. Корниенко, А. А. Ягупова // РМЖ. – 2010. – Т. 18, № 20. – С. 1249-1253.

55. Корниенко, Е. А. Современные представления об этиологии хронического панкреатита и коррекции функциональной недостаточности поджелудочной железы / Е. А. Корниенко, А. А. Ягупова // Вопросы современной педиатрии. – 2012. – Т. 11, № 4. – С. 134-138.

56. Корниенко, Е. А. Сравнительная оценка клинической симптоматики хронического панкреатита и дисфункции сфинктера Одди по панкреатическому типу у детей / Е. А. Корниенко, А. А. Ягупова, С. А. Фадина, Т. Б. Лобода // Вопросы детской диетологии. – 2012. – Т. 10, № 3. – С. 74-75.

57. Корниенко, Е. А. Этиологическая структура хронического панкреатита у детей / Е. А. Корниенко, А. А. Заичкина // Вопросы детской диетологии. – 2009. – Т. 7, № 2. – С. 15-19.

58. Коровина Н.А., Экзокринная недостаточность поджелудочной железы: проблемы и решения / Коровина Н.А., Захарова И.Н., Малова Н.Е. – М.: Медлайн-экспресс, 2004. – С. 80.

59. Коровина, Н.А., Экзокринная недостаточность поджелудочной железы / Н.А. Коровина, И.Н. Захарова, Н.Е. Малова // Вопросы современной педиатрии. – 2003. – Т. 2, № 5. – С. 23.

60. Коротько, Г. Ф. Секрция поджелудочной железы / Г. Ф. Коротько. – 2-е дополненное издание. – Краснодар, 2005. – С. 312.

61. Кригер, А. Г. Лучевая диагностика и тактика хирургического лечения хронического панкреатита / А. Г. Кригер, Г. Г. Кармазановский, А. В. Смирнов // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2017. – № 5. – С. 4-13.

62. Кубышкин, В. А. Хирургическое лечение хронического панкреатита и его осложнений / В. А. Кубышкин, А. Г. Кригер, И. А. Козлов, А. В. Чжао // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2012. – Т. 17, № 4. – С. 24-34.
63. Кудрявицкий, Е. Е. Эндоскопическое лечение пациента с острым панкреатитом на фоне редкой аномалии развития – кольцевидной поджелудочной железы / Е. Е. Кудрявицкий, С. Ю. Орлов, Н. А. Матвиенко [и др.] // *Доказательная гастроэнтерология*. – 2021. – Т. 10, № 3. – С. 56-62.
64. Кулевич, Б. О. Опыт хирургического лечения заболеваний поджелудочной железы у детей / Б. О. Кулевич, А. Ю. Разумовский, В. В. Холостова [и др.] // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. – 2021. – № 1(185). – С. 142-149.
65. Кулевич, Б. О. Современные аспекты диагностики и лечения хронического панкреатита у детей: опыт работы Центра лечения аномалий развития и заболеваний гепатопанкреатобилиарной системы у детей / Б. О. Кулевич, А. Ю. Разумовский, В. В. Холостова [и др.] // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. – 2021. – № 11(195). – С. 28-34.
66. Куликовский, В. Ф. Современное состояние проблемы выбора способа хирургического лечения больных хроническим панкреатитом / В. Ф. Куликовский, А. А. Карпачев, А. В. Солошенко [и др.] // *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация*. – 2017. – № 5(254). – С. 5-12.
67. Кучерявый, Ю. А. Расщепленная поджелудочная железа / Ю. А. Кучерявый // *Consilium Medicum : гастроэнтерология: [прил.]*. – 2009. – № 02. – С. 17–20.
68. Лембрик, И. С. Эффективность тримебутина малеата в комплексном лечении хронического панкреатита у детей / И. С. Лембрик // *Вестник клуба панкреатологов*. – 2014. – № 4(25). – С. 39-42.
69. Литвинова, М. М. Генетические факторы развития хронического панкреатита / М. М. Литвинова, К. Ф. Хафизов, Г. А. Шипулин [и др.] // *Вопросы практической педиатрии*. – 2018. – № 13 (3). – С. 29–40.

70. Литвинова, М. М. Клинико-генетическая характеристика хронического панкреатита у пациентов моложе 20 лет / М. М. Литвинова, К. Ф. Хафизов, К. А. Никольская [и др.] // Медицинская генетика. – 2020. – Т. 19, № 8(217). – С. 80-82.
71. Маев И. В., Кучерявый Ю. А. Болезни поджелудочной железы. В 2-х томах // - 2018. - С. 976.
72. Машков, А. Е. Тактика хирургического лечения посттравматического панкреатита у детей / А. Е. Машков, А. В. Сигачев, В. И. Щербина [и др.] // Детская хирургия. – 2016. – Т. 20, № 1. – С. 12-17.
73. Мерзликин, Н. В. Панкреатит : монография / Н. В. Мерзликин, Н. А. Бражникова, В. Ф. Цхай [и др.]. – М. : ГЭОТАР Медиа, 2014. – 528 с.
74. Метелина, А. А. Алгоритм диагностики панкреатитов у детей / А. А. Метелина, О. А. Горячева, Л. Н. Цветкова // Практика педиатра. – 2017. – № 2. – С. 42-45.
75. Минина, С. Н. Анализ частых мутаций и варианты течения хронического панкреатита у детей / С. Н. Минина, Е. А. Корниенко, Е. Н. Суспицын, Е. Н. Имянитов // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2021. – № 1-2. – С. 24-25.
76. Минина, С. Н. Генетические особенности и варианты течения наследственного панкреатита у детей / С. Н. Минина, Е. А. Корниенко, Е. Н. Суспицын, Е. Н. Имянитов // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2019. – № 5(165). – С. 78-83.
77. Минина, С. Н. Два клинических случая IgG4-ассоциированного панкреатита у детей /, Е. А. Корниенко, Е. Н. Суспицын, Е. Н. Имянитов // Педиатр. – 2023. – Т. 14, № 4. – С. 113-123.
78. Минина, С. Н. Течение панкреатита у детей при воспалительных заболеваниях кишечника / С. Н. Минина, Е. А. Корниенко, Е. Н. Суспицын, Е. Н. Имянитов // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2020. – № 1-2. – С. 47-48.
79. Минина, С. Н. Этиологическая структура, диагностические критерии и принципы лечения панкреатитов у детей / С. Н. Минина, Е. А. Корниенко, Е. Н.

Суспицын, Е. Н. Имянитов // Вопросы детской диетологии. – 2020. – Т. 18, № 3. – С. 54-64.

80. Минушкин, О. Н. Хронический панкреатит (определение, классификация, патогенез, диагностика, лечение) / О. Н. Минушкин // Медицинский совет. – 2014. – № 7. – С. 20–25.

81. Минушкин, О.Н. Болезни поджелудочной железы. Этиологические аспекты терапии хронических панкреатитов / О.Н. Минушкин, Л.В. Масловский // Consilium medicum. – 2005. – № 6. – С. 444-447.

82. Намазова-Баранова Л.С., Елецкая К.А., Кайтукова Е.В., Макарова С.Г. Оценка физического развития детей среднего и старшего школьного возраста: анализ результатов одномоментного исследования. Педиатрическая фармакология. 2018; 15 (4): 333–342.

83. Нечаев, В. М. Кальцифицирующий панкреатит: патогенез и клиническое значение / В. М. Нечаев, С. А. Баранов, Ю. О. Шульпекова, В. Т. Ивашкин // Вопросы детской диетологии. – 2020. – Т. 18, № 3. – С. 29-36.

84. Ольхова, Е.Б. Панкреатит и его осложнения у детей. Ультразвуковая диагностика / Е.Б. Ольхова, Г.Т. Туманян, Н.К. Шумейко, М.Ю. Фомичев // Медицинская визуализация. – 2013. – №3. – С. 112-120.

85. Орликов, Г. А. Ультрасонографическая оценка тяжести течения хронического панкреатита / Г. А. Орликов, Н. А. Плявина, Ю. Я. Покротникс // Терапевтический архив. – 2007. – Т. 79, № 2. – С. 48–51.

86. Охлобыстин, А. В. Алгоритмы ведения больных острым и хроническим панкреатитом / А. В. Охлобыстин, В. Т. Ивашкин // Consilium medicum. – 2000. – Т. 2, № 7. – С. 279–286.

87. Охлобыстин, А. В. Лечение хронического панкреатита / А. В. Охлобыстин // Справочник поликлинического врача. – 2002. – № 4. – С. 17-21.

88. Охлобыстин, А. В. Современная тактика лечения хронического панкреатита / А. В. Охлобыстин // Consilium Medicum. – 2002. – Т. 4, № 6. – С. 292-295.

89. Парфенов, И. П. Хирургическое лечение больных хроническим панкреатитом / И. П. Парфенов, А. А. Карпачев, С. П. Францев [и др.] // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2011. – Т. 16, № 2. – С. 76-82.
90. Парфенов, И. П. Эндоскопические трансмуральные и транспапиллярные вмешательства в лечении хронического панкреатита / И. П. Парфенов, А. А. Карпачев, А. Л. Ярош [и др.] // *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. – 2011. – № 12. – С. 38-43.
91. Петеркова, В. А. Оценка показателей физического развития в детском возрасте / В. А. Петеркова, Т. Е. Таранушенко, Н. Г. Киселева [и др.] // *Медицинский совет*. – 2016. – № 7. – С. 28-35.
92. Полещук, Л. А. Комплексное ультразвуковое исследование в дифференциальной диагностике поражений поджелудочной железы у детей / Л. А. Полещук, И. М. Османов, М. И. Пыков, С. В. Бельмер // *Вопросы детской диетологии*. – 2013. – Т. 11, № 5. – С. 23-30.
93. Полещук, Л. А. Панкреатиты у детей: современные аспекты этиологии, патогенеза и диагностики / Л. А. Полещук // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. – 2010. – Т. 55, № 4. – С. 58-65.
94. Полуэктова, Е. А. Диагностика и лечение внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы у больных с хроническим панкреатитом / Е. А. Полуэктова // *Consilium Medicum*. – 2009. – Т. 11, № 8. – С. 77-79.
95. Полякевич, А. С. Органосохраняющие операции при хроническом панкреатите с поражением головки поджелудочной железы : специальность 14.01.17 : диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Полякевич Алексей Станиславович, 2014. – 243 с.
96. Полякова, С. И. Ранние проявления хронического панкреатита у детей (клинико-лабораторная и эхографическая диагностика с учетом трофологического статуса) : специальность 14.00.09 : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Полякова Светлана Игоревна. – Москва, 2003. – 139 с.

97. Прядко, А. С. Хирургия хронического панкреатита / А. С. Прядко // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2014. – Т. 173(5). – С. 91-97.
98. Пыков, М. И. Детская ультразвуковая диагностика: Учебник. Том 1. – 2-е издание, переработанное и дополненное / М. И. Пыков, Е. А. Филиппова, Е. В. Дмитриева [и др.] // М.: Общество с ограниченной ответственностью «ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ДОМ ВИДАР-М», 2021. – 336 с.
99. Пыков, М. И. Измерения в детской ультразвуковой диагностике: Справочник / М. И. Пыков, А. И. Гуревич, К. В. Ватолин [и др.] // М.: Общество с ограниченной ответственностью "Видар", 2018. – 96 с.
100. Разумовский, А. Ю. Реконструкция желчных ходов при мальформации холедоха у детей / А. Ю. Разумовский, З. Б. Митупов, Н. В. Куликова [и др.] // Детская хирургия. – 2021. – Т. 25, № 1. – С. 4-10.
101. Разумовский, А.Ю. Оценка эффективности мини-лапаротомии при лечении мальформации общего желчного протока у детей / А.Ю. Разумовский, З.Б. Митупов, Н.В. Куликова [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2021. № 5. С. 63–71.
102. Римарчук, Г. В. Диагностика и лечение хронического панкреатита у детей / Г. В. Римарчук, Т. К. Тюрина, Л. А. Васечкина // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2010. – № 8. – С. 92-97.
103. Римарчук, Г. В. Клинические варианты хронического панкреатита у детей / Г. В. Римарчук, Н. И. Урсова, Ю. В. Батенькова, Л. А. Рыжкова // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 1997. – Т. 76, № 1. – С. 5.
104. Римарчук, Г. В. Особенности диагностики и терапевтической тактики при хронических панкреатитах у детей / Г. В. Римарчук, Т. К. Тюрина, Л. А. Васечкина // Вестник клуба панкреатологов. – 2011. – № 2(11). – С. 25-27.
105. Римарчук, Г. В. Современная диагностика и терапия хронического панкреатита у детей / Г. В. Римарчук. – ГастроNewsлайн. – 2008. – № 2. – С. 34–42.
106. Русова, Т. В. Диспансеризация детей с хроническим панкреатитом / Т. В. Русова, Г. А. Ратманова // Вопросы детской диетологии. – 2014. – Т. 12, № 3. – С. 57-64.

107. Рылова, Н. В. Диагностика заболеваний поджелудочной железы у детей / Н. В. Рылова // Практическая медицина. – 2010. – № 3 (42). – С. 120–124.
108. Рылова, Н. В. Определение уровня панкреатической эластазы как "золотой стандарт" оценки состояния поджелудочной железы в педиатрической практике / Н. В. Рылова, А. В. Жолинский // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2020. – № 9(181). – С. 63-67.
109. Рылова, Н. В. Панкреатическая эластаза в диагностике функциональных и структурных изменений поджелудочной железы у детей / Н. В. Рылова // Практическая медицина. – 2018. – № 2(113). – С. 66-69.
110. Сандриков, В. А. Комплексное ультразвуковое исследование поджелудочной железы: практическое руководство / В. А. Сандриков, Е. П. Фисенко, И. П. Зима. – М. : СТРОМ, 2008. – С. 80.
111. Седова, Г. А. Современные представления о классификации хронического панкреатита / Г. А. Седова, И. Г. Федоров, С. Д. Косюра [и др.] // Доказательная гастроэнтерология. – 2013. – Т. 2, № 1. – С. 62-67.
112. Сиваш, Э. С. Рентгенологическое исследование при хроническом панкреатите / Э. С. Сиваш // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2008. – № 7. – С. 82-86.
113. Ситкин, С. И. Хронический панкреатит и микробиом кишечника у взрослых и детей: не только СИБР, но и дисбиоз толстой кишки имеет клиническое значение / С. И. Ситкин, Т. М. Первунина // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2021. – № 12(196). – С. 125-133.
114. Соколов, Ю. Ю. Диагностика и хирургическое лечение парафатериальных кистозных удвоений двенадцатиперстной кишки у детей. Серия клинических наблюдений / Ю. Ю. Соколов, Г. Т. Туманян, А. М. Ефременков [и др.] // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. – 2023. – Т. 13, № 1. – С. 73-82.
115. Соколов, Ю. Ю. Лапароскопическая продольная панкреатикоюностомия при хроническом панкреатите у детей / Ю. Ю. Соколов, А.

М. Ефременков, Е. Н. Солодина [и др.] // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. – 2023. – Т. 13(S). – С. 161.

116. Соколов, Ю. Ю. Острый панкреатит как осложнение кист холедоха у детей / Ю. Ю. Соколов, А. М. Ефременков, Г. Т. Туманян [и др.] // Детская хирургия. – 2020. – Т. 24 (S1). – С. 75.

117. Солодина, Е. Н. Интервенционные эндоскопические вмешательства на поджелудочной железе у детей: серия клинических случаев / Е.Н. Солодина, А. М. Ефременков, Н. В. Фомичева [и др.] // Доказательная гастроэнтерология. – 2022. – Т. 11, № 3. – С. 44-51.

118. Солодина, Е. Н. Эндоскопические вмешательства при пороках развития и заболеваниях поджелудочной железы у детей / Е. Н. Солодина, Ю. Ю. Соколов, А. М. Ефременков [и др.] // Детская хирургия. – 2022. – Т. 26, № 6. – С. 314-320.

119. Солодина, Е. Н. Эндо-УЗИ панкреатобилиарной зоны у детей: первый опыт / Е. Н. Солодина, И. А. Чекмазов, А. М. Ефременков [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. – 2020. – Т. 25, № 4. – С. 118-125.

120. Сорокман, Т. В. Особенности течения патологии поджелудочной железы у детей / Т. В. Сорокман, А. М. В. Попелюк // Гастроэнтерология. – 2016. – № 4(62). – С. 43-46.

121. Степаненко, В. М. Новые методы лечения хронических панкреатитов у детей / В. М. Степаненко, А. Г. Пак // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2003. – Т. 82, № 3. – С. 119.

122. Степанова, Ю. А. Возможности лучевых методов исследования в диагностике осложнений хронического панкреатита / Ю. А. Степанова, Г. Г. Кармазановский // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2009. – Т. 19, № 2. – С. 43–57.

123. Тихонова, В. С. Дифференциальная диагностика псевдотуморозного панкреатита и протоковой аденокарциномы поджелудочной железы: характеристики КТ с контрастированием и текстурного анализа / В. С. Тихонова, И.

С. Груздев, Е. В. Кондратьев [и др.] // Медицинская визуализация. – 2022. – Т. 26, № 1. – С. 140-154.

124. Третьяк, С. И. Варианты повторных и реконструктивных операций у больных хроническим панкреатитом / С. И. Третьяк, С. М. Ращинский, Н. Т. Ращинская // Анналы хирургической гепатологии. – 2012. – Т. 17, № 2. – С. 65-71.

125. Третьяк, С. И. Долговременные результаты продольной панкреатикоюностомии у пациентов, страдающих хроническим панкреатитом / С. И. Третьяк, С. М. Ращинский, Е. А. Боровик // Медицинский журнал. – 2020. – № 4(74). – С. 131-136.

126. Третьяк, С. И. Проксимальная резекция поджелудочной железы с сохранением двенадцатиперстной кишки при хроническом панкреатите / С. И. Третьяк, С. М. Ращинский // Медицинский журнал. – 2021. – № 3(77). – С. 103-108.

127. Файзуллина, Р. А. К вопросу о классификации панкреатита у детей: вопросы и предложения / Р. А. Файзуллина, С. В. Бельмер // Вопросы детской диетологии. – 2013. – Т. 11, № 5. – С. 31-38.

128. Файзуллина, Р. А. Общие представления о панкреатитах у детей / Р. А. Файзуллина, С. В. Бельмер // Лечащий врач. – 2016. – № 1. – С. 48.

129. Феоктистова, Е. В. Возможности применения ARFI-эластографии для оценки жесткости поджелудочной железы у детей / Е. В. Феоктистова, М. И. Пыков, А. А. Амосова [и др.] // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2014. – № 1. – С. 54-62.

130. Филюшкин, Ю. Н. Экспресс-диагностика заболеваний поджелудочной железы у детей в хирургической практике / Ю. Н. Филюшкин, А. Е. Машков // Детская хирургия. – 2010. – № 2. – С. 23-25.

131. Хавкин, А. И. Относительная недостаточность поджелудочной железы у детей / А. И. Хавкин // Медицинский совет. – 2013. – № 1. – С. 20–23.

132. Хендерсон, Д. М. Патофизиология органов пищеварения / Д. М. Хендерсон. – М. ; СПб. : Бином-Невский Диалект, 1997. – С. 197–224. – Пер. с англ.

133. Цветкова, Л. Н. Сложность диагностики панкреатита у детей / Л. Н. Цветкова, О. А. Горячева, Л. В. Нечаева [и др.] // Вопросы детской диетологии. – 2012. – Т. 10, № 2. – С. 39-44.
134. Цуман, В. Г. Тактика лечения детей с острым панкреатитом, осложненным панкреатическими свищами и псевдокистами / В. Г. Цуман, А. Е. Машков, А. В. Сигачев [и др.] // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. – 2016. – Т. 6, № 2. – С. 6-12.
135. Черемпей, Л. Диагностические критерии острого панкреатита у детей / Л. Черемпей, Л. Грицко, В. Кобицева // Практика педиатра. – 2012. – № 2. – С. 29-30.
136. Шевченко, Б. Ф. Валидность лучевых методов в оценке активности воспаления и фиброзной трансформации поджелудочной железы при хроническом панкреатите / Б. Ф. Шевченко, А. М. Бабий, Н. Г. Гравировская, О. П. Петишко // Новости хирургии. – 2016. – Т. 24, № 3. – С. 240-248.
137. Шифрин, О. С. Особенности лечебной тактики у больных хроническим панкреатитом среднетяжелого течения различной этиологии: специальность 14.01.04 "Внутренние болезни": диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Шифрин Олег Самуилович. – Москва, 2008. – 164 с.
138. Шумейко, Н.К. Роль эхографии в диагностике острого панкреатита у детей / Н.К. Шумейко, Е.Б. Ольхова, Н.Б. Серебровская // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2014. – Т. 5, № 105. – С. 90.
139. Шурыгина, Е.И. Методы оценки фиброза ткани поджелудочной железы / Е.И. Шурыгина, Н.В. Макаренко, Н.С. Карнаухов и др. // Доказательная гастроэнтерология. – 2024. – Т. 13, № 1. – С. 48-57.
140. Щастный, А. Т. Варианты проксимальных резекций у больных хроническим панкреатитом / А. Т. Щастный, В. И. Егоров // Новости хирургии. – 2009. – Т. 17, № 2. – С. 145-153.
141. Abu-El-Haija, M. Classification of acute pancreatitis in the pediatric population: clinical report from the NASPGHAN Pancreas Committee / M. Abu-El-

Haija, S. Kumar, F. Szabo [et al.] // *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* – 2017. – Vol. 64, № 6. – P. 984-990.

142. Abu-El-Haija, M. Early enteral nutrition in children with acute pancreatitis / M. Abu-El-Haija, R. Wilhelm, C. Heinzman [et al.] // *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* – 2016. – Vol. 62, № 3. – 453-456.

143. Abu-El-Haija, M. Pediatric pancreatitis: Updates in the 21st century / M. Abu-El-Haija, J. D. Nathan // *Pancreatology.* – 2018. – Vol. 18, № 4. – P. 354-359.

144. Abu-El-Haija, M. Update to the management of pediatric acute pancreatitis: highlighting areas in need of research / M. Abu-El-Haija, T. K. Lin, J. Palermo // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 2014. – Vol. 58, № 6. – P. 689–693.

145. Adler, D. G. ASGE guideline: the role of ERCP in diseases of the biliary tract and the pancreas / D. G. Adler, T. H. Baron, R. E. Davia [et al.] // *Gastrointest Endosc.* – 2005. – Vol. 62, № 1. – P. 1–8.

146. Agarwal, J. ERCP in the management of pancreatic diseases in children / J. Agarwal, D. Nageshwar Reddy, R. Talukdar [et al.] // *Gastrointest Endosc.* – 2014. – Vol. 79, № 2. – P. 271-278.

147. Ali Almoamin, H.H. Annular pancreas in neonates; Case series and review of literatures / H.H. Ali Almoamin, S.H. Kadhem, A.M. Saleh // *Afr J Paediatr Surg.* – 2022. – Vol. 19, № 2. – P. 97-101.

148. Al-Rashdan, A. Role of endoscopic ultrasound for evaluating gastrointestinal tract disorders in pediatrics: a tertiary care center experience / A. Al-Rashdan, J. LeBlanc, S. Sherman [et al.] // *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* – 2010. – Vol. 51, № 6. – P. 718-722.

149. Ammann, R.W. Progression of alcoholic acute to chronic pancreatitis / R.W. Ammann, B. Muellhaupt // *Gut.* – 1994. – Vol. 35, № 4. – P. 552–556.

150. Amodio, J. Pediatric Burkitt lymphoma presenting as acute pancreatitis: MRI characteristics / J. Amodio, J. E. Brodsky // *Pediatr Radiol.* – 2010. – Vol. 40, № 5. – P. 770-772.

151. Antonini, F. Pancreatic disorders in inflammatory bowel disease / F. Antonini, R. Pezzilli, L. Angelelli, G. Macarri // *World J. Gastrointest. Pathophysiol.* – 2016. – Vol. 7, № 3. – P. 276–282.

152. Arora, A. Laparoscopic Puestow procedure for chronic pancreatitis in children / A. Arora, P. Agarwal, R. Bagdi [et al.] // *J Indian Assoc Pediatr Surg.* – 2020. – Vol. 25, № 1. – P. 55-57.
153. Attila, T. EUS in pediatric patients / T. Attila, D. G. Adler, K. Hilden [et al.] // *Gastrointest Endosc.* – 2009. – Vol. 70, № 5. – P. 892–898.
154. Bachmann, K. Beger and Frey procedures for treatment of chronic pancreatitis: comparison of outcomes at 16-year follow-up / K. Bachmann, L. Tomkoetter, J. Erbes [et al.] // *J Am Coll Surg.* – 2014. – Vol. 219, № 2. – P. 208–216.
155. Baertling, F. Pancreatitis in maple syrup urine disease – a rare and easily overseen complication / F. Baertling, E. Mayatepek, A. Schlune [et al.] // *Klin Padiatr.* – 2013. – Vol. 225, № 2. – P. 88-89.
156. Banks, P.A. Practice guidelines in acute pancreatitis / P.A. Banks, M.L. Freeman // *Am J Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 101, № 10. – P. 2379-2400.
157. Barral, M. Diffusion-weighted MR imaging of the pancreas: current status and recommendations / M. Barral, B. Taouli, B. Guiu [et al.] // *Radiology.* – 2015. – Vol. 274, № 1. – P. 45–63.
158. Barth, B. A. Equipment for pediatric endoscopy / B. A. Barth, S. Banerjee, Y. M. Bhat [et al.] // *Gastrointest Endosc.* – 2012. – Vol. 76, № 1. – P. 8-17.
159. Beer, S. Comprehensive functional analysis of chymotrypsin C (CTRC) variants reveals distinct loss-of-function mechanisms associated with pancreatitis risk / S. Beer, J. Zhou, A. Szabó [et al.] // *Gut.* – 2013. – Vol., № 11. – P. 1616-1624.
160. Beger, H.G. Duodenum-preserving head resection in chronic pancreatitis changes the natural course of the disease: a single-center 26-year experience / H. G. Beger, W. Schlosser, H. M. Friess, M. W. Buchler // *Ann. Surg.* – 1999. – Vol. 230, № 4. – P. 512–519.
161. Bellin, M.D. Total pancreatectomy with islet autotransplantation resolves pain in young children with severe chronic pancreatitis / M.D. Bellin, G.P. Forlenza, K. Majumder [et al.] // *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* – 2017. – Vol. 64, № 3. – P. 440–445.

162. Buchler, M. A proposal for a new clinical classification of chronic pancreatitis / M. Buchler, M. Martignoni, H. Friess, P. Malfertheiner // *BMC Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 9. – P. 93-101.
163. Buchler, M.W. Resection versus drainage in treatment of chronic pancreatitis / M.W. Buchler, A.L. Warshaw // *Gastroenterology.* – 2008. – Vol. 134, № 5. – P. 1605–1607.
164. Bulotta, A.L. Endoscopic treatment of periampullary duodenal duplication cysts in children: Four case reports and review of the literature / A.L. Bulotta, M.V. Stern, D. Moneghini [et al.] // *World J Gastrointest Endosc.* – 2021. – Vol. 13, № 10. – P. 529-542.
165. Cantarelli, E. Alternative transplantation sites for pancreatic islet grafts / E. Cantarelli, L. Piemonti // *Curr Diab Rep.* – 2011. – Vol. 11, № 5. – P. 364–374.
166. Ceyhan, G.O. Pancreatic neuropathy and neuropathic pain – a comprehensive pathomorphological study of 546 cases / G.O. Ceyhan, F. Bergmann, M. Kadihasanoglu [et al.] // *Gastroenterology.* – 2009. – Vol. 136, № 1. – P. 177–186.
167. Chang, C.C. Increased risk of acute pancreatitis in patients with rheumatoid arthritis: a population-based cohort study / C.C. Chang, C.S. Chiou, H.L. Lin [et al.] // *PLoS One.* – 2015. – Vol. 10, № 8. – P. e0135187.
168. Chang, E. Y. Lessons and tips from the experience of pediatric robotic choledochal cyst resection / E. Y. Chang, Y. J. Hong, H. K. Chang [et al.] // *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* – 2012. – Vol. 22, № 6. – P. 609-614.
169. Chen, J. J. Meta-analysis: the clinical features of the duodenal duplication cyst / J.J. Chen, H.C. Lee, C.Y. Yeung [et al.] // *J Pediatr Surg.* – 2010. – Vol. 45, № 8. – P. 1598–1606.
170. Cheng, C.L. Diagnostic and therapeutic endoscopic retrograde cholangiopancreatography in children: a large series report / C.L. Cheng, E.L. Fogel, S. Sherman [et al.] // *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* – 2005. – Vol. 41, № 4. – P. 445-453.
171. Chowdhury, S.D. Clinical profile and outcome of chronic pancreatitis in children / S.D. Chowdhury, A. Chacko, B.S. Ramakrishna [et al.] // *Indian Pediatr.* 2013. – Vol. 50, № 11. – P. 1016-1019.

172. Coffey, M.J. Serum lipase as an early predictor of severity in pediatric acute pancreatitis / M.J. Coffey, S. Nightingale, C.Y. Ooi // *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* – 2013. – Vol. 56, № 6. – P. 602-608.
173. Cofini, M. Valproic acid-induced acute pancreatitis in pediatric age: case series and review of literature / M. Cofini, F. Quadrozzi, P. Favoriti [et al.] // *G Chir.* – 2015. – Vol. 36, № 4. – P. 158-160.
174. Cohen, S. Endoscopic ultrasonography in pediatric patients with gastrointestinal disorders / S. Cohen, M. Kalinin, A. Yaron [et al.] // *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* – 2008. – Vol. 46, № 5. – P. 551-554.
175. Cohn, J.A. The impact of cystic fibrosis and PSTI/SPINK1 gene mutations on susceptibility to chronic pancreatitis / J.A. Cohn, R.M. Mitchell, P. S. Jowell // *Clin Lab Med.* – 2005. – Vol. 25, № 1. – P. 79-100.
176. Cros, J. Investigation at the micrometer scale of pancreatic calcifications in chronic pancreatitis by  $\mu$ FTIR spectroscopy and field emission scanning electron microscopy / J. Cros, D. Bazin, A. Kellum [et al.] // *Comptes Rendus Chimie.* – 2016. – Vol. 19, № 11-12. – P. 1642-1655.
177. Darge, K. Pancreatitis and the role of US, MRCP and ERCP / K. Darge, S. Anupindi // *Pediatr. Radiol.* – 2009. – Vol., 39, № 2. – P. 153-157.
178. De Angelis, P. Role of endoscopic retrograde cholangiopancreatography in diagnosis and management of congenital choledochal cysts: 28 pediatric cases / P. De Angelis, F. Foschia, E. Romeo [et al.] // *J Pediatr Surg.* – 2012. – Vol. 47, № 5. – P. 885–888.
179. DeBanto, J.R. Acute pancreatitis in children / J. R. DeBanto, P. S. Goday, M. R. Pedroso [et al.] // *Am J Gastroenterol.* – 2002. – Vol. 97, № 7. – P. 1726-1731.
180. Deie, K. Laparoscopic side-to-side pancreaticojejunostomy for chronic pancreatitis in children / K. Deie, H. Uchida, H. Kawashima, [et al.] // *J Minim Access Surg.* – 2016. – Vol. 12, № 4. – P. 370-372.
181. Derikx, M. H. Polymorphisms at PRSS1-PRSS2 and CLDN2-MORC4 loci associate with alcoholic and non-alcoholic chronic pancreatitis in a European replication

study / M. H. Derikx, P. Kovacs, M. Scholz [et al.] // *Gut*. – 2015. – Vol. 64, № 9. – P. 1426-1433.

182. Diener, M. K. Duodenum-preserving pancreatic head resection versus pancreatoduodenectomy for surgical treatment of chronic pancreatitis: a systematic review and meta-analysis / M. K. Diener, N. N. Rahbari, L. Fischer [et al.] // *Ann Surg*. – 2008. – Vol. 247, № 6. – P. 950–961.

183. DiMagno, M. J. Chronic pancreatitis / M. J. DiMagno, E. P. DiMagno // *Curr Opin Gastroenterol*. – 2010. – Vol. 26, № 5. – P. 490-498.

184. Dipasquale, V. Duodenal duplication cysts in children: clinical features and current treatment choices / V. Dipasquale, P. Barraco, S. Faraci, [et al.] // *Biomed Hub*. – 2020. – Vol. 5, № 2. – P. 152-164.

185. Donati, F. Secretin-stimulated MR cholangio-pancreatography in the evaluation of asymptomatic patients with non-specific pancreatic hyperenzymemia / F. Donati, P. Boraschi, R. Gigoni [et al.] // *Eur J Radiol*. – 2010. – Vol. 75, № 2. – P. e38–44.

186. Duffy, J. P. Surgical treatment of chronic pancreatitis / J. P. Duffy, H. A. Reber // *Journal of hepato-biliary-pancreatic surgery*. – 2002. – Vol. 9, № 6. – P. 659–668.

187. El Qadiry, R. Systemic lupus erythematosus-related pancreatitis in children: severe and lethal form / R. El Qadiry, A. Bourrahouat, I. Aitsab [et al.] // *Case Rep Pediatr*. – 2018 . – Vol. 2018. – P. 4612754.

188. Enestvedt, B. K. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography in the pediatric population is safe and efficacious / B.K. Enestvedt, C. Tofani, D. Y. Lee [et al.] // *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. – 2013. – Vol. 57, № 5. – P. 649-654.

189. Esposito, C. Laparoscopic Resection of Pancreatic Tumors in Children: Results of a Multicentric Survey / C. Esposito, P. De Lagausie, M. Escolino [et al.] // *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. – 2017. – Vol. 27, № 5. – P. 533-538.

190. Etemad, B. Chronic pancreatitis: classification, and new genetic developments / B. Etemad, D. C. Whitcomb // *Gastroenterology*. – 2014. – Vol. 120, № 3. – P. 682-707.

191. Falconi, M. Long-term results of Frey's procedure for chronic pancreatitis: a longitudinal prospective study on 40 patients / M. Falconi, C. Bassi, L. Casetti [et al.] // *J Gastrointest Surg.* – 2006. – Vol. 10, № 4. – P. 504-510.
192. Farello, G. A. Congenital choledochal cyst: video-guided laparoscopic treatment / G. A. Farello, A. Cerofolini, M. Rebonato [et al.] // *Surg Laparosc Endosc.* – 1995. – Vol. 5, № 5. – P. 354-358.
193. Felderbauer, P. Mutations in the calcium-sensing receptor: a new genetic risk factor for chronic pancreatitis? / P. Felderbauer, W. Klein, K. Bulut [et al.] // *Scand J Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 41, № 3. – P. 343-348.
194. Flores-Calderón, J. Acute pancreatitis in children with acute lymphoblastic leukemia treated with L-asparaginase / J. Flores-Calderón, E. Exiga-González, S. Morán-Villota [et al.] // *J Pediatr Hematol Oncol.* – 2009. – Vol. 31, № 10. – P. 790-793.
195. Forsmark, C. E. AGA Institute technical review on acute pancreatitis / C.E. Forsmark, J. Baillie // *Gastroenterology.* – 2007. – Vol. 132, № 5. – P. 2022-2044.
196. Freeman, A. J. Medical management of chronic pancreatitis in children: a position paper by the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Pancreas Committee / A. J. Freeman, A. Maqbool, M. D. Bellin [et al.] // *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* – 2021. – Vol. 72, № 2. – P. 324-340.
197. Frey, C. F. Comparison of local resection of the head of the pancreas combined with longitudinal pancreaticojejunostomy (Frey procedure) and duodenum-preserving resection of the pancreatic head (Beger procedure) / C. F. Frey, K. L. Mayer // *World J. Surg.* – 2003. – Vol. 27, № 11. – P. 1217–1230.
198. Fujishiro, J. Pancreatic complications in pediatric choledochal cysts / J. Fujishiro, K. Masumoto, Y. Urita [et al.] // *Journal of Pediatric Surgery.* – 2013. – Vol. 48, № 9. – P. 1897–1902.
199. Gardner, T. B. Fluid resuscitation in acute pancreatitis / T. B. Gardner, S. S. Vege, R. K. Pearson [et al.] // *Clin Gastroenterol Hepatol.* – 2008. – Vol. 6, № 10. – P. 1070-1076.

200. Gerke, H. Outcome of endoscopic minor papillotomy in patients with symptomatic pancreas divisum / H. Gerke, M. F. Byrne, H. L. Stiffler [et al.] // JOP. – 2004. – Vol. 5, № 3. – P. 122-131.
201. Giefer, M. J. Early-onset acute recurrent and chronic pancreatitis is associated with PRSS1 or CTSC gene mutations / M. J. Giefer, M. E. Lowe, S. L. Werlin [et al.] // J Pediatr. – 2017. – Vol. 186. – P. 95-100.
202. Giefer, M. J. Technical outcomes and complications of pediatric ERCP / M. J. Giefer, R. A. Kozarek // Surg Endosc. – 2015. – Vol. 29, № 12. – P. 3543-3550.
203. Gold, N. B. Acute pancreatitis in a patient with maple syrup urine disease: a management paradox / N. B. Gold, J. A. Blumenthal, A. E. Wessel [et al.] // J Pediatr. – 2018. – Vol. 198. – P. 313-316.
204. Goldstein, B. International Consensus Conference on Pediatrics: international pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics / B Goldstein, B Giroir, A Randolph. // Pediatr Crit Care Med. – 2005. – № 6. – P. 2-8.
205. Goulden, M. R. The pain of chronic pancreatitis: a persistent clinical challenge / M. R. Goulden // Br J Pain. 2013. – Vol. 7, № 1. – P. 8-22.
206. Grauso-Eby, N. L. Acute pancreatitis in children from valproic acid: case series and review / N. L. Grauso-Eby, O. Goldfarb, L. B. Feldman-Winter, G.N. McAbee // Pediatric Neurology. – 2003. – Vol. 28, № 2. – P. 145-148.
207. Hasan, A. The role of genetics in pancreatitis / A. Hasan, D.I. Moscoso, F. Kastrinos // Gastrointest Endosc Clin N Am. – 2018. – Vol. 28, № 4. – P. 587-603.
208. Holemans, K. Lifetime consequences of abnormal fetal pancreatic development / K. Holemans, L. Aerts, F.A. Van Assche // J Physiol. – 2003. – Vol. 547 (Pt 1). – P. 11-20.
209. Hong, L. Laparoscopic surgery for choledochal cyst in children: a case review of 31 patients / L. Hong, Y. Wu, Z. Yan [et al.] // Eur J Pediatr Surg. – 2008. – Vol. 18, № 2. – P. 67-71.

210. Hsu, R. K. Therapeutic ERCP in the management of pancreatitis in children / R.K. Hsu, P. Draganov, J. W. Leung [et al.] // *Gastrointest Endosc.* – 2000. – Vol. 51 (4 pt 1). – P. 396–400.
211. Inamdar, S. Endotherapy for pancreas divisum / S. Inamdar, G. A. Cote, D. Yadav // *Gastrointest Endosc Clin N Am.* – 2023. – Vol. 33, № 4. – P. 789-805.
212. Jakimiec, P. Pancreatic disorders in children with inflammatory bowel disease / P. Jakimiec, K. Zdanowicz, K. Kwiatek-Sredzinska [et al.] // *Medicina (Kaunas).* – 2021. – Vol. 57, № 5. – P. 473-486.
213. Jeropoulos, R. M. Surgical and endoscopic intervention for chronic pancreatitis in children: The Kings College Hospital Experience / R. M. Jeropoulos, D. Joshi, B. Aldeiri, M. Davenport // *Children (Basel).* – 2024. – Vol. 11, № 1. – P. 74.
214. Jiménez, M. Duodenal duplication cyst in an adult: first simultaneous laparoscopic and endoscopic surgery / M. Jiménez, G. B. Cadière, G. Dapri [et al.] // *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* – 2009. – Vol. 19, № 2. – P. 207-210.
215. Jimenez, R. E. Pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy in the treatment of chronic pancreatitis / R. E. Jimenez, C. Fernandez-Del Castillo, D. W. Rattner, A. L. Warshaw A. L. // *World J Surg.* – 2003. – Vol. 27, № 11. – P. 1211–1216.
216. Jin, Y. Robot-assisted resection of choledochal cyst in children / Y. Jin, S. Zhang, D. Cai [et al.]. // *Front Pediatr.* – 2023. – Vol. 11. – P. 1162236.
217. Joyce, D. Robotic surgery of the pancreas / D. Joyce, G. Morris-Stiff, G.A. Falk [et al.] // *World J Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 20, № 40. – P. 14726-14732.
218. Jun, H. G., Jie, G. X., Liang, Z., [et al.] Laparoscopic excision of congenital choledochal cyst in children and modified hepaticojejunostomy with an unequal length of the jejunal loop / H. G. Jun, G. X. Jie, Z. Liang [et al.] // *Journal of Patan Academy of Health Sciences.* – 2021. – Vol. 8, № 2. – P. 98-104.
219. Jupp, J. The epidemiology and socioeconomic impact of chronic pancreatitis / J. Jupp, D. Fine, D. Johnson // *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* – 2010. – Vol. 24, № 3. – P. 219-231.
220. Kahler, S. G. Pancreatitis in patients with organic acidemias / S. G. Kahler, W. G. Sherwood, D. Woolf [et al.] // *J Pediatr.* – 1994. – Vol. 124, № 2. – P. 239-243.

221. Kandula, L. Etiology and outcome of acute pancreatitis in infants and toddlers / L. Kandula, M. E. Lowe, // *J. Pediatr.* – 2008. – Vol. 152, № 1. – P. 106-110.
222. Kargl, S. Therapeutic step-up strategy for management of hereditary pancreatitis in children / S. Kargl, M. Kienbauer, H.C. Duba [et al.] // *J Pediatr Surg.* – 2015. – Vol. 50, № 4. – P. 511-514.
223. Kaurich, T. Drug-induced acute pancreatitis / T. Kaurich // *Proc (Bayl Univ Med Cent).* – 2008. – Vol. 21 № 1. – P. 77–81.
224. Khristenko, E. Pankreas divisum und pankreatitis / E. Khristenko, C. Tjaden, M. Klauß // *Radiologe.* – 2021. – Vol. 61, № 6. – P. 541-547.
225. Klaiber, U. Duodenum-preserving pancreatic head resection: 10-year follow-up of a randomized controlled trial comparing the Beger procedure with the Berne modification / U. Klaiber, I. Alldinger, P. Probst [et al.]. // *Surgery.* – 2016. – Vol. 160, № 1. – P. 127-135.
226. Klöppel, G. Chronic pancreatitis: evolution of the disease / G. Klöppel, B. Maillet // *Hepatogastroenterology.* – 1991. – Vol. 38, № 5. – P. 408-412.
227. Kohoutova, D. Endoscopic treatment of chronic pancreatitis in pediatric population: Long-term efficacy and safety / D. Kohoutova, A. Tringali, G. Papparella [et al.] // *United European Gastroenterol J.* – 2019. – Vol. 7, № 2. – P. 270-277.
228. Koizumi, M. JPN Guidelines for the management of acute pancreatitis: diagnostic criteria for acute pancreatitis / M. Koizumi, T. Takada, Y. Kawarada, [et al.] // *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* – 2006. – Vol. 13, № 1. – P. 25-32.
229. Kumar, S. Risk factors associated with pediatric acute recurrent and chronic pancreatitis: lessons from INSPPIRE / S. Kumar, C.Y. Ooi, S. Werlin [et al.] // *JAMA Pediatr.* – 2016. – Vol. 170, № 6. – P. 562-569.
230. Laje, P. Modified Puestow procedure for the management of chronic pancreatitis in children / P. Laje, N. S. Adzick // *J Pediatr Surg.* – 2013. – Vol. 48, № 11. – P. 2271-2285.
231. Lautz, T. B. Acute pancreatitis in children: spectrum of disease and predictors of severity / T. B. Lautz, A. C. Chin, J. Radhakrishnan // *J Pediatr Surg.* – 2011. – Vol. 46, № 6. – P. 1144-1149.

232. Lautz, T. B. Utility of the computed tomography severity index (Balthazar score) in children with acute pancreatitis / T. B. Lautz, G. Turkel, J. Radhakrishnan [et al.] // *J Pediatr Surg.* – 2012. – Vol. 47, № 6. – P. 1185-1191.
233. Law, R. Diagnosis and treatment of choledochoceles / R. Law, M. Topazian // *Clin Gastroenterol Hepatol.* – 2014. – Vol. 12, № 2. – P. 196-203.
234. Lee, Y. J. High incidence of PRSS1 and SPINK1 mutations in Korean children with acute recurrent and chronic pancreatitis / Y. J. Lee, K. M. Kim, J. H. Choi [et al.] // *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* – 2011. – Vol. 52, № 4. – P. 478–481.
235. Lerner, A. Pancreatic diseases in children / A. Lerner, D. Branski, E. Lebenthal // *Pediatr Clin North Am.* – 1996. – Vol. 43, № 1. – P. 125-156.
236. Lin, T. K. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography in pediatrics / T. K. Lin, B. A. Barth // *Techn Gastrointest Endosc.* – 2013. – Vol. 15. – P. 41-46.
237. Lin, T.K. Specialized imaging and procedures in pediatric pancreatology: A North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Clinical Report / T.K. Lin, D.M. Troendle, D.B. Wallihan [et al.] // *JPGN.* – 2017. – Vol. 64, № 3. – P. 472-484.
238. Lipinski, M. Fluid resuscitation in acute pancreatitis: normal saline or lactated Ringer's solution? / M. Lipinski, A. Rydzewska-Rosolowska, A. Rydzewski [et al.] // *World J Gastroenterol.* – 2015. – Vol. 21, № 31. – P. 9367-9372.
239. Liu, Q. Y. The Roles of endoscopic ultrasound and endoscopic retrograde cholangiopancreatography in the evaluation and treatment of chronic pancreatitis in children: A Position Paper From the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Pancreas Committee / Q. Y. Liu, R. Gugig, D.M. Troendle [et al.] // *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* – 2020. – Vol. 70, № 5. – P. 681-693.
240. Liu, Q.Y. Risk factors for rapid progression from acute recurrent to chronic pancreatitis in children: report from INSPPIRE / Q. Y. Liu, M. Abu-El-Haija, S. Z. Husain [et al.] // *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* – 2019. – Vol. 69, № 2. – P. 206-211.

241. Lopez, M.J. The changing incidence of acute pancreatitis in children: a single-institution perspective / M.J.Lopez // *J Pediatr.* – 2002. – Vol.140, № 5. – P. 622-624.
242. Lowe, M. E. Pancreatitis in children and adolescents / M. E. Lowe, J. B. Greer // *Curr. Gastroenterol. Rep.* – 2008. – Vol. 10, № 2. – P. 128-135.
243. Lucidi, V. The etiology of acute recurrent pancreatitis in children: a challenge for pediatricians / V. Lucidi, F. Alghisi, L. Dall'Oglio [et al.] // *Pancreas.* – 2011. – Vol. 40, № 4). – P. 517–521.
244. Masamune, A. Hereditary pancreatitis as the premalignant disease: a Japanese case of pancreatic cancer involving the SPINK1 gene mutation N34S / A. Masamune, H. Mizutamari, K. Kume [et al.] // *Pancreas.* – 2004. – Vol. 28, № 10. – P. 305-310.
245. Matsumoto, Y. Recent advances in pancreaticobiliary maljunction / Y. Matsumoto, H. Fujii, J. Itakura [et al.] // *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* – 2002. – Vol. 9, № 1. – P. 45-54.
246. Mayerle, J. Chronic pancreatitis – definition, etiology, investigation and treatment / J. Mayerle, A. Hoffmeister, J. Werner [et al.] // *Dtsch Arztebl Int.* – 2013. – Vol. 110, № 22. – P. 387–393.
247. Mayerle, J. Current management of acute pancreatitis / J. Mayerle, V. Hlouschek, M. M. Lerch // *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* – 2005. – Vol. 2, № 10. – P. 473–483.
248. Minen, F. Acute and recurrent pancreatitis in children: exploring etiological factors / F. Minen, A. De Cunto, S. Martelossi, A. Ventura // *Scand J Gastroenterol.* – 2012. – Vol. 47, № 12. – P. 1501–1504.
249. Miyake, H. Pancreaticobiliary maljunction without biliary dilatation in pediatric patients / H. Miyake, K. Fukumoto, M. Yamoto [et al.] // *Surg Today.* – 2022. – Vol. 52, № 2. – P. 207-214.
250. Modolell, I. Gastrointestinal, liver, and pancreatic involvement in adult patients with cystic fibrosis / I. Modolell, A. Alvarez, L. Guarner [et al.] // *Pancreas.* – 2001. – Vol. 22, № 4. – P. 395-399.

251. Morinville, V. D. INSPPIRE Group. Definitions of pediatric pancreatitis and survey of present clinical practices / V. D. Morinville, S. Z. Husain, H. Bai [et al.] // *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* – 2012. – Vol. 55, № 3. – P. 261-265.
252. Muniraj, T. Increased awareness enhances physician recognition of the role of smoking in chronic pancreatitis / T. Muniraj, D. Yadav, J. N. Abberbock [et al.] // *Pancreatology.* – 2019. – Vol. 19, № 4. – P. 500-506.
253. Nagpal, S.J.S. Autoimmune Pancreatitis / S.J.S. Nagpal, A. Sharma, S. T. Chari // *Am J Gastroenterol.* 2018. – Vol. 113, № 9. – P. 1301.
254. Nathan, J. D. The role of surgical management in chronic pancreatitis in children: a position paper from the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Pancreas Committee / J.D. Nathan, K. Ellery, K. Balakrishnan [et al.] // *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* – 2022. – Vol. 74, № 5. – P. 706-719.
255. Nemoda, Z. Chymotrypsin C (caldecrin) stimulates autoactivation of human cationic trypsinogen / Z. Nemoda, M. Sahin-Tóth // *J Biol Chem.* – 2006. – Vol. 281, № 17. – P. 11879-11886.
256. Nojgaard, C. Progression from acute to chronic pancreatitis: prognostic factors, mortality, and natural course / C. Nojgaard, U. Becker, P. Matzen [et al.] // *Pancreas.* – 2011. – Vol. 40, № 8. – P. 1195-1200.
257. Nydegger, A. Childhood pancreatitis / A. Nydegger, R. T. Couper, M. R. Oliver // *J Gastroenterol Hepatol.* – 2006. – Vol. 21, № 3. – P. 499-509.
258. Oracz, G. Efficiency of pancreatic duct stenting therapy in children with chronic pancreatitis / G. Oracz, J. Pertkiewicz, K. Kierkus [et al.] // *Gastrointest Endosc.* – 2014. – Vol. 80, № 6. – P. 1022-1029.
259. Oracz, G. Extracorporeal shock wave lithotripsy of pancreatic stones in children with chronic pancreatitis / G. Oracz, J. Kierkus, J. Socha [et al.] // *Pancreatology.* – 2013. – Vol.13 № S. – P. 69–70.
260. Otto, A. K. An appraisal of endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) for pancreaticobiliary disease in children: our institutional experience in 231

cases / A. K. Otto, M. D. Neal, A. N. Slivka [et al.] // *Surg Endosc.* – 2011. – Vol. 25, № 8. – P. 2536-2540.

261. Panchoo, A. V. Hereditary pancreatitis: An updated review in pediatrics / A. V. Panchoo, G. H. VanNess, E. Rivera-Rivera, T. J. Laborda // *World J Clin Pediatr.* – 2022. – Vol. 11, № 1). – P. 27-37.

262. Park, A. J. A comparison of presentation and management trends in acute pancreatitis between infants/toddlers and older children / A. J. Park, S. U. Latif, M. U. Ahmad [et al.] // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 2010. – Vol. 51, № 2. – P. 167-170.

263. Párniczky, A. EPC/HPSG evidence-based guidelines for the management of pediatric pancreatitis / A. Párniczky, M. Abu-El-Haija, S. Husain [et al.] // *Pancreatology.* – 2018. – Vol. 18, № 2. – P. 146-160.

264. Párniczky, A. Hungarian Pancreatic Study Group. Gyermekkori pancreatitis. A Magyar Hasnyálmirigy Munkacsoport bizonyítékon alapuló kezelési irányelvei [Pediatric pancreatitis. Evidence based management guidelines of the Hungarian Pancreatic Study Group] / A. Párniczky, L. Czakó, Z. Dubravcsik [et al.] // *Orv Hetil.* – 2015. – Vol. 156, № 8. – P. 308-325.

265. Pezzilli, R. Practical guidelines for acute pancreatitis / R. Pezzilli, A. Zerbi, V. Di Carlo [et al.] // *Pancreatology.* – 2010. – Vol.10, № 5. – P. 523-535.

266. Pfützer, R. H. SPINK1/PSTI polymorphisms act as disease modifiers in familial and idiopathic chronic pancreatitis / R. H. Pfützer, M. M. Barmada, A. P. Brunskill [et al.] // *Gastroenterology.* – 2000. – Vol. 119, № 3. – P. 615-623.

267. Pohl, J. F. Paediatric pancreatitis / J. F. Pohl, A. Uc // *Curr Opin Gastroenterol.* – 2015. – Vol. 31, № 5. – P. 380-386.

268. Poves I., Burdío F., Morató O., [et al.] Comparison of perioperative outcomes between laparoscopic and open approach for pancreatoduodenectomy: the PADULAP randomized controlled trial / I. Poves, F. Burdío, O. Morató [et al.] // *Ann Surg.* – 2018. – Vol. 268, № 5). – P. 731-739.

269. Pu, W. Electrohydraulic lithotripsy through endoscopic retrograde cholangiopancreatography combined with SpyGlass in the treatment of complex

pancreatic duct stones: A case report and literature review / W. Pu, C. Ma, B. Wang [et al.] // *Front Surg.* – 2023. – Vol. 10. – P. 1059595.

270. Raja, R.A. Asparaginase-associated pancreatitis in children / R. A. Raja, K. Schmiegelow, T. L. Frandsen // *Br J Haematol.* – 2012. – Vol. 159, № 1. – P. 18-27

271. Raphael, K. L. Hereditary pancreatitis: current perspectives / K.L. Raphael, F. F. Willingham // *ClinExpGastroenterol.* – 2016. – Vol. 9. – P. 197-207.

272. Ray, S. Frey procedure for chronic pancreatitis in children: A single center experience / S. Ray, S. Sanyal, S. Ghatak [et al.] // *J Pediatr Surg.* – 2015. – Vol. 50, № 11. – P. 1850-1853.

273. Rebours, V. The natural history of hereditary pancreatitis: a national series / V. Rebours, M. C. Boutron-Ruault, M. Schnee [et al.] // *Gut.* – 2009. – Vol. 58, № 1. – P. 97-103.

274. Rollins, M. D. Frey procedure for surgical management of chronic pancreatitis in children / M.D. Rollins, R.L. Meyers // *J Pediatr Surg.* – 2004. – Vol. 39, № 6. – P. 817-820.

275. Rondelli, F. Symptomatic annular pancreas in adult: Report of two different presentations and treatments and review of the literature / F. Rondelli, W. Bugiantella, P. Stella [et al.] // *Int J Surg Case Rep.* – 2016. – Vol. 20, № S. – P. 21-24.

276. Rosendahl, J. Hereditary chronic pancreatitis / J. Rosendahl, H. Bödeker, J. Mössner [et al.] // *Orphanet J Rare Dis.* – 2007. – Vol. 2. – P. 1-10.

277. Sacco Casamassima, M. G. The impact of surgical strategies on outcomes for pediatric chronic pancreatitis / M. G. Sacco Casamassima, S. D. Goldstein, J. Yang [et al.] // *Pediatr Surg Int.* – 2017. – Vol. 33, № 1. – P. 75-83.

278. Sadowski, S. M. Epidural anesthesia improves pancreatic perfusion and decreases the severity of acute pancreatitis / S. M. Sadowski, A. Andres, P. Morel [et al.] // *World J Gastroenterol.* – 2015. – Vol. 21, № 43. – P. 12448-12456.

279. Sahin-Tóth, M. Gain-of-function mutations associated with hereditary pancreatitis enhance autoactivation of human cationic trypsinogen / M. Sahin-Tóth, M. Tóth // *Biochem Biophys Res Commun.* – 2000. – Vol. 278, № 2. – P. 286-289.

280. Sahin-Tóth, M. Human cationic trypsinogen. Role of Asn-21 in zymogen activation and implications in hereditary pancreatitis / M., Sahin-Tóth // *J BiolChem.* – 2000. – Vol. 275, № 30. – P. 22750-22755.
281. Sakorafas, G. H. Long-term results after surgery for chronic pancreatitis / G. H. Sakorafas, M. B. Farnell, D. R. Farley [et al.] // *Int J Pancreatol.* – 2000. – Vol. 27, № 2. – P. 131-142.
282. Sanchez-Ramirez, C. A. Acute and recurrent pancreatitis in children: etiological factors / C. A. Sanchez-Ramirez, A. Larrosa-Haro, S. Flores-Martinez [et al.] // *Acta Paediatr.* – 2007. – Vol. 96, № 4. – P. 534-537.
283. Saurer, L. Differential expression of chemokines in normal pancreas and in chronic pancreatitis / L. Saurer, P. Reber, T. Schaffner [et al.] // *Gastroenterology.* – 2000. – Vol. 118, № 2. – P. 356-367.
284. Scheers, I. Diagnostic and therapeutic roles of endoscopic ultrasound in pediatric pancreaticobiliary disorders / I. Scheers, M. Ergun, T. Aouattah [et al.] // *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* – 2015. – Vol. 61, № 2. – P. 238-247.
285. Schneider, A. The M-ANNHEIN — classification of chronic pancreatitis: Introduction of a unifying classification system based on review of previous classification of the disease / A. Schneider, J.M. Lohr, M.V. Singer // *J Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 42, № 2. – P. 101-119.
286. Schwarzenberg, S. J. Pediatric chronic pancreatitis is associated with genetic risk factors and substantial disease burden / S. J. Schwarzenberg, M. Bellin, S.Z. Husain [et al.] // *J Pediatr.* – 2015. – Vol. 166, № 4. – P. 890–896.
287. Sharma, M. Utility of narrow caliber echobronchoscope in preschool pediatric population: a case series (with video) / M. Sharma, Z. A. Wani, R. Bansal [et al.] // *Endosc Ultrasound.* – 2013. – Vol. 2, № 2. – P. 96-101.
288. Shelton, C., Pancreatitis Overview / C. Shelton, J. LaRusch, D. C. Whitcomb // In: *GeneReviews* [Internet]. Seattle: University of Washington, Seattle; 1993-2021. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK190101>.
289. Shimizu, K. Chronic pancreatitis. 1. Its epidemiology and symptoms / K. Shimizu, K. Shiratori // *Nihon Naika Gakkai Zasshi.* – 2010. – Vol. 99, № 1. – P. 36-40.

290. Snajdauf, J. Pancreas Divisum in children and duodenum-preserving resection of the pancreatic Head / J. Snajdauf, O. Petru, J. Nahlovsky, [et al.] // *Eur J Pediatr Surg.* – 2018. – Vol. 28, № 3. – P. 250-254.
291. Sobczynska-Tomaszewska, A. Analysis of CFTR, SPINK1, PRSS1 and AAT mutations in children with acute or chronic pancreatitis / A. Sobczynska-Tomaszewska, D. Bak, B. Oralewska [et al.] // *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* – 2006. – Vol. 43, № 3. – P. 299-306.
292. Solomon, S. Genetics of pancreatitis: an update for clinicians and genetic counselors / S. Solomon, D. C. Whitcomb // *CurrGastroenterol Rep.* – 2012. – Vol. 14, № 2. – P. 112-117.
293. Sossenheimer, M. J. Clinical characteristics of hereditary pancreatitis in a large family, based on high-risk haplotype / M. J. Sossenheimer, C. E. Aston, R. A. Preston [et al.] // *Am J Gastroenterol.* – 1997. – Vol. 92, № 7. – P. 1113-1116.
294. Spanier, B. Incidence and mortality of acute and chronic pancreatitis in the Netherlands: a nationwide record-linked cohort study for the years 1995–2005 / B. Spanier, M. J. Bruno, M. G. Dijkgraaf // *World J Gastroenterol.* – 2013. – Vol. 19, № 20. – P. 3018-3026.
295. Spanier, B. W. Epidemiology, aetiology and outcome of acute and chronic pancreatitis: An update / B. W. Spanier, M. G. Dijkgraaf, M. J. Bruno // *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* – 2008. – Vol. 22, № 1. – P. 45-63.
296. Stevens, T. Pathogenesis of chronic pancreatitis: an evidence-based review of past theories and recent developments / T. Stevens, D. L. Conwell, G. Zuccaro // *Am J Gastroenterol.* – 2004. – Vol. 99, № 11. – P. 2256-2270.
297. Stice, M. J. Omental pouch technique for combined site islet autotransplantation following total pancreatectomy / M. J. Stice, T. B. Dunn, M. D. Bellin [et al.] // *Cell Transplant.* – 2018. – Vol. 27, № 10. – P. 1561-1568.
298. Strate, T. Long-term follow-up of a randomized trial comparing the Beger and Frey procedures for patients suffering from chronic pancreatitis / T. Strate, Z. Taherpour, C. Bloechle [et al.] // *Ann Surg.* – 2005. – Vol. 241, № 4. – P. 591-598.

299. Stringer, M. D. Pancreatitis and pancreatic trauma / M. D. Stringer // *Semin Pediatr Surg.* – 2005. – Vol. 14, № 4. – P. 239-246.
300. Strobel, O. Surgical therapy of chronic pancreatitis: indications, techniques and results / O. Strobel, M. W. Buchler, J. Werner // *Int J Surg.* – 2009. – Vol. 7, № 4. – P. 305-312.
301. Sultan, M. Genetic prevalence and characteristics in children with recurrent pancreatitis / M. Sultan, S. Werlin, N. Venkatasubramani // *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* – 2012. – Vol. 54, № 5. – P. 645-650.
302. Suzuki, M. Acute pancreatitis in children and adolescents / M. Suzuki, J. K. Sai, T. Shimizu // *World J Gastrointest Pathophysiol.* – 2014. – Vol. 5, № 4. – P. 416-426.
303. Suzuki, M. Scoring system for the severity of acute pancreatitis in children / M. Suzuki, T. Fujii, K. Takahiro [et al.] // *Pancreas.* – 2008. – Vol. 37, № 2. – P. 222-223.
304. Taghavi, K. Duodenal duplication cyst causing recurrent pancreatitis / K. Taghavi, H. Wilms, S. Bann, M. D. Stringer // *J Paediatr Child Health.* – 2017. – Vol. 53, № 8). – P. 814-816.
305. Tan, H.L. Laparoscopic resection of type I choledochal cyst / H. L. Tan, K. R. Shankar, W. D. Ford // *Surg Endosc.* – 2003. – Vol. 17, № 9. – P. 1495.
306. Teich, N. N34S, a pancreatitis associated SPINK1 mutation, is not associated with sporadic pancreatic cancer / N. Teich, H. U. Schulz, H. Witt [et al.] // *Pancreatology.* – 2003. – Vol. 3, № 1. – P. 67-68.
307. Tenner, S. American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis / S. Tenner, J. Baillie, J. DeWitt [et al.] // *Am J Gastroenterol.* – 2013. – Vol. 108, № 9. – P. 1400-1516.
308. Tirkes, T. Secretin-enhanced MR cholangiopancreatography: spectrum of findings / T. Tirkes, K. Sandrasegaran, R. Sanyal [et al.] // *Radiographics.* – 2013. – Vol.33, № 7. – P. 1889-1906.
309. Todani, T. Congenital bile duct cysts: Classification, operative procedures, and review of thirty-seven cases including cancer arising from choledochal cyst / T. Todani, Y. Watanabe, M. Narusue [et al.] // *Am J Surg.* – 1977. – Vol. 134, № 2. – P. 263-269.

310. Trivedi, C. D. Drug-induced pancreatitis: an update / C. D. Trivedi, C. S. Pitchumoni // *J Clin Gastroenterol.* – 2005. – Vol. 39, № 8. – P. 709-716.
311. Troendle, D. M. Pediatric considerations in endoscopic retrograde cholangiopancreatography / D. M. Troendle, B. A. Barth // *Gastrointest Endosc Clin N Am.* – 2016. – Vol. 26, № 1. – P. 119-136.
312. Troendle, D. M. Therapeutic endoscopic retrograde cholangiopancreatography in pediatric patients with acute recurrent and chronic pancreatitis: data from the INSPPIRE (INternational Study group of Pediatric Pancreatitis: In search for a cuRE) Study / D. M. Troendle, D. S. Fishman, B. A. Barth [et al.] // *Pancreas.* – 2017. – Vol. 46, № 6. – P. 764-769.
313. Trout, A. T. Current state of imaging of pediatric pancreatitis: AJR expert panel narrative review / A. T. Trout, R. S. Ayyala, M. A. Murati [et al.] // *AJR Am J Roentgenol.* – 2021. – Vol. 217, № 2. – P. 265-277.
314. Urushihara, N. Classification of pancreaticobiliary maljunction and clinical features in children / N. Urushihara, Y. Hamada, T. Kamisawa [et al.] // *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* – 2017. – Vol. 24, № 8. – P. 449-455.
315. van Hilst, J. Dutch Pancreatic Cancer Group. Laparoscopic versus open pancreatoduodenectomy for pancreatic or periampullary tumours (LEOPARD-2): a multicentre, patient-blinded, randomised controlled phase 2/3 trial / J. van Hilst, T. de Rooij, K. Bosscha [et al.] // *Lancet Gastroenterol Hepatol.* – 2019. – Vol. 4, № 3. – P. 199-207.
316. Varadarajulu, S. Impact of EUS in the evaluation of pancreaticobiliary disorders in children / S. Varadarajulu, C. M. Wilcox, M. A. Eloubeidi // *Gastrointest Endosc.* – 2005. – Vol. 62, № 2. – P. 239-244.
317. Vogelmann, R. Effects of fibrogenic mediators on the development of pancreatic fibrosis in a TGF-beta1 transgenic mouse model / R. Vogelmann, D. Ruf, M. Wagner [et al.] // *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* – 2001. – Vol. 280, № 1. – P. 164-172.

318. Wang, D. Extracorporeal shock wave lithotripsy is safe and effective for pediatric patients with chronic pancreatitis / D. Wang, Y. W. Bi, J. T. Ji [et al.] // *Endoscopy*. – 2017. – Vol. 49, № 5. – P. 447-455.
319. Weiss, F.U. Complete cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene sequencing in patients with idiopathic chronic pancreatitis and controls / F.U. Weiss, P. Simon, N. Bogdanova [et al.] // *Gut*. – 2005. – Vol. 54, № 10. – P. 1456-1460.
320. Weisser, M. Choledochocoele – a rare cause of necrotising pancreatitis in childhood / M. Weisser, J. Bennek, D. Hörmann // *Eur J Pediatr Surg*. – 2000. – Vol. 10, № 4. – P. 258-264.
321. Werlin, S. Genetic and electrophysiological characteristics of recurrent acute pancreatitis / S. Werlin, F. M. Konikoff, Z. Halpern [et al.] // *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. – 2015. – Vol. 60, № 5. – P. 675-679.
322. Werlin, S.L. Pancreatitis in children / S. L. Werlin, S. Kugathasan, B. C. Frautschy // *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. – 2003. – Vol. 37, № 5. – P. 591-595.
323. Whitcomb, D. C. Genetic risk factors for pancreatic disorders / D. C. Whitcomb // *Gastroenterology*. – 2013. – Vol. 144, № 6. – P. 1292-1302.
324. Whitcomb, D. C. Hereditary pancreatitis and pancreatic carcinoma / D. C. Whitcomb, S. Applebaum, S. P. Martin // *Ann N Y Acad Sci*. – 1999. – Vol. 880. – P. 201-209.
325. Witt, H. Gene mutations in children with chronic pancreatitis / H. Witt // *Pancreatology*. – 2001. – Vol. 1, № 5. – P. 432–438.
326. Witt, H. Mutations in the gene encoding the serine protease inhibitor, Kazal type 1 are associated with chronic pancreatitis / H. Witt, W. Luck, H. C. Hennies [et al.] // *Nat Genet*. – 2000. – Vol. 25, № 2. – P. 213-216.
327. Witt, H. Variants in CPA1 are strongly associated with early onset chronic pancreatitis / H. Witt, S. Beer, J. Rosendahl [et al.] // *Nat Genet*. – 2013. – Vol. 45, № 10. – P. 1216-1220.
328. Witzigmann, H. Outcome after duodenum-preserving pancreatic head resection is improved compared with classic Whipple procedure in the treatment of

chronic pancreatitis / H. Witzigmann, D. Max, D. Uhlmann [et al.] // *Surgery*. – 2003. – Vol. 134, № 1. – P. 53-62.

329. Woo, R. Robot-assisted laparoscopic resection of a type I choledochal cyst in a child / R. Woo, D. Le, C. T. Albanese, S. S. Kim // *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. – 2006. – Vol. 16, № 2. – P. 179-183.

330. Xie, X. Total robot-assisted choledochal cyst excision using da Vinci surgical system in pediatrics: Report of 10 cases / X. Xie, Y. Li, K. Li [et al.] // *J Pediatr Surg*. – 2021. – Vol. 56, № 3. – P. 553-558.

331. Yadav, D. Incidence, prevalence, and survival of chronic pancreatitis: a population-based study / D. Yadav, L. Timmons, J. T. Benson [et al.] // *Am J Gastroenterol*. – 2011. – Vol. 106, № 12. – P. 2192–2199.

332. Yakoubi, C. Annular pancreas / C. Yakoubi, S. Atri, H. Maghrebi, M. J. Kacem // *Br J Surg*. – 2022. – Vol. 109, № 10. – P. 1012.

333. Yamashita, Y. Imaging of fibrosis in chronic pancreatitis / Y. Yamashita, R. Ashida, M. Kitano // *Frontiers in Physiology*. – 2022. – Vol. 12. – P. 800516.

334. Yamashita, Y. Utility of Elastography with endoscopic ultrasonography shear-wave measurement for diagnosing chronic pancreatitis / Y. Yamashita, K. Tanioka, Y. Kawaji // *Gut and Liver*. 2020. – Vol. 14, № 5. – P. 659-664.

335. Yeung, F. Short-term and long-term outcomes after Roux-en-Y hepaticojejunostomy versus hepaticoduodenostomy following laparoscopic excision of choledochal cyst in children / F. Yeung, A. C. H. Fung, P. H. Y. Chung, K. K. Y. Wong // *Surg Endosc*. – 2020. – Vol. 34, № 5. – P. 2172-2177.

336. Yokota, T. Pancreatic stellate cell activation and MMP production in experimental pancreatic fibrosis / T. Yokota, W. Denham, K. Murayama [et al.] // *J Surg Res*. – 2002. – Vol. 104, № 2. – P. 106-111.

337. Yoshimoto, K. Classification of pancreaticobiliary maljunction and its clinical features in adults / K. Yoshimoto, T. Kamisawa, M. Kikuyama [et al.] // *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. – 2019. – Vol. 26 № 12. – P. 541-547.

338. Zeng, J. Q. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography in children with symptomatic pancreaticobiliary maljunction: A retrospective multicenter study / J.

Q. Zeng, Z. H. Deng, K. H. Yang [et al.] // World J Gastroenterol. - 2019. – Vol. 25, № 40. – P. 6107-6115.

339. Zhang, J. S. Laparoscopic pancreaticojejunostomy for pancreatic ductal dilatation in children / J. S. Zhang, L. Li, S. L. Liu [et al.] // J Pediatr Surg. – 2012. – Vol. 47 № 12 2349-2352.