



УДК 616.37-002.2-07-085.245

DOI: 10.22141/2308-2097.52.3.2018.141847

Христинч Т.М.¹, Гонцарюк Д.О.²

¹ ВДНЗ «Чернівецький національний університет імені Юрія Федьковича», м. Чернівці, Україна

² ВДНЗ «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна

Хронічний панкреатит: про загальні положення щодо лікування

For cite: Gastroenterologia. 2018;52(3):174-178. doi: 10.22141/2308-2097.52.3.2018.141847

Резюме. В огляді літератури обговорюються питання лікування абдомінального больового синдрому, синдрому зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози, супутніх хронічному панкреатиту дисфункції сфінктера Одді, жовчного міхура, жовчовивідних шляхів, дисбіозу, дискінезії кишечника згідно з положеннями останніх європейських рекомендацій та міжнародних консенсусів.

Ключові слова: хронічний панкреатит; підшлункова залоза; зовнішньосекреторна недостатність підшлункової залози; лікування; ферментна терапія; спазмолітична терапія; хірургічні методи лікування; огляд

Лікування хронічного панкреатиту (ХП) є непростим завданням, підходи до його терапії залишаються далекими від досконалих. Основною метою є купірування хронічного абдомінального болю, корекція мальабсорбції як результату зовнішньосекреторної недостатності, корекція внутрішньосекреторної недостатності (що характеризується як панкреатогенний цукровий діабет) та попередження розвитку злякисного процесу.

Сучасне *протокольне лікування* хронічного панкреатиту (згідно з протоколами МОЗ України) має за мету:

— усунення агресивних провокуючих факторів (тютюну, алкоголю);

— дотримання дієти з урахуванням супутніх захворювань;

— зменшення або ліквідацію больового синдрому (призначення анальгетиків, за необхідності — нейролептиків);

— призначення спазмолітиків, прокінетиків, пре- і пробіотиків (за наявності дисбіозу);

— корекцію ферментної недостатності (адекватна замісна терапія) та порушень ендокринної функції підшлункової залози (ПЗ);

— лікування супутніх захворювань;

— проведення медичної та соціальної реабілітації пацієнтів.

Одним із базових підходів до зменшення болю є корекція способу життя. Цілий ряд досліджень дозволяють рекомендувати відмову від алкоголю та тютюнопаління (рівень доказовості, згідно з італійським консенсусом, становить 2b та 2В щодо відмови від алкоголю, а також А та С щодо відмови від тютюнопаління) [1]. Вважається, що тютюнопаління є підґрунтям для агресивності алкоголю на тлі розвитку хронічного панкреатиту.

В основу медикаментозного купірування абдомінального болю покладено *рекомендації ВООЗ за трьохступеневим підходом*. На *першому* етапі призначають неопіодні анальгетики (парацетамол), нестероїдні протизапальні препарати, включаючи інгібітори циклооксигенази-2. На *другому* етапі підключають трамадол, налоксен, на *третьому* додаються опіодні та вирішується можливість хірургічного втручання. У Кохранівському огляді за 2013 рік було показано, що опіодні мають реальну можливість купірувати біль, їх використання зменшує потребу в інших анальгетиках та вони викликають ризик інших життєво важливих ускладнень [2].

Лікування ХП з *набряковою (інтерстиціальною)* формою проводиться в хірургічному відділенні. Однак у зв'язку з тим, що набряк підшлункової залози

діагностувати складно, такі пацієнти часто лікуються у терапевтичному або гастроентерологічному відділенні. Тому всім хворим із підозрою на розвиток набряково-інтерстиціальних змін необхідно проводити базисну терапію.

Додаткова терапія, що використовується на всіх етапах, включає трициклічні антидепресанти, антиконвульсанти, стероїди, психотерапію тощо [3, 4].

Перспективним вважається *використання антиоксидантів*. Вони інгібують окислення, незалежну взаємодію з гідропероксидами (знешкоджують їх), блокують каталізатори вільнорадикального окислення (шляхом утворення комплексів з ними), активізують антирадикальні ферменти захисту (каталази, супероксиддисмутази, глутатіонпероксидази, активність церулоплазміну).

Зі зменшенням болю зменшується активність показників маркерів фіброзу: тромбоцитарний фактор росту, трансформуючий фактор росту бета-1, що викликає інтерес серед клініцистів, оскільки засвідчує тісний зв'язок між інтенсивністю хронічного системного запалення та інтенсивністю больового синдрому [5].

Суттєва роль належить вітамінам А, Е, С, Р, РР, В₆ та фолатам. Препарат вітаміну Р (рутин) кверцетин має виражену антиоксидантну дію, депонує дегідроаскорбінову кислоту, покращує мікроциркуляцію.

Селен є незамінним мікроелементом, компонентом життєво необхідного ферменту глутатіонпероксидази (компоненту системи антиоксидантного захисту). Але є деякі особливості. Наприклад, використання антиоксидантів прямої дії (вітаміни К, Е, А) на тлі виснаження захисних сил може погіршити перебіг захворювання. Так, наприклад, вітамін А (ретинол) може спровокувати неконтрольоване утворення вільних радикалів.

Подвійне сліпе рандомізоване дослідження, проведене у 64 пацієнтів, показало ефективність прегабіліну. Призначається по 300 мг 2 рази на добу, довготривало (купірує біль впродовж 3 тижнів). Побічні ефекти не відмічалися. Антиноцицептивна дія реалізувалася (як передбачається авторами) через субкортикальні механізми, блокування кальцієвих каналів [6]. Вважається, що препарат діє переважно на центральну сенсibiliзацію соматосенсорних утворень головного мозку.

Рефрактерний абдомінальний больовий синдром потребує ендоскопічних та *хірургічних підходів* для декompресії, блокади черевного стовбура. Два рандомізованих дослідження показали кращий ефект при накладанні панкреатоєюноанастомозу порівняно з ендоскопічним лікуванням [7].

Отже, дослідження при лікуванні больового синдрому показали, що рекомендуються наступні підходи: анальгетики, антиоксиданти при спадковому ХП. Трициклічні антидепресанти, селективні інгібітори оберненого захвату серотоніну та норадреналіну призначають у випадку гіперчутливості вісцеральних та центральних нервів (додатково за наявності гіперчутливості центральних нервів стимулюють мозок магнітним полем).

У випадку відсутності ефекту рекомендується ендоскопічне або хірургічне лікування аж до панкреатектомії та автотрансплантації острівців Лангерганса (у випадку інтенсивного запалення та болю) з метою затримки формування цукрового діабету.

Лікування *панкреатогенного* цукрового діабету (останнім часом його пропонується визначати як цукровий діабет, що викликається хронічним панкреатитом) не відрізняється від лікування ЦД 1-го та 2-го типу, однак є деякі особливості. Призначення метформіну є терапією першої лінії, вона на 50–70 % зменшує ризик розвитку раку ПЗ, тоді як призначення інсуліну підвищує такий ризик (завдяки надлишковій експресії інсулінових рецепторів) [8].

Показанням для призначення панкреатичних ферментів є синдром мальабсорбції та мальасиміляції, дефіцит нутрієнтів. Синдром мальдигестії розвивається приблизно в 50 % хворих із ХП через 10–12 років від початку хвороби. Мальдигестія на тлі мальнутриції асоційована з небезпечними для життя ускладненнями з боку серцево-судинної системи, що пов'язані з аномально низьким рівнем ліпопротеїну С високої щільності, аполіпопротеїну А-1 та ліпопротеїну А [9]. Тому *адекватна терапія мальдигестії* є важливою для зменшення захворюваності та смертності, пов'язаної як із ХП, так і з ІХС.

Лікування цього синдрому показано у випадках симптоматичної стеатореї або стеатореї, що перевищує 15 г/добу [10]. Терапія вибору при цьому базується на пероральному прийомі панкреатичних ферментів. Превалювання надається кишечнорозчинним ферментам у вигляді міні-мікросфер з високим вмістом ліпази. На кожен прийом їжі рекомендується 25 000–40 000 ОД на початку лікування (рівень доказовості — 1b). При невеликому об'ємі їжі, перекусах дозування ферментів становить 10 000–20 000 ОД. Ферменти приймаються під час їжі або одразу після її вживання [11].

При лікуванні панкреатиту з вираженим больовим синдромом необхідно надавати перевагу застосуванню чистого панкреатину, до складу якого входять протеази, ліпаза та амілаза у високих дозах. У низці випадків попадання ферментів (насамперед трипсину) у дванадцятипалу кишку пригнічує секрецію підшлункової залози через систему холецистокінін-релізінг-фактора і забезпечує функціональний спокій органа. Високий вміст ліпази зменшує синдром панкреатичної мальдигестії, внаслідок чого покращується перетравлювання їжі, зменшується біль і покращується якість життя. На сьогодні рекомендують 25 000–50 000 ОД ліпази на кожен прийом їжі, хоча може знадобитись й вища доза або комбінація з інгібіторами протонної помпи (ІПП). Додавання ІПП доцільно тільки тоді, коли стеаторея не контролюється ферментними препаратами (рівень доказовості 2a) [12].

Відповідно до перших Уніфікованих європейських клінічних рекомендацій з діагностики та лікування ХП (2017 р.), ферментні препарати повинні розподілятися між основними та проміжними прийома-

ми їжі (рівень доказовості 1А, сильне узгодження). Оптимальна доза при зовнішньосекреторній недостатності на основний прийом повинна становити 40 000–50 000 Ph.U., а на проміжний — половинна доза (рівень доказовості 1А) [13].

Відзначено добру переносимість препаратів цієї групи, покращення абсорбції жиру та азоту, клінічної картини, поліпшення нутритивного статусу при лікуванні пацієнтів із зовнішньосекреторною недостатністю. Проте їх застосування, знижуючи кількість фекального жиру, не впливає на масу тіла, якість життя.

Золотим стандартом у замісній терапії є креон, який має мікросфери діаметром 0,7–1,6 мм, причому у 80 % діаметр не перевищує 1,25 мм, що й робить його міні-мікросферичним. Те, що міні-мікросфери креону мають менший діаметр, ніж гранули, мікротаблетки інших ферментних препаратів, забезпечує ранню та одночасну евакуацію зі шлунка порівняно з іншими препаратами. Евакууючись разом із хімусом, всі міні-мікросфери перемішуються і стикаються з усією поверхнею нутрієнтів. Гранули, мікротаблетки інших ферментних препаратів евакууються пізніше і поступово, площа зіткнення з нутрієнтами є меншою, ніж у креону. Тобто малий розмір міні-мікросфер дозволяє забезпечити більшу площу контакту ферментів із харчовим субстратом. Важливою перевагою міні-мікросфер можна вважати наявність 280–500 часток з ферментами в одній капсулі, що також дозволяє досягти в 2 рази більшої, ніж при використанні міні-таблеток, і в 8 разів більшої, ніж при застосуванні таблеток, площі контакту ферменту з хімусом.

Оболонка в креоні ентросолубільна, тобто дозволяє вивільняти ферменти при рН 5,5–6,0 (що характерно для ДПК, де ферменти повинні включатися в процес травлення) [14]. Важливим є те, що креон забезпечує вивільнення понад 90 % ферментів при рН 5,5 і вище впродовж 45 хвилин і зберігає максимальну активність ферментів, прискорює старт розщеплення ліпідів і підвищує ефективність травлення.

Отже, метою замісної ферментативної терапії є зменшення або купірування болю, асоційованого з мальдигестією, попередження зменшення маси тіла, легеневих та кардіоваскулярних ускладнень, підвищення якості життя шляхом корекції мальабсорбції, мальнутриції та мікронутрієнтів.

Останні дослідження засвідчують часткове відновлення власної функції ПЗ у пацієнтів з ХП при лікуванні впродовж року, поліпшення нутритивного статусу при збереженні зовнішньосекреторної недостатності на тому ж самому рівні. Це позитивно, оскільки є підтвердженням затримки прогресування ферментної недостатності [15].

Згідно з Уніфікованими європейськими рекомендаціями з діагностики та лікування ХП (HaPanEu), щодо замісної терапії *пропонуються наступні показання* з урахуванням дослідження нутритивного статусу (рівень 1А, сильне узгодження). Спосіб призначення повинен враховувати такі фактори, як перемішування з їжею, евакуація із шлунка з їжею, перемішування з

дуоденальним вмістом, швидке звільнення ферментів у ДПК. Пероральні ферментні препарати повинні розподілятися між основним прийманням їжі та перекусами (рівень 1А). Мінімальна доза ліпази — від 40 000 до 50 000 ОД на основний прийом та 50 % дози на перекус.

При виборі ферментних препаратів на першому місці повинні стояти міні-мікросфери. Мікро- та міні-таблетки розміром 2,2–2,5 мм також можуть бути ефективними (але доказовість нижча — рівень 1В).

Лікування ферментними препаратами проводять залежно від мети. Це може бути терапія «за вимогою» — призначають ферментні препарати коротким курсом у зв'язку з транзитними порушеннями зовнішньосекреторної функції ПЗ (термін 2 тижні). Курсове призначення ферментів використовують для відновлення зовнішньосекреторної функції при ХП після гострого панкреатиту (термін до 3 місяців). Якщо є стійка необернена зовнішньосекреторна недостатність ПЗ, наприклад після операції, резекції ПЗ, при цукровому діабеті 2-го типу, муковісцидозі, то використовувати замісну ферментну терапію необхідно довічно (клас доказовості 1В).

Важливим компонентом терапії є блокада синтезу хлористоводневої кислоти інгібіторами протонної помпи або блокаторами H_2 -рецепторів гістаміну. Терапія сприяє підвищенню рН у ДПК завдяки зменшенню утворення секретину, холецистокініну, що забезпечує функціональний спокій ПЗ (оскільки відбувається їх блокада як стимуляторів панкреатичної секреції).

Встановлено взаємозв'язок між кислотосупресією та активністю двох лізоформ цитохрому P450. Метаболізм ІПП відбувається в печінці за участю CYP2C19 і CYP3A4. Кислотоблокуючий ефект залежить від CYP2C19. Відомо, що генний поліморфізм поділяє людську популяцію на 3 фенотипи: швидкі метаболізатори, проміжні метаболізатори, повільні метаболізатори.

Вважають, що в європеїдній расі превалюють швидкі метаболізатори. Це сприяє можливості подвоєння доз ІПП. *Згідно з рекомендаціями V Маастрихтського консенсусу, краще використовувати езомепразол, рабепразол та пантопразол*, тому що їх ефект не залежить від активності цитохрому P450. За рахунок цього забезпечується постійна величина біодоступності цих препаратів вже після першого прийому, і, крім цього, пантопразол має найменший вплив (серед інших ІПП) на метаболізм багатьох лікарських засобів.

Хірургічний метод лікування больового синдрому є найбільш ефективним за наявності обструкції протоки ПЗ каменями або стенозом, при псевдокістах, стенозі дистальних жовчних проток із розвитком холестази. Так, за наявності обструкції панкреатичних проток каменем або у зв'язку із стриктурою рекомендується хірургічна декомпресія проток, літотрипсія. За наявності обструкції жовчних проток та дуоденальної обструкції рекомендується ендоскопічне стентування або хірургічний метод. Якщо біль вини-

кає завдяки інтрапанкреатичному пошкодженню нервів, ефективними вважаються блокада або невротоліз черевного сплетіння, торакоскопічна спланхектомія. При тканинній гіпертензії спочатку призначаються антиоксиданти, а при відсутності ефекту рекомендують ендоскопічне втручання або хірургічну декомпресію проток.

При протипоказаннях для оперативного втручання та відмові пацієнта призначають *спазмолітики*. Розрізняють нейротропні (діють на етапі проведення нервового імпульсу, їх відносять до нейротропних) та міотропні спазмолітики (діють на гладком'язові клітини). До нейротропних відносять холінолітики (блокатори М-холінорецепторів — атропін, платифілін, гіосцину бутилбромід, препарати беладоны), агоністи опіоїдних рецепторів (тримебутин). Міотропні спазмолітики поділяються на неселективні (інгібітори фосфодіестерази — дротаверин, папаверин, альверин, бенциклан (галідор), отілонію бромід). До селективних належить мебеверин — блокатор натрієвих каналів.

Мебеверин (дуспаталін) є препаратом вибору при спазмах, що пов'язані з біліарною або панкреатичною патологією. Він досить ефективно впливає на біль, нудоту, гіркоту в роті, нормалізує моторику сфінктера Одді, ДПК, зменшує дуоденальну гіпертензію, дуоденогастральний та дуоденопанкреатичний рефлюкс, нормалізує відтік жовчі. Препарат має два механізми дії: блокує натрієві канали і попереджає розвиток спазму; блокує кальцієві депо, запобігаючи виходу калію з клітини та розвитку гіпотонії.

Інтерес становить праця Л.С. Бабінець та співавт. (2017), у якій доводиться, що вік хворих, тривалість захворювання, функціональна здатність ПЗ за рівнем фекальної еластази і структурний стан ПЗ є предикторами розвитку та прогресування анемії, залізодефіциту, гіпопротеїнемії, а також вітамінної недостатності для хворих із ХП біліарного генезу [16].

За даними Л.А. Ярошенко (2013), при зовнішньосекреторній недостатності та фіброзі ПЗ встановлено кореляцію між засвоєнням магнію у волосі та показником L ультразвукової гістограми в області голівки ПЗ, активності ліпази крові, P-ізоамілази сечі. У клініці це виражалось підсиленням абдомінального болю, диспепсією та підтверджувалось негативними кореляційними зв'язками. Ще більш вираженою була негативна кореляція між показником магнію у волосі та симптомами астенії. Звертають на себе увагу негативні кореляційні зв'язки ($p < 0,05$) між вмістом магнію у волосі, з одного боку, та кількістю мікробних тіл, рівнем IgG у вмісті тонкої кишки — з іншого [17]. Вищезазначене, на погляд автора, свідчить про збільшення вираженості СНБР та стимуляцію місцевого імунітету при зростанні ступеня зовнішньосекреторної недостатності ПЗ. Тобто при зовнішньосекреторній недостатності та трофологічному синдромі виникає необхідність уваги до мінерального обміну (у тому числі до магнієво-кальцієвого). Рекомендується призначення магне В₆.

ВИСНОВКИ

Таким чином, купірування абдомінального болю, зовнішньосекреторної недостатності та стану ендокринної функції підшлункової залози при хронічному панкреатиті є основними ланками медикаментозної терапії. У випадку відсутності ефекту пропонується ендоскопічне або хірургічне лікування аж до панкреатектомії за показаннями, а з метою затримки формування цукрового діабету рекомендується автотрансплантація острівців Лангерганса (у випадку інтенсивного запалення та болю).

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

Інформація про внесок кожного автора: Христинч Т.М. — концепція та редагування матеріалу для огляду; Гонцарюк Д.О. — збір літературного матеріалу, написання тексту.

References

1. Forsmark CE. Management of chronic pancreatitis. *Gastroenterology*. 2013 Jun;144(6):1282-91.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2013.02.008.
2. Basurto Ona X, Rigau Comas D, Urrútia G. Opioids for acute pancreatitis pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Jul 26;(7):CD009179. doi: 10.1002/14651858.CD009179.pub2.
3. Frulloni L, Falconi M, Gabbriellini A, et al. Italian consensus guidelines for chronic pancreatitis. *Dig Liver Dis*. 2010 Nov;42 Suppl 6:S381-406. doi: 10.1016/S1590-8658(10)60682-2.
4. Puylaert M, Kapural L, Van Zundert J, et al. Pain chronic pancreatitis. *Pain Pract*. 2011 Sep-Oct;11(5):492-505. doi: 10.1111/j.1533-2500.2011.00474.x.
5. Dominguez-Munoz JE. Chronic pancreatitis and persistent steatorrhea: wath is the correct dose of enzymes? *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011 Jul;9(7):541-6. doi: 10.1016/j.cgh.2011.02.027.
6. Olesen S, Graversen C, Olesen AE, et al. Randomised clinical trial: pregabalin attenuates experimental visceral pain through sub-trigial mechanisms in patients with painful chronic pancreatitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011 Oct;34(8):878-87. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04802.x.
7. Díte P, Ruzicka M, Zboril V, Novotný I. A prospective, randomized trial comparing endoscopic and surgical therapy for chronic pancreatitis. *Endoscopy*. 2003 Jul;35(7):553-8. DOI: 10.1055/s-2003-40237.
8. Rickels MR, Bellin M, Toledo FG, et al. Detection, evaluation and treatment of diabetes mellitus in chronic pancreatitis. *Pancreatol*. 2013 Jul-Aug;13(4):336-42. doi: 10.1016/j.pan.2013.05.002.
9. Cherniavskiy VV. The use of the 13C-triglyceride respiratory test for the diagnosis of pancreatic exocrine insufficiency. *Aktual'ni pitannâ farmaceutičnoï i medičnoï nauki ta praktiki*. 2010;1(77):252-257. (in Russian).
10. Ghoos YF, Vantrappen GR, Rutgeerts PJ, Schurmans PC. A mixed-triglyceride breath test for intraluminal fat digestive activity. *Digestion*. 1981;22(5):239-47. doi: 10.1159/000198663.
11. Lindkvist B. Diagnosis and treatment of pancreatic exocrine insufficiency. *World J Gastroenterol*. 2013 Nov 14;19(42):7258-66. doi: 10.3748/wjg.v19.i42.7258.
12. Dominguez-Munoz JE. Pancreatic enzyme therapy for pancreatic exocrine insufficiency. *Curr Gastroenterol Rep*. 2007 Apr;9(2):116-22.
13. Lõhr JM, Dominguez-Munoz E, Rosendahl J, et al. United Eu-

ropean Gastroenterology evidence based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis. *United European Gastroenterol J.* 2017 Mar;5(2):153-199. doi: 10.1177/2050640616684695.

14. Löhr JM, Hummel FM, Pirilis KT, Steinkamp G, Körner A, Henniges F. Properties of different pancreatin preparations used in pancreatic exocrine insufficiency. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2009 Sep;21(9):1024-31. doi: 10.1097/MEG.0b013e328328f414.

15. Cherniavskiy VV, Gvozdetska LS, Parunyan LM. Enzyme replacement therapy for maldigestion syndrome: clinical surveillances. *Vestnik Kluba pankreatologov.* 2017;(34):32-37. (in Ukrainian).

16. Babinets LS, Kotsaba YY, Kitsay KY, Halabitska IM. Correlations between trophological status and main characteristics of the disease in patients with chronic pancreatitis of biliary origin. *Vestnik Kluba pankreatologov.* 2017;1(34):38-40. (in Ukrainian).

17. Yaroshenko LA. Pathogenetic significance of the content of magnesium in the blood and hair in chronic pancreatitis. *Terapevticheskiy vestnik Uzbekistana.* 2013;(2):57-62. (in Russian).

Отримано 04.06.2018 ■

Христич Т.Н.¹, Гонцарюк Д.А.²

¹ ВГУЗ «Черновицкий национальный университет имени Юрия Федьковича», г. Черновцы, Украина

² ВГУЗ «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина

Хронический панкреатит: об общих положениях относительно лечения

Резюме. В обзоре литературы обсуждаются вопросы лечения абдоминального болевого синдрома, синдрома внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы, сопутствующих хроническому панкреатиту дисфункции сфинктера Одди, желчного пузыря, желчевыводящих путей, дисбиоза, дискинезий кишечника в свете положений

последних европейских рекомендаций и международных консенсусов.

Ключевые слова: хронический панкреатит; поджелудочная железа; внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы; лечение; ферментная терапия; спазмолитическая терапия; хирургические методы лечения; обзор

T.N. Hristich¹, D.O. Hontsariuk²

¹ SHEI "Yuriy Fedkovych Chernivtsy National University", Chernivtsy, Ukraine

² SHEI "Bukovinian State Medical University", Chernivtsy, Ukraine

Chronic pancreatitis: general principles of treatment

Abstract. The literature review considers the problems of the treatment of abdominal pain syndrome, pancreatic exocrine insufficiency syndrome, chronic pancreatitis of Oddi's sphincter dysfunction, disorders of gall bladder, bile ducts, dysbiosis, intestinal dyskinesia against the background of the

latest European recommendations and international consensus.

Keywords: chronic pancreatitis; pancreas; exocrine pancreatic insufficiency; treatment; enzyme therapy; spasmolytic therapy; surgical methods of treatment; review