 Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВЯ УКРАЇНИ**

**ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

**ім. М.І.ПИРОГОВА**

**ГОРБУНОВ АНАТОЛІЙ АНАТОЛІЙОВИЧ**

УДК 616-089+616.366-002+616.36

**РОЛЬ та місце малоінвазивних хірургічних втручань при хронічному панкреатиті**

**14.01.03– хірургія**

**Автореферат**

**дисертації на здобуття наукового ступеня**

**кандидата медичних наук**

**Вінниця – 2009**

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Одеському державному медичному університеті МОЗ України

**Науковий керівник:** доктор медичних наук, професор **Запорожченко Борис Сергійович**, Одеський державний медичний університет МОЗ України, завідувач кафедри хірургії №2.

Офііційні опоненти:

* доктор медичних наук, професор **Желіба Микола Дмитрович**, Вінницький національний медичний університет МОЗ України, завідувач кафедри загальної хірургії;
* Лауреат державної премії України, доктор медичних наук, професор, **Ничитайло Михайло Юхимович**, Національний інститут хірургії і трансплантології ім. О.О.Шалімова АМН України, заступник директора з наукової роботи.

Захист відбудеться «\_16\_\_\_»\_червня\_\_\_2009 р. о \_12\_\_\_ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 05.600.01 при Вінницькому національному медичному університеті ім. М.І.Пирогова МОЗ України за адресою: 21018, м.Вінниця, вул.Пирогова, 56

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Вінницького національного медичного університету ім.М.І.Пирогова МОЗ України за адресою: 21018 м.Вінниця, вул. Пирогова, 56.

Автореферат розісланий «\_14\_»\_\_травня\_\_\_\_\_\_\_\_2009 р.

**Вчений секретар**

**спеціалізованої вченої ради**

**Д 05.600.01, доктор медичних наук,**

**професор Хіміч С.Д.**

**ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ**

**Актуальність теми**. За останні 30 років відмічено більш ніж двократний зріст частоти виникнення хронічних та гострих панкреатитів. В розвинутих країнах середній вік на момент виставлення діагнозу ХП знизився з 50 до 39 років, на 30% зросла частина населення жіночої статі (Гешелин С.А., Мищенко Н.В., 2000; Запорожченко Б.С.и соавт., 2005; Савельев В.С. и соавт., 1999; Нечитайло М.Е. и соавт., 2000, 2005; Шалимов А.А. и соавт., 1999; Bank S.et al., 2002; Baron T.H.et al., 2002; Beger H.G., 1995; Frakes J.T., 1999; Gjovannini M.et al., 2001; Kriwanek et al., 1996; Lau S.T.et al., 2001; Trede et al., 1997; Шварц С.и соавт., 1999; Хазанов А.И., 1992 Кокуева О.В., 1999; Кокуева О.В.и соавт., 2001; Шевченко Ю.Л., 2002; Шастин Н.Н., 1994; Шульпекова Ю.О. и совт., 2002). Зросла кількість пацієнтів із ускладненими формами ХП (20–80 хворих на 100 000 населення), неуклінний зріст важкості цих ускладнень примушує все частіше застосовувати хірургічне лікування (Park J.J.et al., 2002; Runzi M.et al., 1993; Samavedy R.et al., 1999; Sanchez Cortes E.et al., 2002).

Якщо врахувати, що ХП, за даними О.О. Шалікова та соавт. (1997), являє собою захворювання, яке нерідко зустрічається у осіб молодого віку, то проблема набуває народно - промисловий аспект в зв’язку із значними втратами працездатного населення, їх наступною професійною непридатністю та необхідністю соціального захисту за умови інвалідізації (Бондаренко В,А, и соавт., 1984; Рябов В,И, и соавт., 1980; Ковалев М.М. и соавт., 1983; Leger L. et al., 1981; Seligson et al., 1982; Mc Carty M.C. et al., 1982).

50% хворих із діагнозом хронічного панкреатиту потребують оперативного лікування (Sharma V., Howden C., 1999; Sica G.T.et al., 1999; Slim K., Pilleyl F. et al., 2001; Somogyi L.et al., 2001; Sugiyama M.et al., 1999; Tarnasky P.et al., 1998; Telford J.J.et al., 2002; Uomo G.et al., 1998; Wilson C., 1997). При цьому, як правило, серед показів до оперативного лікування є наявність конкрементів у дистальному відділу жовчовивідних шляхів та дуктальній системі ПЗ, резистентний до консервативної терапії больовий синдром, стеноз ДПК, жовчної протоки, головної протоки ПЗ, здавлення кровоносних судин, а також прогресування основного захворювання на фоні активної комплексної консервативної терапії.

Частим симптомом ХП, також потребуючим оперативного лікування, є розвиток псевдокіст (Банифатов П.В., 2002; Григорьев П.Я., Яковенко А.В., 1997; Калинин А.В.и соавт., 1999; Azar C.et al., 1996; Вank S.et al., 2002; Balthazar E.J.et al., 1994; Banks P.A., 1997; Baron T.H.et al., 2002). Псевдокісти **утворюються перипанкреатично** або в самій паренхімі залози та нерідко зникають без хірургічного втручання. Але у випадку їх прогресивного розвитку та збільшення в обсязі, необхідна операція- висічення або дренування порожнини кісти.

Оперативні методи лікування ХП, які застосовуються сьогодні, в основному виконуються лапаротомічно і являють собою варіанти дренуючих операцій, а також видалення склеротично змінених частин ПЗ та пери панкреатичних тканин. Найбільш часто видаляють тканини голівки ПЗ, оскільки вони найбільш інтенсивно втягуються в розвиток запального процесу (Cohen S.A.et al., 2001; Costamagna G.et al., 2000; Debette-Gratien M.et al., 2001; Delhaye M. et al., 2004; Dervenis C.et al., 1999). Перевага надається різним варіантам резекції ПЗ.

Разом з тим, сьогодні запропоновані ендоскопічні методи діагностики та лікування ХП (Крыжевский В.В., 2002; Минушкин О.Н., 2001; Надинская М.Ю., 1999; Насонова С.В.и соавт., 2001; Gjovannini M.et al., 2001; Guelrud M.et al., 1999; Heyries L.et al., 2002; Jacob L.et al., 2001).

За допомогою мініінвазивних методик виконують діагностичну та лікувальну пункції під контролем УЗД, ЕРХПГ з ендоскопічною папілотомією, лапароскопію, а також дренування кіст, резекціі тканини ПЗ з наступним дренуванням черевної порожнини. Однак, самі технології застосування лапароскопічних методів за різних форм ХП мають ситуативний характер та потребують відпрацьовування показів до застосування окремих їх видів (Wilson C., 1997; Park J.J.et al., 2002; Gjovannini M. et al., 2001; Sanchez Cortes E.et al., 2002).

Таким чином, значний інтерес представляють дослідження порівняльної ефективності мініінвазивних хірургічних втручань при ХП, а також поєднання оперативних методів із застосуванням фармакотерапії, направленої на зниження продукції прозапальних цитокінів та попередження склерозування тканини ПЗ (Запорожченко Б.С., 1998; Павловський М.П. та співавт., 1996 Norman J.A. et al., 1997; Schade U.F., 1990; Иванов Ю.В., Ясенцов В.В., 1998; Коновалов Е.П., 2000; Криворучко И.А., 1999; Csaky G., Okros I., 1995; Hoch R.C. et al., 1996; Ihse J. et al., 1995; Jakobsen H. L. et al., 1995; Meyer P. et al., 1991).

**Зв'язок роботи з планами, програмами.** Дисертацію виконано відповідно до плану науково- дослідницьких робіт Одеського державного медичного університету і є фрагментом планової науково - дослідницької теми «Розробка методів діагностики та лікування запальних та пухлинних захворювань гепатопанкреатодуоденальної зони (№ держреєстрації 0104У010503). Диссертант є співвиконавцем вказаної теми.

**Мета роботи:** поліпшити результати комплексного лікування окремих форм ХП шляхом застосування мініінвазивних хірургічних методів.

При досягненні вказаної мети вирішувалися наступні задачі:

* Визначити ефективність мініінвазивних методів лікування ускладненого хронічного панкреатиту, а саме, оцінити безпосередні та віддалені результати лікування при застосуванні ендо- та лапароскопічних втручань.
* Надати порівняльну оцінку ефективності «відкритих» та мініінвазивних методів хірургічного лікування ускладненого ХП за безпосередніми результатами оперативних втручань та у віддаленому післяопераційному періоді.
* Вивчити ефективність консервативного лікування у хворих ускладненим ХП, в тому числі із застосуванням препаратів, знижуючих продукцію прозапальних цитокінів.
* Визначити ефективність та надати порівняльну оцінку комплексному лікуванню із застосуванням мініінвазивних та відкритих« хірургічних методів в поєднанні з «антицитокіновою» терапією за показниками функційного стану хворих, стану протеолітичної системи хворих, імунологічної реактивності та тіол- дисульфідної антиоксидантної системи крові.
* Визначити прогностичні критерії формування сприятливих результатів хірургічного і комплексного лікування хворих ускладненим ХП.

*Об’єкт дослідження* – хворі на ускладнений хронічний панкреатит.

*Предмет дослідження* – показники ефективності лікування пацієнтів з ускладненим хронічним панкреатитом.

*Методи дослідження* – загально-клінічні, клініко-лабораторні, біохімічні, імунологічні, статистичні.

**Новизна дослідження.** В роботі вперше представлені систематизовані комплексні порівняльні обстеження особливостей мініінвазивного лікування хворих з ускладненими формами ХП. Встановлено особливості динаміки больового синдрому у хворих в залежності від типу ускладнень ХП, обструкційних порушень, зумовлених літіазом та порушенням прохідності вивідних проток (ГПП та ЗЖП), а також їх стриктурами або кістозними змінами тканини ПЗ. Вперше доведена значна ефективність усунення больового синдрому у безпосередньому та віддаленому післяопераційному періоді у хворих після ЕПСТ та літоекстракції із загальної та панкреатичної проток, а також при трансгастральних лапароскопічних методах дренування кіст (патент України на винахід №22915 від 25 квітня 2007р.). У порівняльному плані досліджені особливості динаміки загально клінічних показників стану хворих - тривалості знаходження на ліжку та функціональної реабілітації, динаміки післяопераційних ускладнень за умови застосування «відкритих та мініінвазивних втручань, а також у поєднанні з «антицитокіновою» терапією. Вперше показано, що в умовах малоінвазивного ендо- та лапароскопічного лікування у хворих з ХП відмічено сприятливу динаміку протеолітичної та антипротеолітичної активності плазми крові, тіолдисульфідної антиоксидантної системи, а також гуморальних та клітинних показників імунологічної реактивності. Досліджено віддалені результати мініінвазивного лікування, відображена залежність результату лікування від характеру мініінвазивного втручання. Запропоновано новий метод виконання панкреатоєюноанастомозу при ПДР, мінімізуючий ризик розвитку його неспроможності (Патент України на винахід № 27530 від 12 листопада 2007р.).

**Практичне значення отриманих результатів.** Розроблені положення роботи являють собою клінічне обґрунтування показів до застосування лапароскопічних методів лікування пацієнтів з ускладненим ХП, вибір диференційованої тактики лікування пацієнтів та вибору диференційованого хірургічного методу. Запропонований метод лапароскопічної трансгастральної цистогастроскопії, за умови його широкого втілення, дозволить поліпшити безпосередні та віддалені результати лікування хворих на ХП та за рахунок зниження часу знаходження хворого в стаціонарі, зменшення медикаментозного навантаження на хворих знизити фінансові затрати на лікування та інвалідізацію хворих.

Отримані результати також можуть бути використані з метою оцінки важкості стану пацієнтів, страждаючих на ХП та визначення прогнозу захворювання.

**Особистий внесок дисертанта.** Дисертант сформулював мету та задачі дослідження, виконав комплексне лікування хворих на ХП в якості хірурга, або першого асистента, в тому числі всі хірургічні втручання, проаналізував отримані дані, та сформулював висновки та практичні рекомендації.

**Апробація результатів дисертації.** Результати досліджень заслухані на доповіді назасіданні Одеського обласного наукового товариства хірургів (2006), мiждисциплiнарнiй науково-практичнiй конференції з мiжнародною участю (Ужгород 2007), засіданні Одеського обласного наукового товариства терапевтів (2007), сумісних засіданнях кафедр хірургії ОДМУ (Одесса, 2006, 2007), засіданні Одеської обласної асоціації хірургів України (2008).

**Публікації.** За матеріалами диссертації опубликовано 4 роботи в журналах рекомендованих ВАК. Отримано 2 патенти на винаходи.

**Структура та об’єм дисертації.** Зміст роботи викладено на 211 сторінках машинописного тексту. Дисертація складається з вступу та чотирьох глав: огляд літератури- 1 глава; матеріал та методи- 1 глава; власні дослідження- 1 глава; заключення, висновків, списку літератури. Текст ілюстровано 24 малюнками та 28 таблицями. Библіографія складається з 173 джерел друкованих кирилицею та 126 інших джерел.

**ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ**

**Матеріал і методи дослідження**. В роботі проведено комплексне клінічне, інструментальне і лабораторне обстеження 211 хворих на ускладнений хронічний панкреатит (ХП), яких було оперовано і клніці хірургії №2 Одеського державного медичного університету (ОДМУ), а також на базі хірургічного відділення гепатопанкреатології Одеського обласного медичного центра з 1997 по 2007 р.р. Комісією з питань біоетики ОДМУ встановлено, що дана робота не суперечить основним біоетичним норам (протокол № 100 від 06.02.09р.). Проведений ретроспективний аналіз результатів лікування 84 хворих за період з 1997 по 2000 р.р. (контрольні групи) і комплексне обстеження 127 хворих, яких було оперовано в клініці за період з 2001 по 2007 р.р. (основні групи). Серед обстежених хворих жінок було 77 (36,5%), чоловіків – 134 (63,5%). Середній вік становив 47,0 років.

У більшості пацієнтів (84,8%) на момент обстеження спостерігались поперекові болі в верхній третині живота. Нудота та блювота мали місце у 75,9% хворих, підвищення температури тіла- у 68,8% пацієнтів. Напруження мязів передньої брюшної стінки спостеріаглось у 61,6% хворих, диспепсія- у 58,0%. Прояви жовтяниці спостерігались у 18,7% а кровотеча із шлунково- кишкового тракту у 7,1%. Гіперферментемія, як характерна ознака ХП мала місце у 79,5% випадків.

У обстежених нами пацієнтів було виявлено високу частоту супутньої патології. Так, у 33,0% хворих був діагностований хронічний калькульохний холецистит. Виразкова хвороба дванадцятипалої кишки та шлунку реєструвалась у 17,0% і 12,5% пацієнтів відповідно. Крім того, 17,0% пацієнтів страждало на хронічний коліт і ще 8,0% - пептичний рефлюкс- езофагіт.

Комплексне обстеження хворих базувалось на загальноклінічних, лабораторних та інструментальних методах. Вивчали загальний аналіз крові, сечі, проводили біохмімічня дослідження. Вимірювали вміст глюкози в крові, вміст загального білірубіну і його фракцій, рівень активності амінотрансфераз- АлАТ та АсАТ, вміст сечовини, кратиніну. Визначали показники коагулограми крові, проводили ультразвукове дослідження, фіброгастродуоденоскопію, ендоскопічну ретроградну холангіопанкреатографію, для визначення секреторної активності ПД застосовували секретин-панкреозимінову пробу та інші методи. Одночасно у хворих визначали стан імунологічної реактивності за клітинними та гуморальними показниками крові, стан перекисного окиснення ліпідів та стан антиоксидантного захисту за показниками тіол-дисульфідної та аскорбатної окиснювально- відновлювальних системи крові [Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г., 1977; Шувалова Е.П., Антонова Т.В., 1997]. Активність протеїнах крові - трипсину (КФ- 3.4.21.4.), хімотрипсину (КФ- 3.4.21.1.), эластази (КФ- 3.4.21.11.) визначали за швидкістю розщеплення казеїна [Левицкий А.П., 1973]. Показники цих досліджень використовували для оцінки загального стану хворого, встановлення діагнозу та ступеня тяжкості перебігу захворювання.

З метою пригнічення ендогенної прозапальної системи цитокинів застосовувлаи пентоксифілін (“Sigma”,США) виходячи із розрахунку 0,1 г, інузійно, в/в щодобово на протязі від 5 до 7 діб. Також з цією метою застосовували каптоприл ("KRKA", Словенія) в дозі 6,25 мг –2-3 рази на добу за умови контролю артеріального тиску.

Для обєктивного судження про достовірність результатів дослідження застосовували варіаційно-статистичний метод аналізу отриманих результатів за допомогою персонального компютера Р-III та прикладної програми для роботи з електронними таблицями Microsoft Exel. Статистичну обробку матеріалу здійснювали методом ANOVA з наступним використанням критерію Newman – Keuls, критерій Фішера для чотирипольної таблиці, а також використовуючи меотоди порівняння з використанням критерію t-Стьюдента, кореляцыйного та дисперсыйного аналізу за допомогою пакета “Statistica”. При проведенні статистичної обробки обчислювали середню арифметичну величину (М), достовірність різниць результатів(Р). Результати вважалися вірогідними в тому випадку, коли коефіцієнт достовірності був менший або дорівнював 0,05.

**Результати та їх обговорення.** *Втручання з приводу видалення каменів та сфінктеротомії ГПП і ГПЗ.* У перші 2- 5 г післяопераційного періоду в 88,6% пацієнтів, яким було здійснено папілосфінктеротомію реєструвалося блокування больового синдрому, протягом трьох діб відсутність болю відзначалася у 97,1% хворих. У пацієнтів, яким здійснювали операції з приводу видалення каменів із ГПП і ГПЗ як шляхом папілосфінктеротомії, так і без неї ефективне усунення больового синдрому реєструвалося у 88,9% у ранньому періоді, з них у 70,4% - у перші години післяопераційного періоду. При цьому відсутність ефекту оперативного лікування у відношенні виразності болю відзначене у 11,1% хворих. Кровотечі у пацієнтів з папілосфінктеротомією відзначалися у 3,2% випадків, при яких мова йшла про недостатнє кліпування судин (Табл. 1). У пацієнтів з видаленням каменів кровотечі в зв'язку з розривом псевдоаневризм мали місце в 5,4% хворих (Табл. 1).

Протягом першого півріччя з моменту виконання оперативного втручання у 91,4% пацієнтів з папілосфінктеротомією біль був відсутнім, у той час як погіршення стану мало місце у 3 хворих. У пацієнтів у групі з видаленням каменів протягом першого півріччя з моменту операції больовий синдром був відсутнім у 74,1% хворих, у той час як в інших пацієнтів відзначалося погіршення стану та в 11,1% випадків (3 хворих) треба було проведення повторного оперативного втручання.

Таблиця 1.

Післяопераційні ускладненя у пацієнтів із загостреннями ХП за різних умов оперативного лікування

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Лапаротомічні операції  (n= 55) | | Лапароскопічні операції (n= 62) | |
| Характер ускладнення | З видаленням каміння | Без видалення каміння | З видаленням каміння | Без видалення каміння |
| Кровотеча | 3 (5,4%) | - | 1(1,6%) | 1(1,6%) |
| Формування нориць (зовнішніх або внутрішніх) | 2 (3,6%) | - | - | - |
| Абсцедування | 1 (1,8%) | - | - | - |
| Пневмонія | 1 | - | - | - |
| УСЬОГО | 7 (12,7%) | - | 1 (1,6%) | 1(1,6%) |

У групі пацієнтів, яким здійснювали лапаротомічне хірургічне лікування ускладнення в ранньому післяопераційному періоді реєструвалися у 12,7% пацієнтів, у той час як у пацієнтів з мініінвазивним лапароскопічним лікуванням – у 3,2% (Табл. 1).

*Хірургічне лікування пацієнтів з кістами ПЗ.*Дренування кіст ПЗ здійснювали трансмурально (35 пацієнтів, 53,8%) транспапілярно (17 пацієнтів, 26,2%), а також змішаним шляхом (13 хворих, 20,0%). При кістах, ізольованих від панкреатичних проток (34 спостереження), застосовували активну місцеву терапію, що дозволило домогтися повного закриття кістозної порожнини в 87,7% випадків (30 хворих). При кїстах, що мали сполучення з панкреатичними протоками (31 хворий), і при ретенційному механізмі кістоутворення (9 спостережень) проводили перкутанне накладання цистогастростоми у 7 пацієнтів і у 2- цистодуоденостоми. Зовнішнє дренування псевдокіст, зв'язаних з панкреатичними протоками (22 хворих), дозволило проводити лікувальні заходи, спрямовані на протокову систему ПЗ. При цьому в 13 випадках була відновлена прохідність ГПП і усунута внутрипротокова гіпертензія. При непереборній оклюзії ГПП пригнічували зовнішньосекреторну функцію ПЗ, шляхом штучного пломбування ГПП чи його склерозування (9 спостережень). Ефективність малоінвазивного лікування псевдокіст, що сполучалися із панкреатичними протоками склала 87,1% (27 пацієнтів).

Повне усунення больового синдрому було відзначено у 77,1% пацієнтів із трансмуральним дренуванням, 58,3% - транспапіллярним і 70,0% зі змішаною формою дренування. При цьому важливо підкреслити, що відсутність ефекту лікувальної маніпуляції відзначено відповідно в 10,0%, 16,7% і 10,0% пацієнтів, що підлягали різним формам дренування порожнини кіст.

*Ускладнення в ранньому післяопераційному періоді*. Загальне число хворих з ускладненнями після мініінвазивних втручань склало 13 пацієнтів (20,0%), у той час як у пацієнтів з лапаротомією цей показник у відносному значенні був практично

Таблица 2.

Післяопераційні ускладнення у пацієнтів з ХП за різних умов оперативного лікування кіст ПЗ

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Характер ускладнення | Лапаротомічні операції  (n= 29) | Лапароскопічні операції (n= 65) |
| Кровотеча | 3 (10,3%) | 3 (4,6%) |
| Формування нориць (зовнішніх або внутрішніх) | 2 (6,9%) | 1 (1,5%) |
| Абсцедування | 4 (13,8%) | 2 (3,0%) |
| Рецидив ПК | 3 (10,3%) | 7 (10,8%) |
| УСЬОГО | 12 (41,4%) | 13 (20,0%) |

вдвічі більшим (41,4%) (Табл. 2.).

У пацієнтів із застосуванням лапароскопічних втручань відзначалося скорочення періоду перебування на ліжку - на 35,9% у порівнянні з показником у групі пацієнтів, у яких застосовували абдомінальну лапаротомію (P<0,05). Крім того, скорочувався час появи перистальтики кишечнику і самостійної дефекації - відповідно на 53,3% і 26,0% (P<0,05), а також зменшення тривалості післяопераційного больового синдрому (на 45,0%) (P<0,05) (Табл. 3.). Під впливом застосування «антицитокиновой терапії» реєструвалися сприятливі тенденції з боку досліджуваних показників як у групі з лапаротомією, так і з лапароскопічним лікуванням загострень ХП.

*Стан антиоксидантних механізмів і імунологічної реактивності у хворих із загостреннями ХП за різних умов лікування*. У даному розділі

Таблица 3.

Показники клінічної эфективності різних способів лікування хворих із загостренням ХП (M+ m)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Досліджувані показники | Лапаро-томія  (n=25) | Лапаро-скопія  (n=44) | Лапаротомія  + ПТФ  (n=15) | Лапароскопія  + ПТФ  (n=15) |
| Число ліжко- днів | 28,7+ 1,8 | 18,4+ 1,2\* | 2,67+ 2,30 | 17,3+ 1,9\* |
| Поява перистальтики (кількість діб) | 3,17+ 0,14 | 1,48+ 0,09\* | 2,02+ 0,18\* | 1,20+ 0,10\*# |
| Самостійна дефекація (кількість діб) | 4,12+ 0,18 | 3,05+ 0,14\* | 2,93+ 0,30\* | 2,70+ 0,20\* |
| Больовий синдром | 5,34+ 0,29 | 2,94+ 0,11\* | 4,76+ 0,51 | 2,63+ 0,21\* |

Примітка: у порівнянні з групою, у якій застосовувалося традиційне лікування \*- P<0,001; #- P<0,05 у порівнянні з показником у групі з одним тільки лапароскопічним лікуванням (критерій Стьюдента).

роботи спостерігали 42 хворих, яким здійснили лапароскопічне дренування псевдокіст ПЖ.

Загальний вміст SH- груп у крові хворих на ХП, яким здійснювали лапароскопічну санацію і застосовували ПТФ, не відрізнялося від такого в групі контролю і групі, у якій застосовували традиційне лікування (P>0,05). У той же час, даний показник був вище такого в групі з однією лапароскопічною санацією- на 20,3% (P<0,05). Загальний рівень SS- груп був менше показників у групі з традиційним і лапароскопічним лікуванням - на 39,8% і на 22,9% (P<0,05), але при цьому залишався більше такого в групі контролю - на 22,2% (P<0,05). Коефіцієнт SH/SS також був вище відповідних показників у групах хворих на ХП - на 67,3% і на 55,4% (P<0,05), при цьому залишаючись на 20,0% більш низьким, ніж у групі контролю (P<0,05).

У групі пацієнтів, яким здійснювали лапароскопічне лікування ускладнень ХП реєструвалося збільшення вмісту IgА, що перевищувало таке до початку лікування в 1,71 рази (P<0,01). Подібне зростання вмісту IgМ і IgG відбувалося відповідно на 12,7% (P<0,05) і на 44,9% (P<0,001). При цьому вміст IgА і IgМ продовжували залишатися менше таких у групі контролю- відповідно на 9,9% і на 8,5% (P<0,05), у той час як вміст IgG перевищувало відповідний показник у групі контролю на 8,5% (P<0,05). Причому, зростання рівня IgМ було вірогідно великим у порівнянні з групою пацієнтів, яким виконували традиційне хірургічне втручанняання (на 12,3%, P<0,05). В умовах лапароскопічного лікування також зберігався більш високий, ніж у контролі вміст CD4 лімфоцитів- на 23,0% у порівнянні з контролем (P<0,05). У порівнянні з доопераційним рівнем більш високими залишалися показники ФІ і ФЧ- відповідно на 58,5% і на 35,9% (P<0,001). Причому, ФЧ залишалося більш низьким, чим у контролі (на 16,1%, P<0,001).

У групі пацієнтів, яким лапароскопічні втручання проводили в поєднанні з ПТФ вміст IgА, IgМ, і IgG перевищували відповідні показники до проведення операції в 1,68; 1,45 і в 1,2 рази (P<0,01). При цьому вміст IgA і IgG залишався меншим порівняно із відповідними показниками у групі контролю - на 10,7% і на 8,8% (P<0,05). Крім того, вміст IgМ був вищим, ніж у групі з традиційним лікуванням, а також вищим, ніж у групі з традиційним лікуванням та застосуванням ПТФ – на 14,2% (P<0,05). Також у даній групі пацієнтів реєструвалося зменшення числа CD4 - лімфоцитів у порівнянні з таким до початку лікування (на 17,6%, P<0,01) і в порівнянні з групою пацієнтів, яким здійснювали тільки традиційне лікування (на 19,2%, P<0,05). Подібні розходження виявлялися між групами і для числа CD16 - лімфоцитів- рівень яких перевищував такий до початку лікування на 54,1% (P<0,01) і був вищим, ніж у групі пацієнтів з одним тільки традиційним лікуванням (на 33,7%, P<0,01). Крім того, показники ФІ і ФЧ перевищували такі до початку лікування відповідно в 1,53 рази й у 1,73 рази (P<0,001). При цьому показник ФЧ був вищим, ніж у групі з одним традиційним лікуванням – у 1,62 рази (P<0,001).

*Порівняльна оцінка віддалених результатів лікування пацієнтів із загостреннями ХП. Оперативні втручання з приводу видалення каменів і сфінктеротомії ГПП і ГПЗ.*  У групі хворих з однією тільки папілосфінктеротомією лікувальний ефект зберігався протягом двох років з моменту виконання операції. Протягом наступного року число пацієнтів з відсутністю больового синдрому знижувалося і до 3,5 років з моменту операції з 30 пацієнтів відсутність болю відзначалася у 25 (83,3%). У пацієнтів з лапароскопічним видаленням конкрементів через 2,5- 3,0 роки число пацієнтів з відсутністю болю зменшувалася на 21,1% (з 19 до 15), а ще через півроку на 47,4% у порівнянні з даним показником, визначеним у ранньому післяопераційному періоді. Для порівняння важливо відзначити, що аналогічні показники в підгрупі пацієнтів з однією папілосфінктеротомією склали відповідно 3,1%, 6,3% і 15,6%.

Через 1,5 року з моменту лапаротомічного оперативного втручання відзначалося зниження числа хворих із відсутністю больових проявів до 53,6% (з 28 до 15 пацієнтів), у той час як на третю добу післяопераційного періоду цей показник склав 64,3%. У терміни 1,5- 2,0 років з моменту операції в групі з декомпресією вивідних проток панкреато- біліарної системи число пацієнтів з відсутністю больового синдрому склало 85,2% (23 пацієнта), у той час як на третю добу цей показник склав 92,6%. Досліджувані показники перетерплювали зниження протягом подальшого спостереження пацієнтів і в терміни більш трьох років з моменту операції в групі з видаленням каменів відсутність болю реєструвалася у 27,3% (обстежено 22 пацієнта) і у 76,0% хворих з декомпресією жовчовивідних проток (обстежено 25 пацієнтів).

Таким чином, у період 3,0- 3,5 років з моменту операції у групі з лапароскопічними втручаннями відносне число пацієнтів без больового синдрому в три рази перевищувало аналогічний показник у групі хворих з лапаротомічним оперативним втручанням (P<0,05). Через 2,0 роки з моменту операції в групі пацієнтів, яким здійснювали операцію папілосфінктеротомії за допомогою мініінвазивних лапароскопічних технологій число пацієнтів з відсутністю больового синдрому було більше ніж в групі хворих, яким проводили лапаротомічне втручання на 12,9% (P<0,05). При цьому розходження між групами зберігалися в період до трьох років з моменту здійснення операції.

*Оперативне лікування кіст ПЗ.* У підгрупі пацієнтів, яким виконувалися мініінвазивні хірургічні втручання, число пацієнтів без больового синдрому залишалося стабільним протягом 2,0 років з моменту операції і складало 75,4% від загального числа оперованих хворих (65 пацієнтів). У терміни 3,0 - 4,0 років з моменту операції даний показник знижувався до 64,4- 65,5%.

У пацієнтів з лапаротомічними хірургічними втручаннями (29 хворих) відсутність болючого синдрому реєструвалося в 82,7% протягом до півтора років з моменту операції, а протягом періоду 3,0-4,0 роки в число хворих без болючих проявів склало 57,7- 63,0%.

Після закінчення періоду не менш року повторні операції були здійснені в 9 пацієнтів (13,8%) у підгрупі з лапароскопічними методами лікування, що було зв'язано з необхідністю видалення абсцесу ПЖ у 2 пацієнтів і рецидивом ПК у 7. У той же час, у пацієнтів з лапаротомічними методами лікування повторні операції з приводу видалення абсцесів і рецидивів ПК (усього у 24,1% хворих у групі) були виконані відповідно у 4 і 3 пацієнтів. Таким чином, по показнику необхідності повторних оперативних втручань лікування мініінвазивними лапароскопічними методами було в 1,75 рази більш ефективним в порівнянні з традиційними лапаротомічними методами лікування.

*Порівняльна оцінка лапаротомічних і лапароскопічних втручань.* Огляд, проведений через два роки з моменту лапаротомічного оперативного втручання (27 хворих) показав наявність відмінного результату у 2 пацієнтів (7,4%), у той час як повторне оперативне втручання треба було 5 хворим (18,5%) (Рис. 1). Гарний результат лікування відзначався у 2 пацієнтів (7,4%), у той час як найбільшу групу складали пацієнти з задовільним результатом лікування ХП (18 хворих, 66,7%).



Рис. 1. Віддалені результати лікування хворих із загостренням ХП.

По осі абсцис: I- відмінні, II- гарні, III- задовільні і IV- незадовільні результати лікування. По осі ординат- число пацієнтів.

#- P<0,05 (ANOVA+ Newman-Keuls тест).

Під впливом лікування із застосуванням лапароскопічної хірургічної техніки (58 хворих) відмінні результати були представлені у 6 хворих (10,3%) (P>0,025), у той час як незадовільний результат (повторна операція) був у двох хворих (3,4%). Число гарних результатів зросло до 41% (23 хворих) (P<0,025) (Рис. 1).

Дослідження маси тіла пацієнтів, проведене через півтора року з моменту здійснення операції показало, що в групі з лапароскопічним лікуванням як у підгрупі з видаленням каменів, так і в підгрупі з розсіченням сфінктерів маса тіла пацієнтів вірогідно зростала в порівнянні з аналогічним показником до проведення операції - відповідно на 15,0 і на 20,2% (P<0,05). У той же час, у пацієнтів, яким видалення каменів проводили лапаротомічно маса тіла зростала на 8,3% (P>0,05), у той час як операції, пов'язані з відновленням прохідності вивідних проток супроводжувалися зростанням маси тіла пацієнтів на 11,2% (P<0,05).

*Секреторна активність ПЗ*. Дослідження секреторної активності за допомогою панкреозимин-секреторного тесту у хворих через 5- 6 місяців з моменту лапаротомічного втручання (15 пацієнтів) показало, що обсяг секрету був на 35,7% меншим, ніж у практично здорових (P<0,05). При цьому також більш низкою, ніж у контролі, була концентрація бікарбонатів і активність амілази - відповідно на 36,2 і 44,5% (P<0,05). В умовах застосування комплексного лікування із застосуванням лапароскопічної хірургічної техніки обсяг секрету залишався на 13,4% меншим (22 хворих), ніж у групі контролю (P>0,05). Вміст бікарбонатів також залишався меншим на 9,6% (P>0,05), активність амілази була меншою на 21,3% (P>0,05).

*Імунологічна реактивність*. У пацієнтів з високим ризиком розвитку ускладнень у віддаленому періоді лікування ХП, у яких були виконані лапаротомічні хірургічні операції, відзначалося збільшення вмісту загальної популяції Т- лімфоцитів до 1,58+ 0,12 М/л, що було на 26,8% більше, ніж у групі контролю (P<0,05). Вміст В- лімфоцитів склав 0,13+ 0,04 М/л і був на 18,7% менше такого в групі контролю (P>0,05). Вміст хелперних Т- лімфоцитів перевищував рівень у групі контролю на 37,9% і складав 0,91+ 0,08 М/л (P<0,05), у той час як рівень супрессорних Т- лімфоцитів складав 0,23+ 0,05 М/л і був нижче аналогічного показника в групі контролю на 22,6% (P>0,05). У пацієнтів з лапароскопічним лікуванням загальне число Т- лімфоцитів перевищувало аналогічний показник у групі контролю на 24,0% (P<0,05). При цьому вміст В- лімфоцитів був менше такого в контролі на 16,8% (P>0,05). Рівень Т- хелперних лімфоцитів перевищував такий у групі контролю на 35,2% (P<0,05), а вміст Т- супрессоров було менше такого в контролі на 18,4% (P>0,05). Вміст Т- лімфоцитів у пацієнтів із поєднаним застосуванням лапароскопічного лікування та використання ПТФ пперевищував такий в групі контролю на 17,8% (P<0,05). При цьому рівень В- лімфоцитів був менше відповідного показника в групі контролю на 14,4% (P>0,05). У цей період вміст Т- хелперних кліток перевищувало таке в контролі на 11,2%, а супрессорних- було менше на 4,6% (P>0,05).

**ВИСНОВКИ**

У дисертації розроблені і науково обґрунтовані нові рішення актуальної наукової проблеми лікування хворих на хронічний панкреатит, шляхом застосування мініінвазивних (ендо- і лапароскопічних) хірургічних втручань, що дозволило поліпшити безпосередні і віддалені результати лікування.

1. Ускладнений ХП є хірургічною проблемою, яку у 85,0% хворих можливо розв'язати шляхом застосування мініінвазивних хірургічних методів, у т.ч. эндоскопічної папілосфінктеротомії (ЕПСТ), ЕПСТ із літоекстракцією із загальної жовчної протоки (ЗЖП), стентуванням ЗЖП і головної панкреатичної протоки (ГПП) – у 48,8%; ендоскопічною цистогастростомією – у 7,1%; лапароскопічною панкреатоцистогастростомією – у 27,6%, і зовнішнім УЗД - контрольованим дренуванням кіст ПЗ – у 16,5% хворих (p < 0,05).

2. Кращі безпосередні результати (пригніченням болючого синдрому) відзначалися в підгрупі пацієнтів, яким виконували ендоскопічну папілосфінктеротомію (ЕПСТ) і літоекстракцію з ГПП (85,7%), у той час як у підгрупі хворих з ЕПСТ і литоэкстракцией з ЗЖП і ГПП пригнічення больового синдрому було відзначено у 72,7%. Лапароскопічне трансгастральне дренування кіст блокувало в найближчому післяопераційному періоді больовий синдром у 77,1% хворих і в 58,3% при ендоскопічному трансгастральному дренуванні. При дренуванні кіст, ізольованих від протокової системи ефект повного пригнічення больового синдрому було відмічено у 78,8% усіх пацієнтів, у той час як у пацієнтів з кістами, що мали сполучення з протоковою системою - у 62,5% (p≤0,05).

3. Частота виконання дренувальних оперативних утручань при ускладненому ХП складає 91,3%. При цьому, у залежності від характеру фіброзно - дегенеративних порушень паренхіми ПЗ ефективно ендо- і лапароскопічне виконання дренувальних втручань, а при дилатації головної панкреатичної протоки показана «відкрита» повздовжня панкреатоєюностомія. Операцією вибору при відсутності сполучення порожнини ПК із ГПП вважаємо внутрішнє дренування псевдокісти підшлункової залози шляхом лапароскопичної цистогастростомії. При псевдотуморозному «головчатому» ХП показана панкреатодуоденальна резекція.

4. У групі пацієнтів, яким здійснювали «відкриті» хірургічні втручання, розвиток ускладнення у вигляді кровотеч, формування нориць, гнійно-септичних ускладнень у ранньому післяопераційному періоді реєструвався у 12,7% пацієнтів, у той час як у пацієнтів з мініінвазивними втручаннями тільки у 3,2%.

5. У пацієнтів із застосуванням мініінвазивної хірургічної техніки відзначалося скорочення періоду перебування на ліжку на 35,9% у порівнянні з показником у групі пацієнтів, з лапаротомними втручаннями (P<0,05). Крім того, скорочувався час появи перистальтики кишечнику і самостійної дефекації - відповідно на 53,3% і 26,0% (P<0,05), а також зменшення тривалості больового синдрому (на 45,0%) (P<0,05). Під впливом застосування «антицитокінової терапії» реєструвалися сприятливі тенденції з боку досліджуваних показників як у групі із лапаротомією, так і з мініінвазивним лікуванням ХП.

6. В умовах застосування мініінвазивних втручань і «антицитокінової терапії» (ПТФ, ронколейкін), відзначалося зниження загальної протеолітичної і в меншому ступені антипротеолітичної активності плазми крові, що може лежати в основі сприятливих ефектів комплексного лікування хворих на ХП. Також під впливом комплексного лікування знижувався вміст дисульфідних груп крові і збільшувалася кількість тіолів в основному за рахунок небілкових компонентів плазми крові. Крім того, відзначалося відновлення активності хелперних лімфоцитів при тенденції до зниження вмісту супресорних Т-лімфоцитів, збільшення фагоцитарної активності, а також рівня імуноглобулінів. Зазначені зміни відзначалися на тлі зниження вмісту прозапальних цитокінів, підвищеного в зв'язку з розвитком загострення ХП.

7. За загальноклінічними показниками стану хворих на ХП, оперованих із застосуванням мініінвазивних хірургічних методів у поєднанні із «антицитокіновою» терапією у віддаленому післяопераційному періоді відмінні результати спостерігалися у 10,3%, гарні – у 43,0%, задовільні – у 46,7%. Після «відкритих» оперативних втручань (у 84 хворих) ці показники відповідали 14,8%, 18,5% і 66,7%, що вірогідно (р < 0,05) підтверджує перевага мініінвазивних втручань перед методами «відкритої» хірургії.

**СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Запорожченко Б.С. Аналіз результатів мініінвазивного хурургічного лікування хворих з ускладненним хронічним панкреатитом/ Запорожченко Б.С., Горбунов А.А., Шишлов В.І., Качанов В.Н., Вілюра О.В.// Науковий вісник Ужгородського університету, серія “Медицина”. -2007. - №31. - С.109-111.
2. Горбунов А.А. Изменение иммунной реактивности организма пациентов при осложненном хроническом панкреатите в условиях комплексного лечения/ Горбунов А.А., Запорожченко Б.С// Клінична хірургія. - 2007. - №7. - С.29-31. (Дисертантом сфомовано групи пацієнтів та виконано дослідження, статистичну обробку, аналіз результатів)
3. Запорожченко Б.С. Миниинвазивный метод лечения кист поджелудочной железы / Запорожченко Б.С., Горбунов А.А., Шишлов В.І., Бородаев И.Е // Клінична хірургія. - 2008. - №4-5. - С.47. (Дисертантом виконано обстеження частини хворих, анаіз та статистична обробка матеріалу)
4. Патент на винахід №22915 Україна, МПК (2007) А61В17/34. Спосіб мініінвазивного лікування кіст підшлункової залози/ Запорожченко Б.С., Шишлов В.І., Горбунов А.А.; заявник та власник Одеський медичний університет. - №22915; заявлено 22.01.07; опубліковано 25.04.07. бюл. №5. (дисертантом виконано формулювання ідеї, підбір та клініко-лабораторне обстеження хворих, оформлення відповідної документації).
5. Патент на винахід №27530 Україна, МПК (2007) А61В17/11. Спосіб накладання кишково-підшлункового анастомозу при резекції підшлункової залози/ Запорожченко Б.С., Шишлов В.І., Горбунов А.А., Качанв В.Н; заявник та власник Одеський медичний університет. - №27530; заявлено 03.05.07; опубліковано 12.11.07., бюл. №18. (дисертантом виконано клініко-лабораторне обстеження хворих, оформлення відповідної документації).

**АНОТАЦІЯ**

Горбунов А.А. Роль та місце малоінвазивних хірургічних втручань при хронічному панкреатиті.- Рукопис.

Дисретація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.03 – хірургія. – Вінницький національний медичний університет ім. М.І.Пирогова МОЗ України, Вінниця, 2009.

Дисертація присвячена актуальній проблемі сучасної хірургії – діагностиці і особливостям хірургічного лікування хворих з ускладненнями хронічного панкреатиту (ХП). В дослідженні проведено комплексне клінічне, інструментальне та лабораторне обстеження 211 хворих, з яких у 127 було виконнано мініінвазивні лапароскопічні втручання. Пацієнтам проведено загальноклінічне, імунологічне та інструментальне обстеження, що дозволило дати порівняльну оцінку ефективності застосування малоінвазивних технологій у лікуванні ускладнень ХП.

Застосування мініінвазивних лапароскопічних втручань з приводу видалення каменів із ЗПП та ГПЖ дозволило знизити кількість післяопераційних ускладнень до 3,2%, в той час як при лапаратомічних втручаннях ускладнення спостерігались у 12,7% пацієнтів. Кількість ускладнень після лапаротомічного лікування з приводу кист ПЖ була вдвічі більшою. За умови застосування лапаросокпічного лікування, а також пригнічення системи проазапльних цитокинів застосуванням пентоксифіліну та каптоприлу збільшувалось число хороших результаів лікування у віддаленому періоді спостереження, оптимізувалось відновлення імунологічної реактивності, функціонального стану ПЖ.

Ключові слова: хронічний панкреатит, малоінвазивні хірургічні втручання, імунологічна реактивність, прозапальні цитокіни, антиоксидантна система.

**АННОТАЦИЯ**

Горбунов А.А. Роль и место малоинвазивных хирургических вмешательств при хроническом панкреатите.- Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.03 – хирургия. – Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И.Пирогова МЗ Украины, Винница, 2009.

Диссертация посвящена актуальной проблеме совремнной хирургии – диагностике и особенностям хирургического лечения больных с осложнениями хронического панкреатита.

В исследовании проведено комплексное клиническое, инструментальное и лабораторное обследование 211 больных осложненными формами хронического панкреатита, из которых у 127 выполнены миниинвазивные вмешательства. Проведенное общеклиническое, биохимическое, иммунологическое и инструментальное обследование в послеоперационном периоде позволило дать сравнительную оценку эффективности применения миниинвазивных технологий в лечении осложнений хронического панкреатита.

В группе пациентов, которым осуществляли лапаротомическое хирургическое лечение по поводу удаления камней из ГПП и ГПЖ осложнения – кровотечение, образование свищей, абсцедирование и пневмония в раннем послеоперационном периоде регистрировались у 12,7% пациентов, в то время как у пациентов с миниинвазивным лапароскопічним лечением – у 3,2% (кровотечение у двух пациентов). Общее число больных с осложнениями после миниинвазивных вмешательств по поводу кист ПЖ составило 13 пациентов (20,0%), в то время как у пациентов с лапаротомией этот показатель в относительном выражении был практически вдвое большим (41,4%).

У пациентов с применением лапароскопических вмешательств отмечалось сокращение периода пребывания на койке- на 35,9% в сравнении с показателем в группе пациентов, у которых применяли абдоминальную лапаротомию (P<0,05). Кроме того, сокращалось время появления перистальтики кишечника и самостоятельного стула- соответственно на 53,3% и 26,0% (P<0,05), а также уменьшение длительности болевого послеоперационного синдрома (на 45,0%) (P<0,05).

В период 3,0- 3,5 года с момента операции- в группе с лапароскопічними вмешательствами относительное число пациентов без болевого синдрома в три раза превышало аналогичный показатель в группе больных с лапаротомическим оперативным вмешательством (P<0,05). Необходимость повторных оперативных вмешательств лечение мініінвазивними лапароскопічними методами кист ПЖ была в 1,75 раза более эффективна в сравнении с традиционными лапаротомічними методами лечения.

Под влиянием лечения с применением лапароскопической хирургической техники (58 больных) отличные результаты были представлены у 6 больных (10,3%), в то время как неудовлетворительный результат (повторная операция) был у двух больных (3,4%). Число хороших исходов возросло до 41% (23 больных), что было достоверно выше, чем у пациентов с лапаротомічними оперативными вмешательствами (P<0,05).

Применение лапароскопического лечения в сочетании с активным подавление продукции провоспалительных цитокинов путем введений пентоксифиллина и каптоприла у пациентов с осложнениями ХП оптимизирует динамику восстановления иммунологической реактивности пациентов, - клеточного и гуморального компартментов, обеспечивает сохранность внешнесекреторной активности ПЖ, а также сохраняет высокий окислительно- восстановительный потенциал тиол-дисульфидной и аскорбатной систем крови.

Ключевые слова: хронический панкреатит, миниинвазивные хирургические вмешательства, иммунологическая реактивность, провоспалительные цитокины, антиоксидантная система.

**SUMMARY**

Gorbunov А.А. The place and role of miniinvasive surgery in problem of chronic pancreatitis.- Manuscript.

Thesis for competition of the scientific degree of the candidate of medical sciences. Speciality 14.03.04-surgery. Vinnitsa N.I.Pirogov National Medical University, Ministry of Health Care of Ukraine, Vinnitsa, 2009.

The dissertation is dedicated to actual problem of modern surgery – diagnostics and surgical treatment of complications of chronic pancreatitis (CP). 211 patients have been examined using complex clinical, instrumental and laboratory facilities and 127 of them have been operated on using miniinvasive laparoscopic technology. General clinician, immunological and instrumental examination that was done during postoperative period permitted to evaluate the effectiveness of miniinvasive methods of surgical treatment of CP complications.

Usage of miniinvasive laparoscopic interventions for the excision of stones from common and bile ducts was followed by the reduced number of postoperative complications which have been registered in 3,25% of patients while after laparotomic surgery complications have been observed in 12,7% cases. The number of complications after laparotomic treatment, which was performed to patients suffered from cysts of pancreas was also two times greater. Laparoscopic treatment along with inhibition of proinflammatory cytokine system via pentoxyphillin and captopril treatment lead to the increasing of number of good results in postponed period of observation, and was followed by the optimisation of restoring of immunological system, as well as functional state of pancreas.

Key words: chronic pancreatitis, miniinvasive surgery, immunological reactivity, proinflammatory cytokines, antioxidative system.

 Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>