

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ГОНЧАРОВ АНДРІЙ СЕРГІЙОВИЧ

УДК: 616.37-006-089.163-07-089.166-06-037(043.3)

ДИСЕРТАЦІЯ

**ОПТИМІЗАЦІЯ ЛІКУВАННЯ СОЛІДНИХ ТА КІСТОЗНИХ
НОВОУТВОРЕНЬ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ З УРАХУВАННЯМ
ДООПЕРАЦІЙНОЇ ДІАГНОСТИКИ ТА ПРОГНОЗУВАННЯ
ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНИХ УСКЛАДНЕНЬ**

зі спеціальності 222 «Медицина», спеціалізація «Хірургія»

22 – Охорона здоров'я

Подається на здобуття ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ А.С. Гончаров
(підпис, ініціали та прізвище здобувача)

Науковий керівник: Криворучко Ігор Андрійович, Заслужений діяч науки і
техніки України, лауреат Державної премії України, доктор медичних наук,
професор, завідувач кафедри хірургії № 2

м. Харків – 2025

АНОТАЦІЯ

Гончаров А.С. Оптимізація лікування солідних та кістозних новоутворень підшлункової залози з урахуванням доопераційної діагностики та прогнозування післяопераційних ускладнень. – Кваліфікаційна робота на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина», спеціалізація «Хірургія» (22 – Охорона здоров'я). – Харківський національний медичний університет МОЗ України, Харків, 2025.

Дисертаційне дослідження присвячено проблемі діагностики, диференційної діагностики та лікування хворих на солідні та кістозні новоутворення підшлункової залози (ПЗ) з урахуванням прогнозування передопераційного ризику та післяопераційного розвитку ускладнень, із використанням біологічних маркерів.

У роботі на підставі комплексного клінічного дослідження та аналізу якісних характеристик сучасних діагностичних методів запропоновано нову стратегію щодо підвищення ефективності передопераційної диференціації доброякісних і злоякісних трансформацій ПЗ та їх хірургічного лікування. З цією метою було проведено визначення доопераційного рівня фізіологічного стресу на основі змін нейтрофільно-лімфоцитарного співвідношення (NLR); скринінг на недоїдання у хворих на основі індексу харчового ризику (NRI); дослідження рівнів трансформуючого фактору росту бета (TGF- β) та онкомаркеру СА 19-9 у хворих на різні форми захворювання ПЗ. Також виявлено шляхом комплексного гістологічного та імуногістохімічного дослідження було вивчено патоморфологічні зміни при хронічному панкреатиті (ХП) та раку ПЗ та виявлено найбільш значущі з них для диференційної діагностики доброякісних та злоякісних трансформацій ПЗ.

Окреслено теоретичні основи необхідності вдосконалення існуючих алгоритмів лікування кістозних та солідних утворень ПЗ з урахуванням отриманих діагностичних даних у передопераційному періоді. Показано роль

біологічних маркерів для подальшого прогнозування розвитку післяопераційних ускладнень.

Мета дослідження: поліпшення результатів оперативних утручань у хворих на солідні та кістозні новоутворення підшлункової залози шляхом розробки раціональної персоніфікованої програми обстеження та хірургічного лікування пацієнтів з урахуванням доопераційної діагностики та прогнозування післяопераційних ускладнень.

Завдання дослідження:

1. Вивчити клініко-лабораторні та інструментальні особливості перебігу солідних та кістозних новоутворень підшлункової залози, з урахуванням характеру патології та наявності ускладнень, визначити найбільш інформативні діагностичні критерії для диференціації доброякісних та злоякісних трансформацій.

2. Вивчити рівень фізіологічного стресу на основі змін нейтрофільно-лімфоцитарного співвідношення (NLR), провести скринінг на недостатність харчування на основі індексу харчового ризику (NRI), та встановити їх роль як передопераційних предикторів розвитку післяопераційних ускладнень у різних категоріях пацієнтів на захворювання підшлункової залози.

3. Дослідити зміни рівнів трансформуючого фактору росту бета 1 (TGF- β 1) та онкомаркеру СА-19-9 у хворих на різні форми захворювання підшлункової залози до операції та оцінити їх клінічне значення для діагностики доброякісних та злоякісних новоутворень підшлункової залози.

4. Вивчити патоморфологічні зміни при хронічному панкреатиті та раку підшлункової залози шляхом комплексного гістологічного та імуногістохімічного дослідження, виявити найбільш значущі для диференційної діагностики доброякісних та злоякісних трансформацій підшлункової залози.

5. Розробити алгоритми діагностики та хірургічного лікування хворих при солідних та кістозних ураженнях підшлункової залози та вивчити клінічну ефективність їх використання.

Об'єкт дослідження – солідні та кістозні новоутворення ПЗ: рак ПЗ, ХП із кістозною трансформацією ПЗ, гострий панкреатит (ГП) із кістозною трансформацією ПЗ, ХП з переважним ураженням голівки ПЗ, злякисні кістозні новоутворення ПЗ.

Предмет дослідження – 269 хворих із солідними та кістозними новоутвореннями ПЗ (22 пацієнта з ГП та псевдокістою ПЗ, 71 – з ХП та псевдокістою ПЗ, 86 – з хронічним фіброзно-денеративним панкреатитом із запальним утворенням у голівці ПЗ, 68 – на ускладнений рак ПЗ, 9 – на муцинозно-кістозні неоплазми, 8 – на серозні цистаденоми, 5 – на внутрішньопротокові папілярні муцинозні новоутворення (ВПМН), яких було прооперовано за період з 2015 по 2024 рр. у Комунальному некомерційному підприємстві Харківської обласної ради «Харківська обласна клінічна лікарня», ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії імені проф. В.Т.Зайцева НАМН України» та у лікарні Klinik Sachsenhausen, Франкфурт-на-Майні, Німеччина. При хірургічному лікуванні та порівнянні даних усіх хворих було поділено на дві групи в залежності від застосування розроблених алгоритмів діагностики: перша (група порівняння – 137 хворих, алгоритми не застосовувались; основна група – 132 пацієнти, алгоритми застосовувались). Оцінювали діагностичну цінність загальноклінічних, клініко-лабораторних, біохімічних та інструментальних методів; зміни нейтрофільно-лімфоцитарного співвідношення (NLR) та індекс харчового ризику (NRI), а також рівні TGF- β 1 та онкомаркеру СА-19-9 при солідних та кістозних новоутвореннях ПЗ; алгоритми діагностики та лікування при кістозних та солідних трансформаціях ПЗ; імуногістохімічні зміни у стромі ПЗ при її злякисних та доброякісних утвореннях; хірургічні утручання; прогнозування переопераційного ризику та ранніх післяопераційних ускладнень.

Методи дослідження: клінічні, лабораторні (біохімічні, імунологічні), інструментальні (УЗД, доплерографія, МСКТ з контрастним посиленням, МРТ, ЕРХПГ, черезшкірні пункції, відеолапароскопія), клініко-математичні та вірогіднісно-логістичні, статистичні.

Проведене дослідження демонструє, що поліпшення результатів лікування хворих із солідними та кістозними новоутвореннями ПЗ напряду залежить від якості передопераційної діагностики.

Було встановлено, що у хворих на ГП із псевдокістою ПЗ спостерігались підвищення кількості нейтрофілів (медіана 77 [діапазон 74-92] %) і низькі показники кількості лімфоцитів (17 [діапазон 9-33] %) до операції, значно відрізнялась кількість нейтрофілів від хворих на ХП із псевдокістою ПЗ (58 [діапазон 47-83] %) та рак ПЗ (66 [діапазон 47-88]%). При цьому спостерігалась лімфопенія у більшості пацієнтів. Усі ці зміни супроводжувались підвищенням С-реактивного білка в крові: найбільш вираженими ці зміни були у хворих на ГП із псевдокістою ПЗ (78 [діапазон 56,5-123,4] мг/л), але рівень показника також був вищим у хворих на ХП із псевдокістою ПЗ (45 [діапазон 31,2-90,8] мг/л) та рак ПЗ (54 [діапазон 32,1-99,8] мг/л) у порівнянні з іншими хворими, що аналізувались. Найменше середнє значення сироваткового альбуміну було у хворих на рак ПЗ (25 [діапазон 15-33] г/л), але суттєвих відмінностей від хворих на ХП із псевдокістою ПЗ ($\chi^2 = 0.003$, $p = 0.956$) та на ХП із запальним утворенням у голівці ПЗ ($\chi^2 = 0.005$, $p = 0.944$), що не відповідало у порівнянні цього показника при раку ПЗ з показником у хворих на ГП із псевдокістою ПЗ ($\chi^2 = 15.343$, $p = 0.000$), у пацієнтів на ВПМН ($\chi^2 = 37.635$, $p = 0.000$), у хворих на серозну цистаденому ПЗ ($\chi^2 = 32.945$, $p = 0.000$) та на муцинозно-кістозні новоутворення ПЗ ($\chi^2 = 40.727$, $p = 0.000$).

Було визначено, що рівень NLR при легкому порушенні становив + 64,8% відповідно до норми; при помірному порушенні відповідно + 42,5% до легкої форми; при тяжкому порушенні відповідно + 46,9% до помірного порушення ($p < 0.0001$).

При дослідженні СА 19-9 та TGF- β 1 було встановлено, що їх діагностична цінність була однаковою при визначенні наявності/відсутності новоутворень ПЗ, при диференціації злоякісних від доброякісних неоплазм та ХП від раку ПЗ чи від муцинозних пухлин цього органу (AUC для двох показників статистично

значущо не відрізнялися). Оптимальним значенням для визначення наявності новоутворень у ПЗ були визначені значення TGF- β 1 31.2 нг/мл та більше і СА 19-9 не менше 2,0 Од/мл. Найвищі специфічність і чутливість виявлення новоутворень ПЗ досягалися при використанні з цією метою рівня TGF- β 1: їх точкові оцінки на вибірці дослідження становили 100% з нижніми границями 95% - довірчих інтервалів: 78,2% – для специфічності та 95,9% – для чутливості. У завданні розрізнення доброякісних і злоякісних новоутворень ПЗ найбільші специфічність і чутливість (з точковими оцінками по 100%) отримані при використанні СА 19-9, однак TGF- β 1 також мав прекрасну дискримінаційну здатність із чутливістю 92,6% (95% ДІ=(75,7; 99,1)%) та специфічністю 93,5% (95% ДІ=(84,3; 98,2)%). Оптимальним пороговим отриманим значенням для стратифікації хворих із злоякісними новоутвореннями ПЗ був рівень TGF- β 1 не менше 109,8 нг/мл і СА 19-9 на рівні 36,0 Од/мл та більше.

При визначенні якісних характеристик методів діагностики новоутворень ПЗ було встановлено, що за наявності кістозного утворення ПЗ з папілярними розростаннями на стінках кісти з кровотоком при УЗД з доплерівським картуванням передбачався пухлинний характер утворення, з чутливістю даного діагностичного критерію – 78,9%, специфічністю – 69,3% та загальною точністю – 74,8%. МСКТ була найбільш інформативним методом для диференційної діагностики раку ПЗ з ХП, із загальною точністю 92,2%, при чутливості – 89,2%; та специфічності – 95%. Низькі якісні показники УЗД були збільшені за рахунок її комплексного поєднання з визначенням СА 19-9 із загальною точністю 92,3%, при чутливості та специфічності – 95% та 91% відповідно, що значно відрізнялось від таких показників при окремому застосуванні даного методу (82,5%, 76,3% та 88,1% відповідно). При комплексному поєднанні ЕРХПГ з визначенням рівня СА 19-9, загальна точність методу склала 95,2%, при чутливості – 95% та специфічності – 95,5%, що значно відрізнялось від таких показників, отриманих при окремому застосуванні даного методу (71%, 78,6% та 63,3% відповідно).

При морфологічному дослідженні було встановлено, що рак ПЗ та ХП мають патогістологічні ознаки фіброзування, хронічного запального процесу з імуноклітинною інфільтрацією. Периферичні ділянки раку ПЗ та паренхіма ПЗ ділянок інвазії мали ознаки ХП зі збільшенням рівня імуноклітинної інфільтрації в порівнянні з пухлиною центральних відділів ($p < 0,05$), атрофією паренхіми ПЗ та фіброзом різного ступеню вираженості. По мірі збільшення фіброзу при раку ПЗ та при ХП зростав рівень експресії ГМА α ($p < 0,005$ та $p < 0,05$ відповідно) за рахунок появи в складі стромі активованих міофібробластів. Збільшення рівня фіброзу супроводжувалося зростанням значення показника щільність колагенових волокон, як при раку ПЗ ($p < 0,001$), так і при ХП ($p < 0,001$) та показника вирівняності волокон при раку ПЗ ($p < 0,01$). Серед диференціально-діагностичних морфологічних критеріїв ХП та раку ПЗ враховували рівень експресії Ki-67 клітинами протокових структур, який був вищим ніж при ХП ($p < 0,001$), дилатацію великих протоків ПЗ, що асоціювалася з раком ПЗ ($p < 0,01$), показники стромі навколо протокових структур, що при раку ПЗ у порівнянні зі стромою при ХП характеризувались більш вираженою експресією ГМА α ($p < 0,001$) за рахунок активованих міофібробластів, більшою вирівняністю колагенових волокон ($p < 0,001$) та меншим рівнем імуноклітинної інфільтрації ($p < 0,001$).

Завдяки впровадженню у клінічну практику розроблених алгоритмів діагностики та лікування кістозних та солідних новоутворень ПЗ було досягнуто покращення результатів лікування. Так, при солідних злоякісних та доброякісних новоутвореннях летальність становила 3,1%, а при кістозних доброякісних та злоякісних новоутвореннях – 2,9%. Оптимальне значення NLR у розвитку післяопераційних ускладнень становило 9,5 зі специфічністю 85,3%, чутливістю 64,3% та AUC 0,803, що вказувало на хорошу ознаку цього обраного показника для прогнозу. NRI мав хорошу прогностичну цінність у розвитку післяопераційних ускладнень (оптимальний пороговий показник 98,5 балів із специфічністю 65,3%, чутливістю 95,2% та AUC 0,801) і 90-денну смертність з оптимальним пороговим значенням 83,55 балів, зі специфічністю 60%,

чутливістю 91,4% і AUC 0,810.

Таким чином, ефективність роботи заключається в наступному:

– Медична: у результаті проведеного дослідження визначені фактори доопераційного ризику виникнення ускладнень при лікуванні пацієнтів із солідними та кістозними новоутвореннями ПЗ, розроблені та впроваджені алгоритми діагностики та лікування хворих та доведена їх ефективність.

– Соціальна: проведене дослідження відкриває шляхи для вдосконалення комплексного хірургічного лікування цієї категорії хворих, зменшує кількість післяопераційних ускладнень, що призводить до покращення якості життя пацієнтів.

– Економічна: економічна ефективність дослідження полягає у скороченні фінансових витрат на лікування хворих на кістозні та солідні новоутворення ПЗ, а саме – правильне встановлення діагнозу, вчасна передопераційна диференціація доброякісних та злоякісних трансформацій ПЗ та призначення оптимального способу лікування (включаючи мініінвазивні методики), а також скорочення термінів перебування пацієнта у стаціонарі, значно зменшують його вартість.

Можлива область застосування: хірургічні стаціонари, у яких на лікуванні знаходяться хворі з кістозними та солідними трансформаціями ПЗ.

Ключові слова: кістозні новоутворення підшлункової залози, солідні новоутворення підшлункової залози, гострий панкреатит, хронічний панкреатит, рак підшлункової залози, муцинозно-кістозні неоплазми, серозні цистаденоми, внутрішньопротокові папілярні муцинозні новоутворення, діагностика, передопераційні предиктори розвитку післяопераційних ускладнень, трансформуючий фактор росту бета 1, онкомаркер СА-19-9, прогнозування, лікування, результати.

ANNOTATION

Honcharov A.S. Optimization of treatment of solid and cystic neoplasms of the pancreas taking into account preoperative diagnostics and prediction of postoperative complications. – Qualifying scientific work on manuscript rights.

Dissertation for obtaining the degree of Doctor of Philosophy in specialty 222 – «Medicine», specialization «Surgery» (22 – Health Care). – Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2025.

The dissertation research is devoted to the problem of diagnostics, differential diagnostics and treatment of patients with solid and cystic neoplasms of the pancreas taking into account the prediction of preoperative risk and postoperative development of complications, using biological markers.

In the work, based on a comprehensive clinical study and analysis of the qualitative characteristics of modern diagnostic methods, a new strategy is proposed to increase the effectiveness of preoperative differentiation of benign and malignant transformations of the pancreas and their surgical treatment. For this purpose, the preoperative level of physiological stress was determined based on changes in the neutrophil-lymphocyte ratio (NLR); malnutrition screening in patients based on the nutritional risk index (NRI); study of levels of transforming growth factor beta 1 (TGF- β 1) and cancer antigen CA 19-9 in patients with various forms of pancreatic disease. Also, through a comprehensive histological and immunohistochemical study, pathomorphological changes in chronic pancreatitis (CP) and pancreatic cancer were studied and the most significant of them for the differential diagnosis of benign and malignant transformations of the pancreas were identified. The theoretical foundations of the need to improve the existing algorithms for the treatment of cystic and solid pancreatic tumors are outlined, taking into account the diagnostic data obtained in the preoperative period. The role of biological markers for further prediction of the development of postoperative complications is shown.

The theoretical foundations of the need to improve the existing algorithms for the treatment of cystic and solid lesions of the pancreas are outlined, taking into

account the obtained diagnostic data in the preoperative period. The role of biological markers for further prediction of the development of postoperative complications is shown.

The purpose of the study: to improve the results of surgical interventions in patients with solid and cystic pancreatic lesions by developing a rational personalized program of examination and surgical treatment of patients, taking into account preoperative diagnosis and prediction of postoperative complications.

Research objectives:

1. To study the clinical, laboratory and instrumental features of the course of solid and cystic pancreatic lesions, taking into account the nature of the pathology and the presence of complications, to determine the most informative diagnostic criteria for the differentiation of benign and malignant transformations.

2. To study the level of physiological stress based on changes in the neutrophil-lymphocyte ratio (NLR), to screen for malnutrition based on the nutritional risk index (NRI), and to establish their role as preoperative predictors of the development of postoperative complications in different categories of patients with pancreatic diseases.

3. To study changes in the levels of transforming growth factor beta 1 (TGF- β 1) and the tumor marker CA-19-9 in patients with various forms of pancreatic disease before surgery and to assess their clinical significance for the diagnosis of benign and malignant pancreatic neoplasms.

4. To study pathomorphological changes in chronic pancreatitis and pancreatic cancer by comprehensive histological and immunohistochemical studies, to identify the most significant for the differential diagnosis of benign and malignant transformations of the pancreas.

5. To develop algorithms for the diagnosis and surgical treatment of patients with solid and cystic lesions of the pancreas and to study the clinical effectiveness of their use.

The object of study is solid and cystic lesions of the pancreas: pancreatic cancer, CP with cystic transformation of the pancreas, acute pancreatitis (AP) with

cystic transformation of the pancreas, CP with predominant lesion of the pancreatic head, malignant cystic neoplasms of the pancreas.

The subject of the study is 269 patients with solid and cystic lesions of the pancreas (22 patients with AP and pancreatic pseudocyst, 71 – with CP and pancreatic pseudocyst, 86 – with chronic fibro-degenerative pancreatitis with inflammatory formation in the head of the pancreas, 68 – with complicated pancreatic cancer, 9 – with mucinous cystic neoplasms, 8 – with serous cystadenomas, 5 –with intraductal papillary mucinous neoplasms (IPMN), who were operated on during the period from 2015 to 2024 at the Municipal Non-Profit Enterprise of the Kharkiv Regional Council «Kharkiv Regional Clinical Hospital», The State Institution «Institute of General and Emergency Surgery named after Prof. V.T. Zaitsev of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» and at the Klinik Sachsenhausen Hospital, Frankfurt am Main, Germany. During surgical treatment and comparison of data of all patients were divided into two groups depending on the application of the developed diagnostic algorithms: the first (comparison group – 137 patients, algorithms were not used; main group – 132 patients, algorithms were used). The diagnostic value of general clinical, clinical-laboratory, biochemical and instrumental methods was assessed; changes in the neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) and the nutritional risk index (NRI), as well as the levels of TGF- β 1 and the CA-19-9 in solid and cystic lesions of the pancreas; algorithms for diagnosis and treatment in cystic and solid transformations of the pancreas; immunohistochemical changes in the stroma of the pancreas in its malignant and benign formations; surgical interventions; prediction of reoperative risk and early postoperative complications.

Research methods: clinical, laboratory (biochemical, immunological), instrumental (ultrasound, Doppler, CT with contrast enhancement, MRI, ERCP, percutaneous punctures, videolaparoscopy), clinical-mathematical and probabilistic-logistic, statistical.

The conducted study demonstrates that improving the treatment outcomes of patients with solid and cystic lesions of the pancreas directly depends on the quality of preoperative diagnostics. It was found that patients with AP with pancreatic

pseudocyst had an increased neutrophil count (median 77 [range 74-92]%) and low lymphocyte counts (17 [range 9-33]%) before surgery, significantly different from patients with CP with pancreatic pseudocyst (58 [range 47-83]%) and pancreatic cancer (66 [range 47-88]%). Lymphopenia was observed in most patients. All these changes were accompanied by an increase in C-reactive protein in the blood: these changes were most pronounced in patients with AP with pancreatic pseudocyst (78 [range 56.5-123.4] mg/l), but the level of the indicator was also higher in patients with CP with pseudocyst (45 [range 31.2-90.8] mg/l) and pancreatic cancer (54 [range 32.1-99.8] mg/l) compared with the other patients analyzed. The lowest mean serum albumin value was in patients with pancreatic cancer (25 [range 15-33] g/l), but there were significant differences from patients with CP with pancreatic pseudocyst ($\chi^2 = 0.003$, $p = 0.956$) and CP with inflammatory formation in the pancreatic head ($\chi^2 = 0.005$, $p = 0.944$), which did not correspond to a comparison of this indicator in pancreatic cancer with the indicator in patients with AP with pancreatic pseudocyst ($\chi^2 = 15.343$, $p = 0.000$), in patients with IPMN ($\chi^2 = 37.635$, $p = 0.000$), in patients with serous cystadenoma of the pancreas ($\chi^2 = 32.945$, $p = 0.000$) and in mucinous cystic neoplasms of the pancreas ($\chi^2 = 40.727$, $p = 0.000$).

It was determined that the NLR level in mild disorders was + 64.8% of the norm; in moderate disorders was + 42.5% of the mild form; in severe disorders was + 46.9% of the moderate form ($p < 0.0001$).

When studying CA 19-9 and TGF- β 1, it was found that their diagnostic value was the same in determining the presence/absence of pancreatic neoplasms, in differentiating malignant from benign neoplasms and chronic pancreatitis from pancreatic cancer or from mucinous tumors of this organ (AUC for the two indicators did not differ statistically significantly). The optimal value for determining the presence of neoplasms in the pancreas was determined to be TGF- β 1 values of 31.2 ng/ml and more and CA 19-9 not less than 2.0 U/ml. The highest specificity and sensitivity for detecting pancreatic neoplasms were achieved when using TGF- β 1 levels for this purpose: their point estimates in the study sample were 100% with the lower limits of the 95% confidence intervals: 78.2% for specificity and 95.9% for

sensitivity. In the task of distinguishing benign from malignant pancreatic neoplasms, the highest specificity and sensitivity (with point estimates of 100%) were obtained when using CA 19-9, but TGF- β 1 also had excellent discrimination with a sensitivity of 92.6% (95% CI=(75.7; 99.1)%) and a specificity of 93.5% (95% CI=(84.3; 98.2)%). The optimal threshold value obtained for stratification of patients with malignant neoplasms of the pancreas was a TGF- β 1 level of at least 109.8 ng/ml and CA 19-9 at a level of 36.0 U/ml and above.

When determining the qualitative characteristics of the methods for diagnosing pancreatic lesions, it was found that in the presence of a cystic formation of the pancreas with papillary growths on the walls of the cyst with blood flow during ultrasound with Doppler mapping, the tumor nature of the formation was assumed, with the sensitivity of this diagnostic criterion being 78.9%, specificity being 69.3%, and overall accuracy being 74.8%. MSCT was the most informative method for the differential diagnosis of pancreatic cancer with chronic pancreatitis, with an overall accuracy of 92.2%, with a sensitivity of 89.2%; and specificity being 95%. The low quality indicators of ultrasound were increased by its complex combination with the determination of the CA 19-9 with an overall accuracy of 92.3%, with sensitivity and specificity of 95% and 91%, respectively, which was significantly different from such indicators when using this method separately (82.5%, 76.3% and 88.1%, respectively). When combined with ERCP with the determination of the level of the CA 19-9, the overall accuracy of the method was 95.2%, with sensitivity of 95% and specificity of 95.5%, which was significantly different from such indicators obtained when using this method separately (71%, 78.6% and 63.3%, respectively).

Morphological examination revealed that pancreatic cancer and CP have pathohistological signs of fibrosis, chronic inflammatory process with immune cell infiltration. Peripheral areas of pancreatic cancer and pancreatic parenchyma of the invasion sites had signs of CP with an increase in the level of immune cell infiltration compared with the tumor of the central parts ($p < 0.05$), atrophy of the pancreatic parenchyma and fibrosis of varying severity. As fibrosis increased in pancreatic cancer and CP, the level of the smooth muscle actin α expression increased ($p < 0.005$

and $p < 0.05$, respectively) due to the appearance of activated myofibroblasts in the stroma. The increase in the level of fibrosis was accompanied by an increase in the value of the collagen fiber density index, both in pancreatic cancer ($p < 0.001$) and in CP ($p < 0.001$) and the fiber alignment index in pancreatic cancer ($p < 0.01$). Among the differential diagnostic morphological criteria for CP and pancreatic cancer, the level of Ki-67 expression by cells of ductal structures was taken into account, which was higher than in CP ($p < 0.001$), dilation of large pancreatic ducts, which was associated with pancreatic cancer ($p < 0.01$), and indicators of the stroma around ductal structures, which in pancreatic cancer compared to the stroma in CP were characterized by more pronounced expression of the smooth muscle actin α ($p < 0.001$) due to activated myofibroblasts, greater alignment of collagen fibers ($p < 0.001$), and a lower level of immune cell infiltration ($p < 0.001$).

Thanks to the implementation of the developed algorithms for the diagnosis and treatment of cystic and solid neoplasms of the pancreas in clinical practice, the treatment results were improved. Thus, in solid malignant and benign lesions, the mortality rate was 3.1%, and in cystic benign and malignant lesions – 2.9%. The optimal value of NLR in the development of postoperative complications was 9.5 with a specificity of 85.3%, sensitivity of 64.3% and AUC of 0.803, which indicated a good sign of this selected indicator for prognosis. NRI had a good prognostic value in the development of postoperative complications (optimal threshold of 98.5 points with specificity of 65.3%, sensitivity of 95.2% and AUC of 0.801) and 90-day mortality with an optimal threshold of 83.55 points, with specificity of 60%, sensitivity of 91.4% and AUC of 0.810.

Thus, the effectiveness of the work is as follows:

– Medical: as a result of the study, preoperative risk factors for complications in the treatment of patients with solid and cystic neoplasms of the pancreas were identified, algorithms for the diagnosis and treatment of patients were developed and implemented, and their effectiveness was proven.

- Social: the study opens up ways to improve the comprehensive surgical treatment of this category of patients, reduces the number of postoperative complications, which leads to an improvement in the quality of life of patients.
- Economic: the economic effectiveness of the study is to reduce financial costs for the treatment of patients with cystic and solid pancreatic neoplasms, namely correct diagnosis, timely preoperative differentiation of benign and malignant pancreatic transformations and the appointment of the optimal treatment method (including minimally invasive techniques), as well as reducing the patient's length of stay in the hospital, significantly reduce its cost.

Possible area of application: surgical hospitals in which patients with cystic and solid pancreatic lesions are being treated.

Keywords: cystic lesions of the pancreas, solid lesions of the pancreas, acute pancreatitis, chronic pancreatitis, pancreatic cancer, mucinous cystic neoplasms, serous cystadenomas, intraductal papillary mucinous neoplasms, diagnostics, preoperative predictors of the development of postoperative complications, transforming growth factor beta 1, cancer antigen CA-19-9, prognosis, treatment, results.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ***Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:***

1. Kryvoruchko IA, Boyko VV, Sartelli M, Ivanova YV, Yevtushenko DO, **Honcharov AS**. Pancreatic Necrosis Infection as a Determinant of Multiple Organ Failure and Mortality in Acute Pancreatitis. *Pathogens*. 2023; 12(3):428. DOI: <https://doi.org/10.3390/pathogens12030428>. (**Web of Science Core Collection та Scopus**). *(Здобувач здійснив набір та обстеження хворих, провів аналіз отриманих результатів, оформлення статті)*.
2. Kryvoruchko IA, Staikov P, Boyko VV, Sartelli M, Ivanova YV, **Honcharov A**, Gramatiuk S, Sargsyan K. Physiological stress level and screening for malnutrition as preoperative predictors of postoperative complications in pancreatic surgery: a retrospective study. *BMC Surg*. 2023 Jun 10;23(1):156. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12893-023-02062-y>. (**Scopus**) *(Здобувач здійснив набір та обстеження хворих, провів аналіз отриманих результатів, оформлення статті)*.
3. Гончарова НМ, Тесленко СМ, **Гончаров АС**, Нессонова ММ. Кістозні пухлини підшлункової залози: діагностика та хірургічне лікування. *Ukrainian journal of radiology and oncology*. 2023; 31(1):93-109. DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.1.2023.93-109>. (**Scopus**) *(Здобувач здійснив огляд та аналіз відкритих іноземних наукових джерел, оформлення статті)*.
4. Гончарова НМ, Криворучко ІА, **Гончаров АС**, Нессонова ММ. Визначення діагностичного потенціалу методів дослідження при диференціації раку підшлункової залози та хронічного панкреатиту на засадах доказової медицини. *Ukrainian journal of radiology and oncology*. 2023; 31(3): 271-284. DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.3.2023.271-284>. (**Scopus**) *(Здобувач здійснив обстеження хворих, провів аналіз отриманих результатів, оформлення статті)*.

5. Криворучко ІА, Лурін ІА, Красносельський МВ, Гончарова НМ, Тамер АХ, Нессонова ММ, **Гончаров АС**, Кузьменко ОВ, Колесник ВП. Значення передопераційних рівнів біомаркерів TGF- β 1 і СА 19-9 у диференціації доброякісних і злоякісних новоутворень підшлункової залози. Український радіологічний та онкологічний журнал. 2024; 32(4):428-47. DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.4.2024.428-447>. (Scopus) (Здобувач здійснив набір та обстеження хворих, провів статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення статті).

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

6. **Гончаров АС**, Гончарова НМ, Тесленко СМ. Роль ендоскопічної ультрасонографії у діагностиці кістозних утворень підшлункової залози. Харківська хірургічна школа. 2022; 4-5(115-116): 70-72. DOI: <https://doi.org/10.37699/2308-7005.4-5.2022.14>. (Здобувач здійснив огляд та аналіз відкритих іноземних наукових джерел, оформлення статті)

7. **Гончаров АС**. Застосування транскутанних пункційно-дренуючих втручань під контролем ультрасонографії при лікуванні хворих із кістозними утвореннями підшлункової залози. Харківська хірургічна школа. 2023; 1-2(118-119):25-28. DOI: <https://doi.org/10.37699/2308-7005.1-2.2023.05>.

8. **Гончаров АС**. Застосування візуалізаційних методів при діагностиці раку підшлункової залози. Харківська хірургічна школа. 2024; 2-3:32-35. DOI: <https://doi.org/10.37699/2308-7005.2-3.2024.06>.

9. Стручков ІС, **Гончаров АС**. Пункційні методи лікування псевдокіст підшлункової залози та тлі гострого панкреонекрозу. Матеріали фестивалю молодіжної науки «Медицина третього тисячоліття», ХНМУ, Харків, 15-17 січня, 2024: 209-210. (Здобувач здійснив обстеження хворих, провів аналіз отриманих результатів).

10. Аушева КР, **Гончаров АС**, Гончарова НМ. Лікування хворих на рак підшлункової залози, ускладнений обструктивною жовтяницею. The 13th International scientific and practical conference «Information and innovative

technologies in the development of society» (April 02 – 05, 2024) Athens, Greece. International Science Group. 2024: 137-138. Available from: <https://isg-konf.com/information-and-innovative-technologies-in-the-development-of-society/>. *(Здобувач здійснив обстеження хворих, провів аналіз отриманих результатів, написання тез).*

11. Kryvoruchko I, Boyko V, **Goncharov A**, Goncharova N. Assessment of physiological stress levels and screening for malnutrition as preoperative predictors of postoperative complications in pancreatic surgery. The 56th the European Pancreatic Club Meeting, Santiago de Compostela, Spain, 26th – 29th June 2024. Poster 354. *(Здобувач здійснив набір та обстеження хворих, провів статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, підготовка постерної доповіді).*

12. Kryvoruchko IA, Honcharova NM, **Honcharov AS**. Clinical relevance of identifying the risk of malnutrition and providing nutritional support before surgery in patients with pancreatic diswases. The 50th World Congress of the International Society of Surgery ISS/SIC (Kuala Lumpur, Malaysia, 25 – 29 August 2024). Abstract book. 2910, presentation 107.04. *(Здобувач здійснив аналіз отриманих результатів, оформлення тез та виступ на Конгресі).*

Наукові праці, які додатково відображають результати дисертації:

13. Криворучко ІА, Бойко ВВ, **Гончаров АС**, Гончарова НМ, Сивожелізов АВ, Колесник ВП, Свірепо ПВ. Літературний письмовий твір наукового характеру «Використання модифікованого протоколу Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) для ведення пацієнтів із гострим панкреатитом різного ступеня тяжкості». Авторське свідоцтво №120483 від 12.07.2023, бюл. № 77 від 29.09.2023. 3 с.

14. Криворучко ІА, **Гончаров АС**, Гончарова НМ, Нессонова МН, Сивожелізов АВ, Колесник ВП, Свірепо ПВ. Літературний письмовий твір наукового характеру «Визначення здатності візуалізаційних методів дослідження при диференційній діагностиці хронічного панкреатиту та раку

підшлункової залози». Авторське свідоцтво № 125759 від 17 квіт. 2024, бюл. № 81 від 31.05.2024. 3 с.

15. Криворучко ІА, **Гончаров АС**, Гончарова НМ, Колесник ВП, Сивожелізов АВ, Лєсний ВВ. Літературний письмовий твір наукового характеру «Алгоритм діагностики при солідних ураженнях підшлункової залози (доброякісні та злоякісні ураження)». Авторське свідоцтво № 130630 від 14 жовт. 2024, бюл. № 84 від 29 лист. 2024. 3 с.

16. Криворучко ІА, **Гончаров АС**, Гончарова НМ, Колесник ВП, Сивожелізов АВ, Лєсний ВВ. Літературний письмовий твір наукового характеру «Алгоритм діагностики при кістозних ураженнях підшлункової залози». Авторське свідоцтво № 130629 від 14.10.2024, бюл. № 84 від 29 лист. 2024. 3 с.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	22
ВСТУП	25
РОЗДІЛ 1 СУЧАСНІ ТРЕНДИ У ДІАГНОСТИЦІ ТА ЛІКУВАННІ СОЛІДНИХ ТА КІСТОЗНИХ НОВОУТВОРЕНЬ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ (огляд літератури).....	37
1.1 Солідні та кістозні новоутворення підшлункової залози: етіологія, патогенез, морфо-функціональна характеристика.....	37
1.2 Особливості діагностики солідних та кістозних новоутворень підшлункової залози.....	43
1.3 Особливості лікування хворих на солідні та кістозні новоутворення підшлункової залози.....	56
РОЗДІЛ 2 ДИЗАЙН ДОСЛІДЖЕННЯ: МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ.....	70
2.1 Загальна характеристика клінічного матеріалу дослідження.....	70
2.2 Клініко-лабораторні та інструментальні методи дослідження.....	77
2.3 Методи статистичної обробки матеріалу.....	88
РОЗДІЛ 3 ДІАГНОСТИКА СОЛІДНИХ ТА КІСТОЗНИХ НОВОУТВОРЕНЬ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ.....	90
3.1 Клініко-лабораторні зміни при солідних та кістозних новоутвореннях підшлункової залози.....	90
3.2 Особливості інструментальної діагностики кістозних новоутворень підшлункової залози	94
3.3 Особливості інструментальної діагностики солідних утворень підшлункової залози.....	104
РОЗДІЛ 4 ДИФЕРЕНЦІАЛЬНО-ДІАГНОСТИЧНІ КРИТЕРІЇ ДОБРОЯКІСНИХ ТА ЗЛОЯКІСНИХ НОВОУТВОРЕНЬ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ НА ОСНОВІ ПАТОФІЗІОЛОГІЧНИХ ТА ІМУНОГІСТОХІМІЧНИХ ЗМІН.....	120
4.1 Рівень фізіологічного стресу та скринінг на недоїдання у хворих на різні форми захворювання підшлункової залози до операції.....	120

4.2 Рівень трансформуючого фактору росту бета у хворих на різні форми захворювання підшлункової залози до операції.....	125
4.3 Морфологічні особливості хронічного панкреатиту та протокової аденокарциноми підшлункової залози.....	131
4.3.1 Морфологічні характеристики хронічного панкреатиту.....	131
4.3.2 Морфологічні особливості протокової аденокарциноми підшлункової залози.....	141
4.3.3 Диференціально-діагностичні характеристики протокової аденокарциноми підшлункової залози та хронічного панкреатиту.....	147
РОЗДІЛ 5 АЛГОРИТМ ЛІКУВАЛЬНОЇ ТАКТИКИ ТА ХІРУРГІЧНЕ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА СОЛІДНІ ТА КІСТОЗНІ НОВОУТВОРЕННЯ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ.....	160
5.1 Алгоритм лікувальної тактики хворих при солідних утвореннях підшлункової залози.....	160
5.2 Алгоритм лікувальної тактики хворих при кістозних утвореннях підшлункової залози.....	164
5.3 Результати хірургічного лікування хворих на солідні новоутворення підшлункової залози.....	169
5.4 Результати хірургічного лікування хворих на кістозну патологію підшлункової залози.....	170
5.5 Способи відведення жовчі та симптоматичні мінімальноінвазивні втручання.....	177
5.6 Прогнозування післяопераційного періоду у оперованих хворих.....	180
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	188
ВИСНОВКИ	210
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	213
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	214
ДОДАТКИ.....	262

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АлАт	– аланінамінотрансфераза
АсАт	– аспартатамінотрансфераза
ВООЗ	– Всесвітня організація охорони здоров'я
ВПМН	– внутрішньопротокове папілярне муцинозне новоутворення
ГМА α	– гладком'язовий актин альфа
ГП	– гострий панкреатит
ГПП	– головна панкреатична протока
ДІ	– довірчий інтервал
ДНК	– дезоксирибонуклеїнова кислота
ДПК	– дванадцятипала кишка
ЕПСТ	– ендоскопічна папілосфінктеротомія
ЕРХПГ	– ендоскопічна ретроградна холангіопанкреатографія
ЕУД	– ендоскопічне ультразвукове дослідження
ІГХД	– імуногістохімічне дослідження
ІМТ	– індекс маси тіла
ІІ	– індекс проліферації
МКАТ	– моноклональні антитіла
МКН	– муцинозне кістозне новоутворення
МПП	– матриксна металопротеїназа
МСКТ	– мультиспіральна комп'ютерна томографія
МРТ	– магнітно-резонансна томографія
МРХПГ	– магнітно-резонансна холангіопанкреатографія
МЦА	– муциозна цистаденома
НО	– не оцінювалось

ПА	– протокова аденокарцинома
ПДР	– панкреатодуоденальна резекція
ПЕТ/КТ	– позитронно-емісійна томографія/комп'ютерна томографія
ПЗ	– підшлункова залоза
ПЗК	– панкреатичні зірчасті клітини
ПК	– псевдокіста
ПСС	– паренхімо-стромальне співвідношення
ПХЕС	– постхолецистектомічний синдром
РНК	– рибонуклеїнова кислота
РР	– різниця ризику
СПП	– солідна псевдопапілярна пухлина
СЦА	– серозна цистаденома
ТГА	– тонкогolkова аспірація
УЗД	– ультразвукова діагностика
ФЕГДС	– фіброезофагогастродуоденоскопія
ХП	– хронічний панкреатит
ХФДП	– хронічний фіброзно-дегенеративний панкреатит
AUC	– площа під ROC-кривою
СА	– cancer antigen
CEA	– раково-ембріональний антиген
CFTR	– cystic fibrosis chymotrypsinogen C
CI	– Confidence interval (довірчий інтервал)
CTLA-4	– цитотоксичний антиген 4, асоційований із Т-лімфоцитами
DAB	– діамінобензидин
EGFR	– рецептор епідермального фактору росту
HER2	– рецептор епідермального фактору росту, тип 2
HGD-IPMN	– дисплазії високого ступеня внаслідок внутрішньопотокового

	папілярного муцинозного новоутворення
HR	– Hazard ratio (відношення ризиків)
ICC	– коефіцієнт міжкласової кореляції
Ig	– імуноглобулін
IPMN	– intraductal papillary mucinous neoplasm
Ki-67	– маркер активної проліферації
KWH	– критерій Краскала-Уолліса
MCN	– mucinous cystic neoplasm
MUC1	– білок Mucin-1
MUC6	– білок Mucin-6, oligomeric mucus/gel forming
NA	– не застосовується
NB/70K	– людський оваріальний пухлинний антиген
NGOV	– неферментуючі глюкозоокислювальні бактерії
NLR	– Neutrophil to Lymphocyte Ratio
NRI	– Nutritional Risk Index
P	– рівень значимості
PD1	– білок програмованої клітинної загибелі 1
PRSS1	– protease serine 1
SCA	– serous cystadenoma
SPINK1	– serine protease inhibitor Kazal-type 1
TAN	– асоційовані з пухлиною нейтрофіли
TGF- β	– Transforming Growth Factor beta (трансформуючий фактор росту бета)
TPA	– тканинний поліпептидний антиген
USPSTF	– The United States Preventive Services Task Force
VEGF	– фактор росту ендотелію судин

ВСТУП

Актуальність теми. Гострий та хронічний панкреатит, рак підшлункової залози (ПЗ) є значним тягарем для систем охорони здоров'я в усьому світі [1-3]. Гострий панкреатит (ГП) входить до трійки найпоширеніших доброякісних захворювань шлунково-кишкового тракту з суттєвим рівнем смертності і оцінюваними економічними витратами у 2,6 мільярда доларів США на рік [3, 4]. В Україні за даними Національного канцер-реєстру 2022-2023, розповсюдженість раку ПЗ становить 3592 хворих на 100 тисяч населення, на першому році від встановлення діагнозу помирають 60,2% пацієнтів, а загальна смертність складає – 2451 хворих на 100 тисяч населення [5].

Хронічний панкреатит (ХП) характеризується поступовим незворотнім пошкодженням ендокринної та екзокринної паренхіми, спричиненим запаленням і подальшим заміщенням цих тканин фіброзною тканиною. Профілактика ХП є єдиним способом зменшити захворюваність, оскільки серйозні ускладнення, такі як екзокринна недостатність ПЗ, розвиток мальабсорбції, цукровий діабет та переродження тканини ПЗ у протокову аденокарциному (ПА), можуть розвиватися по мірі прогресування цього захворювання [6-8]. Приблизно 50% пацієнтів на ХП мають в анамнезі перенесені напади ГП. Відбувається постійне заміщення паренхіми ПЗ фіброзною тканиною, особливо у пацієнтів, які перенесли три епізоди ГП – у 16% з них є шанс на розвиток ХП. Крім того, хворі з чотирма або більше епізодами ГП мають значно вищий ризик, а саме близько 50%, розвитку ХП [9, 10].

Діагностика солідних та кістозних утворень ПЗ внаслідок ГП, ХП та раку ПЗ, диференціація доброякісних та злоякісних трансформацій ПЗ є однією з актуальних проблем сучасної медицини. Дотепер скринінг-методом для оцінки абдомінальних симптомів, що виникають у пацієнтів на захворювання ПЗ, та візуалізації змін у самій залозі є трансабдомінальне ультразвукове дослідження

(УЗД) [11-13]. Залежно від якості виконаної візуалізації та використання контрастного підсилення зовнішній вигляд таких уражень підшлункової залози може бути досить розпливчастим, у тому числі коли є ускладнення у вигляді механічної жовтяниці, компресія органів, що знаходяться поруч з залозою тощо [14-16]. Швидка рання діагностика раку ПЗ значно збільшує виживання пацієнтів. Злоякісні пухлини ПЗ становлять значну проблему у клінічній практиці через відсутність засобів ранньої діагностики та агресивний характер перебігу захворювання [17-19]. На сьогодні відсутня система предикативної номограми для прогностичного скринінгу пацієнтів із захворюваннями ПЗ, яким планується операція, як у хворих із ускладненим ГП та ХП, так і у пацієнтів із раком ПЗ. З одного боку, більшість прогностичних моделей базуються на факторах, отриманих після операції; з іншого боку, у кількох дослідженнях автори намагалися використати різні непухлинні та пухлинні біомаркери, асоційовані з гепатопанкреатобіліарними захворюваннями, для оцінки розвитку післяопераційних ускладнень [20, 21]. Передопераційна оцінка діагностичної та прогностичної цінності нейтрофільно-лімфоцитарного співвідношення (NLR) та індексу харчового ризику (NRI) для прогнозування хірургічного ризику може полегшити ідентифікацію стратегій запобігання післяопераційним ускладненням і покращити загальну виживаність у різних категорій пацієнтів на захворювання ПЗ [22, 23].

В останні роки увагу дослідників все більше привертає використання біомаркерів, зокрема трансформуючого фактору росту TGF- β 1 та онкомаркер СА 19-9, на передопераційному етапі для диференціації доброякісних і злоякісних пухлин ПЗ [24-26]. TGF- β 1 – цитокін, представник суперсімейства трансформуючого фактора росту бета, який існує у п'яти різних ізоформах (від TGF- β 1 до TGF- β 5), бере участь у різних клітинних процесах, включаючи ріст, диференціацію та апоптоз клітин, він є багатофункціональним цитокіном, який експресується майже кожною тканиною і типом клітин, та відіграє важливу роль у низці фізіологічних процесів, включаючи загоєння ран, розвиток і ремоделювання тканин, а також пригнічує кілька аспектів імунної відповіді.

TGF- β також бере участь у багатьох патологічних станах, включаючи рак. У дослідженнях було продемонстровано, що він регулює низку процесів, включаючи ангіогенез, імуносупресію та клітинну міграцію. Дослідження TGF- β почалися ще у 1980-х роках і з того часу швидко розвиваються [27-29]. Підвищений рівень TGF- β 1 асоціюється з прогресуванням раку ПЗ через вплив його на експресію генів та вивільнення імуносупресивних цитокінів, що робить його потенційним індикатором злоякісності через забезпечення інвазії та поширення ракових клітин [30], а передача сигналів TGF- β відіграє провідну роль у прогресуванні раку. При цьому, коли пухлини прогресують, вони використовують TGF- β , щоб керувати нестримною програмою загоєння ран у фібробластах, пов'язаних із раком, а також для пригнічення адаптивної імунної системи та вродженої імунної системи. Відсутність TGF- β посилює запалення, що призводить до пошкодження тканин і клітинної трансформації [31]. Нещодавно вважається, що запалення відіграє важливу роль у прогресуванні раку та добре відомо, що при ХП зірчасті клітини ПЗ виступають центральними утвореннями, вплив на які є причиною комплексного прогресування фіброзу у залозі. Дослідження багатьох регуляторних факторів, у тому числі TGF- β , і шляхів, залучених до активації зірчастих клітин ПЗ, є перспективним у визначенні потенційних терапевтичних цілей для полегшення фіброзу при ХП як потенційної загрози виникнення раку [32].

Онкомаркер СА 19-9 синтезується у нормальній паренхімі ПЗ та жовчних шляхах та зазвичай використовується, як пухлинний маркер при раку ПЗ. Підвищений рівень СА 19-9 також пов'язаний зі злоякісними пухлинами ПЗ, що робить його цінним інструментом у діагностиці та моніторингу захворювання. Крім злоякісних новоутворень, відомо, що СА 19-9 також може підвищуватися при доброякісних панкреатобіліарних, печінкових і легеневих захворюваннях, тиреоїдиті, ЦД та аутоімунних захворюваннях. Таким чином, клініцисти повинні бути обережними в інтерпретації значення підвищення СА 19-9 у хворих [33]. Передопераційні рівні біомаркерів TGF- β 1 і СА 19-9 мають значний потенціал у розрізненні доброякісних і злоякісних пухлин ПЗ.

Продовження досліджень та клінічна валідація є необхідними для подальшого з'ясування ролі TGF- β 1 та СА 19-9 у передопераційній оцінці пухлин ПЗ та підвищення їхньої клінічної корисності.

Хірургічне лікування солідних та кістозних трансформацій ПЗ є найскладнішою проблемою в абдомінальній хірургії, що підтверджується наявністю великої кількості післяопераційних ускладнень, низькою резектабельністю при раку, високим операційним ризиком, незадовільними віддаленими результатами лікування та низькою якістю життя пацієнтів [34-37]. Сучасні уявлення про закономірності розвитку панкреатиту та пухлинного росту, незважаючи на вивчення механізмів внутрішньоклітинної та позаклітинної сигналізації, не дозволяють однозначно стверджувати про причинно-наслідкові зв'язки між структурними, функціональними та клінічними проявами запалення, з одного боку, та розвиток захворювань, з іншого боку. Відсутність переконливих даних про взаємозв'язок запалення та проліферативних процесів в епітелії та стромі підшлункової залози пояснює існуючі дискусії з питань диференціації, діагностики, прогнозу ускладнень, вибору хірургічної тактики при різних захворюваннях підшлункової залози.

Беручи до уваги все вище зазначене, нами було висловлено припущення про необхідність проведення дослідження щодо використання деяких біомаркерів при солідних та кістозних утвореннях ПЗ у передопераційному періоді з метою диференціації злоякісних та доброякісних трансформацій, що може відігравати значну роль у поліпшенні передопераційної діагностики, виборі тактики хірургічного втручання та прогнозуванні розвитку ускладнень у ранньому післяопераційному періоді.

Зв'язок роботи з науково-дослідними програмами, планами, темами.
Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри хірургії №2 Харківського національного медичного університету за темою: «Розробка хірургічних технологій діагностики і лікування захворювань та травм органів травної системи із використанням гібридних (відкритих та мініінвазивних) операцій» № 0119U002909 та «Розробка діагностичних методів й відкритих та

мінінвазивних технологій лікування захворювань та травм органів грудної та черевної порожнини, судин кінцівок у хворих у військовий час» №0124U002908.

Мета дослідження: поліпшення результатів оперативних утручань у хворих на солідні та кістозні новоутворення підшлункової залози шляхом розробки раціональної персоніфікованої програми обстеження та хірургічного лікування пацієнтів з урахуванням доопераційної діагностики та прогнозування післяопераційних ускладнень.

Завдання дослідження:

1. Вивчити клініко-лабораторні та інструментальні особливості перебігу солідних та кістозних новоутворень підшлункової залози, з урахуванням характеру патології та наявності ускладнень, визначити найбільш інформативні діагностичні критерії для диференціації доброякісних та злоякісних трансформацій.
2. Вивчити рівень фізіологічного стресу на основі змін нейтрофільно-лімфоцитарного співвідношення (NLR), провести скринінг на недостатність харчування на основі індексу харчового ризику (NRI), та встановити їх роль як передопераційних предикторів розвитку післяопераційних ускладнень у різних категоріях пацієнтів на захворювання підшлункової залози.
3. Дослідити зміни рівнів трансформуючого фактору росту бета 1 (TGF- β 1) та онкомаркеру СА-19-9 у хворих на різні форми захворювання підшлункової залози до операції та оцінити їх клінічне значення для діагностики доброякісних та злоякісних новоутворень підшлункової залози.
4. Вивчити патоморфологічні зміни при хронічному панкреатиті та раку підшлункової залози шляхом комплексного гістологічного та імуногістохімічного дослідження, виявити найбільш значущі для диференційної діагностики доброякісних та злоякісних трансформацій підшлункової залози.

5. Розробити алгоритми діагностики та хірургічного лікування хворих при солідних та кістозних ураженнях підшлункової залози та вивчити клінічну ефективність їх використання.

Об'єкт дослідження – солідні та кістозні новоутворення підшлункової залози: рак підшлункової залози, хронічний панкреатит із кістозною трансформацією підшлункової залози, гострий панкреатит із кістозною трансформацією підшлункової залози, хронічний панкреатит з переважним ураженням голівки підшлункової залози, злоякісні кістозні новоутворення підшлункової залози.

Предмет дослідження – 269 хворих із солідними та кістозними новоутвореннями підшлункової залози, клініко-лабораторні та інструментальні особливості перебігу солідних та кістозних новоутворень підшлункової залози, диференційно-діагностичні критерії доброякісних та злоякісних новоутворень підшлункової залози, прогностичні предиктори розвитку ускладнень після операцій, методи оперативних втручань у хворих.

Методи дослідження: клінічні, лабораторні, інструментальні: УЗД, доплерографія, фіброезофагогастроуденоскопія (ФЕГДС), мультиспіральна комп'ютерна томографія (МСКТ) з контрастним посиленням, магнітно-резонансна комп'ютерна томографія (МРТ), ендоскопічна ретроградна холангіопанкреатографія (ЕРХПГ); морфологічні (цитологічні, гістологічні, гістохімічні та імуногістохімічні); клініко-математичні та вірогіднісно-логістичні, статистичні.

Наукова новизна отриманих результатів. Дисертаційна робота містить комплексну порівняльну характеристику особливостей клінічного перебігу, діагностики та лікування хворих на кістозні і солідні доброякісні та злоякісні новоутворення підшлункової залози, що включає динаміку клінічних, біохімічних та імунологічних показників відповідно до різних типів трансформацій підшлункової залози, з урахуванням предикторів розвитку післяопераційних ускладнень.

У роботі проведений аналіз параметрів якості сучасних методів інструментальних досліджень для диференціальної діагностики злоякісних та доброякісних трансформацій підшлункової залози. Встановлено, що мультіспіральна комп'ютерна томографія є найбільш інформативним методом для диференційної діагностики раку підшлункової залози з хронічним панкреатитом, із загальною точністю 92,2%, при чутливості – 89,2%; та специфічності – 95%. Низькі якісні показники ультразвукової діагностики можуть бути збільшені за рахунок її комплексного поєднання з визначенням онкомаркеру СА 19-9 із загальною точністю 92,3%, при чутливості та специфічності – 95% та 91% відповідно, що значно відрізнялось від таких показників при окремому застосуванні даного методу (82,5%, 76,3% та 88,1% відповідно). При комплексному поєднанні ендоскопічної ретроградної холангіопанкреатографії з визначенням рівня онкомаркеру СА 19-9, загальна точність методу склала 95,2%, при чутливості – 95% та специфічності – 95,5%, що значно відрізнялось від таких показників, отриманих при окремому застосуванні даного методу (71%, 78,6% та 63,3% відповідно). За наявності кістозного утворення ПЗ з папілярними розростаннями на стінках кісти з кровотоком передбачався пухлинний характер утворення, а за відсутності перерахованих вище ознак – доброякісна кіста. Чутливість даного діагностичного критерію становила 78,9%, специфічність – 69,3%, загальна точність – 74,8%.

Доповнено наукові дані щодо прогностичного та діагностичного значення нейтрофільно-лейкоцитарного індексу (NLR), як маркеру системного запалення та рівня фізіологічного стресу при кістозних та солідних новоутвореннях доброякісного та злоякісного генезу. Було визначено, що рівень NLR при легкому порушенні становив + 64,8% відповідно до норми; при помірному порушенні відповідно + 42,5% до легкої форми; при тяжкому порушенні відповідно + 46,9% до помірного порушення ($p < 0.0001$).

Уточнено дані щодо можливості використання індексу харчового ризику (NRI) у хворих на кістозні та солідні новоутворення підшлункової залози, як

інструменту скринінгу на гіпотрофію для прогнозування післяопераційних ускладнень і його вплив на виживання пацієнтів.

Встановлено, що діагностична цінність СА 19-9 та TGF- β 1 при визначенні наявності/відсутності новоутворень ПЗ, при диференціації злоякісних від доброякісних неоплазм та ХП від раку ПЗ чи від муцинозних пухлин є однаковою. Оптимальним значенням для визначення наявності новоутворень у ПЗ були визначені значення TGF- β 1 31,2 нг/мл та більше і СА 19-9 не менше 2,0 Од/мл. Оптимальним пороговим отриманим значенням для стратифікації хворих із злоякісними новоутвореннями ПЗ був рівень TGF- β 1 не менше 109,8 нг/мл і СА 19-9 на рівні 36,0 Од/мл та більше.

Доповнені наукові дані щодо диференціально-діагностичних морфологічних критеріїв хронічного панкреатиту та протокової аденокарциноми підшлункової залози на основі імуногістохімічного дослідження. Було встановлено, що для диференціації хронічного панкреатиту та раку підшлункової залози слід враховувати: проліферативну активність епітелію (рівень експресії Ki-67 клітинами протокових структур при раку більший ніж при хронічному панкреатиті) ($p < 0,001$); дилатацію великих протоків підшлункової залози, що асоціювалася з протоковою аденокарциномою ($\chi^2 = 10$, $p < 0,01$); строма пухлини навколо протокових структур при протоковій аденокарциномі у порівнянні зі стромою при хронічному панкреатиті характеризувалась більш вираженою експресією ГМА α ($p < 0,001$) за рахунок активованих міофібробластів, більшою вирівняністю колагенових волокон ($p < 0,001$) та меншим рівнем імуноклітинної інфільтрації ($p < 0,001$).

Удосконалено алгоритми діагностики та лікування кістозних та солідних новоутворень підшлункової залози з урахуванням передопераційних рівнів біологічних маркерів.

Практичне значення отриманих результатів. Розроблено нові сучасні алгоритми діагностики та комплексного лікування хворих на кістозні та солідні новоутворення підшлункової залози, що включають в себе визначення

показників для передопераційного прогнозування післяопераційних ускладнень їх вплив на виживання пацієнтів (літературний письмовий твір наукового характеру «Алгоритм діагностики при солідних ураженнях підшлункової залози (доброякісні та злоякісні ураження)», авторське свідоцтво № 130630 від 14.10.2024; літературний письмовий твір наукового характеру «Алгоритм діагностики при кістозних ураженнях підшлункової залози», авторське свідоцтво № 130629 від 14.10.2024). Завдяки їх впровадженню було досягнуто покращення результатів лікування, так при солідних злоякісних та доброякісних новоутвореннях летальність становила 3,1%, а при кістозних доброякісних та злоякісних новоутвореннях – 2,9%.

Упровадження до клінічної практики даних, отриманих при проведенні якісної оцінки інструментальних методів дослідження з метою визначення їх діагностичного потенціалу для диференціації раку підшлункової залози та хронічного фіброзно-дегенеративного панкреатиту (літературний письмовий твір наукового характеру «Визначення здатності візуалізаційних методів дослідження при диференційній діагностиці хронічного панкреатиту та раку підшлункової залози»; авторське свідоцтво №125759 від 17.04.2024), сприяло покращенню результатів доопераційної діагностики доброякісних та злоякісних новоутворень підшлункової залози, а також їх диференціації.

Упровадження до практичного використання відомостей щодо змін рівнів лейкоцитарно-нейтрофільного індексу та індексу харчового ризику у хворих на кістозні та солідні новоутворення підшлункової залози, як інструменту скринінгу на їх гіпотрофію для прогнозування післяопераційних ускладнень, покращило результати хірургічного лікування і якість життя оперованих пацієнтів.

Застосування у клінічній практиці визначених рівнів пухлинних маркерів СА 19-9 та TGF- β 1 дозволяє проводити передопераційну диференційну діагностику доброякісних та злоякісних новоутворень підшлункової залози, що сприяє покращенню результатів хірургічного лікування хворих.

Модифіковано та впроваджено у клінічну практику хірургічних відділень модифікований протокол ERAS (літературний письмовий твір наукового характеру «Використання модифікованого протоколу Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) для ведення пацієнтів із гострим панкреатитом різного ступеня тяжкості», авторське свідоцтво №120483 від 12.07.2023).

За допомогою імуногістохімічних досліджень доповнено відомості щодо морфо-функціональних змін, які відбуваються при розвитку хронічного панкреатиту та раку підшлункової залози. Новизною проведеного дослідження є визначення диференціально-діагностичних критеріїв доброякісної та злоякісної трансформації підшлункової залози, упровадження яких до клінічної практики покращить якість доопераційної діагностики під час проведення біопсії новоутворення.

Розроблені теоретичні положення дисертації та практичні рекомендації впроваджено в медичну практику хірургічних відділень КНП ХОР «Обласна клінічна лікарня», ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії ім. В.Т. Зайцева НАМН України», КНП «Зміївська центральна районна лікарня», КНП «Дергачівська центральна районна лікарня», КНП «Чугуївська центральна районна лікарня ім. М.І. Кононенка», КНП «Мереф'янська центральна районна КНП «Міська багатoproфільна лікарня №18» ХМР.

Особистий внесок автора. Ідея дисертаційної роботи, обґрунтування мети, задач та способів їх вирішення належать автору. Автором особисто проведено аналіз вітчизняної та зарубіжної літератури за проблемою, інформаційний пошук, набір клінічного матеріалу, формування груп хворих, вибір та обґрунтування методів дослідження, статистична обробка отриманих даних. Самостійно виконано написання всіх розділів дисертації, сформульовані висновки та практичні рекомендації, які були відображені у наукових статтях, авторських свідоцтвах та впроваджені до клінічної практики хірургічних відділень лікувальних закладів.

Робота виконувалась сумісно з хірургічним відділенням КНП ХОР «Обласна клінічна лікарня», що є базою кафедри хірургії №2 Харківського

національного медичного університету (генеральний директор – Р.С. Врагов); сумісно з хірургічними відділеннями ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії ім. В.Т. Зайцева НАМН України» (директор – академік НАМН України, д. мед. н., професор В.В. Бойко), та сумісно з хірургічним відділенням лікарні Klinik Sachsenhausen, Франкфурт-на-Майні, Німеччина (медичний директор – д.мед.н., професор Пламен Стайков).

Лабораторне імунологічне дослідження проводилося на базі лабораторії радіаційної імунології ДУ «Інститут медичної радіології та онкології ім. С. П. Григор'єва Національної академії медичних наук України» (директор – д. мед. н., професор М.В. Красносельський; науковий консультант – завідувач лабораторії радіаційної імунології – к. мед. н. П. П. Сорочан).

Гістологічні, гістохімічні та імуногістохімічні дослідження проводилися сумісно з кафедрою патологічної анатомії та судово-медичної експертизи Харківського національного медичного Університету (консультант – к. мед. н., доцент І. В. Івахно).

Проведення статистичної обробки інформації та дослідження прогнозування післяопераційних ускладнень та якості життя хворих проводилася сумісно з кафедрою фундаментальних загальнонаукових дисциплін Приватного закладу вищої освіти «Харківський міжнародний медичний університет» (консультант – к. техн. н, доцент М.М. Нессонова).

Апробація результатів дисертації. Результати дослідження були докладені на наукових засіданнях кафедр хірургії №2 і ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії ім. В.Т. Зайцева НАМН України», що є клінічною базою кафедри хірургії № 1 ХНМУ, та кафедри хірургії №5 ХНМУ. Основні положення дисертації повідомлені та обговорені на засіданні Харківського відділення Асоціації хірургів України, науково-практичних конференціях та з'їздах: на Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання невідкладної хірургії» (Харків, 2022), на Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання невідкладної хірургії» (Харків, 2023), на 3rd Scandinavian

Baltic Pancreas Symposium (Stockholm, Sweden, 2023), на міжвузівській конференції молодих вчених та студентів «Медицина третього тисячоліття» (Харків, 2024), на Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання невідкладної хірургії», присвяченої 100-річчю з дня народження проф. В.П. Трубнікова (Харків, 2024), 56th the European Pancreatic Club Meeting (Santiago de Compostela, Spain, 2024), 50th World Congress of the International Society of Surgery ISS/SIC (Kuala Lumpur, Malaysia, 2024).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 16 наукових праць, у тому числі: 5 статей у журналах, що індексуються у наукометричній базі Scopus, 3 статті у фахових наукових виданнях України; 4 – тез у матеріалах конференцій, у тому числі 2 – за кордоном, отримано 4 авторських свідоцтва.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена на 327 сторінках друкованого тексту та складається з анотації (двома мовами), вступу, огляду літератури, 5 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, який налічує 36 робіт українських авторів та 316 іноземних джерел, та додатків. Роботу ілюстровано 18 таблицями та 50 рисунками.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНІ ТРЕНДИ У ДІАГНОСТИЦІ ТА ЛІКУВАННІ СОЛІДНИХ ТА КІСТОЗНИХ НОВОУТВОРЕНЬ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1 Солідні та кістозні новоутворення підшлункової залози: етіологія, патогенез, морфо-функціональна характеристика

Пухлини ПЗ поділяються на дві групи: у 95% хворих зустрічаються протокові аденокарциноми, у 5% – ендокринні пухлини, 10% з яких мають рідкісні гістотипи та досі погано вивчені [38, 39]. Поширеність захворювання залежить від місцевості, статі та віку, показник смертності дуже високий. Медіана загальної виживаності хворих на рак ПЗ становить 2-8 місяців, п'ятирічне виживання – менше 5%. У пацієнтів, які перенесли резекцію, часто трапляються рецидиви захворювання. Найвищі показники захворюваності на рак ПЗ були відзначені у Північній Америці, Західній Європі та Австралії, найнижчі – у Середній Африці та Південно-Центральній Азії. Найчастіше рак ПЗ діагностують у людей віком від 70 років, близько 90 % випадків захворювання виявляють після 55 років [39, 40].

Важливо відзначити, що показники виживання практично не корелюють із рівнем розвитку країни. В Україні за даними Національного канцер-реєстру 2022-2023, розповсюдженість раку ПЗ становить 3592 хворих на 100 тисяч населення, на першому році від встановлення діагнозу помирають 60,2% пацієнтів, а загальна смертність складає – 2451 хворих на 100 тисяч населення [5]. Смертність від раку ПЗ практично збігається з його захворюваністю, оскільки це одна з фатальних злоякісних пухлин. Швидка рання діагностика раку ПЗ значно збільшує виживання пацієнтів. Так, дослідниками було виявлено кілька груп із високим ризиком розвитку протокової аденокарциноми ПЗ, у тому числі особи зі спадковим ризиком [41], пацієнти з кістозним

ураженням ПЗ, люди старше 50 років із цукровим діабетом 2 типу [42]. Переважними наглядовими тестами є ендоскопічне ультразвукове дослідження (ЕУД) та магнітно-резонансна томографія (МРТ)/магнітно-резонансна ретроградна холангіопанкреатографія (МРХПГ) [43]. Висока можливість для раннього виявлення патології має лікування передракових уражень ПЗ, включаючи інтраепітеліальну неоплазію ПЗ, внутрішньопротокове папілярне муцинозне новоутворення і муцинозно-кістозне новоутворення.

Розвиток раку ПЗ поділяється на три послідовні стадії. Стадія ініціації пухлини полягає у виникненні першої драйверної мутації. Клональне поширення та метастазування є, відповідно, другою та третьою стадіями у патогенезі даного захворювання. Однак накопичуються відомості про те, що пухлинні клітини набувають здатності метастазувати на відносно ранніх етапах канцерогенезу та продовжують еволюціонувати незалежно від первинної пухлини у віддалених органах [44]. Вважається, що ініціальною є мутація у гені proto-oncogene, GTPase KRAS. Однак було висловлено припущення про те, що запалення взаємодіє з онкогеном KRAS для прогресування раку ПЗ, у той час як одного мутанта KRAS недостатньо для стимуляції пухлинного процесу. Далі з'являються мутації у генах CDKN2, TP53, SMAD4/DPC4 і BRCA2, які визначають шлях від легкої дисплазії до інвазивного раку [45-47].

Більше 90 % аденокарцином ПЗ – це протококлітинні карциноми, іншими типами яких є цистаденокарцинома та ацинарно-клітинний рак [48]. Особливістю ПАПЗ є щільна десмопластична строма та гіпомікроваскулярність у середовищі раку ПЗ, що блокує доставку терапевтичних агентів до пухлини, проте глюкоза, глютамін та альбумін легко досягають пухлинного середовища, ефективно підтримуючи її зростання [49]. Значну роль пухлинної прогресії грають компоненти строми і мікрорибонуклеїнові кислоти (РНК). Зірчасті клітини, фібробласти та епітеліальні клітини синтезують або запасують матриксні металопротеїнази (МПП), які часто надмірно експресуються у клітинах раку ПЗ і беруть участь у динамічному ремоделюванні та обміні білків позаклітинного матриксу [50]. Зокрема, було виявлено, що MMP-9, MMP-2 та

ММР-1 експресуються, коли клітини вступають у контакт із білками матриксу, такими як колаген I типу, тим самим регулюючи інвазивні властивості цих клітин [51]. Інгібітори серинової протеази секретуються епітеліальними клітинами і активують панкреатичні зірчасті клітини (ПЗК), що призводить до більшого відкладення білків позаклітинного матриксу, збільшення росту пухлини та більш інвазивного зростання [52].

У даний час кістозні пухлини ПЗ розпізнаються все частіше і стають більш поширеною знахідкою у клінічній практиці; рівень їх виявлення зростає разом із розвитком та вдосконаленням діагностичних технологій [53, 54]. Збільшення використання МСКТ та МРТ у пацієнтів із захворюваннями органів черевної порожнини призвело до постійного зростання захворюваності на кістозні пухлини ПЗ. Розповсюдженість кістозних утворень варіюється у широких межах і коливається від 3% до 20% залежно від методу візуалізації та досліджуваної популяції, причому вища поширеність у літніх людей, які проходять МРТ, порівняно з МСКТ [55-57]. Кістозні пухлини ПЗ відрізняються за клінічною картиною, морфологією та ризиком малігнізації. Деякі утворення є доброякісними (наприклад, серозно-кістозні новоутворення) без ризику малігнізації, тоді як інші несуть малий або більший ризик злоякісної трансформації (наприклад, внутрішньопротокова папілярна муцинозна пухлина та муцинозно-кістозні новоутворення) [58, 59].

Кісти ПЗ класифікуються на запальні рідинні скупчення, неопластичні та непухлинні кісти. Вони також можуть бути пов'язані з іншими захворюваннями, такими як полікістоз нирок або хвороба фон Гіппеля-Ліндау [60, 61]. Морфологічна класифікація кістозних пухлин ПЗ базується на гістологічних підтипах. Першим кроком до правильного діагнозу кістозного утворення ПЗ є максимально точний морфологічний опис [62, 63]. Виділяють чотири морфологічні підтипи кістозних утворень ПЗ:

- 1) однокамерні кісти без солідних частин, перетинок або кальцифікатів;

- 2) макрокістозні пухлини, кісти, зазвичай $> 1-2$ см у діаметрі (олігокістозні або мультикістозні);
- 3) мікрокістозні пухлини, кісти, зазвичай < 1 см у діаметрі;
- 4) кістозні пухлини з солідним компонентом.

Це пов'язано з класифікацією гістологічних структур: серозні цистаденоми (СЦА), муцинозні цистаденоми (МЦА) і внутрішньопротокові папілярні муцинозні новоутворення (ВПМН) становлять переважну більшість усіх первинних кістозних утворень ПЗ (приблизно 90%) [63]. Інша невелика група в основному представляє рідкісні кістозні новоутворення, а також солідні ураження з кістозною трансформацією; справжні епітеліальні кісти ПЗ (велика рідкість) [64].

Серед різноманіття кістозних утворень ПЗ найбільшу групу становлять однокамерні кісти. Серед них найчастіше зустрічаються псевдокісти (ПК), які виникають після нападів гострого чи хронічного панкреатиту або травми ПЗ в анамнезі. У зв'язку з цим важливо враховувати загальний вигляд ПЗ з можливими постзапальними або хронічними запальними змінами, такими як часткова атрофія або точкові кальцинати [65].

Одним з найбільш розповсюдженим представником макрокістозних пухлин є муцинозні цистаденоми, які складають приблизно 10% кістозних пухлин ПЗ [66, 67]. МЦА являють собою поодинокі, чітко обмежені утворення, з гладкими поверхнями та перетинками, які виглядають монокістозними або олігокістозними та мають досить міцну стінку [68]. Відповідно до поточної номенклатури Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) гістологічно розрізняють МЦА з дисплазією низького ступеня, МЦА з дисплазією високого ступеня та МЦА з асоційованою інвазивною карциномою [69]. Інвазивний компонент зазвичай проявляється як протокова аденокарцинома, іноді з характерним аспектом недиференційованої карциноми з остеокластоподібними гігантськими клітинами. Розміри можуть варіюватися у широких межах: були описані одиничні розміри до 35 см, розміри більше 10 см зустрічаються рідко [68]. Навколо МЦА знаходиться фіброзна псевдокапсула різної товщини. У

95% випадків пухлини локалізуються у тілі та хвості ПЗ. Часто товсті стінки кісти добре відмежовані на будь-якому зображенні поперекового перетину.

Найбільш типовим представником мікрокістозних пухлин є серозні цистаденоми (СЦА), на які приходить 15% з усіх кістозних знахідок. Вони можуть розташовуватися в усіх відділах ПЗ [70, 71]. Як правило, хворіють пацієнти у віці 60-70 років. У той час як СЦА зазвичай виникають спорадично, спостерігається підвищена захворюваність у пацієнтів із синдромом фон Гіппеля-Ліндау [60, 61]. У більшості уражених пацієнтів (до 80%) на момент встановлення діагнозу захворювання має безсимптомний перебіг, а ураження виявляються випадково. СЦА може проявлятися неспецифічними симптомами у верхній частині живота, і терапевтичні процедури у цьому випадку залежать від інтенсивності симптомів. Гістологічно характерні епітеліальні клітини кубічної форми з багатою глікогеном цитоплазмою. Продукція слизу у цьому випадку не спостерігається. Для СЦА не характерний зв'язок із протоковою системою ПЗ. СЦА можна розділити на 3 підтипи, які відрізняються за макроскопічним виглядом, локалізацією, віком хворих, а також розподілом за статтю. Найбільш поширеним типом СЦА є серозна мікрокістозна аденома. Це відносно велика (до 25 см, зазвичай 6-11 см), поодинокі, добре обмежена капсулою пухлина. Переважно зустрічається у тілі та хвості ПЗ. Серозна мікрокістозна аденома представляє типову картину подібних до сот, розташованих мікроцист до 2 см, які розділені тонкими перетинками, що не сполучаються між собою [72]. У центрі утворення часто виявляється зіркоподібний рубець, який може вказувати на кальцинати. Ймовірно, це фіброзні стінки центрально розташованої кісти, що зруйнувалася. Кісти виглядають рівно інтенсивними, а перетинки можуть демонструвати дискретне посилення контрасту. Серозна мікрокістозна аденома, швидше за все, виникає з центроацинарних клітин. Імуногістохімічно клітини позитивні щодо α -інгібіну, та мембранних білків MUC1 та MUC6. Найчастіше хворіють жінки старшого віку. Рідкісним підтипом СЦА є серозно-олігокістозна аденома, також відома як серозно-макрокістозна аденома. На відміну від серозної мікрокістозної

аденоми, у чоловіків спостерігається гендерна перевага, і зазвичай пухлини локалізуються у головці ПЗ. Межі серозно-макрокістозної аденоми є менш чіткими порівняно з серозно-олігокістозною аденомою, крім того, не існує центральної рубцеподібної структури. Макрокістозна СЦА представлена більшими обмеженими кістозними структурами, які були визначені з порогом > 2 см по відношенню до окремих кіст [73]. Вони можуть виникати у поєднанні з меншими кістами без вигляду подібного до стільників, через що їх називають олігокістозними ураженнями. Мікрокісти зазвичай розташовані в центрі крайових макрокістозних частин.

Третя підгрупа СЦА складається з уражень, асоційованих із синдромом фон Гіппеля-Ліндау (VHL-асоційована СЦА). У цій ділянці виникають множинні СЦА мультифокального вигляду з повною трансформацією паренхіми ПЗ [60, 61]. Крім того, існує зв'язок із виникненням нейроендокринних пухлин. Безсимптомні пацієнти з підтвердженою СЦА повинні перебувати під спостереженням один раз на рік, після чого рекомендується подальше спостереження на основі симптомів (рекомендація 2С ступеня) [74]. Після підтвердження діагнозу СЦА хірургічне втручання рекомендовано лише пацієнтам із симптомами, пов'язаними зі здавленням суміжних органів (ступінь 2 С рекомендації) [74].

Одним із представників кістозних пухлин із солідним компонентом є солідна псевдопапілярна пухлина (СПП) ПЗ (пухлина Франца), яка є рідкісною епітеліальною пухлиною ПЗ, що зустрічається за менше ніж 5% випадків кістозних утворень ПЗ. Відповідно до чинної класифікації WHO [69], ці пухлини в основному класифікуються як злоякісні низького ступеня. Також може відбутися злоякісна трансформація високого ступеня, яка пов'язана з набагато менш сприятливим прогнозом. СПП зазвичай виникає у молодих жінок на 2-му та 3-му десятиліттях життя. У літературі також описані випадки у наступні десятиліття життя, а також у чоловіків [62, 75]. СПП може локалізуватися в усіх відділах ПЗ, деякі дослідження показують дещо більш поширену локалізацію у хвості ПЗ. Ризик злоякісної трансформації, а також

виникнення віддалених метастазів, складає 15% [75], які найчастіше виявляються у печінці та очеревині. Гістопатологічно СПП складаються з солідних та псевдопапілярних частин тканини, які підтримуються судинними гіаліновими стромальними нитками та можуть бути вкраплені крововиливами. Пухлинні клітини у цьому випадку мономорфні з еозинофільною або світлою цитоплазмою. Як правило, мутація присутня у гені CTNNB1, що призводить до дефектного білка β -катеніну та пов'язана з імуногістохімічно виявленою ядерною та цитоплазматичною експресією β -катеніну [76].

ВПМН є найбільш поширеним новоутворенням ПЗ з кістозним виглядом, що становить до 25% усіх уражень. ВПМН походить із головної або додаткової протоки ПЗ та продукує муцин [77, 78]. Для ВПМН характерна локалізація у голівці ПЗ, але також часто зустрічається мультилокулярний вигляд у межах усієї ПЗ [78]. Морфологічно можна виділити три підтипи: ВПМН головної панкреатичної протоки (ГПП), ВПМН відгалуження протоки та змішаний тип, при якому обмежене розширення ГПП визначається, як ВПМН головної протоки ПЗ [79]. Це має прогностичні та терапевтичні наслідки: ВПМН головної протоки ПЗ мають вищу злоякісну активність. Інвазивні карциноми ПЗ можуть розвинутиися з початково доброякісних ВПМН у 7-34% для карциноми *in situ* та у 25-44% для інвазивної карциноми. Як клінічний критерій, кілька досліджень показали, що наявність жовтяниці має позитивне прогностичне значення щодо злоякісності кістозних утворень ПЗ [74]. Кілька досліджень виявили підвищений рівень СА 19-9 у сироватці крові як незалежний предиктор злоякісності при ВПМН [80-82].

1.2 Особливості діагностики солідних та кістозних новоутворень підшлункової залози

В останні роки багато досліджень присвячено зв'язку між запальними процесами у ПЗ та раком, так як локальне та системне хронічне запалення може підвищити ризик ПА ПЗ. Відомо, що запалення тісно пов'язане з імунітетом, ті самі популяції імунних клітин беруть участь як у запаленні, так і в імунній

відповіді. У мікрооточенні аденокарциноми ПЗ запальний клітинний інфільтрат незбалансований щодо імуносупресивного фенотипу з перевагою мієлоїдних супресорних клітин, відмічається перехресний зв'язок між запальними та раковими клітинами, який може бути прямим і залежним від контакту, але він в основному опосередковується розчинними цитокінами та цитокінами, які переносяться екзосомами [83, 84]. ХП – поліетіологічне захворювання, яке характеризується прогресуючою фіброзно-дегенеративною трансформацією ацинарної тканини і строми органу, внаслідок чого відбувається їх заміщення сполучною тканиною [85, 86]. Хронічне запалення паренхіми ПЗ, що перебігає механічно, пов'язане з утворенням соматичних мутацій KRAS у клітинах панкреатичних проток та розвитком інтраепітеліальних новоутворень ПЗ, що прогресують до внутрішньопротокових аденокарцином [87, 88]. Панкреатичні зірчасті клітини ПЗ є резидентними клітинами, що зазвичай знаходяться у спокої та регулюють виробництво позаклітинного матриксу. Однак під час пухлиногенезу клітини строми та ракові панкреатичні клітини секретують різноманітні стимулюючі фактори (наприклад, трансформуючий фактор росту- β , TGF- β) для активації зірчастих клітин. Тоді активні зірчасті клітини можуть створити відповідне мікрооточення та сприяти прогресуванню раку шляхом надмірного фіброзу паренхіми залози, розвитку метастазів пухлини, та індукують стійкість пухлин до хіміотерапії та променевої терапії [89].

Диференційна діагностика раку ПЗ та ХП з переважним ураженням голівки є одним із найбільш дискутабельних питань хірургічної панкреатології [90-94]. Затримки у діагностиці, які призводять до прогресування недіагностованих випадків раку ПЗ, можуть швидко стати неоперабельними, та призвести до летальності [95, 96]. На даний момент не існує ефективних сироваткових онкомаркерів для ранньої діагностики раку ПЗ. Хоча СА19-9 схвалено Управлінням з продовольства і медикаментів (США) як єдиний сироватковий біомаркер для ПА ПЗ, він має обмеження, такі як надання хибно негативних результатів у пацієнтів із негативним фенотипом за групою крові Льюїса та хибнопозитивних результатів у пацієнтів із обструктивною

жовтяницею. Крім того, рівень СА 19-9 може підвищуватися за деяких обставин, наприклад, за наявності доброякісних пухлин, запальних утворень і діабету [97]. Ці фактори знижують ефективність СА19-9, якому бракує достатньої чутливості та специфічності для ранньої діагностики раку ПЗ. Однак його зазвичай використовують як значущий прогностичний фактор для оцінки терапевтичних ефектів, спостереження за метастазами та прогнозування виживаності пацієнтів із прогресуючим раком ПЗ [98, 99]. На додаток до СА 19-9, інші онкомаркери, такі як СЕА, СА 125 і СА 242, також використовуються разом для діагностики раку ПЗ. СА19-9, здається, асоціюється з найвищою чутливістю близько 80%, але не має переваг щодо специфічності, яка, здається, є найвищою для СА 242, приблизно 90% [100]. Примітно, що чутливість і специфічність визначення сироваткових СА19-9, раково-ембріональний антиген (СЕА), СА125 і СА242 за даними Xing H. та співавт. (2018) [100] разом становили 90,4% і 93,8%; чутливість СА19-9 для виявлення раку ПЗ I та II стадії зросла з 76,1% до 87,2%.

Численні потенційні нові маркери для діагностики раку ПЗ були ідентифіковані за допомогою високопродуктивного скринінгу білків у сироватці крові пацієнтів із ПА ПЗ та біоінформаційного аналізу доступних наборів даних геному раку. Низка досліджень показала діагностичну цінність нових білкових маркерів сироватки крові у виявленні раку ПЗ за допомогою твердофазного імуноферментного аналізу (ELISA), а їх поєднання з СА19-9 може ефективно підвищити діагностичну точність для диференціації раку ПЗ. Так, наприклад, імуноглобулін G4 (IgG4) є широко використовуваним діагностичним показником аутоімунного ХП, але має низьку чутливість лише 72% (95% ДІ = 0,68–0,76) для диференціації аутоімунного ХП і раку ПЗ [101]. У дослідженні, спрямованому на ідентифікацію серологічної моделі для диференціації аутоімунного ХП від протокової аденокарциноми ПЗ за допомогою стандартних тестів, було запропоновано чотири сироваткові біомаркери, включаючи СА19-9, глобулін, еозинофіли і гемоглобін, які були

незалежними маркерами, а їх комбінації ідентифікували пацієнтів із аутоімунним ХП із чутливістю – 92% та специфічністю – 79% [102].

За останні кілька десятиліть використання рідинної біопсії для аналізу пухлинних біомаркерів, що циркулюють у таких рідинах, як кров, сеча та слина, привернуло велику увагу дослідників. На відміну від традиційної біопсії тканини, рідинна біопсія дозволяє оцінити всебічні профілі раку неінвазивним способом у режимі реального часу. Було досягнуто величезного прогресу у розробці пристроїв, які можуть сприяти клінічному застосуванню рідинної біопсії. Накопичення доказів, отриманих за допомогою рідинної біопсії за участю циркулюючих ракових пухлин, безклітинних дезоксирибонуклеїнових кислот (ДНК), мікроРНК та екзосом, активно використовуються спільнотою дослідників раку [103-105].

Інструментальна візуалізація відіграє важливу роль у скринінгу та ранньому виявленні раку ПЗ, передопераційній оцінці й визначенні стадії, диференціальній діагностиці, подальшому спостереженні та оцінці лікування [106, 107]. Різноманітні методи візуалізації мають різні можливості для раннього виявлення раку ПЗ. Так, Каппо А. та співавт. (2018) [108], провівши мультицентрове дослідження хворих на рак ПЗ на ранніх стадіях, встановили, що діагностична точність трансабдомінального УЗД, МСКТ, МРТ та ЕУД становила відповідно 67,5%, 98,0%, 86,5% та 86,5%. Крім того, встановлено, що основним проявом раннього раку ПЗ при МСКТ, ЕУД та МРХПГ було розширення або нерегулярний стеноз ГПП. Однак як МСКТ, так і трансабдомінальне УЗД мали обмежену цінність у діагностиці внутрішньопротокової аденокарциноми на ранній стадії, оскільки за допомогою цих методів можна побачити лише непрямі ознаки, такі як розширення ГПП або зміну контуру ПЗ. Слід зазначити, що МСКТ також виявила локальні жирові зміни паренхіми ПЗ у 42% випадків стадії 0 та 41,8% випадків стадії I, що вказувало на важливість виявлення локальних жирових змін у ПЗ для ідентифікації ранньої стадії раку [108].

ЕУД може виявляти солідні ураження малих розмірів та має додаткові переваги у тому, що не використовує іонізуюче випромінювання, не потребує контрастних агентів та може отримувати цитопатологічні результати послідовно [106], на відміну від низької чутливості трифазної спіральної комп'ютерної томографії з тонкими зрізами для ПА ПЗ діаметром <2 см [109, 110]. Однак звичайне УЗД не може дуже добре відрізнити карциному від раку інших етіологій без використання інвазивного цитологічного дослідження, оскільки більшість пухлин ПЗ, навіть доброякісних, мають гіпоехогенний вигляд. Ретроспективне дослідження показало, що розмір новоутворення та регулярність краю при ЕУД можуть значно відрізнити злоякісні пухлини ПЗ від доброякісних, а комбінована діагностика показала чутливість 73,68% і специфічність 90% [111]. ЕУД з контрастуванням значно полегшує візуалізацію паренхіматозної перфузії та мікросудин при панкреатобіліарних захворюваннях. Проспективне одноцентрове дослідження показало, що ЕУД з контрастуванням мало вищу чутливість (94,5% проти 83,1%) і точність (84,1% проти 78,6%), ніж звичайне ЕУД [112]. Результати мета-аналізу, проведеного Yamashita Y. та співавт. (2019) [113], також показали чудові об'єднані оцінки чутливості та специфічності ЕУД з контрастуванням для діагностики раку ПЗ на рівні 93% (95% ДІ = 0,91–0,95) і 80% (95% ДІ = 0,75–0,85) відповідно.

Протягом останніх декількох років ендосонографічна тонкоголкова аспірація вважається найсучаснішим і найточнішим методом діагностики у пацієнтів із підозрою на рак ПЗ. Серед пацієнтів із ураженнями ПЗ, виявленими за допомогою МСКТ, чутливість, специфічність і точність ендосонографічної тонкоголкової аспірації становили 87,6%, 91,2% і 88,8% відповідно [112]. Результати проспективного одноцентрового дослідження, проведеного Wu L. та співавт. (2018) [114], вказували на те, що ендоскопічна тонкоголкова аспірація мала чутливість, специфічність і точність 77,8%, 100% і 84% для діагностики раку ПЗ. Багатофакторний аналіз показав, що абдомінальний біль, властивості ураження, метастази ураження та розмір ураження були незалежними

факторами, що прогнозували ПА ПЗ. Щоб підвищити точність ранньої діагностики ендосонографічної тонкоголкової аспірації, дослідники внесли багато вдосконалень у методи та техніки. Еластографія у режимі реального часу – нова техніка для оцінки еластичності тканин за допомогою ультразвуку, що використовується для диференціації злоякісних утворень від доброякісних. Повідомлялося, що комбінація еластографії та ендоскопічної тонкоголкової аспірації мала вищу діагностичну точність, чутливість і специфічність, 94,4%, 93,4% і 100% відповідно [115]. Крім того, Bouinet та співавт. (2015) [116] встановили, що патологічна оцінка у поєднанні з аналізом мутації KRAS з використанням алельної дискримінації показала вищу точність (88% проти 73%) і чутливість (93% проти 85%) для діагностики ПА ПЗ, ніж лише цитопатологія. Для диференціації запальних утворень від злоякісних новоутворень було виявлено, що ендоскопічна тонкоголкова біопсія під ультразвуковим контролем має вищу діагностичну точність і чутливість, ніж ендоскопічна тонкоголкова біопсія (93,0% і 86,6% проти 83,6% і 69,5%), і його слід розглядати як кращий метод діагностики раку на тлі ХП [117].

Ендоскопічна ретроградна холангіопанкреатографія (ЕРХПГ) відіграє важливу роль у діагностиці та лікуванні холангіопанкреатичних захворювань [118-121]. Цитологія з використанням ендоскопічного назопанкреатичного дренажу має потенційну цінність для раннього виявлення раку ПЗ *in situ*. Порівняно з ендоскопічною тонкоголковою біопсією, цитологія під час ЕРХПГ частіше застосовується для передопераційної патологічної діагностики в Японії, яка має рівень виявлення раку 72,2% порівняно з лише 16,7% для ендоскопічної тонкоголкової біопсії у пацієнтів із раком ПЗ 0 стадії [108].

Особливу увагу у сучасній практичній панкреатології приділяється діагностиці кістозних пухлин ПЗ [122, 123]. Діагностичного стандарту кістозних утворень ПЗ до теперішнього часу в Україні не існує, що здебільше пов'язано з великою різноманітністю форм новоутворень; появою і впровадженням у клінічну практику новітніх технологій обстеження хворих. У даний час методи візуалізації, які використовуються для діагностики кістозних

утворень ПЗ, в основному включають УЗД, МСКТ, МРТ, ЕРХПГ [124, 125]. У своєму дослідженні Sun Y. та співавт. [125], провівши порівняльну оцінку УЗД, МСКТ та МРТ встановили, що у пацієнтів не було суттєвих відмінностей рівнів чутливості для розрізнення кістозних новоутворень ПЗ при використанні УЗД з контрастним посиленням та МРТ ($p = 0,614$), і при застосуванні УЗД з контрастним посиленням та МСКТ ($p = 0,479$). Діагностична точність УЗД з контрастним посиленням для класифікації кістозних утворень ПЗ склала 64,4 % (58/90), що було вище, ніж МСКТ (53,6 %, 37/69, $p = 0,017$), і нижче, ніж МРТ (70,6 %, 60/85), $p = 0,791$). Що стосується розміру пухлини для новоутворень більше ніж 3 см, точність УЗД з контрастним посиленням переважала точність МСКТ у диференціації конкретного типу кістозного новоутворення ПЗ ($p = 0,041$), а точність УЗД з контрастним посиленням мала те саме значення, що й при МРТ ($p = 0,774$). Крім того, застосування УЗД з контрастним посиленням є цінним для точної характеристики внутрішніх структур, наприклад, перетинок ($p = 0,003$, порівняно з МСКТ; та $p = 0,443$, порівняно з МРТ) і пристінкових вузликів ($p = 0,018$, порівняно з МСКТ; $p = 0,033$, порівняно з МРТ). Також зазначалось, що при застосуванні МРТ протокол сканування повинен включати Т1-зважену імпульсну послідовність «градієнтне ехо» із захопленням печінки та ПЗ. Т1-зважена послідовність з придушенням сигналу від жиру становить особливу цінність у діагностиці пухлин невеликих розмірів. Для візуалізації протокової системи ПЗ та виявлення метастатичного ураження печінки використовуються Т2-зважені зображення. Рутинне використання дифузійно-зважених зображень значно підвищує чутливість діагностики з 75–76% до 96–98 % [126, 127].

Роль позитронно-емісійної томографії (ПЕТ), гібридних систем ПЕТ та КТ (ПЕТ/КТ) у сучасній діагностиці кістозних утворень ПЗ досі до кінця не визначена, згідно з Керівництвом Національної загальної ракової мережі (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) відносно застосування ПЕТ/КТ немає спеціальних рекомендацій, за винятком твердження, що у даний час метод не може замінити високоякісну МСКТ з контрастним посиленням [58].

МРТ ж має переваги перед МСКТ щодо зображення характерних ознак, таких як морфологія, внутрішня перетинка, пристінкові вузли, вміст рідини та взаємозв'язок між кістозними ураженнями ПЗ та ГПП [128, 129]. Т2-зважене МРТ може бути корисним для виявлення кістозних компонентів рідинних пухлин ПЗ, особливо мікрокістозних форм. Кісти дають високу інтенсивність сигналу на Т2-зважених зображеннях, тоді як перетинки показують низьку інтенсивність сигналу. Як правило, ураження має чіткі межі та фрагментарний контур, великі серозно-кістозні утворення у 15–20% складаються з комбінації малих і великих кіст. Як зазначають у своєму дослідженні Miller F. H. та співавт. (2022) [126] розширений рубець із зірчастими кальцифікаціями спостерігався на МСКТ у 30 % новоутворень і був характерний для серозних кістозних пухлин ПЗ. Згідно з рекомендаціями Американської гастроентерологічної асоціації [130], ризик малігнізації кістозних новоутворень ПЗ у пацієнтів з безсимптомним перебігом значно підвищувався при діаметрі кісти понад 3 см, при наявності солідного компонента та при розширеній ГПП. Тим не менш, ця рекомендація не включає хворих із клінічними симптомами кіст ПЗ, солідних псевдопапілярних неоплазм та нейроендокринних неоплазм. Але пацієнти з безсимптомним перебігом із наявністю кіст діаметром понад 1 см також потребують діагностичного обстеження, оскільки за даними авторів у 2% ця пухлина може бути злоякісною [131, 132]. Як наслідок, своєчасна диференціація злоякісних кістозних утворень ПЗ від доброякісних, має велике значення для визначення тактики їх подальшого лікування.

У складних ситуаціях для диференціальної діагностики можуть бути використані МРХПГ [133, 134] та ЕУД [130, 131, 135]. Ендоскопічне ультразвукове дослідження рекомендовано як доповнення до інших методів візуалізації (рекомендація ступеня 2С), хоча точна диференціація підтипу неможлива, як при інших методах [74]. Зокрема, ЕУД рекомендовано, коли клінічно або рентгенологічно виявлені зміни, характерні для злоякісної пухлини. Дані щодо диференціації доброякісних і злоякісних новоутворень за допомогою ЕУД суперечать значній варіабельності між спостерігачами.

Подальше покращення можна очікувати від ЕУД з контрастним посиленням. Таким чином, ролі ЕУД з контрастним посиленням у виявленні пристінкових вузликів у кістозних порожнинах ПЗ, а також ділянок, підозрілих на злоякісне утворення, приділяється все більше уваги дослідниками [136]. У недавньому мета-аналізі Lisotti A. та співавт. (2021) [137] було виявлено значення ЕУД з контрастним посиленням для характеристики пристінкових вузликів при кістозних ураженнях ПЗ. Спеціальний режим під назвою «ендоскопічне ультразвукове дослідження з контрастною гармонікою» забезпечує навіть вищу діагностичну точність у ідентифікації та характеристиках стінкових вузликів порівняно зі звичайним ЕУД з контрастним посиленням (сукупна чутливість 97,0% проти 88,2% і специфічність 90,4% проти 79,1% відповідно).

Діагноз «кістозної пухлини ПЗ» ґрунтується на характеристиках зображень, отриманих при використанні КТ або МРТ; визначення типу кісти – на аналізі рідини кісти [129-131]. При візуалізації муцинозна кістозна пухлина ПЗ зазвичай відображається як кругле або перегородкове кістозне утворення з потовщеною стінкою з чіткими краями, зазвичай заповнене муцином. Найпоширенішими характеристиками МРТ є проста рідина з однорідною низькою інтенсивністю сигналу T1 та однорідною високою інтенсивністю сигналу T2. Однак на T1-зважених МР-зображеннях інтенсивність сигналу може змінюватися залежно від білкового вмісту муцину. Типова інтенсивність сигналів T1 і T2 також може змінюватись у випадку крововиливу у середину ураження (гіперінтенсивний на T1, змішаний на T2), що спостерігається нечасто. При застосуванні МРТ муцинозна цистаденома зазвичай візуалізується як макрокістозна пухлина, яка складається з окремих частин, які часто перевищують 2 см. Вміст кісти, як правило, з гіперінтенсивним сигналом T2w, може містити рідину, але також може бути геморагічним або мати різну концентрацію білка з різним ступенем згущення. Тому при МСКТ можна спостерігати вищі значення HU, а при МРТ – варіабельність нативних сигналів T1 і T2. Після застосування контрасту спостерігається збільшення стінки кісти, а також перетинок. У цьому контексті, в динамічних послідовностях МРТ,

можна спостерігати посилення, особливо на пізніх фазах через фіброзні стінки кісти; крім того, можливі невеликі пристінкові вузлики [138]. Застосування ПЕТ/КТ у диференціальній діагностиці злоякісних та доброякісних кістозних утворень ПЗ стає все більше актуальним, завдяки високій чутливості та специфічності методу. Так, у своєму дослідженні Аксам Т.А. та співавт. (2020) [139], порівнявши результати, отримані за допомогою ПЕТ/КТ, встановили, що незважаючи на подібність розмірів первинних пухлин ($p = 0,588$), середні максимальні стандартизовані значення поглинання (SUV max) були значно вищими при злоякісних пухлинах ($9,36 \pm 5,9$), ніж при доброякісних пухлинах ($1,04 \pm 2,6$), $p < 0,001$). Аналіз ROC-кривих (receiver operating characteristic) показав, що оптимальне порогове значення SUV max для диференціації злоякісних утворень (з точністю 91%; 95% довірчий інтервал, 83 – 98%) від доброякісних пухлин становило 3,9 (чутливість, 92,2 %; специфічність, 84,6 %).

МРХПГ в основному використовується для диференційно-діагностичного виключення протокового з'єднання, якого немає у муцинозній цистаденомі. Периферичні кальцифікати, подібні до яєчної шкаралупи, які описуються як патогномонічні, загалом зустрічаються рідко, але їх легше виявити за допомогою МСКТ, і вони вважаються критерієм потенційно злоякісної трансформації [133, 134]. Виникнення у людей похилого віку, великі окремі кісти понад 6 см з неправильними та дуже товстими стінками кіст із папілярними проєкціями у вигляді солідних вузлових компонентів або гіперваскулярних ділянок викликають підозру розвитку злоякісного новоутворення [138].

Антиген СА 19-9 можна розглядати при діагностиці ВПМН ПЗ, якщо є занепокоєння щодо їх злоякісної трансформації. Так, при МЦА вміст кісти муцинозний і багатий на діагностично корисні СЕА та СА 19-9. ДНК – маркери, зокрема, мутації у GNAS та KRAS, можуть використовуватися для ідентифікації кіст, що продукують муцин. Наразі недостатньо доказів, які б підтверджували використання РНК або білкових маркерів СЕА у кістах ПЗ. Додатковими біомаркерами у диференціальній діагностиці кістозних

новоутворень ПЗ можуть бути рівні амілази/ліпази. За рівнем амілази можна виключити ПК ПЗ (амілаза < 250 Од/л; чутливість 0,44, специфічність 0,98), але провести диференціальну діагностику між іншими немущинозними та мущинозними кістами неможливо.

Немущинозні кістозні пухлини ПЗ є доброякісними, тоді як мущинозні – мають певний злоякісний потенціал. Останнім часом, згідно з упровадженням до діагностичних протоколів сучасних рентгенографічних та ендоскопічних методик, зростає частота виявлення ВПМН ПЗ. У дослідженнях Scholten L. та співавт. (2018) [140] зазначають, що при ВПМН ризик злоякісної трансформації може становити 33–60 %, а при мущинозній кістозній пухлині – 10–15 %. Рідше зустрічаються солідні псевдопапілярні новоутворення, ризик малігнізації яких становить від 10 до 16 %.

Рентгенологічний вигляд солідних псевдопапілярних пухлин характеризується великою пухлиною та сумішшю кістозних і солідних компонентів. Менші пухлини особливо ймовірно виглядають повністю солідними. Більш щільні внутрішні ділянки можуть бути результатом характерних крововиливів із гіперінтенсивними сигналами в T1. Центральні кальцинати виявляються приблизно в 30% описаних випадків [140].

Візуалізація внутрішньопротокових папілярних мущинозних цистаденом при застосуванні МРТ, особливо з використанням зважених послідовностей T2, є кращою порівняно з МСКТ [138]. Проведений систематичний аналіз Srinivasan N. та співавт. (2019) [141] зазначив, що використання ПЕТ/КТ з 18-фтордезоксиглюкозою мало позитивну прогностичну цінність – 90%, негативну прогностичну цінність – 91%, чутливість – 85%, специфічність – 95% і точність – 91% при виявленні злоякісних новоутворень, що визначалися як інвазивні та/або неінвазивні, або дисплазія високого ступеня при ВПМН; та позитивну прогностичну цінність – 85%, негативну прогностичну цінність – 81%, чутливість – 79%, специфічність – 86% і точність – 88% при виявленні інших кістозних злоякісних новоутворень.

Ризик розвитку злоякісного новоутворення при ВПМН становить 33–60 % [142]. Факторами високого ризику злоякісності ВПМН (так звані «стигми високого ризику») є обмежене розширення ГПП більше ніж на 10 мм без обмеженої обструкції, тверді вузлики на стінці («папілярні проєкції») з посиленням контрасту та обструкція загальної жовчної протоки [143]. Навпаки, розширення ГПП до 5–9 мм, потовщені або контрастні стінки кісти, стінкові вузлики без контрастного посилення (найкраще окреслені у зважених послідовностях T2w), розміри ураження більше 3 см, раптове закінчення ГПП або асоційована лімфаденопатія вважаються попередниками або «тривожними ознаками» [77, 144, 145]. Жовтяниця, наявність солідного компонента, позитивна цитологія або розміри ГПП понад / або 10 мм є передвісниками злоякісної пухлини, і їх слід брати до уваги у всіх пацієнтів, яким показано хірургічне втручання. Швидкість росту кісти понад / або 5 мм/рік, підвищення рівня сироваткового маркера СА 19,9 (більш ніж, 37 Од/мл), збільшення пристінкових вузлів (до 5 мм) та/або діаметр кісти понад, або 40 мм також асоціюються з підвищеним ризиком дисплазії або раку високого ступеня тяжкості [74].

Серед різноманіття кістозних утворень ПЗ найбільшу групу становлять однокамерні кісти, типовими представниками яких є псевдокісти, які виникають внаслідок перенесеного гострого чи хронічного панкреатиту або є посттравматичними. У зв'язку з цим важливо враховувати загальний вигляд залози з можливими післязапальними або хронічними запальними змінами, такими як часткова атрофія або точкові кальцинати. При діагностиці псевдокіста візуалізується як кругле або овальне утворення, яке не має перетинок або солідних компонентів, та можливе тонке, контрастне поглинання стінки. Наявність нерівномірного потовщення стінки вимагає додаткового дослідження. Можлива аспірація за допомогою ендосонографічно керованої пункції; альтернативно можна використовувати МСКТ або МРТ для подальшого спостереження [146, 147]. Рекомендації наголошують на застосуванні ЕУД або візуалізації поперекового перетину для кіст < 15 мм, а

також обидві процедури, включаючи тонкоголкову аспірацію, для кіст > 15 мм. В одержаному пунктаті псевдокісти містять панкреатичні ферменти, такі як амілаза та ліпаза [148]. У типовій ПК не спостерігається підвищення СЕА або СА 19-9 у пункційному зразку [149]. Можливе розсмоктування кісти протягом кількох тижнів після панкреатиту або травми, але при збереженні секретії ПЗ може виникнути персистенція або навіть збільшення її розміру [150].

Тонкоголкова аспірація на додаток до візуалізації може бути виконана для диференціації муцинозної неоплазії від немучинозної, якщо МСКТ і МРТ не узгоджені або нечіткі (клас 2С, рекомендація) [74]. У зв'язку з цим комбінований аналіз рівнів РЕА та ліпази з рідини кісти та цитології забезпечує найвищу точність диференціації основної патології (клас 2С, рекомендація) [74]. Тонкоголкова біопсія залишається одним із основних методів верифікації діагнозу при кістозних утвореннях ПЗ. Так, у своєму дослідженні Fisher L. та співавт. (2009) [131] зазначають, що аналіз пунктатів тонкоголкової аспірації у 93 хворих, встановив у 82 % з них – злоякісний цитологічний процес, у 1 % – як підозрілий на неоплазію, у 1 % – як атипичний, у 7 % – як доброякісний процес і у 9% – як недиагностований. Чутливість, специфічність, позитивна прогностична цінність, негативна прогностична цінність і точність становили 94,3 %, 100 %, 100%, 72,2 % і 95 % відповідно. У 23 (88,5 %) з 26 аспірованих лімфатичних вузлів виявлено малігнізацію. Таким чином, автори дійшли висновку, що у пацієнтів із підозрою на солідні ураження ПЗ тонкоголкова аспірація рідини кісти є безпечною, високоточною діагностичною маніпуляцією, коли необхідна цитологічна діагностика ураження ПЗ. Європейська дослідницька група з кістозних пухлин підшлункової залози [74] зробила висновки, що на сьогодні немає доступних широкому загалу лікарів ДНК або РНК, або білкових біомаркерів у крові, які б можна було використовувати для диференціації типу кісти ПЗ, виявлення дисплазії або раку високого ступеня тяжкості. Однак ендоскопічна біопсія кістозних уражень ПЗ під контролем ультразвуку пов'язана з незначним ризиком ускладнень. Тому цю техніку слід використовувати вибірково. Для відбору пацієнтів із метою

оптимізації співвідношення користь/ризик корисним є нещодавнє багатоцентрове дослідження [151]. Тут вік, кількість біопсій, повна аспірація кісти та діагноз протокової аденокарциноми були визначені як незалежні предиктори несприятливих подій під час втручання. У тій же роботі рекурсивний аналіз розподілу визначив три класи ризику, з найвищим ризиком у випадку протокових аденокарцином та множинних біопсій [151].

Диференціальна діагностика кістозних утворень ПЗ містить деякі підводні камені. Наприклад, центральні рубці мікрокістозної СЦА можуть нагадувати суцільну частину або папілярну проекцію ВПМН. У цьому випадку доказ ураження проток ВПМН є найважливішим для диференціації. Муцинозно-кістозні новоутворення, на відміну від олігокістозної СЦА, зазвичай демонструють сильне контрастне підсилення стінок кісти, які зазвичай набагато товщі [57, 59].

Ацинарно-клітинний рак ПЗ зустрічається набагато рідше, ніж протокова аденокарцинома або, наприклад, нейроендокринні новоутворення ПЗ, і становить лише близько 1% усіх новоутворень ПЗ [152, 153]. Це багаті клітинами новоутворення, які, серед іншого, демонструють ацинарний характер росту і зазвичай не утворюють десмопластичну строму. Імуногістохімічно ацинарну диференціацію можна здебільшого виявити шляхом демонстрації експресії трипсину та карбоксіпептидаз [154]. Знання цих морфологічних варіацій є дуже важливим для визначення стратегії хірургічного лікування кістозних утворень ПЗ та подальшого спостереження за цією категорією хворих.

1.3 Особливості лікування хворих на солідні та кістозні новоутворення підшлункової залози

Традиційне лікування хворих на рак ПЗ включає хірургічне втручання, хіміотерапію, променеву терапію та паліативну допомогу. Останніми роками дослідження таргетної терапії, імунотерапії та мікробної терапії стають все

більш поглибленими, і у майбутньому вони можуть поєднуватися з традиційними методами лікування раку ПЗ [155]. Так само стадія раку ПЗ визначає спосіб його лікування. Хірургічне лікування вважається єдиним способом лікування хворих на рак ПЗ [156]. Резекція ПЗ включає тотальну панкреатектомію, дистальну панкреатектомію зі спленектомією та панкреатодуоденектомію [34, 157-159]. Однак лише у 10% пацієнтів, яким діагностується ранній рак ПЗ, можна використовувати стандартні методи ексцизії. Близько 60% пацієнтів мають метастази або знижену працездатність [160]. Зараз у великих хірургічних центрах лікування раку ПЗ проводять лапароскопічно. Ретроспективне когортне дослідження показало, що лапароскопічна резекція при раку ПЗ дозволяє пацієнтам раніше повернутися до звичайного способу життя та скоротити час перебування у лікарні з меншою операційною травмою [161]. За останні кілька десятиліть хірургія раку ПЗ стала досить безпечною, а ризик післяопераційної смертності знизився до 3%. Проте ризик післяопераційної поширеності залишається високим, а висока інвазивність і метастазування раку ПЗ повинні бути важливою ланкою досліджень. З розвитком сучасних технологій показання до хірургічного втручання розширилися від резектабельного раку (I та II стадія) до місцево-розповсюдженого захворювання (III стадія). Пацієнтам IV стадії, хворим на рак ПЗ з віддаленими метастазами не рекомендується операція з видалення пухлини, а деяким пацієнтам із віддаленими ізольованими метастазами можна виконати хірургічне втручання лише після зменшення розмірів пухлини після тривалої хіміотерапії [162].

Хіміотерапія є важливою частиною комплексного лікування раку ПЗ. Дослідження показали, що після радикальної резекції ад'ювантна хіміотерапія може значно покращити безрецидивну виживаність і загальну виживаність хворих на рак ПЗ. Після радикальної резекції часто застосовують модифікований лейковорин, 5-фторурацил, іринотекан та оксаліплатин (MFOLFIRINOX) протягом 6 місяців ад'ювантної хіміотерапії або 6 місяців гемцитабіну та капецитабіну. У пацієнтів із метастатичним раком ПЗ кращим

варіантом є схема FOLFIRINOX, гемцитабін і NAB-паклітаксел у поєднанні з хіміотерапією. Якщо пацієнт не підходить для комбінованої хіміотерапії, доцільно призначити гемцитабін. Для пацієнтів із місцево-поширеним раком ПЗ призначається комбінована терапія з хіміотерапією та променевою терапією із гемцитабіном (з ерлотинібом або без нього) у поєднанні з дозою 54 Гр [163, 164]. Наразі науковцями досліджуються інші форми місцевої терапії, такі як радіочастотна абляція, високоінтенсивний сфокусований ультразвук, мікрохвильова абляція, незворотна електропорація та місцева анти-KRAS терапія (з використанням siG12D-Loder). У пацієнтів із місцево-поширеним неоперабельним раком застосовується неoad'ювантна терапія у поєднанні з хіміотерапією та наступним хірургічним утручанням [165]. У майбутньому специфічні методи лікування, засновані на молекулярних характеристиках органів пацієнта, стануть реальністю та матимуть значні перспективи.

В основі променевої терапії для лікування раку ПЗ застосовується рентгенівське випромінювання з метою знищення або пошкодження ракових клітин, унеможливаючи їх розмноження. Променева терапія в основному використовується у пацієнтів із місцево-розповсюдженим раком ПЗ. Численні дослідження показали, що у пацієнтів із розповсюдженим раком ПЗ хіміотерапія була не кращою, ніж продовження хіміотерапії, і не покращувала виживаність пацієнтів [166, 167].

Таргетна терапія успішно зарекомендувала себе для лікування багатьох видів раку. Наприклад, рецептор епідермального фактору росту (EGFR) або фактор росту ендотелію судин VEGF-спрямовані антитіла при колоректальному раку, трастузумаб при HER-2-позитивному раку молочної залози або інгібітори тирозину при недрібноклітинному раку легені, такі як кризотиніб. Незважаючи на те, що Управління з контролю за якістю харчових продуктів і медикаментів, США (Food and Drug Administration, USA) нещодавно схвалило пембролізумаб як таргетний засіб для лікування раку ПЗ, на сьогоднішній день усі інші таргетні препарати, включаючи афресепт, цетуксимаб, сорафеніб, бевацизумаб і акситиніб, не дали результатів при лікуванні хворих на рак ПЗ

[168]. Оскільки пухлинні клітини ПЗ несуть унікальні генетично обумовлені мутації, це створює величезну проблему для молекулярно-таргетної терапії [169].

Терапія імунної блокади контрольних точок схвалена для різних типів раку, таких як меланома, рак легенів, нирково-клітинна карцинома та плоскоклітинний рак голови та шиї [170, 171]. Однак рак ПЗ є менш імуногенним раком. Вважається, що мікрооточення пухлин ПЗ створює імуносупресивне середовище. Наразі не існує схваленої імунотерапії для пацієнтів із раком ПЗ [172]. Монотерапія інгібіторами цитотоксичного антигену 4, асоційованого з Т-лімфоцитами, (CTLA-4) або білком програмованої клітинної загибелі 1 (PD1) практично неефективна; у багатьох клінічних дослідженнях імунотерапія використовувалась у поєднанні з хіміотерапією, хіміопроменевою терапією, вакцинами та антагонізмом цитокінів [173].

Питання хірургічного лікування кістозних утворень ПЗ наразі є актуальним. Наявність кістозних новоутворень ПЗ підвищує ймовірність розвитку раку ПЗ у майбутньому у пацієнтів, яких відносять до категорії високого ризику. До того ж дослідники наголошують про необхідність у точних молекулярних та візуалізаційних біомаркерах, здатних ідентифікувати злоякісні кістозні новоутворення ПЗ та передбачити їх злоякісний потенціал, щоб забезпечити стратифікацію ризику та ефективно хірургічне втручання [174]. На жаль, застосування сучасних рекомендацій на основі УЗД та зображень, отриманих при КТ, недостатньо для того, щоб відрізнити доброякісні новоутворення від злоякісних.

Лікуванню доброякісних кістозних утворень ПЗ з використанням мініінвазивних методик приділяється все більше уваги [175-178]. Дискусії щодо використання ендоскопічних та «відкритих» хірургічних втручань при доброякісних новоутвореннях ПЗ тривають. Провівши систематичний огляд та мета-аналіз Farias G. F. A. та співавт. (2019) [179], порівняли хірургічний та ендоскопічний підходи до лікування псевдокіст ПЗ. У результаті було

встановлено, що суттєвої різниці між показниками успішного лікування (різниця ризику (PP): $-0,09$; 95 % ДІ $[0,20,0,01]$; $p = 0,07$), побічними явищами, пов'язаними із наявністю дренажу (PP: $-0,02$; 95 % ДІ $[-0,04, 0,08]$; $p = 0,48$), загальними небажаними явищами (PP: $-0,05$; 95 % ДІ $[-0,12, 0,02]$; $p = 0,13$) та наявністю рецидиву (PP: $0,02$; 95 % ДІ $[-0,04, 0,07]$; $p = 0,58$) при застосуванні ендоскопічних чи «відкритих» втручань не було. Що стосується часу госпіталізації, то пацієнти з ендоскопічним втручанням мали кращі результати (PP: $-4,23$; 95% ДІ $[-5,18, -3,29]$; $p < 0,00001$). Щодо вартості лікування, то хворі з ендоскопічним втручанням також мали кращі результати (PP: $-4,68$; 95 % ДІ $[-5,43, -3,94]$; $p < 0,00001$). Отже, автори дійшли висновку, що використання ендоскопічного дренивання псевдокіст ПЗ суттєво не відрізняється від результатів застосування хірургічних методик, але з наявністю безсумнівних переваг (менші витрати та скорочений час госпіталізації), ще раз доводить необхідність його використання як альтернативного методу лікування хворих на псевдокісти ПЗ. За даними Rasch S. та співавт. [180] проста ендоскопічна або черезшкірна пункція псевдокіст ПЗ є переважно діагностичною процедурою, а ендоскопічний, черезшкірний або хірургічний дренаж, а також резекція, ефективні для поліпшення симптомів і зменшення розміру кісти. Автори зробили висновок, що ендоскопічне та хірургічне дренивання псевдокіст ПЗ є однаково безпечними та ефективними методами лікування.

Хірургічне втручання застосовують для пацієнтів із симптоматичними, злоякісними кістами або з високим ризиком злоякісної пухлини. Хворим із муцинозною кістозною пухлиною показано хірургічне втручання при наявності її симптоматики [129]. Пацієнти із серозною цистаденомою діаметром менше, ніж 3–4 см із середнім або високим ризиком оперативного втручання можуть перебувати під наглядом. Такий підхід пов'язаний із низьким потенціалом цих кістозних пухлин до злоякісної трансформації (менше 3 %). Дані хворі підлягають активному клінічному та радіологічному спостереженню. Оперативне втручання має бути наступним кроком у веденні пацієнтів, при

швидкому збільшенні розмірів серозної цистаденоми (кровотеча у порожнину цистаденоми), при наявності гігантських пухлин понад 10 см (які можуть спричинити обструктивну жовтяницю, обструкцію ГПП підшлункової залози, що у свою чергу призводить до розвитку зовнішньосекреторної недостатності ПЗ), або коли не можна виключити малігнізацію (наприклад, серозну цистаденокарциному). Хоча збільшений розмір не передбачає наявності малігнізації, зазвичай відомо, що великі кістозні новоутворення ростуть швидше, тому вони з більшою ймовірністю викликають клінічні симптоми [181].

Згідно з клінічними настановами Європейської дослідницької групи з кістозних пухлин ПЗ [74] муцинозні кістозні пухлини діаметром ≥ 40 мм є показаннями до резекції ПЗ. Резекція також рекомендована для муцинозних кістозних пухлин, які є симптоматичними, або мають фактори ризику (наприклад, вузлик на стінці), незалежно від їх розміру. Хірургічний підхід залежить від локалізації серозної цистаденоми та може включати дистальну панкреатектомію зі спленектомією або без неї, середню панкреатектомію або панкреатодуоденальну резекцію (ПДР) за Whipple. При проксимальному розташуванні новоутворення проводиться класична ПДР, а локалізація серозної цистаденоми у тілі або хвості вимагає виконання дистальної резекції органа. Лапароскопічна технологія може бути гарною альтернативою при такому ураженні ПЗ пухлиною маленького або середнього розміру [182, 183].

У рекомендаціях Європейської робочої групи з кістозних пухлин ПЗ автори наголошують на хірургічній резекції при МЦА ≥ 40 мм, а також при симптоматичних МЦА або морфологічних ознаках злоякісності, тоді це рекомендовано незалежно від їх розміру (ступінь рекомендації I B). Цитологічне дослідження за допомогою тонкоголкової аспірації рекомендується лише в тому випадку, якщо візуалізація нечітка і неможливо провести диференціацію між муцинозними та немучинозними новоутвореннями (ступінь II C рекомендацій). Таким чином можна визначити злоякісний потенціал [74]. Спірним залишається питання можливості

енуклеації муцинозної кістозної пухлини [182, 184, 185]. У своєму дослідженні Ge C. та співавт. (2010) [184] визначають такі критерії для енукеації МЦА: 1) доброякісний характер пухлин повинен бути встановлений доопераційно та інтраопераційно; 2) невеликі пухлини або пухлини більшого розміру не більше 6 см у діаметрі, що ростуть назовні, з невеликими пухлинними ложами; 3) немає загрози пошкодження головної панкреатичної протоки під час енукеації. Водночас енукеація муцинозної пухлини з онкологічних позицій спірна через виявлення ділянок із різним ступенем дисплазії та відсутність діагностичних методів, що дозволяють визначити чи виключити наявність вогнищ малігнізації у самій пухлині [186].

МЦА розміром менше ніж 40 мм без вузла на стінці або клінічних проявів можуть підлягати нагляду за допомогою МРТ та ЕУД або комбінації обох. Спостереження рекомендується проводити кожні 6 місяців протягом першого року, потім щорічно, якщо не спостерігається жодних змін у розмірах кістозного новоутворення або загальному стані хворого [74].

Хірургічне лікування хворих на цистаденокарциному повинно включати виконання лише стандартних резекцій органу. Питання лімфодисекції та ад'ювантної хіміотерапії у даний час залишаються дискутабельними. Декілька рандомізованих контрольованих досліджень підтвердили, що розширена резекція не покращує результати виживання після резекції ПА ПЗ [187, 188]. У своєму проспективному дослідженні Jang J.Y. та співавт. (2014) [187] порівнювали результати стандартної резекції та резекції ПЗ, яка включала у себе дисекцію нервового сплетіння та лімфатичних вузлів. Так, авторами було встановлено, що час виконання операції при резекції з дисекцією нервового сплетіння та лімфатичних вузлів був довшим, а крововтрата дещо вищою, ніж у групі стандартної резекції. Двоє пацієнтів, яким виконані розширені резекції, померли у лікарні. Середня виживаність після резекції була однаковою у групах розширеної та стандартної резекції (18,0 проти 19,0 місяців; $p = 0,239$) незалежно від метастазування лімфатичних вузлів. Використання ад'ювантної хіміопроменевої терапії позитивно впливало на загальне виживання.

У той же час Nimura Y. та співавт. (2012) [188], проаналізувавши результати лікування пацієнтів із ПА ПЗ встановили, що середній час операції, інтраопераційна крововтрата та кількість вилучених лімфатичних вузлів були більшими у групі хворих з розширеною резекцією, але інші оперативні результати були порівнянними. Розширена лімфаденектомія при радикальній панкреатодуоденектомії позитивно не впливала на довгострокове виживання пацієнтів із резектабельним раком голівки ПЗ і призводила до підвищення рівня післяопераційної летальності та погіршення якості життя хворих, порівнянного з такими, що були виявлені після стандартної лімфаденектомії.

Незважаючи на радикальний обсяг хірургічних втручань, рецидив цистаденокарциноми невдовзі після резекції відбувався часто, що було поганим прогностичним фактором. Ранній рецидив пухлини з віддаленими метастазами до інших органів свідчив про наявність прихованих метастазів навіть у випадках рентгенорезектабельної пухлини на момент операції. Так, у своєму дослідженні Motoi F. та співавт. (2020) [189] зазначають необхідність застосування так званої періопераційної терапії: по-перше, виконання попередньої операції (негайна резекція) з подальшою (післяопераційною) ад'ювантною системною терапією; та по-друге, застосування неоад'ювантної (передопераційної) терапії з подальшим хірургічним втручанням. Спостереження за цією групою хворих обов'язково із застосуванням МСКТ або МРТ кожні 3 місяці для виявлення місцевих або віддалених рецидивів захворювання та вирішення питання щодо подальшої тактики.

Лікування хворих із ВПМН є найбільш складним завданням. За гістологічною класифікацією вони поділяються на дисплазію низького ступеня, дисплазію високого ступеня та інвазивну внутрішньопротокову папілярну карциному [77, 142]. У рекомендаціях Tanaka M. та співавт. (2017) [77] зазначено, що з метою діагностики внутрішньопротокових папілярних муцинозних пухлин, слід виконувати ендоскопічне ультразвукове дослідження пацієнтам із будь-яким із таких дев'яти симптомів: панкреатит, наявність кісти понад або 3 см, збільшення вузлика на стінці до 5 мм, потовщена/збільшена

стінка кісти, діаметр головної панкреатичної протоки – 5–9 мм, різка зміна калібра або панкреатична протока з дистальною атрофією ПЗ, лімфаденопатією, підвищенням рівня маркера СА 19-9 у сироватці крові та швидкістю росту кісти понад або 5 мм за 2 роки. Згодом будь-який із трьох таких показників ЕУД буде визначати показання до хірургічного втручання. Європейські рекомендації щодо кістозних новоутворень ПЗ [74] зазначають, що абсолютними показаннями до хірургічного втручання при ВПМН є позитивна цитологія, наявність солідного компонента, жовтяниця, пов'язана з пухлиною, збільшення пристінкових вузликів понад / або 5 мм та ГПП понад / або 10 мм. Відносними ознаками ВПМН є швидкість росту понад / або 5 мм/рік, підвищення рівня маркера СА 19-9 у сироватці крові, розширення ГПП – 5–9,9 мм, діаметр кісти понад / або 40 мм, початок цукрового діабету, гострого панкреатиту, викликаного кістозною трансформацією, і збільшення пристінкових вузликів до 5 мм.

Що стосується неінвазивних ВПМН, то питання їх хірургічного лікування є досить спірним. Наприклад, автори пропонують виконувати енуклеацію внутрішньопротокової папілярної муцинозної пухлини, пояснюючи свій вибір оперативного втручання необхідністю залишити переважну більшість функціональної паренхіми ПЗ, що потрібно для збереження функцій залози. Так, у своєму дослідженні Kaiser J. та співавт. (2017) [190] зазначають, що з 115 пацієнтів із ВПМН енуклеацію утворення ПЗ вдалося виконати у 74 хворих, у 41 пацієнта оперативне втручання закінчилося резекцією ПЗ (частота успішності процедури склала 64 %). Показаннями для конверсії у 46 % пацієнтів були особливості розташування або розмір новоутворення, у 39 % – наявність полікістозних уражень у 15 % – ураження ГПП. Серед 74 пацієнтів, яким виконані енуклеації внутрішньопротокових папілярних муцинозних кіст, при патоморфологічному дослідженні виявлено у 85 % дисплазію низького ступеня, у 11 % – помірну дисплазію та у 4 % – дисплазію високого ступеня. Під час аналізу результатів оперативних втручань у пацієнтів із конверсіями, було встановлено, що виконання енуклеації кіст привело до меншої

крововтрати (100 проти 400 мл; $p < 0,001$) та меншого часу операції (146 проти 255 хвилин; $p < 0,001$). Частота розвитку післяопераційних ускладнень, включаючи панкреатичну норицю, була подібною в обох групах. Тривалість перебування у стаціонарі (10 проти 14 днів; $p < 0,02$), і частота післяопераційних ендокринних та екзокринних дисфункцій були меншими після енуклеації кіст ($p < 0,02$). Частота рецидивів ВПМН (3 % проти 6 %) була однаковою в обох групах. Тобто автори роблять висновок, що енуклеація кіст є безпечною процедурою, яка може бути успішно виконана при більшості ВПМН ПЗ, та її слід розглядати як альтернативу стандартним резекціям з метою збереження функціональної тканини ПЗ. Обмеження до застосування можуть виникати внаслідок малігнізації, розміру, локалізації, мультифокальності або ураження ГПП. Крім переваг у короткостроковому перебігу, функціональний результат видається кращим після енуклеації кістозного утворення, а частота рецидивів внутрішньопротокової муцинозної пухлини, специфічної для ВПМН, не збільшується порівняно зі стандартними резекціями при середньому спостереженні протягом 32 місяців. Але виконання енуклеації внутрішньопротокової папілярної муцинозної пухлини є досить ризикованою процедурою, оскільки є ризик розриву кісти під час операції, що у свою чергу може спричинити засівання очеревини. Крім того, це часто асоціюється з післяопераційними ускладненнями, зокрема норицею ПЗ. Зважаючи на можливе мультифокальне ураження ПЗ, не усі автори вважають резекцію органа радикальною операцією, тому що у віддаленому періоді є великий ризик розвитку рецидиву захворювання: при доброякісних формах він становить 7 – 10%, при злоякісних – 28–30%. Обов'язковою умовою виконання первинної операції є термінове гістологічне дослідження країв резекції органа і прагнення до того, щоб не було пухлинних клітин у краях резекції, що залишаються. В іншому випадку обсяг операції може бути розширений аж до панкреатектомії [191, 192]. Незважаючи на наявність розробленого протоколу спостереження за хворими, яким виконані резекції ПЗ з інвазивною ВПМН, подальше спостереження за такими пацієнтами залежить від багатьох факторів, і все ще є

предметом суперечок. Так, у дослідженні Soufi M. та співавт. (2019) [191] повідомляється, що частота рецидивів уніфокальної неінвазивної ВПМН становить близько 20 %. Виходячи з вищенаведеного, авторами рекомендується виконання радикальних операцій на ПЗ. У випадку, якщо панкреатектомія не виконується, пацієнти підлягають щоквартальному спостереженню з визначенням сироваткових маркерів, проведенню МРХПГ, ЕУД з тонкоголковою пункцією вмісту кісти та дослідженням його на атипіві клітини. У зв'язку з цим усі хворі у післяопераційному періоді підлягають спостереженню з метою виявлення рецидиву пухлини та можливого видалення куки ПЗ.

У разі локалізації пухлини у проксимальних відділах ПЗ необхідно розглядати показання до виконання ПДР у різних її модифікаціях, а при ураженні тіла та хвоста – дистальної резекції [193-195]. У разі ураження пухлиною гілок Вірсунгової протоки, з урахуванням мінімального ризику злоякісної трансформації, допустимо виконання органозберігаючих операцій, резекції голівки ПЗ із збереженням дванадцятипалої кишки (ДПК) або сегментарної резекції органа з терміновим гістологічним контролем країв резекції [196].

Онкологічні переваги післяопераційної ад'ювантної хіміотерапії при інвазивній ВПМН залишаються суперечливими. Так, у своєму дослідженні Nişino S. та співавт. (2020) [142], аналізуючи результати лікування хворих, які перенесли операцію з приводу ВПМН, та яким була проведена післяопераційна ад'ювантна хіміотерапія, зазначають, що у 14,4 % пацієнтів розвинувся післяопераційний рецидив; у 34,3 % із 70 хворих у залишковій частині підшлунковій залозі виник рецидив пухлини протягом 5 років після операції, а виживання 36 пацієнтів, які перенесли повторну операцію з приводу рецидиву кістозної пухлини, було кращим, ніж у 34 пацієнтів, яким повторне втручання не проводилося ($p=0,04$). Автори дійшли висновку, що післяопераційна хіміотерапія не впливає на виживання пацієнтів із інвазивною ВПМН. Навпаки, Duconseil P. та співавт. (2017) [197] встановили, що післяопераційна допоміжна

терапія може покращити виживання пацієнтів із інвазивними ВПМН та хворих із давньою стадією раку або метастазами у лімфатичні вузли. Дані доказової медицини свідчать про необхідність проведення ад'ювантної хіміотерапії всім пацієнтам, які перенесли резекцію ПЗ щодо раку, при цьому термін її початку не повинен перевищувати 12 тижнів після операції, а загальна тривалість має становити 6 місяців [198]. Додавання променевої терапії під час хіміотерапії призводить до значного зниження інтенсивності дози хіміотерапії, що також небажано через наявність доказів, що це зниження дози впливає на прогноз пацієнтів.

Слід зазначити, що при резекціях ПЗ необхідно враховувати появу ранніх біліарних ускладнень [199, 200] та післяопераційної її функціональної недостатності [193]. У своєму дослідженні Shah K.P. та співавт. (2020) [193] проаналізували якість життя хворих, оперованих із приводу кістозних утворень ПЗ. Середній термін спостереження становив 6 (4–8) років. Пацієнти, які перенесли ПДР з приводу доброякісних кіст, мали вищу захворюваність, ніж подібна когорта, якій провели резекцію з приводу аденокарциноми ПЗ (пацієнти принаймні з одним ускладненням ≥ 2 ступеня [49,0 % проти 31,6 %, $p = 0,038$]). Більшість пацієнтів мала легку, помірну або важку ступінь екзокринної недостатності, але про заміну ферментів ПЗ повідомили лише 4 (7,8 %) пацієнти. Діабет вперше виник у 15 (29,4 %) пацієнтів із середнім часом встановлення діагнозу 6 (1–12) місяців після резекції. Таким чином, короткострокові і віддалені результати необхідно враховувати до операції, особливо при кістах із мінімальним ризиком малігнізації.

Летальність, що пов'язана з резекцією ПЗ, за останні десятиліття значно знизилася [158, 201, 202]. Показники смертності після хірургічних резекцій у великих клінічних центрах становлять нижче 2 %. Проте треба зазначити, що зареєстровані показники захворюваності та смертності засновані на онкологічних резекціях протокової аденокарциноми, а не на резекціях доброякісних або передракових уражень [203]. Для пацієнтів із кістозними ураженнями ПЗ ризик їх малігнізації є основним рушієм процесу прийняття

рішень із приводу діагностики та хірургічного лікування, при цьому тривожний стан спричиняє більше страждань психологічного характеру, ніж розвиток можливих післяопераційних ускладнень та зміни способу життя у післяопераційному періоді. Так, Puri P. M. та співавт. (2018) [203] провели опитування 113 респондентів, яким були виконані резекції кістозних уражень ПЗ за період з 2004 по 2016 рр. та зазначили, що у 95,4 % хворих вірогідність онкологічного захворювання була досить або надзвичайно важливим рушієм у прийнятті рішення оперативного втручання; 91,1 % пацієнтів були цілком та 89,3 % повністю задоволені результатами операції та процесом прийняття рішення. Занепокоєння з приводу кістозного новоутворення до операції відчували 58,6 % хворих, та 14,4 % – через зміни способу життя після операції. Крім того, 88,7 % пацієнтів із незлоякісним захворюванням були цілком або повністю задоволені своїм рішенням про операцію.

На наш погляд, зважаючи на наявність великого різноманіття солідних та кістозних утворень ПЗ, можливість їх малігнізації, виявлення та диференціальна діагностика повинна включати мультидисциплінарний підхід за участю сімейних лікарів, до яких зі скаргами у першу чергу звертаються хворі, хірургів, онкологів, радіологів, лікарів УЗД та патоморфологів. Знання сучасних рекомендацій вітчизняних та закордонних дослідників щодо застосування новітніх методів діагностики та модифікованих способів оперативних утручань при солідних та кістозних утвореннях ПЗ, дозволяють вчасно встановити діагноз, призначити необхідне комплексне лікування та покращити якість життя онкологічних хворих.

Матеріали розділу опубліковано:

1. Гончарова НМ, Тесленко СМ, Гончаров АС, Нессонова ММ. Кістозні пухлини підшлункової залози: діагностика та хірургічне лікування. *Ukrainian journal of radiology and oncology*. 2023; 31(1):93-109. DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.1.2023.93-109>.

2. Гончаров АС, Гончарова НМ, Тесленко СМ. Роль ендоскопічної ультрасонографії у діагностиці кістозних утворень підшлункової залози. Харківська хірургічна школа. 2022; 4-5(115-116): 70-72. DOI: <https://doi.org/10.37699/2308-7005.4-5.2022.14>.
3. Гончаров АС. Застосування транскутанних пункційно-дренуючих втручань під контролем ультрасонографії при лікуванні хворих із кістозними утвореннями підшлункової залози. Харківська хірургічна школа. 2023; 1-2(118-119):25-28. DOI: <https://doi.org/10.37699/2308-7005.1-2.2023.05>.
4. Аушева КР, Гончаров АС, Гончарова НМ. Лікування хворих на рак підшлункової залози, ускладнений обструктивною жовтяницею. The 13th International scientific and practical conference «Information and innovative technologies in the development of society» (April 02 – 05, 2024) Athens, Greece. International Science Group. 2024: 137-138. Available from: <https://isg-konf.com/information-and-innovative-technologies-in-the-development-of-society/>.

РОЗДІЛ 2

ДИЗАЙН ДОСЛІДЖЕННЯ: МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

2.1 Загальна характеристика клінічного матеріалу дослідження

Дисертаційна робота заснована на ретроспективному та проспективному аналізі результатів діагностики та хірургічних утручань хворих на солідні та кістозні утворення ПЗ, які проходили лікування у хірургічному відділенні КНП Харківської обласної ради «Обласна клінічна лікарня» (база кафедри хірургії №2 ХНМУ), у відділеннях ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії імені В.Т. Зайцева НАМН України», директор – д. мед. н., академік В.В. Бойко (договір № 05/01-23-Н від 05.01.2023 р. про науково-технічне співробітництво між Харківським національним медичним університетом та ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії імені В.Т. Зайцева НАМН України») та у лікарні Klinik Sachsenhausen, Франкфурт-на-Майні, Німеччина (договір про співробітництво від 28.11.2018 р.) з дотриманням норм законодавства та етичних норм. Відповідні інституційні наглядові комісії кожної установи-учасника схвалили це дослідження.

До дослідження увійшли 269 пацієнтів обох статей:

- 22 хворих на ГП та псевдокісти ПЗ,
 - 71 – на ХП та псевдокісти ПЗ,
 - 86 – на ХП із запальним утворенням у голівці ПЗ,
 - 68 – на ускладнений рак ПЗ,
 - 9 – на муцинозно-кістозні неоплазми (mucinous-cystic neoplasms – MCNs),
 - 8 – на серозні цистаденоми (serous cystadenoma – SCA),
 - 5 – на внутрішньопротокові папілярні муцинозні новоутворення (intraductal papillary mucinous neoplasms – IPMNs),
- яких було прооперовано за період з 2015 по 2024 рр.

При хірургічному лікуванні та порівнянні даних усіх хворих було поділено на дві групи в залежності від розроблених алгоритмів діагностики: перша (група порівняння –137 хворих, алгоритми не застосовувались; основна група – 132 пацієнти, алгоритми застосовувались).

Критеріями включення до дослідження були хворі з діагностованими за даними променевих методів дослідження кістозними та солідними (ускладненими та неускладненими) утвореннями будь-якого типу, які були оперовані у подальшому: панкреатичні псевдокісти внаслідок гострого та хронічного панкреатиту (пацієнти на псевдокісти ПЗ більше 5 см, які не зменшуються у розмірах протягом 6 тижнів після нападу ГП); хворі на хронічний фіброзно-дегенеративний панкреатит (ХФДП) (із запальним утворенням у голівці ПЗ; на вірсунголітіаз та кальцифікати у паренхімі; на обструкцію ГПП); хворі на ускладнений рак ПЗ; пацієнти з внутрішньопротоковими папілярними муцинозними новоутвореннями (IPMN) та муцинозними кістозними неоплазіями (MCN), згідно Міжнародних консенсусних рекомендацій 2012 [204]; хворі на серозні цистаденоми.

Критеріями виключення були: пацієнти на псевдокісти ПЗ менше 5 см; хворі на солідні нейроендокринні пухлини ПЗ; пацієнти з патологією печінки (гепатит, цироз, рак), хворі на супутню аутоімунну, онкологічну патологією, з вираженими порушеннями серцевого ритму та провідності, з гострим інфарктом міокарда чи інсультом, гострою ліво- чи правошлуночковою недостатністю, хронічною серцевою недостатністю III ст., супутніми психічними захворюваннями, наркоманією, та у разі неотримання згоди пацієнта участі у дослідженні.

Дизайн дослідження у хворих основної групи наведено на рис. 2.1. До дослідження ввійшло 54 (20,1%) жінок та 215 (79,9%) чоловіків у віці від 18 до 73 років, середній вік – $42,8 \pm 10,2$ року. Найбільше спостережень зустрічалося у вікових групах 41–50 років та 51–60 років.

Розподіл пацієнтів за віком та статтю відповідно виду захворювання наведено на рис. 2.2 та 2.3.

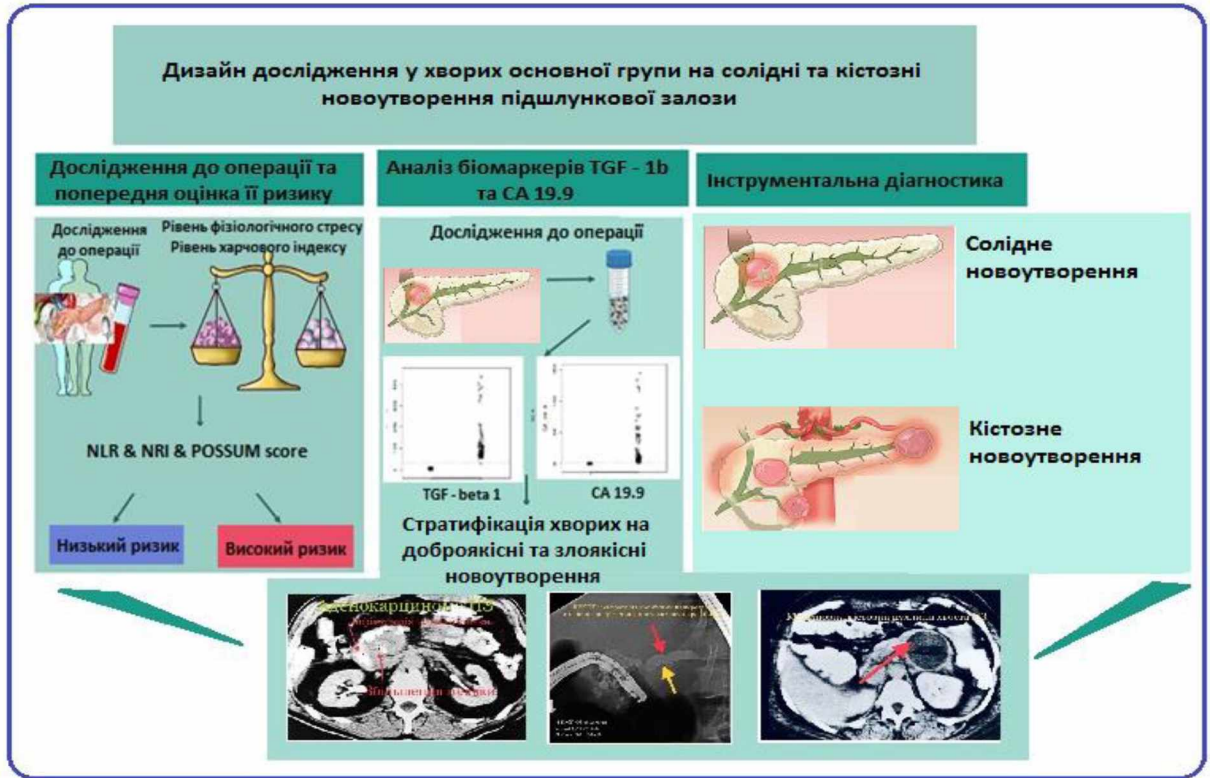


Рис. 2.1 Дизайн дослідження у основної групи хворих

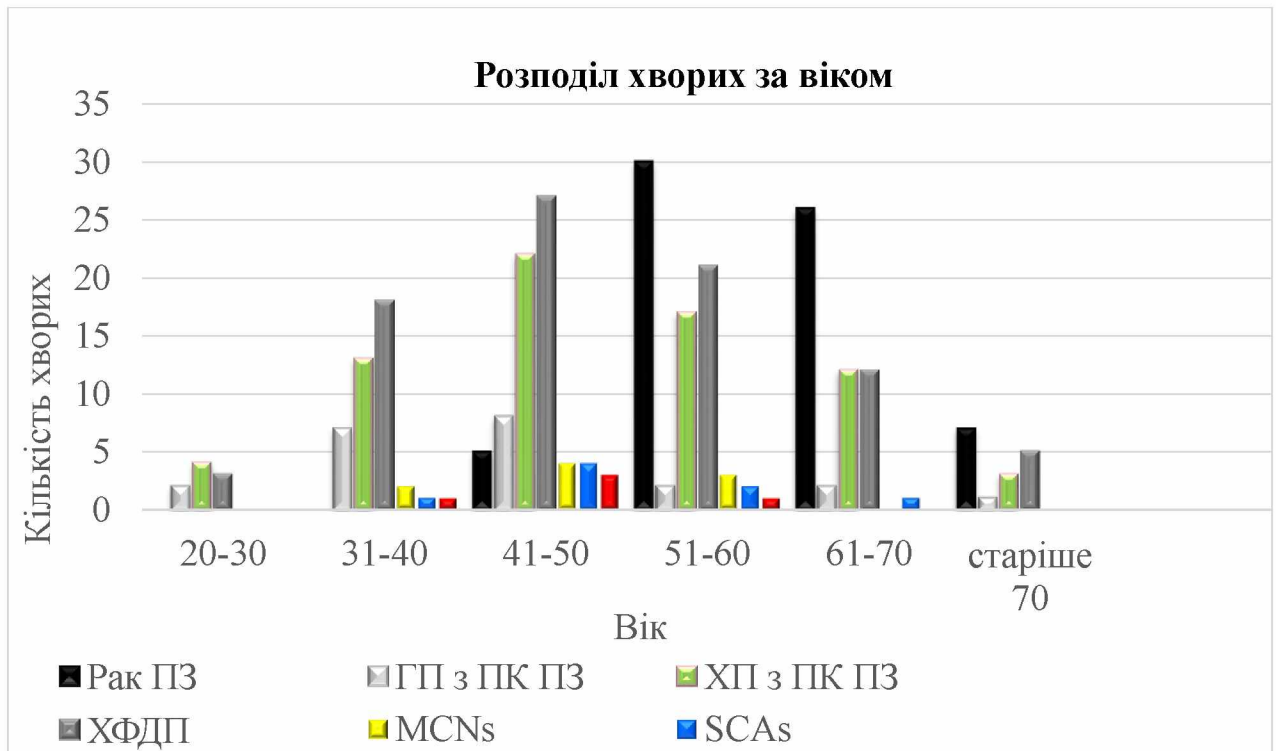


Рис. 2.2 Розподіл хворих за віком

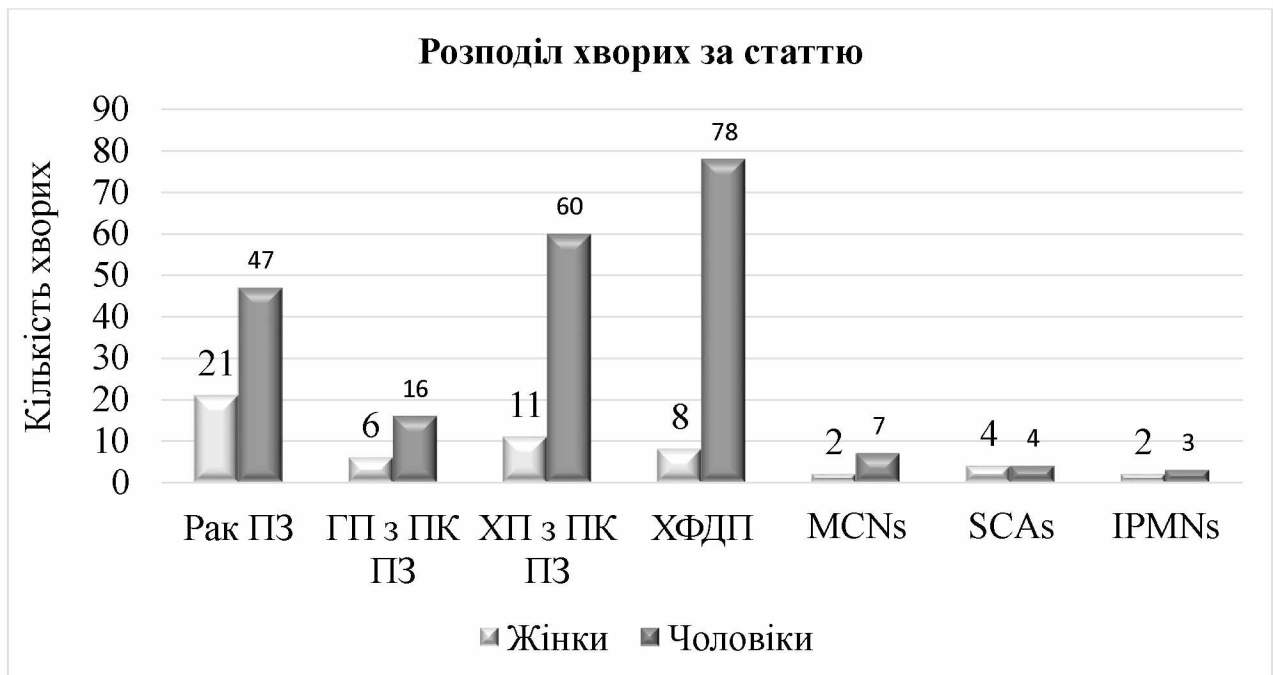


Рис. 2.3 Розподіл хворих за статтю

Питання пошуку класифікації солідних та кістозних утворень ПЗ має безпосереднє значення для вибору тактики їх лікування. Згідно Міжнародної гістологічної класифікації ВООЗ пухлин ПЗ (5-те видання, 2019) [205], епітеліальні пухлини розподілялись наступним чином: доброякісні: 1) ацинарноклітинна цистаденома, 2) серозна цистаденома; передзлаякісні зміни ПЗ: 1) панкреатична інтраепітеліальна неоплазія 3 ступеня (PanIN-3), 2) внутрішньопотокова папілярна муцинозна пухлина з легкою або помірно вираженою дисплазією, 3) внутрішньопотокова папілярна муцинозна пухлина з важкою дисплазією, 4) внутрішньопотокова тубулопапілярна пухлина, 5) муцинозна кістозна пухлина з легкою або помірно вираженою дисплазією, 6) муцинозна кістозна пухлина з важкою дисплазією; та злаякісні: 1) протокова аденокарцинома: аденоплоскоклетинний рак, колоїдний рак (муцинозний некістозний рак), гепатоїдний рак, медулярний рак, перстнеподібноклетинний рак, недиференційований рак, недиференційований рак з остеокластоподібними гігантськими клітинами; 2) ацинарноклітинна карцинома, 3) ацинарноклітинна цистаденокарцинома, 4) внутрішньопотокова папілярна муцинозна пухлина асоційована з інвазивною високо-, помірно-, низькодиференційованою протоковою аденокарциномою, 5) змішаний ацинарно-протоковий рак,

6) змішаний ацинарно-нейроендокринний рак, 7) змішаний ацинарно-нейроендокринно-протоковий рак, 8) змішаний протоково-нейроендокринний рак, 9) муциозна кістозна пухлина асоційована з інвазивною високо-, помірно-, низькодиференційованою протоковою аденокарциномою, 10) панкреатобластома, 11) серозна цистаденокарцинома, 12) солідно-псевдопапілярна пухлина. Для оцінки розповсюдженості процесу у хворих на рак ПЗ використовували класифікацію за системою TNM (8-е видання, 2017) [206]. Треба зазначити, що адекватне післяопераційне стадіювання передбачало морфологічне вивчення щонайменше 12 лімфатичних вузлів. До регіонарних лімфовузлів для пухлини голівки ПЗ відносили лімфовузли вздовж загальної жовчної протоки, загальної печінкової артерії, ворітної вени, пілоричні, інфрапілоричні, субпілоричні, проксимальні брижові, черевні, передні та задні латеральної стінки верхньої брижової артерії. До регіонарних лімфовузлів для пухлини тіла та хвоста ПЗ відносили лімфовузли вздовж загальної печінкової артерії, черевного стовбура, селезінкової артерії, воріт селезінки, а також заочеревинні та латеральні аортальні лімфовузли. Так, згідно з класифікацією TNM хворі на рак ПЗ (n=68) розподілялись наступним чином: стадія I B ($T_2N_0M_0$) – 10 (14,7%) пацієнтів, стадія II A ($T_3N_0M_0$) – 6 (8,8%) хворих, стадія II B ($T_{1-3}N_1M_0$) – 37 (54,4 %) пацієнтів, III ($T_{1-3}N_2M_0$, $T_4N_{\text{будь-яка}}M_0$) – 7 (10,3%) хворих, стадія IV ($T_{\text{будь-яка}}N_{\text{будь-яка}}M_1$) – 8 (11,8%) пацієнтів.

Згідно рекомендацій World Gastroenterology Organisation Global Guidelines «Pancreatic cystic lesions» (2019) [207] кісти класифікуються наступним чином: 1) доброякісні кісти – прості кісти, псевдокісти та серозні кістозні новоутворення; 2) кісти з потенціалом малігнізації – панкреатичні кістозні новоутворення, такі як муциозні кістозні новоутворення та ВПМН, 3) злоякісні кісти – неопластичні кісти, такі як аденокарциноми ПЗ з кістозною дегенерацією та кістозні панкреатичні нейроендокринні пухлини. У переглянутій гістологічній класифікації панкреатичних кістозних новоутворень ВООЗ (2004), останні розподілені на класи, групи та підгрупи [207] (Додаток В, таблиця В.1).

За гістологічною будовою кістозні пухлини розподілялись наступним чином: 9 – муцинозно-кістозні неоплазми, 8 – серозні цистаденоми, 5 – внутрішньопротокові папілярні муцинозні новоутворення

Для хворих із псевдокістами ПЗ на тлі гострого панкреатиту застосовували клінічну класифікацію ГП Атланта (2012) [209]. Згідно якої виділяли: 1) легкий ГП – не розвивалися органна недостатність та місцеві (за винятком можливого гострого парапанкреатичного рідинного утворення) чи системні ускладнення; 2) ГП середньої тяжкості – розвивалась транзиторна (<48 год.) органна недостатність, місцеві ускладнення (некроз, гострий некротичний конгломерат, інкапсульований панкреонекроз) і/або загострення захворювання, що супутнє до гострого панкреатиту ГП; 3) тяжкий ГП – характеризувався наявністю персистуючої (> 48 год.) органної недостатності і, зазвичай, розвитком ≥ 1 місцевого ускладнення. Також були визначені критерії тяжкості ГП (легка, середня та важка), типи захворювання (інтерстиціальний набряковий ГП та некротичний), фази перебігу (рання та пізня), ускладнення до 4-х тижнів та після 4-х тижнів захворювання.

З метою оцінки особливостей клінічного перебігу солідних та кістозних утворень у хворих були виділені основні симптоми. Найчастішими проявами захворювань ПЗ, що розглядаються, були біль у верхніх відділах живота, епігастрії, лівому підребер'ї, що іррадіював у ліву половину спини, лопатку – у 239 (88,8%) пацієнтів та загальна слабкість – у 232 (86,2%) хворих. Прояви диспепсичного синдрому у вигляді нудоти та блювоти відмічались у 166 (61,7%) пацієнтів, погіршення апетиту – у 138 (51,3%) хворих, сухість та гіркота у роті – у 172 (63,9%) пацієнтів; прояви синдрому екзокринної недостатності у вигляді порушення стільця – у 131 (48,7%) та зниження ваги – 153 (56,7%) хворих; прояви синдрому механічної жовтяниці у вигляді пожовтіння шкірних покривів та склер – у 122 (42,4%) пацієнтів та потемніння сечі – у 98 (36,4%) хворих; прояви синдрому інтоксикації у вигляді лихоманки – у 79 (29,4%) пацієнтів.

Під час оцінювання змін показників біохімічного аналізу крові у хворих, що розглядаються, відмічалось підвищення рівня загального білірубіну – у 113 (42,3%) випадках, підвищення рівнів аланінамінотрансферази (АлАт) та аспартатамінотрансферази (АсАт) – у 98 (36,4%) випадках, підвищення рівня лужної фосфатази сироватки крові – у 74 (27,5%) випадках, підвищення амілази сироватки крові – у 178 (66,1%) випадках, підвищення рівня глюкози сироватки крові – у 49 (18,2%) випадках. У клінічному аналізі крові у 49 (18,2%) хворих спостерігався лейкоцитоз із зсувом лейкоцитарної формули вліво, у 84 (31,2%) пацієнтів – прискорення швидкості осідання еритроцитів.

Супутньою патологією у хворих, що розглядаються, були цукровий діабет у 65 (24,2%) випадків, гіпертонічна хвороба – 79 (29,4%) випадків, ішемічна хвороба – у 49 (18,2%) випадках та жовчнокам'яна хвороба – у 59 (21,9%) випадках. Слід відмітити, що у 63 (23,4%) пацієнтів відмічались раніше перенесені оперативні втручання, які включали у себе в основному різні методики дренивання жовчно-вивідних шляхів, зовнішні та внутрішні дренивання кіст ПЗ.

Перед операцією у найбільш важких хворих на рак ПЗ та хронічний ускладнений панкреатит розраховували фізіологічний бал і бал тяжкості операції за шкалою POSSUM (Physiological and Operative Severity Score for the Enumeration of Mortality and Morbidity) за допомогою калькулятора MedCalc, яка є двокомпонентною системою оцінки: фізіологічна система оцінки включає 12 змінних, кожна з яких розподілена на 4 ступені з експоненціально зростаючим показником (1, 2, 4 і 8). Фізіологічні зміни є очевидними під час операції та включають клінічні ознаки та дані біохімічних, гематологічних досліджень та електрокардіографії. Якщо певна змінна недоступна, присвоюється оцінка 1. Деякі змінні можна оцінити за допомогою клінічних симптомів або за допомогою змін на рентгенограмі грудної клітки. Таким чином, мінімальний бал – 12, а максимальний – 88. Оперативна частина оцінки тяжкості включає 6 змінних, кожна з яких розділена на 4 ступені з

експоненціально зростаючим балом (1, 2, 4 і 8). Кількість операцій вказує хронологію процедур протягом 30 днів [210].

Післяопераційні ускладнення оцінювали за класифікацією Clavien-Dindo (2004) [211].

Витік жовчі та затримку спорожнення шлунка після операції додатково оцінювали відповідно до рекомендацій Міжнародної дослідницької групи з хірургії печінки (ISGLS) [212]; розвиток ускладнення з утворенням панкреатичної фістули – згідно з рекомендаціями Міжнародної панкреатичної дослідницької групи (ISGPF) [213].

2.2 Клініко-лабораторні та інструментальні методи дослідження

Діагностику та лікування хворих на солідні та злоякісні кістозні пухлини ПЗ проводили керуючись клінічним протоколом МОЗ України «Рак підшлункової залози» та настановою 00211. Карцинома підшлункової залози МОЗ України [214]. Стандартне обстеження пацієнтів із кістами на тлі ХП проводили керуючись засадами Уніфікованого клінічного протоколу первинної та спеціалізованої медичної допомоги «Хронічний панкреатит» МОЗ України (2023 р.) [215] та Клінічної настанови, заснована на доказах «Хронічний панкреатит» МОЗ України (2023 р.) [216].

Нами був розроблений алгоритм діагностики солідних та кістозних утворень ПЗ (рис. 2.4).

Обстеження хворих включало збір скарг, анамнезу життя та захворювання. При зборі скарг звертали увагу на наявність больового синдрому у верхніх відділах живота, залежність появи болю від прийому їжі, його іррадіацію та купірування вживанням анальгетиків чи спазмолітиків; наявності проявів диспепсичного синдрому (нудоти, блювоти, її кратності, чи приносить полегшення); загальної слабкості, симптомів загальної інтоксикації, втрати ваги та наявності кахексії, а також проявів механічної жовтяниці (пожовтіння шкіри, склер, свербіж шкіри, потемніння сечі, ахолічний стілець) тощо.

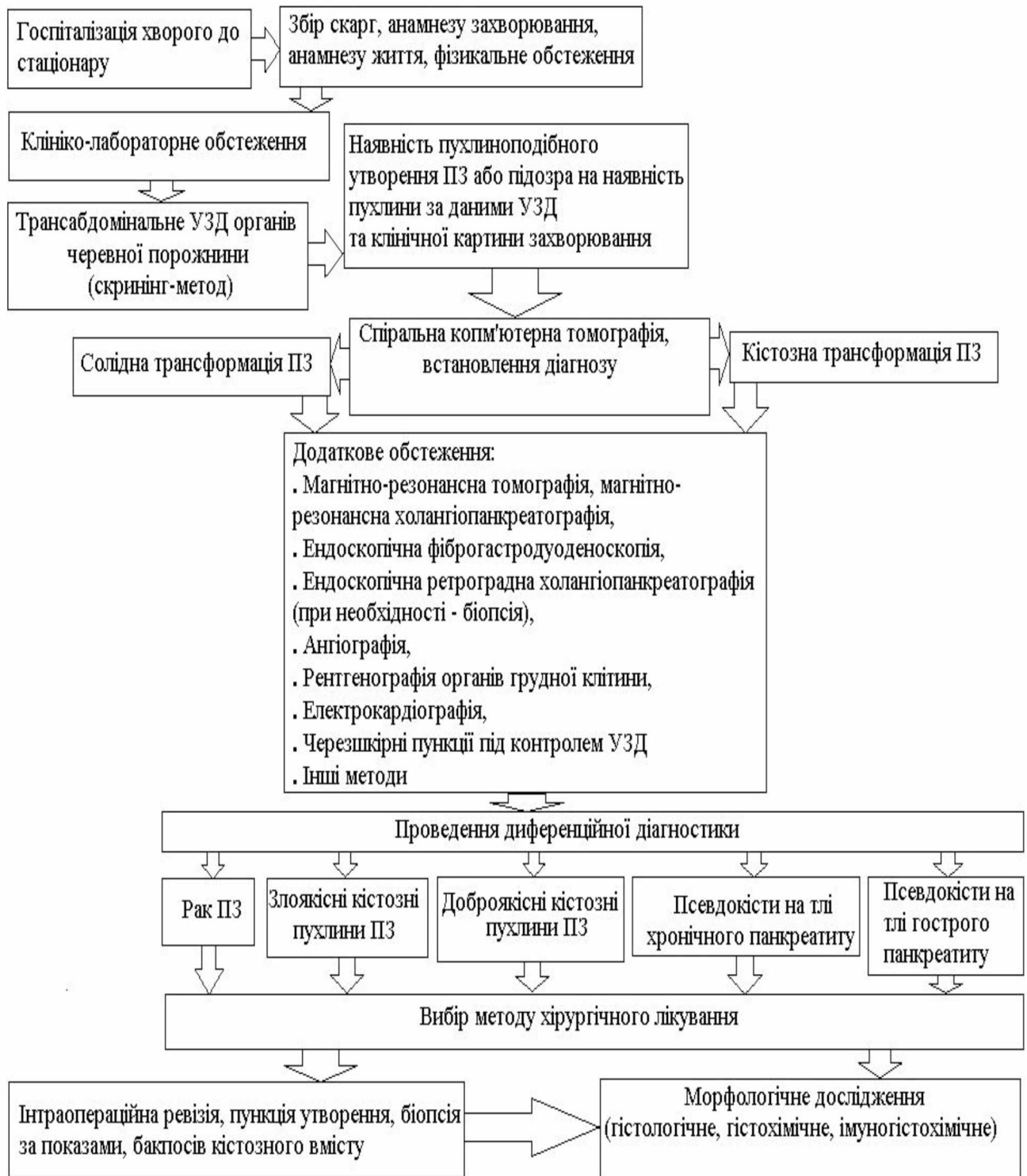


Рис. 2.4 Алгоритм діагностики солідних та кістозних утворень підшлункової залози

З анамнезу життя з'ясували наявність супутніх захворювань, умови праці, вживання алкоголю та тютюнопаління, а також інформацію щодо попередніх оперативних утручань, у тому числі й з приводу захворювань ПЗ.

При зборі анамнезу захворювання особливу увагу приділяли умовам виникнення захворювання, його тривалості, характеру клінічних проявів та динаміці, наявності ускладнень (ознаки екзокринної чи/або ендокринної недостатності, зовнішні нориці).

Для обстеження хворих у стаціонарі використовували клініко-лабораторні, біохімічні та інструментальні методи дослідження згідно з клінічних настанов. Були зібрані демографічні та клінічні дані, включаючи вік, стать, індекс маси тіла (ІМТ), цукровий діабет, кількість лейкоцитів, загальну кількість нейтрофілів і лімфоцитів, сироватковий альбумін, передопераційний рівень білірубину, передопераційний дренаж жовчних шляхів і передопераційну нутритивну підтримку. Усім пацієнтам виконували лабораторні дослідження крові (загальний, біохімічний аналізи, показники згортання крові, визначення групи крові та резус-фактору, реакцію Васермана, HBsAg, HCV) та сечі за уніфікованими методиками. Згідно діагностичних стандартів пацієнтам визначали рівні онкомаркери карбогідратного антигену СА 19-9 та раково-ембріонального антигену (СЕА) у сироватці крові за методом електрохемілюмінесцентного імуноаналізу (ECLIA).

Рівень фізіологічного стресу вираховували за формулою 2.1 [217, 218]:

$$\text{NRL} = \frac{\text{кількість нейтрофілів, \%}}{\text{кількість лімфоцитів, \%}} \quad (2.1)$$

де NRL – нейтрофільно-лімфоцитарне співвідношення.

Харчовий стан пацієнтів вимірювали за формулою 2.2 [219, 220]:

$$\text{NRI} = \left(1.519 \times \text{сироватковий альбумін, } \frac{\text{г}}{\text{л}} \right) + \left(41.7 \times \frac{\text{поточна вага, кг}}{\text{звичайна вага *, кг}} \right); \quad (2.2)$$

де NRI – Nutritional Risk Index (індекс харчового ризику, *звичайна вага визначається як стабільна маса тіла протягом останніх 6 місяців.

Як для однофакторного аналізу, так і для прогнозної моделі було розраховано порогові показники для NLR та NRI.

Для визначення TGF- β 1 у хворих 5 мл венозної крові збирали в стерильну пластикову пробірку Falcon на 15 мл, залишали для згортання і потім центрифугували при 3000 g протягом 15 хвилин. Пацієнти були розподілені на злорякісну або доброякісну групу на основі цитологічної та гістологічної оцінки зразків уражень ПЗ, що загалом склало 7 груп хворих на різні патології (групи 1-7). Сироватку крові кожного пацієнта перевіряли на TGF- β 1 та СА 19-9. Вміст цитокіну TGF- β 1 у сироватці крові оцінювали за допомогою тест-системи «DRG TGF- β 1 ELISA» (Німеччина) для імуноферментного аналізу. Концентрацію СА 19-9 у сироватці крові досліджували методом твердофазного імуноферментного аналізу. Контрольну групу склали здорові донори у віці 19-53 років (група 8). Ці дослідження були виконані у ДУ «Інститут медичної радіології та онкології ім. С. П. Григор'єва Національної Академії Медичних Наук України (Харків, Україна) на основі договору про науково-практичне співробітництво № 08/01-23-Н від 05 січня 2023 р.

Трансабдомінальну ультразвукову діагностику проводили усім хворим у 1-2 добу з моменту надходження до стаціонару на ультразвуковому апараті експертного класу Aplio-400 (Toshiba, Японія) з частотою конвексного датчика 2,7–5,0 МГц з пункційною насадкою та лінійного датчика – 12,5 МГц. Підготовку до УЗД проводили за загальноприйнятою методикою. Огляд пацієнтів виконували у кліностабільному положенні хворого на спині, на лівому та правому боці. При необхідності – у положенні сидячи та стоячи. Методика дозволяла у більшості випадків виявити локалізацію та розмір солідного чи кістозного утворення, характер вмісту порожнини кісти, наявність суспензії, секвестрів, пристінкового компонента. У деяких випадках за допомогою УЗД визначалося наявність чи відсутність зв'язку протокової системи з кістою. Крім того, оцінювався стан паренхіми ПЗ, ширина Вірсунгової протоки. Дослідження проводилося на початок лікування та після його проведення з метою оцінки його ефективності та виявлення таких післяопераційних

ускладнень, як рідинні скупчення парапанкреатичної клітковини, чепцевої сумки, черевної порожнини або малого тазу, асцити, плевриту. Ехограми печінки оцінювали на підставі рівномірності розподілу відбитих від її паренхіми сигналів та ступеня проходження ультразвукового пучка у глибокі відділи органу, однорідності структури, а також видимості внутрішньопечінкових судинних структур та жовчних протоків. Визначали наявність чи відсутність асцити. Крізьшкірну пункцію кістозних утворень виконували з використанням голок фірми Rusch розміром 17,5 G, а дренажування – за допомогою комплектів для трансдермального дренажування фірми Balton розміром 6-12 F.

Мультиспіральну комп'ютерну томографію проводили на 1-3 добу від моменту надходження хворого до стаціонару на апараті «Toshiba Asteion» (Японія) з обов'язковим застосуванням болюсного внутрішньовенного контрастування за допомогою контрастних речовин («Ультравіст», «Омніпак», «Тріомбрат», «Томогексол», «Йогексол»), що дозволяло точніше встановити діагноз, а також із великою ймовірністю виключити злоякісний процес. МСКТ органів черевної порожнини пацієнтам виконували у комплексі передопераційного обстеження з метою оцінки ступеня поширеності пухлинного процесу; визначали локалізацію патологічного утворення та його розміри, ступінь інвазії у суміжні органи та судинні структури, ступінь розширення позапечінкових жовчних протоків (ЖП) та головної панкреатичної протоки (ГПП), наявність вільної рідини у черевній порожнині та плевральних порожнинах.

Підготовка хворих до магнітно-резонансної томографії (МРТ) проводилась за стандартною методикою. Дослідження проводилось натщесерце. МРТ виконували за допомогою апаратів «Philips Achieva» (Нідерланди) (3,0 Тл) та «Siemens Magnetom Aera» (Німеччина) (1,5 Тл) з контрастним посиленням розчином «Дотавіст» для оцінювання стану не тільки ПЗ, але й суміжних із нею органів та м'яких тканин, які важко доступні для дослідження: позаочеревної

клітковини, лімфатичних вузлів, елементів печінково-дуоденальної зв'язки, віддалене чи регіональне метастазування.

Для виявлення патології парапапілярної ділянки, можливої інвазії раку ПЗ у шлунок та ДПК, супутньої патології шлунку та ДПК, усім хворим виконували ендоскопічну езофагофіброгастроскопію (ЕФГДС) за допомогою апарату Olympus (Японія) та дуоденоскопію. З метою візуалізації порушення прохідності головної панкреатичної протоки, зв'язку з нею кістозних утворень ПЗ, верифікації характеру жовтяниці та гіпертензії позапечінкових жовчних протоків застосовували ендоскопічну ретроградну холангіопанкреатографію (ЕРХПГ) та ендоскопічну папілосфінктеротомію (ЕПСТ) з наступним стентуванням загальної жовчної протоки при необхідності.

Фістулографію виконували при наявності зовнішніх панкреатичних або жовчних норниць, зовнішнього дренажу у пацієнта за допомогою введення у катетер контрастної речовини («Омніпак», «Ультравіст», «Тріомбрас»). При проведенні фістулографії визначався діаметр внутрішньо- та позапечінкових жовчних протоків, рівень біліарного блоку, прохідність загальної жовчної протоки, зв'язок норичі із ГПП та кістозним утворенням ПЗ.

Рентгенологічні методи діагностики при солідних утвореннях ПЗ виконували на ангиографі «Integris Allura 12C», «Phillips» (Нідерланди). Холангіографія виконувалась перед дренажуванням, безпосередньо після пункції загальної печінкової протоки, з метою визначення рівня біліарного блоку, контрольна – для перевірки стану встановленого дренажу. Ангіографія застосовувалась із метою визначення типу васкуляризації пухлини: артеріальний, венозний або паренхіматозний, а також ступені інвазії солідного утворення у судини.

Морфологічні дослідження виконані на базі кафедри патологічної анатомії та судово-медичної експертизи Навчально-наукового інституту післядипломної освіти Харківського національного медичного університету. Матеріалами для гістологічного дослідження були інтраопераційно резектовані ділянки ПЗ. У випадках ділянок ПЗ з ХП досліджувався характер та ступінь

фіброзу, рівень запальної імунноклітинної інфільтрації, явища атрофічно-гіперпластичних процесів. Імуногістохімічне дослідження (ІГХД) включало в себе оцінку рівнів експресії маркерів Ki-67 епітелієм, гладком'язового актину альфа (ГМА α) стромою та віментину. Ступінь фіброзу було оцінено за системою Ammann's fibrosis score [221, 222], яка враховує окремо перилобулярний та інтралобулярний фіброз у балах від 1 до 6 з наступною сумацією балів. Слабкий рівень фіброзу оцінювався 1-4 балами, помірний – 5-8 балів, виражений – 9-12 балів. Перилобулярний фіброз 1 балу вважався при наявності міжчасточкових сполучнотканинних септ без порушення гістоархітекtonіки паренхіми ПЗ; 6 балів – при значно потовщених перилобулярних септах з атрофічними змінами паренхіми. Інтралобулярний фіброз 1 балу характеризувався появою тонких сполучнотканинних септ у часточках ПЗ без порушення гістоархітекtonіки та атрофічних змін паренхіми; 6 балів – при тотальному заміщенні паренхіми ПЗ фіброзною тканиною. Сума балів відповідала площі фіброзу. Фіброз у 1-6 балів відповідав заміщенню паренхіми ПЗ фіброзною тканиною на площу меншу за 50%, сума балів 7-12 – більшою за 50%.

У випадках протокової карциноми підшлункової залози досліджувалась власно пухлина, периферичні ділянки пухлини з оточуючими тканинами та ПЗ поза пухлиною. Враховувалась десмопластична реакція пухлини із розрахунком паренхімо-стромального співвідношення (ПСС). Розрахунок ПСС проводився з урахуванням співвідношення відсотка паренхіматозного компонента від загальної площі до відсотка стромального компонента від загальної площі. Відповідно ПСС менше 1 визначалась при переважанні строми, більше 1 – паренхіми. Для обчислення показника ПСС обирались 5 полів зору найбільш репрезентативних ділянок пухлини чи ПЗ з ХП. Кожне поле зору мало 100 кратне збільшення, що дорівнювало 3,14 мм². Не брались до урахування ділянки некрозу, великі судини, кісти, нормальні тканини ПЗ. Для співставлення рівня фіброзу при ПА ПЗ та ХП, було також оцінено ПСС при ХП відносно загальної площі ПЗ

Параметр вирівняності колагенових волокон оцінювався у балах 0-1, де 1 бал – визначає орієнтацію всіх волокон під одним кутом, розташування між собою паралельне: 0 балів – визначали випадки, коли орієнтація волокон була випадковою, при цьому вони формували кути більше 45 градусів та одночасно у тих же самих ділянках мали іншу орієнтацію, що формувало хаотичне їх розташування. Із урахуванням того факту, що строма навколо протокових структур мала зазвичай змішані ділянки, як паралельного розташування волокон, так і хаотичного, числове значення показника вирівняності завжди не було цільним.

Параметр щільності строми також оцінювався в балах, де 1 бал характеризувався суцільною сполучною тканиною з гіалінозом без просторів між волокнистими структурами; 0 балів – відповідно ділянки навколо протоків без колагенових волокон (рис. 2.5-2.7).

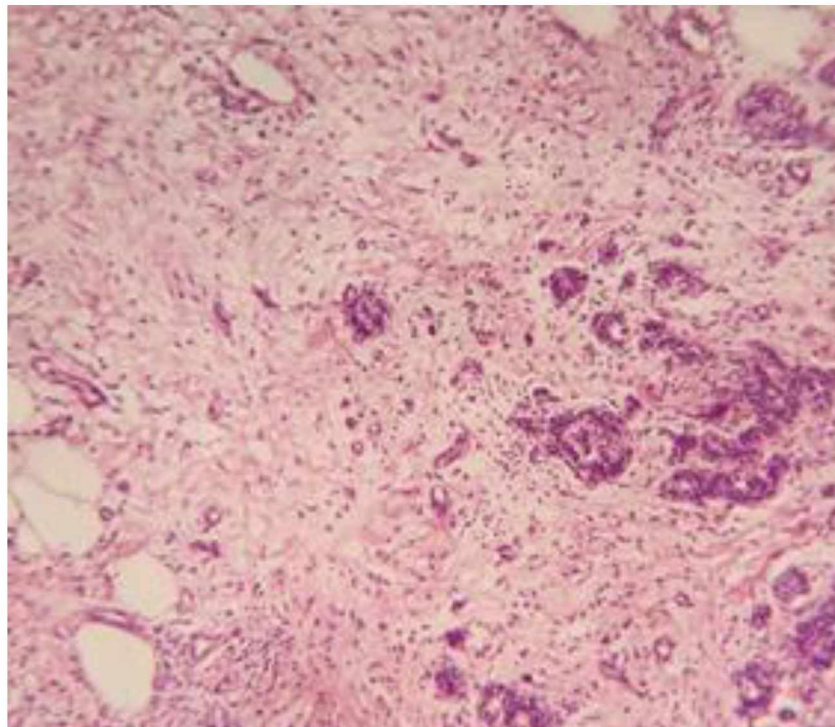


Рис. 2.5 Строма підшлункової залози низької щільності. Забарвлення гематоксиліном та еозином, збільшення $\times 200$

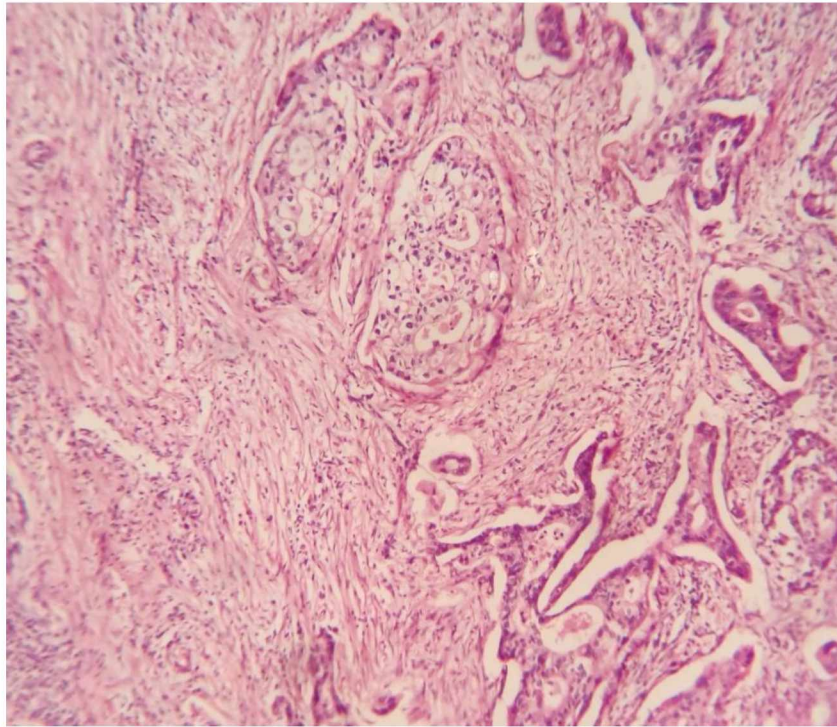


Рис. 2.6 Строма протокової аденокарциноми підшлункової залози помірної щільності. Забарвлення гематоксиліном та еозином, збільшення $\times 200$

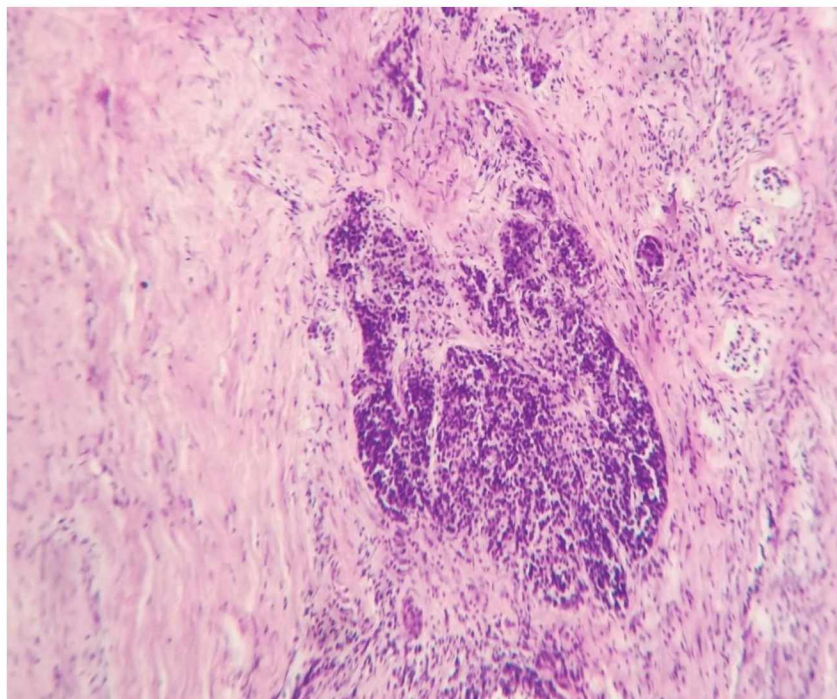


Рис. 2.7 Строма підшлункової залози вираженої щільності. Забарвлення гематоксиліном та еозином, збільшення $\times 200$

Підрахунок імунокомпетентних клітин здійснювався окремо у центральній зоні пухлини та в зоні інвазивного краю пухлини, але в межах власно пухлини. Бралось до уваги середнє число мононуклеарних клітин в стромі пухлини (за методом «hot spot»). Було проведено урахування абсолютного числа клітин в площі полі зору мікроскопу діаметром 0,46 мм, що дорівнює 0,166 мм² з наступним розрахунком показника в 1 мм². Підрахунок проводився щонайменше в 3-х поля зору центральної та периферичної зонах з наступним визначенням числа в одному полі зору мікроскопу. Комплекс морфологічних досліджень проводився на мікроскопі Primo Star (Carl Zeiss) з використанням програми AxioCam (ERc 5s). Для всіх вказаних морфологічних характеристик стромі був проведений підрахунок у 5-ти полях зору типових для пухлини ділянок при збільшенні мікроскопу x100 з наступним підрахунком середнього значення для кожного параметру.

Було підрахований рівень запальної інфільтрації пухлини та ПЗ поза пухлиною. ІГХ реакція з використанням моноклональних антитіл (МКАТ) до Ki-67, віментину та ГМА-альфа була оцінена, як в пухлині, так і за її межами. ПЗ поза пухлиною була оцінена з позиції характеристик ХП, а саме було визначено ступінь фіброзу, імуноклітинної інфільтрації, атрофічно-гіперпластичних змін, ескпресія зазначених вище маркерів.

Морфологічне дослідження було проведене з використанням гістологічних (із забарвленням на гематоксилін-еозин), ІГХ, морфометричних методів.

Для проведення морфологічного дослідження операційний та аутопсійний матеріал пацієнтів фіксували в 10% розчині нейтрального забуферованого формаліну протягом 12-ти годин, після проводки за стандартною методикою матеріал заливали в парафін. Парафінові зрізи після забарвлення гематоксиліном та еозином піддавали гістологічному дослідженню при використанні мікроскопа Primo Star, об'єктиви × 4, × 10, × 40, × 100, × 400.

Матеріал для дослідження методами ІГХ фіксували 10% нейтральним формаліном впродовж 24 годин, заливали в парафін, готували зрізи товщиною 4 мкм, які наносили на високоадгезивні скельця Super Frost і висушували при

температурі 37 ° С упродовж 18 годин. Демаскуюча термічна обробка була виконана за методом кип'ятіння зрізів у цитратному буфері (рН 6,0). Для візуалізації первинних антитіл застосовували систему детекції Ultra Vision Quanto Detection Systems HRP Polymer (Thermoscientific).

Як хромоген використовувався діамінобензидин (DAB). Кожне дослідження мало негативний контроль без додавання первинних антитіл. Для кожного маркера для виключення хибно позитивних або помилкових результатів застосовували контрольні дослідження, для яких використовували зрізи з тканин, рекомендованих виробником антитіл для позитивного контролю.

Використовували первинні моноклональні антитіла (МКАТ) фірми ДАКО (Данія) і ThermoScientific.

Для проведення імуногістохімічного дослідження використовувалася наступна панель маркерів:

- Ki-67 (моноклональне антитіло, клон SP6, ThermoScientific, 1:400) – маркеру проліферативної активності,
- vimentin V9 – проміжний філамент клітин мезенхімального гістогенезу.
- гладком'язовий актин альфа ГМАα.

Індекс проліферації (П) за Ki-67 підраховувався як співвідношення імунопозитивних ядер пухлинних до загальної кількості ядер пухлинних клітин без урахування інтенсивності забарвлення. Підрахунок проводився в трьох ділянках з найбільш виразною імуногістохімічною реакцією («гарячі точки») на збільшенні x400. Визначалось відносне число для кожного випадку без розподілу на групи.

Реакція гладком'язового актину альфа (ГМАα) оцінювалася напівкількісним методом у залежності від інтенсивності забарвлення від 0 – відсутність реакції, 1 – при слабкій реакції, 2 – при помірній реакції, 3 – при вираженій реакції. Також брався до урахування відсоток клітин стромы, що демонстрували експресію маркеру: 1 – менше за 30%, 2 – 31-65%, 3 – 66-100%. Оцінка реакції проводилася у 10 полях зору при збільшенні x 400 у зонах, де була найбільша експресія маркеру, рівень реакції формувався з урахуванням

середнього значення з отриманих результатів підрахунку, як інтенсивності, так і відносної кількості клітин, що демонстрували позитивну експресію ГМА α . Рівень узгодженості між двома патологіями щодо відсотку експресії маркерів оцінювався за допомогою коефіцієнту міжкласової кореляції (ICC), що розраховувався в програмі «MedCalc» (Version 20.009, trial).

Визначення в'язкості рідини було відразу після тонкогोलкової аспірації або інтраопераційно за методикою Vick BL та співавт. (2015) [223], помістивши аспірат кісти на предметне скло, торкаючись рідини пальцем у рукавичці та повільно розтягуючи рідину по склу вказівним пальцем. В'язкість, виміряна за максимальною довжиною «нитки слизу», вважалась позитивною, якщо аспірована рідина тягнеться вздовж предметного скла (утворюючи «нитку») щонайменше на 10 мм протягом більше 1 секунди. Тест вважався негативним, якщо аспірована рідина не розтягувалася, а залишалася круглою, як крапля.

2.3 Методи статистичної обробки матеріалу

Статистичну значущість розбіжностей визначали на підставі критерію Краскела-Уолліса за довірчої імовірності 95%. Так як в усіх випадках розбіжності виявилися статистично значущими, це потребувало подальших попарних міжгрупових порівнянь, які були виконані з використанням критерію Манна-Уїтні. Ефекту множинних порівнянь запобігали за допомогою поправки Бонферронні. Описова статистика досліджуваних показників у групах наведена у вигляді $M \pm SE$ (середнє значення і стандартна похибка середнього), M (95%-ДІ) (середнє значення і його 95%-й довірчий інтервал) та $Me [LQ;UQ]$ (медіана і межі міжквартильного інтервалу). Необхідні обчислення на цьому етапі виконувалися у пакеті STATISTICA 13 (TIBCO Software Inc., USA).

Оцінювання діагностичної цінності TGF- β 1 та CA 19-9 для визначення наявності новоутворень ПЗ, а також для диференціальної діагностики доброякісних і злоякісних неоплазм, проводили за допомогою аналізу ROC-кривих. Як основний показник якості дискримінації, що здійснюється на основі значень того чи іншого біомаркеру, розглядали значення площі під його ROC-

кривою (AUC). Обчислені точкові та інтервальні оцінки AUC для біомаркерів NLR та NRI у кожному завданні дослідження трактували якісно, ефективність моделі вважалася обмеженою при $AUC \geq 0,70$; добре при $AUC \geq 0,80$; відмінний при $AUC \geq 0,90$.

Якість/точність/інформативність діагностичних методів порівнювалася за такими параметрами як загальна точність (Accuracy), специфічність (Specificity), чутливість (Sensitivity), позитивна та негативна прогностична цінність (PPV, NPV), діагностичне відношення шансів (DOR), індекс Йодена (J) і значення коефіцієнту кореляції Меттьюса (ϕ). При визначенні вказаних параметрів «позитивними» результатами вважали випадки раку ПЗ, «негативними» – ХП. Крім того, визначали оптимальні порогові значення рівнів TGF- β 1 та СА 19-9 у сироватці крові для виявлення наявності неоплазми ПЗ, і для диференціації новоутворень за їх видом. При пошуку порогового значення критерієм оптимальності вважали вимогу досягнення максимально можливих специфічності та чутливості дискримінації. ROC аналіз проводився за допомогою он-лайн інструментів Easy ROC 1.3.1 (Erciyes University, Turkey). Загальну виживаність у межах 90 порівнювали для різних категорій інтересів за допомогою методу Каплана–Майєра з логарифмічним ранговим тестом.

Статистичну обробку результатів ІГХД проводили за загальноприйнятими методиками з використанням пакета «MedCalc» (Version 20.009, trial). Достовірними вважали результати при $p < 0,05$.

Дослідження проведено відповідно до етичних стандартів Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964–2008 рр.), директиви Європейського товариства 86/609 про участь людей у медико-біологічних дослідженнях, а також наказу Міністерства охорони здоров'я України № 690 від 23.09.2009 р. Пацієнти дали свою інформовану згоду на участь у дослідженні, яке схвалене Комісією з біоетики Харківського національного медичного університету.

РОЗДІЛ 3

ДІАГНОСТИКА СОЛІДНИХ ТА КІСТОЗНИХ НОВОУТВОРЕНЬ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ

3.1 Клініко-лабораторні зміни при солідних та кістозних новоутвореннях підшлункової залози

Для оцінки особливостей перебігу солідних та кістозних новоутворень ПЗ у хворих були виділені основні клінічні симптоми (Додаток Д, таблиця Д.1).

У хворих на ГП із ПК ПЗ (n=22) найбільш частими симптомами захворювання були сухість та гіркота у роті, що відмічались у 21 (95,5%) хворих, та біль та важкість у верхніх ділянках живота, епігастрії та лівому підребер'ї, які спостерігалися у 20 (90,9%) пацієнтів, що розглядаються. Нудота та блювота були відмічені у 18 (81,8%) хворих, у 9 (40,9%) – погіршення апетиту, у 4 (18,1%) – порушення стільця. Прояви загальної слабкості були відзначені у 19 (86,4%) пацієнтів, лихоманка спостерігалась у 16 (72,7%) хворих. Прояви механічної жовтяниці у вигляді пожовтіння шкіри та склер спостерігались у 6 (27,3%) випадках, потемніння сечі – у 5 (22,7%) випадках (Додаток Д, таблиця Д.1).

У хворих на ХП із ПК ПЗ (n=71) найбільш частими клінічними проявами захворювання були біль та важкість у верхніх ділянках живота, епігастрії та лівому підребер'ї, які спостерігалися у 69 (97,2%) пацієнтів, та загальна слабкість – у 56 (78,9%) хворих. Прояви диспепсичного синдрому у вигляді нудоти та блювоти відзначені у 54 (76,1%) пацієнтів, сухість та гіркота у роті – у 43 (60,6%), погіршення апетиту – у 32 (45,1%). У 31 (43,7%) хворих спостерігались клінічні прояви жовтяниці у вигляді пожовтіння шкірних покривів та склер, а у 23 (32,4%) пацієнтів спостерігались зміни кольору сечі. Прояви екзокринної недостатності у вигляді порушення стільця спостерігалось

у 47 (66,2%) хворих, зниження ваги – у 38 (53,8%) пацієнтів (Додаток Д, таблиця Д.1).

У хворих на ХФДП з переважним ураження голівки ПЗ (n=86) найбільш частими клінічними проявами захворювання були загальна слабкість – у 74 (86,1%) випадках; біль та важкість у верхніх ділянках живота, епігастрії та лівому підребер'ї – у 73 (84,9%) випадках. У 42 (48,8%) хворих спостерігались клінічні прояви механічної жовтяниці у вигляді пожовтіння шкірних покривів та склер, а у 34 (39,5%) пацієнтів відмічалось потемніння сечі. Прояви диспепсичного синдрому, а саме нудота та блювота відмічались у 49 (57%) хворих, у 45 (52,3%) – погіршення апетиту. Прояви екзокринної недостатності у вигляді порушення стільця спостерігалось у 49 (57%), зниження ваги більше ніж на 10 кг за короткий термін – у 48 (55,8 %) пацієнтів (Додаток Д, таблиця Д.1).

У хворих на рак ПЗ (n=68) найбільш частими проявами захворювання були загальна слабкість – у 64 (94,1%) випадках та біль у верхніх відділах живота (в епігастрії та лівому підребер'ї, важкість у животі, дискомфорт) – у 57 (83,3%) випадку. Пожовтіння шкіри та склер спостерігались у 43 (63,2%) хворих, потемніння сечі – у 36 (52,9%) пацієнтів. Прояви диспепсичного синдрому у вигляді нудоти та блювоти були відмічені у 49 (57%) випадках, сухість та гіркота у роті – у 43 (63,2%) випадках, погіршення апетиту – у 45 (52,3%) випадках. Прояви екзокринної недостатності у вигляді порушення стільця спостерігалось у 28 (41,2%); зниження ваги більше ніж на 10 кг за короткий термін – у 56 (82,4%) пацієнтів (Додаток Д, таблиця Д.1).

У хворих із MCNs (n=9) найбільш частими проявами захворювання були загальна слабкість – у 8 (88,9%) випадках та біль у верхніх відділах живота (в епігастрії та лівому підребер'ї, важкість у животі, дискомфорт) – у 7 (77,8%) випадках. Прояви диспепсичного синдрому у вигляді нудоти та блювоти були відмічені у 4 (44,4%) хворих, сухість та гіркота у роті – у 7 (77,8%) пацієнтів, погіршення апетиту – у 2 (22,2%) хворих, порушення стільця – у 1 (11,1%) пацієнта (Додаток Д, таблиця Д.1).

У хворих із IPMNs (n=5) найбільш частими проявами захворювання були болі у верхніх відділах живота (в епігастрії та лівому підребер'ї, важкість у животі, дискомфорт) – у 5 (100%) випадках та загальна слабкість – у 4 (80%) випадках. Прояви диспепсичного синдрому у вигляді нудоти й блювоти та сухості й гіркоти у роті були відмічені у 2 (40%) випадках; погіршення апетиту та порушення стільця у 1 (20%) випадку (Додаток Д, таблиця Д.1).

У хворих із SCAs (n=8) найбільш частими проявами захворювання були болі у верхніх відділах живота (в епігастрії та лівому підребер'ї, важкість у животі, дискомфорт) – у 8 (100%) випадках та загальна слабкість – у 7 (87,5%) випадках. Прояви диспепсичного синдрому у вигляді нудоти й блювоти спостерігались у 3 (37,5%) пацієнтів; сухість та гіркота у роті турбували 4 (50%) хворих; погіршення апетиту – 5 (62,5%) пацієнтів, порушення стільця – 1 (12,5%) хворого (Додаток Д, таблиця Д.1).

У 18 (81,8%) хворих на ГП з ПК ПЗ спостерігалось – нагноєння вмісту ПК ПЗ, у 6 (27,3%) – гостра механічна жовтяниця (з них: у 3 (13,6%) – гострий холангіт), у 3 – синдром гострої поліорганної недостатності. У переважній більшості хворих ускладнення були поєднаними. У 62 (87,3%) пацієнтів із ХП з ПК ПЗ відзначались наступні ускладнення: у 31 (43,7%) – гостра механічна жовтяниця, у 15 (21,1%) – компресія псевдокістою ПЗ шлунка та/або ДПК, у 9 (23,9%) – нагноєння вмісту ПК ПЗ, у 7 (9,9%) – вторинна портальна гіпертензія. У 86 (100%) пацієнтів із ХФДП з переважним ураженням голівки ПЗ спостерігались наступні ускладнення: у 42 (48,8 %) – гостра механічна жовтяниця, у 17 (26,7%) – компресія збільшеною голівкою ПЗ шлунка та/або ДПК, у 12 (9,9%) – вторинна портальна гіпертензія, у 15 (17,4%) – вірсунгоектазія та/або вірсунголітіаз. У 68 (100%) хворих на рак ПЗ спостерігались такі ускладнення, як механічна жовтяниця – у 68 (100%) випадках, у тому числі й гострий холангіт – у 5 (7,35%) випадках; стеноз вихідного відділу шлунку або ДПК – у 12 (17,6%) випадках, синдром поліорганної дисфункції – 7 (10,3%) випадках та синдром ракової інтоксикації – у 8 (12,3%) випадках. У переважній більшості хворих ускладнення

були поєднаними. Слід зазначити, що метастазування у суміжні органи відбувалось у 16 хворих, що розглядаються: у печінку – 12; у печінку + легені + очеревину – 1, у печінку + очеревину – 1, канцероматоз очеревини – у 2. У хворих із MCNs були відмічені такі ускладнення, як гостра шлунково-кишкова кровотеча – у 2 (7,1%) випадках, гостра кишкова непрохідність та синдром ракової інтоксикації – по 1 (11,1%) випадку відповідно. У хворих із IPMNs спостерігались наступні ускладнення, такі як: компресія шлунка та/або ДПК у 2 (40%) пацієнтів та синдром ракової інтоксикації – у 1 (20%) випадку відповідно. Метастази у печінку спостерігались у 1 хворого. У хворих із SCAs були відмічені такі ускладнення, як компресія шлунка та/або ДПК – у 8 (100%) випадках.

Найчастішою супутньою патологією у хворих на ГП із ПК ПЗ були цукровий діабет різного ступеня важкості у 5 (22,7%) пацієнтів, гіпертонічна хвороба – у 7 (31,8%) хворих та ішемічна хвороба серця – у 4 (18,2%) пацієнтів. Звертає на себе увагу наявність у хворих у анамнезі жовчнокам'яної хвороби з її клінічними проявами у 6 (27,3%) випадках та постхолецистектомічного синдрому (ПХЕС) у 3 (13,6%) випадках

У хворих на ХП із ПК ПЗ спостерігалась наявність наступних супутніх захворювань: у 18 (25,3%) – цукрового діабету, у 27 (38%) – ішемічної хвороби серця, у 21 (29,6%) – гіпертонічної хвороби, у 13 (15,1 %) виразкової хвороби шлунку та/або ДПК, слід зауважити, що у більшості пацієнтів було дві та більше супутніх патологій.

У хворих на ХФДП з переважним ураженням голівки ПЗ супутньою патологією були: цукровий діабет – у 22 (25,5%) випадків, жовчнокам'яна хвороба – у 13 (15,1%) випадків, ПХЕС – у 11 (12,8%) випадків, гіпертонічна хвороба – у 21 (24,4 %) та ішемічна хвороба серця – у 18 (20,9%) слід зауважити, що у більшості пацієнтів також було дві та більше супутніх патологій.

У хворих на рак ПЗ спостерігалась наявність наступних супутніх захворювань: цукровий діабет – у 23 (33,8%) випадків, жовчнокам'яна хвороба – у 9 (13,2%) випадків, ПХЕС – у 8 (11,8%) випадків, гіпертонічна хвороба – у 18

(26,5 %) та ішемічна хвороба серця – у 11 (16,2%); слід зауважити, що у більшості пацієнтів було дві та більше супутніх патологій.

У хворих із MCNs були відмічені такі супутні захворювання, як цукровий діабет – у 1 (11,1%) випадках, жовчнокам'яна хвороба – у 1 (11,1%) випадку. У пацієнтів із IPMNs спостерігались наступні супутні захворювання: цукровий діабет – у 1 (20%) випадках, ішемічна хвороба серця – у 1 (20%) випадку. У хворих із SCAs були відмічені такі супутні захворювання, як: цукровий діабет – у 1 (12,5%) випадку, ішемічна хвороба серця та гіпертонічна хвороба – по 1 (12,5%) випадку відповідно.

Слід відмітити, що у 32 (47,1%) хворих на рак ПЗ відмічались раніше перенесені оперативні втручання, які включали в себе в основному різноманітні методики дренування жовчно-вивідних шляхів.

3.2 Особливості інструментальної діагностики кістозних новоутворень підшлункової залози

До дослідження було включено 71 хворий із ПК ПЗ на тлі ХП, 22 – з ПК ПЗ на тлі ГП, 9 – з MCN ПЗ, 8 – з SCA ПЗ, 5 – з IPMN ПЗ. Усім хворим, включеним у дослідження, до операції проводили трансабдомінальне УЗД. При цьому оцінювали такі параметри, як: локалізацію кісти та її розмір, товщину капсули кістозного утворення, наявність та характер вмісту кісти, стан ГПП (стінки, товщини, наявність кальцинатів), зв'язок кістозного утворення з ГПП, наявність ознак гострого чи хронічного панкреатиту.

Найчастішою локалізацією ПК у хворих, які перенесли ГП, була голівка ПЗ – у 6 (27,3%), тіло ПЗ – у 3 (13,6%), хвіст ПЗ – у 4 (18,2%), а також спостерігалися ураження двох та більше ділянок ПЗ: у 5 (22,7%) хворих – голівка-тіло ПЗ та у 4 (18,2%) пацієнтів – тіло-хвіст ПЗ.

Найчастішою локалізацією ПК на тлі ХП була голівка ПЗ – у 34 (47,8%) хворих, тіло ПЗ – у 17 (23,9%), хвіст ПЗ – 9 (12,7%) пацієнтів. Також кісти локалізувались у двох та більше ділянках ПЗ: у голівці-тілі – у 6 (8,5%) хворих та у тілі-хвості – у 5 (7,1%) пацієнтів.

Кістозні пухлини у 10 (45,5%) хворих виявлялись у ділянці голівки ПЗ, у 5 (22,7%) – у тілі ПЗ, у 3 (13,6%) – у хвості ПЗ, а також уражали два та більше відділів ПЗ: у 2 (9,1%) пацієнтів – тіло-хвіст ПЗ та у 2 (9,1%) – голівку-тіло ПЗ.

Розміри кістозних утворень залежали від тривалості захворювання. Так, у пацієнтів із ХП максимальний розмір кісти визначався на перший рік від початку захворювання (діагностики кісти), надалі він практично не змінювався протягом усього періоду спостереження. Незначна тенденція до зменшення була достовірною. Для пацієнтів із ГП також була характерна наявність максимальних розмірів кісти протягом 6-12 місяців від початку захворювання. Надалі під впливом консервативного лікування, що включало зокрема протизапальну терапію, відзначалося статистично значуще ($p < 0,05$) зменшення розмірів утворення. Прогресуюче збільшення розмірів кісти є найбільш характерним для пухлинного процесу.

При УЗД капсули, вмісту кістозних утворень та тканин ПЗ були виявлені наступні закономірності. ПК на тлі ГП (рис. 3.1), за даними УЗД, відрізнялися наявністю здебільшого нечітких контурів у 17 (77,3%) пацієнтів з неоднорідною структурою 6 (60%). Пристінково виявлялася гіперехогенна завись у 8 (36,4%) пацієнтів. На відміну від хворих на ХП, у 18 (81,8%) пацієнтів капсула не була виражена. Кісти описувалися частіше як гіпо-або ізоехогенні утворення у 9 (90%) хворих. Для тканини ПЗ були характерні дифузно-різнорідні зміни у 13 (50,1%) пацієнтів.

Для кіст на тлі ХП були характерні (рис. 3.2, 3.3): неоднорідний внутрішній вміст – у 55 (77,5%) хворих, наявність ехопозитивної суспензії – у 39 (54,9%) пацієнтів, підвищена ехогенність тканини ПЗ – у 59 (83,1%) хворих, у більшості пацієнтів – 54 (76,1%) візуалізувалась виражена капсула різної товщини (від 1 до 9 мм), однорідна за структурою.

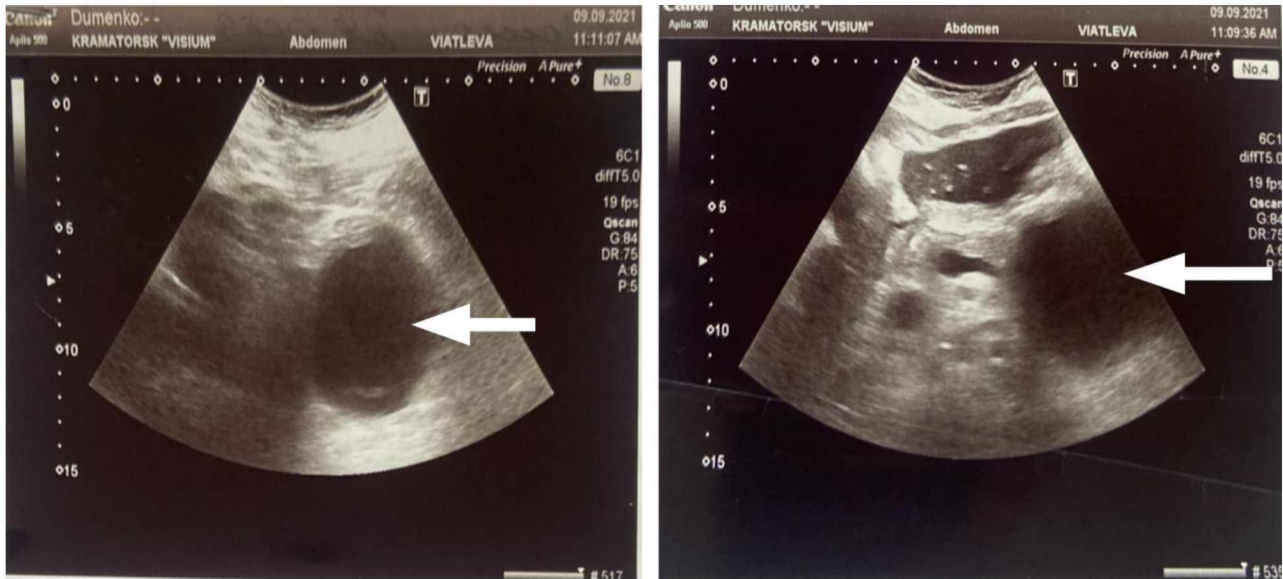


Рис. 3.1 Ультрасонограма ПЗ хворого Д., 45 років. Постнекротична кіста хвоста ПЗ на тлі гострого панкреатиту з потовщеною стінкою 6,75x7,5 см та рівними, чіткими контурами (указана стрілками)



Рис. 3.2 Ультрасонограма ПЗ хворої Б., 37 р. Множинні кісти голівки ПЗ на тлі хронічного панкреатиту, що зливаються між собою загальним розміром 90x80 мм (виділено червоним)



Рис. 3.3 Ультрасонограма ПЗ хворої Б., 54 р. Кіста голівки-тіла ПЗ 65x63x61 мм (указано стрілкою), капсула 4 мм, ознаки ХП

Кістозні неоплазії (рис. 3.4, 3.5) найчастіше були представлені у вигляді анехогенних утворень у 16 (72,7%) хворих, з тканинним компонентом – у 9 (40,1%) пацієнтів, нерівним контуром – у 14 (63,6%) хворих, неоднорідною структурою – у 12 (55,5%) пацієнтів та пристінковим ехощільним компонентом – у 11 (50%), наявністю папілярних пристінкових утворень з кровотоком у них – у 9 (40,9%).



Рис. 3.4 Ультрасонограма ПЗ хворої Ф., 34 роки. Цистаденома хвоста ПЗ: рідинне скупчення 54x42x40 мм з чіткою межею, нерівним контуром, однорідним анехогенним вмістом, при ЦДК – аваскулярно розташовується у проекції хвоста ПЗ



Рис. 3.5 Ультрасонографія хворого Г., 63 р. між підшлунковою залозою та ниркою локується новоутворення 93x56x82 мм солідної будови з кістозними включеннями та множинними кальцинатами, активна васкуляризація, голівка та гачкоподібний відросток ПЗ деформовані, явища хронічного панкреатиту

У пацієнтів із кістозними неоплазіями при УЗД відзначалася наявність вираженої капсули – у 16 (72,2%) товщиною від 2 до 9 мм та неоднорідною структурою.

При оцінці рівня кореляції між характером внутрішньокістозних включень та диференціювання пухлинних та непухлинних кістозних утворень ПЗ (на тлі ХП та ГП) відзначено прямий взаємозв'язок (коефіцієнт Пірсона $r = 0,62$), тобто за структурою внутрішньокістозних включень можна судити про пухлинний або непухлинний характер кіст. Виходячи з аналізу результатів даних трансабдомінального УЗД з колірним доплерівським картуванням, було виявлено, що за наявності кістозного утворення ПЗ з папілярними розростаннями на стінках кісти з кровотоком передбачався пухлинний характер утворення, а за відсутності перерахованих вище ознак – доброякісна кіста. Чутливість даного діагностичного критерію становила 78,9%, специфічність – 69,3%, загальна точність – 74,8%.

Стан Вірсунгової протоки також залежав від етіології кісти. Для пацієнтів із ПК на тлі гострого панкреатиту розширення Вірсунгової протоки не було характерною ознакою і було виявлено лише у 2 (9,1%) хворих. Зв'язок кісти з ГПП мав місце у 8 (36,4%) пацієнтів. На тлі ХП розширення Вірсунгової протоки спостерігалось у 13 (59,1%) пацієнтів. Ущільнення стінок ГПП, наявність ехощільних утворень (кальцинатів) у його просвіті відзначено у 4 (18,1%) хворих. Визначити зв'язок кістозної порожнини з ГПП у пацієнтів із ПК на тлі ХП вдалося у 17 (23,9%) пацієнтів. Звуження та розширення бічних гілок ГПП спостерігалось у 26 (36,6%) хворого на тлі ХП. Стеноз дистального відділу холедоху довжиною від 0,5 до 1 см спостерігався у 21 (29,6%) пацієнта із ХП із переважним ураженням голівки ПЗ. При кістозних пухлинах, як і при ПК на тлі ГП, розширення Вірсунгової протоки не було характерною ознакою і спостерігалось у 2 (9,1%) хворих, що ускладнювало здебільшого визначення зв'язку протокової системи з кістозним утворенням.

Мультиспіральна комп'ютерна томографія з внутрішньовенним контрастуванням була виконана всім хворим на кістозні утворення ПЗ. ПК ПЗ на тлі ГП описувалися як гіпоінтенсивні утворення (100%) з нерівномірно потовщеними стінками у 17 (77,3%) пацієнтів. Для ПЗ були властиві збільшення її розмірів у 20 (95,2%) хворих, нечіткі контури – у 13 (59,1%) пацієнтів, горбисті контури – у 9 (40,9%) хворих, інфільтративні зміни парпанкреатичної клітковини – у 19 (86,4%) пацієнтів. Розширення Вірсунгової протоки було нехарактерним – у 2 (9,1%) хворих.

ПК ПЗ на тлі ХП найчастіше описувалися, як рідинні утворення, у 64 (90,1%) пацієнтів, з чітким контуром – у 46 (64,7%) хворих, з наявністю у порожнині неоднорідного вмісту – у 48 (67,6%) пацієнтів (рис. 3.6); відзначалася наявність перетинок – у 32 (45,1%) хворих та пристінкового компоненту – у 16 (22,5%) пацієнтів. Визначалась характерна щільна капсула товщиною від 3 до 15 мм, однорідна за будовою у 53 (74,6%) пацієнта, неоднорідна за товщиною – у 18 (25,4%) хворих.



Рис. 3.6 Мультиспіральна комп'ютерна томографія хворої С., 46 р. Псевдокіста підшлункової залози, розмірами 104x83 мм із чіткими контурами, тонкою капсулою та рідинним вмістом, яка компримує холедох, із ознаками біліарної гіпертензії, компресія ДПК

Для ПЗ були властиві дрібно-бугристі зміни у 56 (78,9%) хворих, дифузно-неоднорідна структура – у 46 (64,38%) пацієнтів, ділянки дрібних кальцинатів – у 37 (52,1%) хворих, фіброзні зміни парапанкреатичної клітковини – у 23 (32,4%) пацієнтів. У цій групі хворих характерною була наявність розширення ГПП від 3 до 16 мм – у 38 (53,5%) випадках, її звивистість – у 26 (36,6%) випадках, наявність у просвіті конкрементів – у 12 (16,7%) випадках (рис. 3.7).

Для кістозних пухлин були характерні нечіткі контури – у 18 (81,8%) хворих, наявність пристінкового компоненту – у 11 (50%) пацієнтів, виражена капсула від 2 до 8 мм – у 13 (59,1%) хворих, неоднорідний вміст із наявністю перетинок – у 20 (90,9%) пацієнтів, пристінкові папілярні утворення – у 19 (86,3%) хворих. Так, серозні цистаденоми переважно візуалізувались як гіподенсивні кістозні утворення неоднорідної структури за рахунок солідного компоненту у центральних відділах та тонких перетинок, що помірно накопичували контрастну речовину більше в артеріальну фазу, неправильної форми з нечіткими горбкуватими контурами.

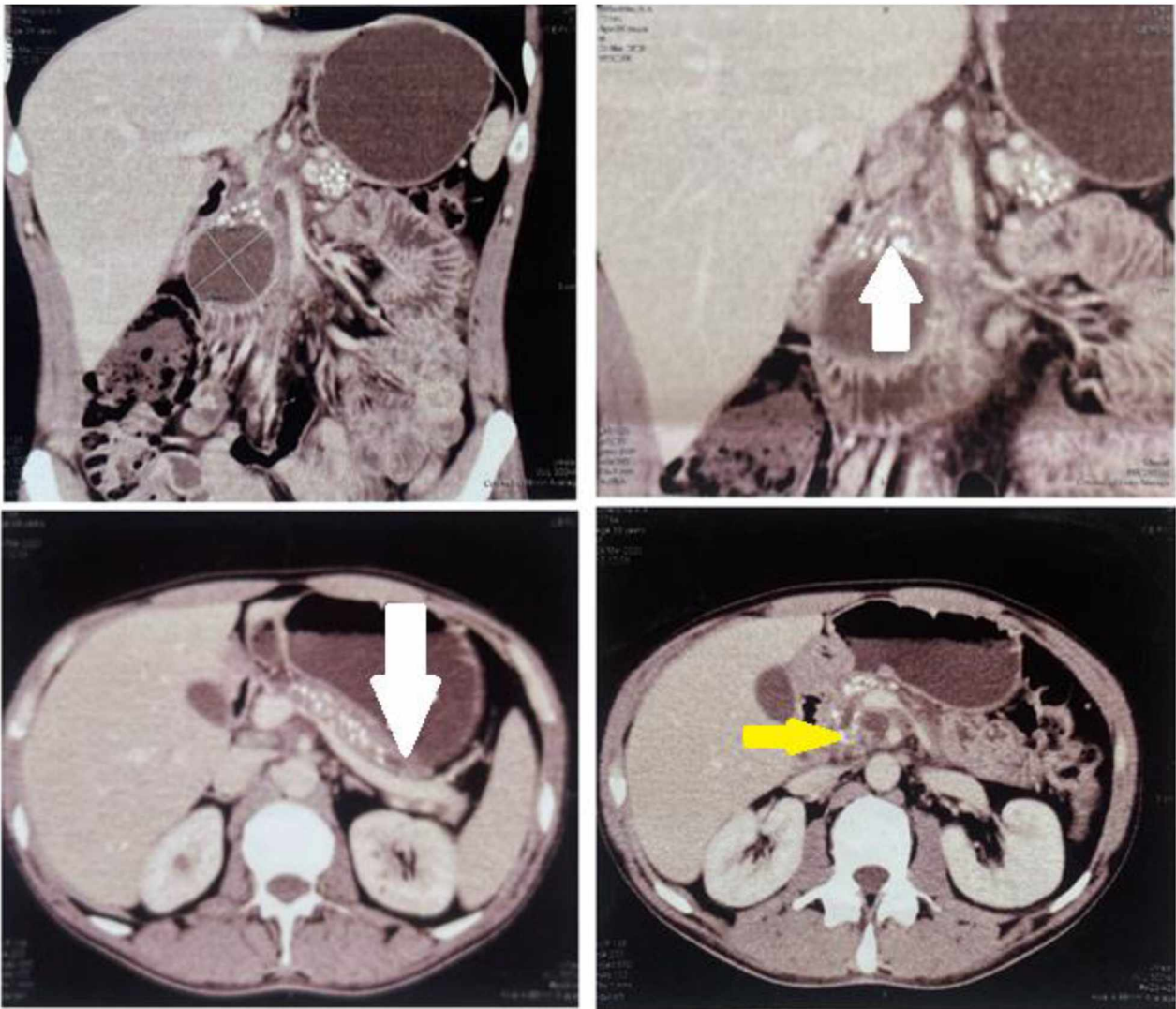


Рис. 3.7 Мультиспіральна комп'ютерна томографія хворого Щ., 39 р. Структура паренхіми неоднорідна за рахунок багаточисельних вогнищ вапна (указано білою стрілкою). У проєкції голівки ПЗ кістозне утворення до 5,2x5 см з капсулою до 2 мм, ГПП до 7 мм шириною, у дистальній частині конкремент до 6 мм (указано жовтою стрілкою)

Цистаденокарциноми (рис. 3.8) візуалізувались як гіподенсивні кістозно-солідні утворення з нечіткими контурами, неоднорідної структури з множинними перетинками, які містили кальцинати. Вірсунгова протока не була розширена у 4 хворих.

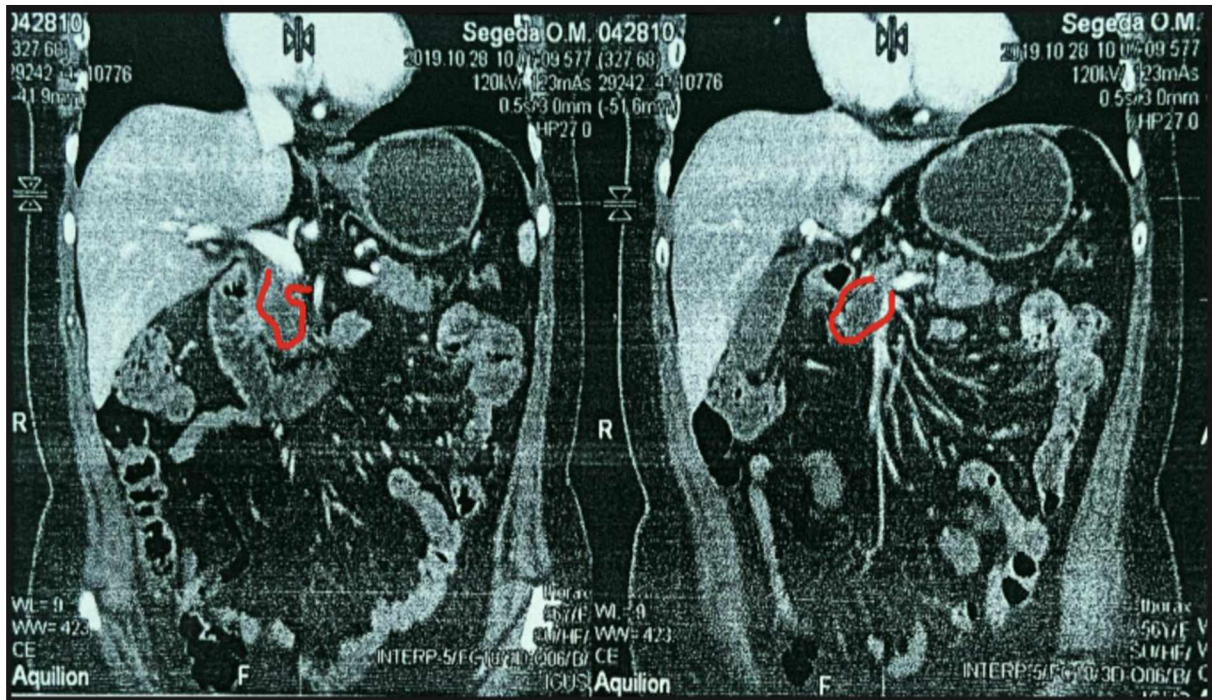


Рис. 3.8 Мультиспіральна комп'ютерна томографія хворої С., 57 р. У голівці підшлункової залози візуалізується кістозне утворення (виділено червоним) розмірами до 30x22 мм, з нерівними, місцями нечіткими контурами (цистаденокарцинома). До утворення напівциркулярно прилягає верхня брижова вена

МРТ була виконана у 13 (59,1%) хворих із підозрою на кістозне утворення пухлинного генезу з метою диференційної діагностики доброякісних та злоякісних пухлин. Так, при МРТ-дослідженні серозна цистаденома візуалізувалась, як мультилокулярне утворення з кістозними вогнищами з поліциклічною гіпоінтенсивною стінкою з поліпоподібними розростаннями по внутрішній поверхні. Рідинний компонент створював підвищений МР-сигнал у Т2-зваженому зображенні, ізоінтенсивний у Т1-зваженому зображенні без обмеження дифузії. Структура ПЗ у свою чергу була декілька змінена з дифузним підвищенням МР-сигналу на DWI. При МРТ-дослідженні муциозна цистаденома візуалізувалась, як мультилокулярне кістозне утворення неправильної форми, яке складалось із різнокаліберних кіст, які були своєю чергу розширеними протоками ПЗ. Вміст розширених протоків представляв собою рідину зі слабо-гіперінтенсивним МР-сигналом у режимі Т1, та муциозну неоднорідну речовину

у режимі T2. Муциозна цистаденокарцинома візуалізувалась, як кістозно-солідне утворення ПЗ, що містить муцин. Кістозне утворення створювало підвищений МР-сигнал у T2-зваженому зображенні, T2 FS, T1-зваженому зображенні (фракція, що містить білок), DWI з обмеженням дифузії на ADC картах із помірним післяконтрастним посиленням МР-сигналу. Утворення містило капсулу, нерівні нечіткі контури (за виключенням поверхні ПЗ), також візуалізувалися пристінково розташовані тканинної інтенсивності компоненти по внутрішній стінці утворення на рівні ПЗ, товщиною від 3-8 мм, які створювали проміжний МР-сигнал у T2-зваженому зображенні, підвищений у DWI.

Одному хворому із підозрою на злякисну кістозну трансформацію ПЗ була виконана МРХПГ. Так, була виявлена цистаденокарцинома голівки-тіла ПЗ, яка візуалізувалась, як полілокулярне кістозно-солідне утворення з чіткими контурами та ознаками обмеження дифузії солідних компонентів. На післяконтрастних T1-зображеннях відмічалось неінтенсивне підсилення компонентів у структурі утворення.

ЕРХПГ була виконана 43 пацієнтам: 31 – з ПК ПЗ на тлі ХП та 12 – з кістозними пухлинами ПЗ. Чутливість, специфічність та загальна точність методики становила 83,3%; 80,0% та 87,9% відповідно. Звуження та розширення бічних гілок ГПП спостерігалось у 23 (38%) хворого на ХП. У 12 (16,9%) пацієнтів із ХП спостерігався калькульоз ГПП та паренхіми залози. Стеноз дистального відділу холедоуху довжиною від 0,5 до 1 см спостерігався у 6 (8,5%) хворих із ХП із переважним ураженням голівки ПЗ.

Також хворим проводився аналіз мікробіологічної картина вмісту кіст. Так, у 4 випадках спостерігалась відсутність росту мікрофлори у (9,3%). У 95 культурах визначали Gram-positive flora у 22 (23,2%) та Gram-negative flora – у 73 (76,8%). У 6 хворих (27,3%) виділяли монокультуру, а у 16 (72,7%) спостерігали мікробні асоціації. Двокомпонентні мікробні асоціації виявлені у 10 (62,5%), трикомпонентні – у 6 (37,5%) пробах. Ми вважаємо, що проведення мікробіологічного дослідження вмісту кістозних утворень ПЗ є необхідним методом додаткової діагностики, що є важливим для підбору та проведення

адекватного антибактеріального лікування, на підставі чутливості мікроорганізмів до певних груп антибактеріальних препаратів, що дозволяє зменшити кількість ускладнень.

3.3 Особливості інструментальної діагностики солідних новоутворень підшлункової залози

До дослідження було включено 68 хворих на рак ПЗ та 86 пацієнтів із ХФДП з переважним ураженням голівки ПЗ. Підозрою на рак ПЗ при проведенні УЗД ПЗ були об'ємні утворення у паренхімі ПЗ або ділянки зміненої панкреатичної тканини [107]. При УЗД рак ПЗ представляв собою солідні утворення, що мали гіпоехогенну структуру в 52 (73,2%) випадків (рис. 3.9), рідше зустрічалися варіанти з анехогенною структурою та наявністю гіперехогенних перетинок – у 16 (23%,5) випадків (рис. 3.10).

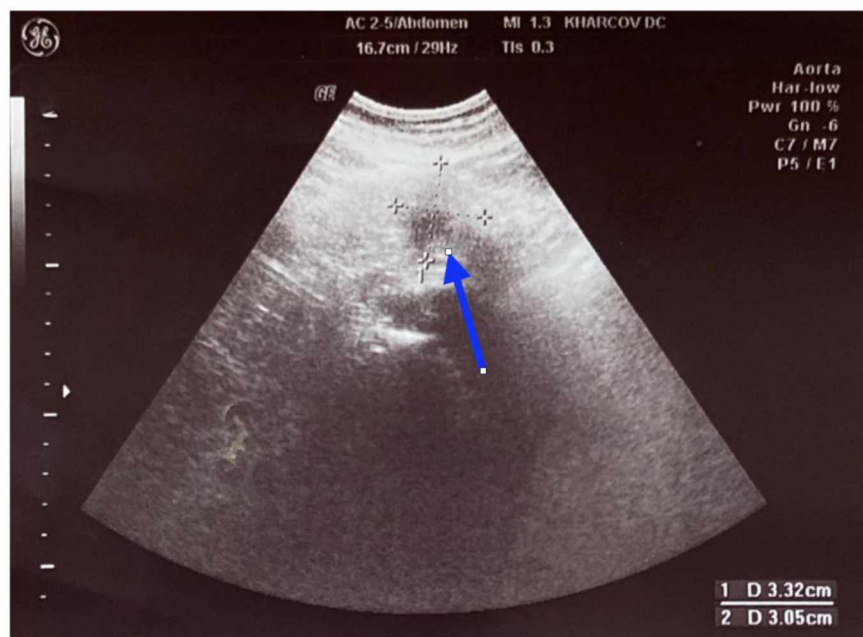


Рис. 3.9 Ультрасонограма підшлункової залози хворої Г., 52 роки. Рак голівки підшлункової залози (гіпоехогенне утворення) (указано стрілкою)



Рис. 3.10 Ультрасонограма підшлункової залози хворої Б., 62 роки. Рак голівки підшлункової залози (анехогенне утворення у голівці підшлункової залози з гіперехогенними перетинками) (указано червоною стрілкою)

У більшості спостережень пухлина мала нерівні контури у 48 (70,6%) (рис. 3.11); неправильну форму – у 55 (80,9%) (рис. 3.12, 3.13), у 46 (67,6%) випадків виявлялося розширення загальної ЖП (рис. 3.16).

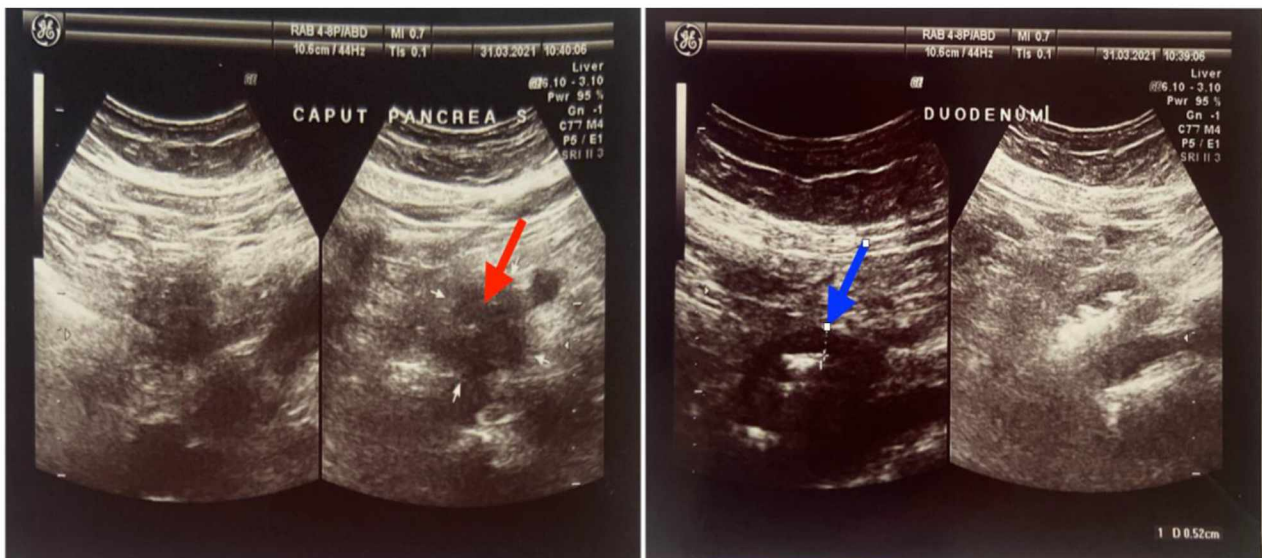


Рис. 3.11 Ультрасонограма підшлункової залози та дванадцятипалої кишки хворого Г., 62 р. Ехогенність паренхіми дифузно підвищена паренхіма ущільнена. У голівці гіпоехогенне тканинне утворення 25x26x25 мм (указано червоною стрілкою), стінки дванадцятипалої кишки набряклі потовщені до 6 мм (дуоденіт) (указано синьою стрілкою)

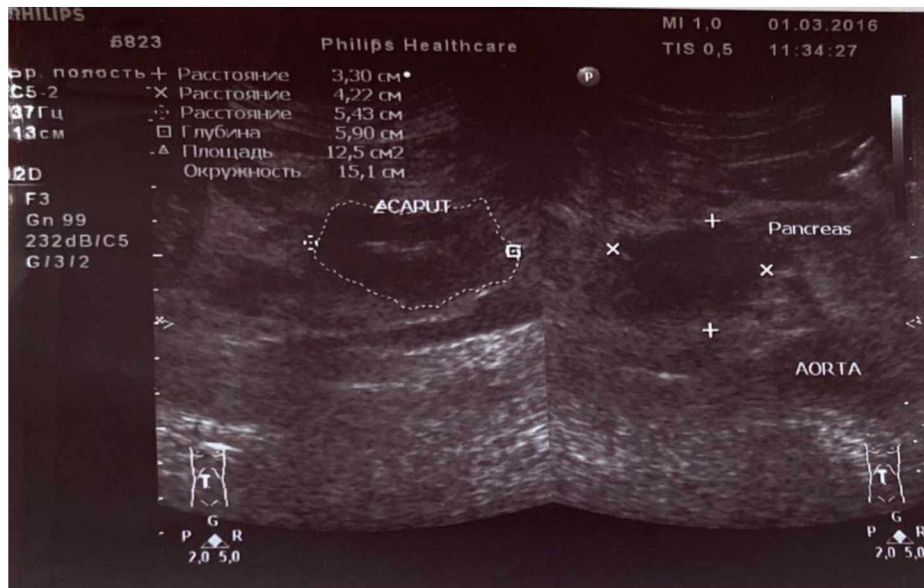


Рис. 3.12 Ультрасонограма підшлункової залози хворого Б., 54 р. Солідне утворення голівки підшлункової залози 39x20x24 мм, зниженої ехогенності з розмитими фестончастими межами за рахунок інфільтрації

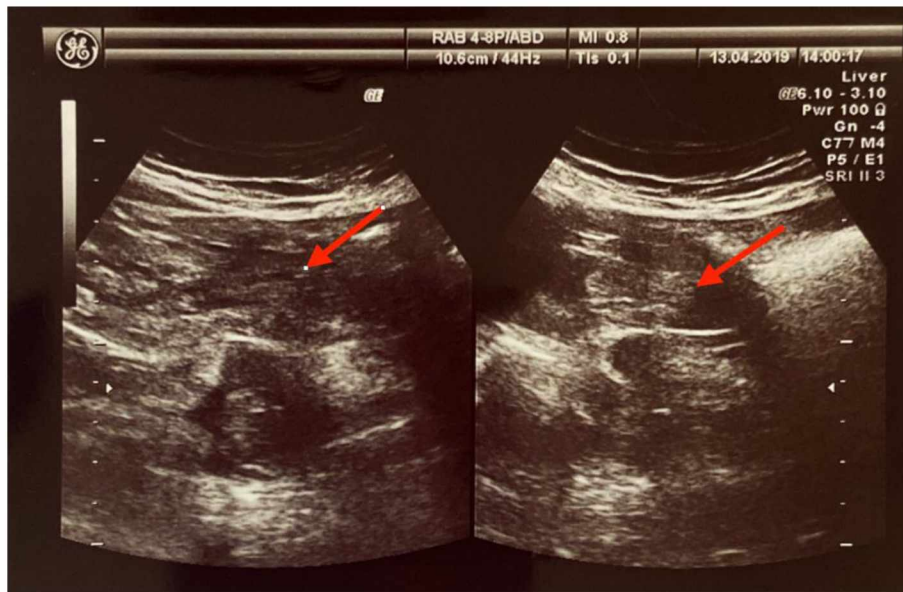


Рис. 3.13 Ультрасонограма підшлункової залози хворого Г., 73 р. Ехогенність підшлункової залози дифузно підвищена, у голівці візуалізується тканинне утворення 34x34x35 мм (указано червоними стрілками)

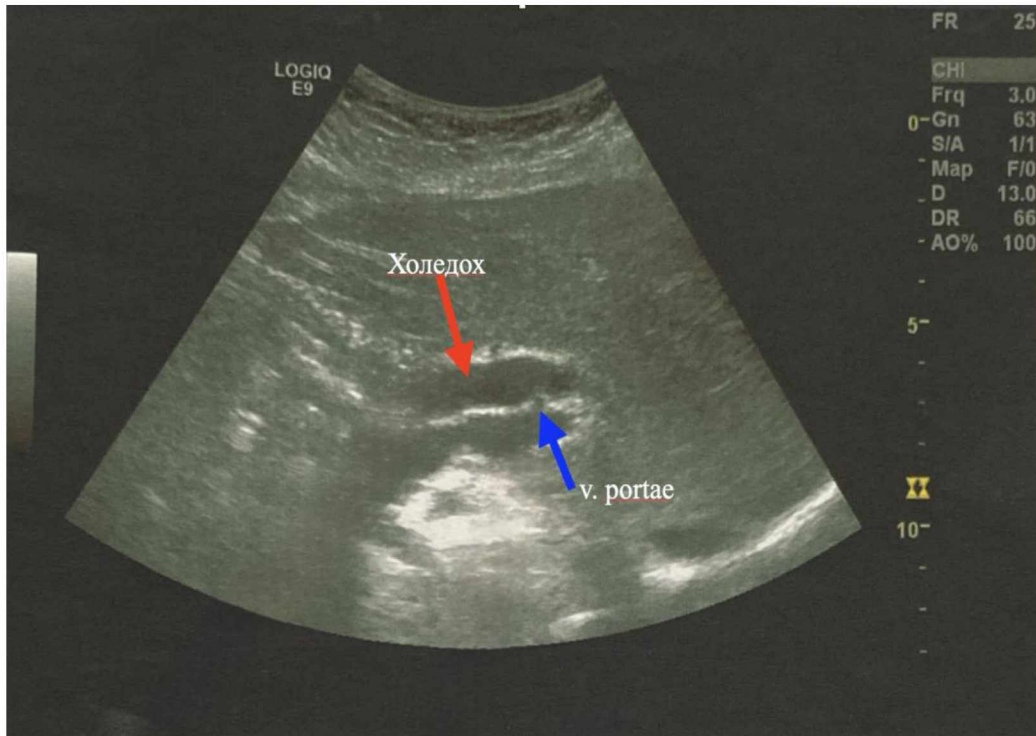


Рис. 3.14 Ультрасонограма хворої Ш., 52 р. загальна жовчна протока розширена до 10 мм, без включень (указано червоною стрілкою), v. portae не розширена (указано синьою стрілкою)

Основними ультрасонографічними критеріями раку ПЗ було поєднання таких ознак, як наявність вогнищевих утворень, знижена ехогенність, нерівність контурів і нечіткість меж, неоднорідність структури паренхіми, розміри утворення більше 2 см у діаметрі.

До непрямих сонографічних ознак раку ПЗ відносили наявність панкреатикоектазії, збільшених парааортальних лімфатичних вузлів у ділянці гепатодуоденальної зв'язки, метастази у печінці.

До додаткових ознак раку ПЗ відносили розширення загальної жовчної протоки, збільшення розмірів жовчного міхура (рис. 3.15), розширення внутрішньопечінкових жовчних протоків (рис. 3.16), збільшення розмірів лімфатичних вузлів.



Рис. 3.15. Ультрасонограма хворої Г., 70 р. Жовчний міхур збільшений у розмірах, стінки ущільнені, у порожнині локуються чисельні гіперехогенні включення та дрібнозернистий складж, який займає $\frac{1}{2}$ об'єма з чіткою межею розділу складж-жовч (указано зеленими стрілками); ехогенність підшлункової залози нерівномірно підвищена, у голівці локується вузлоподібне утворення з нечіткими нерівними контурами (указано синьою стрілкою); Вірсунгова протока розширена до 10 мм (указано червоною стрілкою)

Для диференціальної діагностики раку ПЗ та хронічного фіброзно-дегенеративного панкреатиту з переважним ураженням голівки ПЗ нами застосовувався метод кольорового доплерівського картування, який не був високо специфічним для цього захворювання, але дозволяв при наявності змішаного або центрального типу кровотоку з високим ступенем імовірності запідозрити рак підшлункової залози. До низки ознак, які були характерні для обох захворювань, відносили збільшення розмірів залози, розширення ГПП за рахунок здавлення пухлиною, та можливе розширення холедоху за рахунок здавлення ззовні збільшеною голівкою залози. При розмірах утворення 1–1,5 см, форма ПЗ, як правило, не змінювалась. Коли пухлина досягала великих розмірів, орган деформувався, розміри залози зазвичай збільшувалися пропорційно розмірам новоутворення. Розвиток ознак холестазу при раку ПЗ зазвичай був незворотнім.

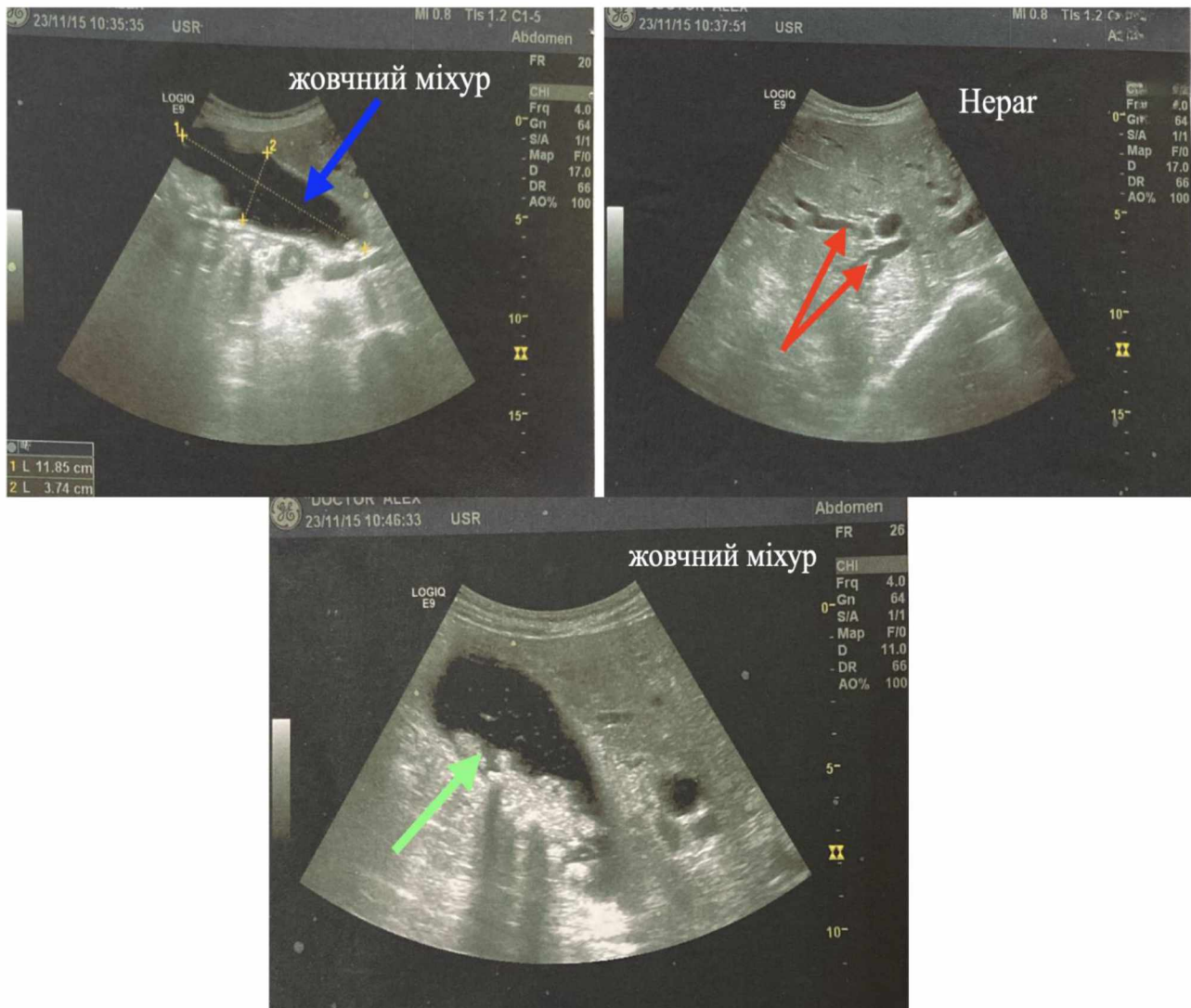


Рис. 3.16 Ультрасонограма хворого П., 68 р. Жовчний міхур розтягнутий (указано синьою стрілкою), стінка ущільнена, у порожнині – крупнодисперсна звись та множинні конкременти (указано зеленою стрілкою), печінка гіперехогенна за рахунок дрібновогнищевих фіброзних змін, внутрішньопечінкові протоки розширені (указано червоними стрілками)

Взаємини ПЗ із оточуючими органами та тканинами мали також діагностичне значення. Локальне чи дифузне збільшення ПЗ при раку так само, як і при хронічному панкреатиті, призводило до компресії навколишніх органів. Реакція лімфатичної системи виявлялася у вигляді метастазування у регіональні лімфатичні вузли (наявність поодиноких або множинних гіпоехогенних утворень у ділянці шийки та голівки ПЗ, парааортальні та паракавальні лімфатичні вузли, вздовж печінково-дванадцятипалої зв'язки).

Підсумовуючи отримані дані, зазначимо, що основними сонографічними критеріями раку ПЗ було поєднання таких ознак, як наявність вогнищевого утворення, знижена ехогенність, нерівність контурів і нечіткість меж, неоднорідність структури паренхіми. До непрямих сонографічних ознак раку підшлункової залози відносили наявність панкреатикоектазії, збільшених парааортальних лімфатичних вузлів у ділянці гепатодуоденальної зв'язки, метастази у печінці. Таким чином, перспективним напрямком для поліпшення результатів диференціальної діагностики раку ПЗ і хронічного фіброзно-дегенеративного панкреатиту з переважним ураженням голівки ПЗ є підвищення специфічності та чутливості при проведенні ультрасонографії, яка використовується у якості скринінг-методу при захворюваннях ПЗ, та є найбільш доступним і неінвазивним методом діагностики.

Пацієнти з обструкцією та розширенням головної панкреатичної протоки ПЗ підлягали подальшому обстеженню з використанням МСКТ та ЕРХПГ. МСКТ було застосовано у 143 (93,5%) хворих на солідну трансформацію ПЗ, що аналізуються. Дослідження використовували для оцінки форми, розмірів, структури залози та її взаємовідносин із оточуючими органами і тканинами, оцінки стану зовнішньо-печінкових жовчних протоків, дванадцятипалої кишки, парапанкреатичної клітковини та регіонарних лімфатичних судин, а також для диференційної діагностики пухлинних та непухлинних змін у залозі. Також оцінювали щільність тканини, контур, локалізацію, стан ГПП та холедоху, стан ДПК та суміжних органів, що було вкрай необхідно інформацією для вибору тактики оперативного втручання. За даними МСКТ у хворих на рак ПЗ пухлина локалізувалася у голівці ПЗ у 33 (48,5%) (рис. 3.17), у тілі – у 21 (30,8%), у хвості – у 12 (17,7%) випадків. У 2 (3%) хворих було тотальне ураження ПЗ.



Рис. 3.17 МСКТ органів черевної порожнини в умовах внутрішньовенного контрастування розчином «Омніпак». Хворий К., 56 років. Рак голівки підшлункової залози (указано стрілками)

Найбільш характерними ознаками раку ПЗ при МСКТ- дослідженні були деформація контурів та збільшення розмірів органу, що було візуалізовано у 63 (92,6 %) випадків, при цьому у більшості спостережень збільшення розмірів ПЗ корелювало з інтрапаренхіматозним розташуванням вузла пухлини. Відповідно, у цієї категорії хворих була виражена клінічна симптоматика. Денситометрична щільність пухлинного вузла при дослідженні у нативному режимі у 42 (61,8%) випадків була знижена у межах 35НУ.

До непрямих ознак злоякісного характеру пухлини, при утвореннях понад 4 см у діаметрі, були залучення до процесу прилеглих магістральних судин – верхньої брижової вени та артерії, ворітної вени та/або сусідніх органів – задньої стінки шлунку, ДПК. Розширення жовчовивідних протоків та Вірсунгової протоки також було однією з непрямих ознак пухлини голівки ПЗ та визначалось у було зазначено у 48 (70,6%) випадків.

Традиційно вважається, що пухлини, розташовані інтрапаренхіматозно і не викликають компресії, мають розмір менше 2 см [225]. Пухлини таких розмірів найважчі для диференціальної діагностики, оскільки атрофія дистальних відділів ще може бути відсутня, ГПП розширена незначно, а інтрапанкреатична

локалізація пухлини не супроводжується інвазією парапанкреатичної жирової тканини та судин. У таких спостереженнях протокова аденокарцинома, як правило, гомогенна. Чим менший розмір аденокарциноми, тим гірше вона контрастується і тим гірше видно її периферія, тобто межа з тканиною ПЗ. Тому контрастне посилення томографічного зображення в таких ситуаціях може бути малоефективним.

В якості альтернативи для диференційної діагностики раку ПЗ та ХФДП використовували МРТ, що має високу чутливість (T2-зважене зображення, T2-зважене зображення з придушенням сигналу від жирової тканини, МРТ з отриманням дифузійно-зважених зображень (МРТ-DWI з b-фактором ≥ 800). Застосування МРТ, як і МСКТ дозволяло виявити ділянку обмежено підвищеної целюлярності тканини ПЗ. Застосування МРТ дозволяло провести оцінку стану паренхіми ПЗ, ГПП, парапанкреатичної клітковини та суміжних органів. МРТ було виконано у 64 (41,6%) хворих із солідною трансформацією ПЗ для оцінки стану самої залози, суміжних із нею органів, парапанкреатичної клітковини, позаочеревного простору та регіонарних лімфатичних вузлів.

Під час обстеження хворих із солідною трансформацією ПЗ нами була проведена якісна оцінка інструментальних методів дослідження з метою визначення їх діагностичного потенціалу для диференціації раку ПЗ та ХФДП (*Літературний письмовий твір наукового характеру «Визначення здатності візуалізаційних методів дослідження при диференційній діагностиці хронічного панкреатиту та раку підшлункової залози»*; авторське свідоцтво №125759 від 17.04. 2024, бюл. № 81 від 31.05.2024) [224].

Нами був проведений порівняльний аналіз прямих та непрямих ультрасонографічних ознак, МСКТ- ознак раку ПЗ та ХФДП з переважним ураженням голівки. Було встановлено, що суттєвою різницею між цими двома патологіями були підвищена чи змішана ехогенність тканини, збережені нормальні розміри органу із чіткістю та нерівністю його меж. Показники якості диференціальної діагностики раку ПЗ і ХП для методів дослідження, що аналізуються, наведені у додатку Д, таблиці Д.2.

Під час дослідження було встановлено, що загальна точність УЗД для діагностики раку ПЗ склала 82,5% (інтервальна оцінка загальної точності склала (72.38 ; 90.09) %, при чутливості – 76,32% (чутливість методу коливалась у межах (59.76 ; 88.56) %); та специфічності – 88,10% (інтервальна специфічність – (74.37 ; 96.02)%) (Додаток Д, таблиця Д.2) [90].

Загальна точність МСКТ при діагностиці раку ПЗ склала 92,21% (інтервальна оцінка загальної точності склала (83.81 ; 97.09) %, при чутливості – 89,19% (інтервальна чутливість методу –(74.58 ; 96.97) %); та специфічності – 95% (інтервальна специфічність – (83.08 ; 99.39)%) (Додаток Д, таблиця Д.2).

Загалом, слід зазначити, що отримані дані суттєво не відрізнялися від даних світових мультицентрових досліджень. Так за даними літератури, чутливість та специфічність УЗД у діагностиці раку ПЗ коливається від 75% до 89% і 90% до 99% відповідно [109], а МСКТ з контрастуванням – до 90% та 99% відповідно [94].

ЕРХПГ була виконана пацієнтам із метою верифікації характеру біліарної гіпертензії та порушення прохідності ГПП. При наявності механічної жовтяниці та дистального блоку у хворих із раком ПЗ та ХФДП із переважним ураженням голівки доцільним вважали виконання транспапільярного стентування пластиковими стентами діаметром 2,5–4,0 мм. При первинному дрениванні переважно встановлювали стент діаметром 8–9 Fr, з подальшим виконанням папілотомії та заміною стента на стент більшого діаметру 10–12 Fr після регресії жовтяниці. При проведенні ЕРХПГ було встановлено, що розширення ГПП більш ніж 3 мм спостерігалось в 49 (84,5% з ДІ_{95%} від 50,3% до 71,2%) хворих, що досліджувались. Ефективність використання ЕРХПГ була надзвичайно високою. Для уточнення диференційно-діагностичних ознак раку ПЗ та ХП нами було проведено порівняльну оцінку панкреатограм та холангіограм. Таким чином, частка пацієнтів із цією ознакою була значущо більшою при ХП, ніж при раку ПЗ ($Z=2,2$, $p=0,015<0,05$). Локалізовані звуження головної панкреатичної протоки довжиною від 1 см до 2,5 см, які

супроводжувались вираженою деформацією її стінки та бокових гілок у ділянці голівки ПЗ відмічалися у 10 хворих на рак (тобто у 26,3% випадках з ДІ_{95%} від 15,0% до 42,0%). У 8 пацієнтів із ХП (у 19,0% випадках з ДІ_{95%} від 10,0% до 33,3%) спостерігався калькульоз головної панкреатичної протоки та паренхіми залози. Стеноз дистального відділу холедоуху довжиною від 0,5 до 1 см спостерігався у 4 пацієнтів із ХП (у 9,5% випадках з ДІ_{95%} від 2,1% до 17,0%) із переважним ураженням голівки залози; та довжиною до 2,5 см – у 8 хворих на рак ПЗ (у 21,1% випадках з ДІ_{95%} від 10,2% до 31,9%). Різниця у відносних частотах зустрічальності стенозу дихального відділу холедоуху при ХП та раку ПЗ на нашій вибірці пацієнтів виявилася статистично незначущою ($Z=1,4$, $p=0,0746>0,05$). Невдалі випадки контрастування головної панкреатичної протоки при виконанні ЕРХПГ мали місце у 5 хворих (6,3% з ДІ_{95%} від 2,7% до 13,8%), що було пов'язано з блоком її дистального відділу та деформацією дванадцятипалої кишки. Таким чином, морфологічні ознаки раку ПЗ, а саме: блок дистального відділу головної панкреатичної протоки, її стенозування, звуження, розширення бічних гілок, були присутні й на панкреатограмах хворих із цією патологією. При аналізі панкреатограм пацієнтів із раком ПЗ було встановлено, що вони відрізнялись від панкреатограм хворих на ХП наявністю стриктур довжиною більше 1 см, важкістю змін головної панкреатичної протоки та її бічних гілок, та більш протяжним стенозом дистального відділу загальної жовчної протоки. Наявність калькульозу у протоках ПЗ та кальцинатів у її паренхімі не впливала на встановлення діагнозу раку. Загальна точність ЕРХПГ у діагностиці раку склала 71%; при чутливості та специфічності методу 78,6% та 63,3% відповідно. Отримані нами показники чутливості ЕРХПГ були вищими, а специфічності – нижчими у порівнянні з даними, наведеними у мета-аналізі Лі Н. та співавт. (2014) [226], де чутливість та специфічність даного методу склала 57,9% та 90,6% відповідно.

Черезшкірна тонкоголкова аспіраційна біопсія ПЗ під контролем УЗД або МСКТ використовувалась у 16 (10,4%) хворих, з аспірацією панкреатичного

соку у 8 (5,2%) пацієнтів, із метою проведення диференційної діагностики між раком ПЗ та ХФДП. Протипоказаннями для виконання процедури були: механічна жовтяниця з рівнем загального білірубіну понад 50 мкмоль/л; підвищення амілази крові чи сечі; рівень протромбінового індексу менше ніж 50%; порушення евакуаторної функції шлунку, явища застою у верхніх відділах шлунково-кишкового тракту; відносним протипоказанням вважали розміри утворень ПЗ менше 3 см. Інтервальна оцінка точності методу транскутанної біопсії ПЗ для визначення ХП становила (34,9 ; 96,8)%; для раку ПЗ – (8,5 ; 75,5)%. Інтервальна оцінка точності методу ендоскопічної аспірації панкреатичного соку для ХП становила (6,8 ; 93,2)%; для раку ПЗ – (19,4 ; 99,4)%. Загальна точність методу транскутанної біопсії ПЗ у діагностиці раку склала 56,3%, при чутливості та специфічності – 37,5% та 75% відповідно. Загальна точність ендоскопічної аспірації панкреатичного соку склала 62,5%; при чутливості та специфічності – 75% та 50% відповідно. Серед усіх застосованих методів диференційної діагностики раку ПЗ з ХП лише для цих двох методів довірчі інтервали діагностичного відношення шансів містили 1 (Додаток Г, таблиця Г.2), а в логарифмічній шкалі – містили 0 (рис. 3.18), що свідчить про відсутність підтвердження діагностичної цінності цих методів даними досліджуваної вибірки пацієнтів, хоча й може бути обумовлено її невеликим розміром. Обмежені можливості цитологічного дослідження не дозволяли проводити впевнену диференціальну діагностику між псевдотуморозним панкреатитом та раком підшлункової залози, що змусило нас відмовитися від застосування даної методики як верифікуючої та використовувати її лише як додаткову методику у комплексному обстеженні пацієнтів.

Порівняльний аналіз параметрів якості використаних методів інструментальних досліджень для диференціальної діагностики раку ПЗ та ХФДП (Додаток Д, таблиця Д.2) показує, що найкращі характеристики у цьому сенсі має метод МСКТ, що відбивається найбільшим значенням індексу Йодена

і найвищою кореляцією Меттьюса, які свідчать про найкраще співвідношення чутливості та специфічності й високу узгодженість результатів діагностики з реальними даними.

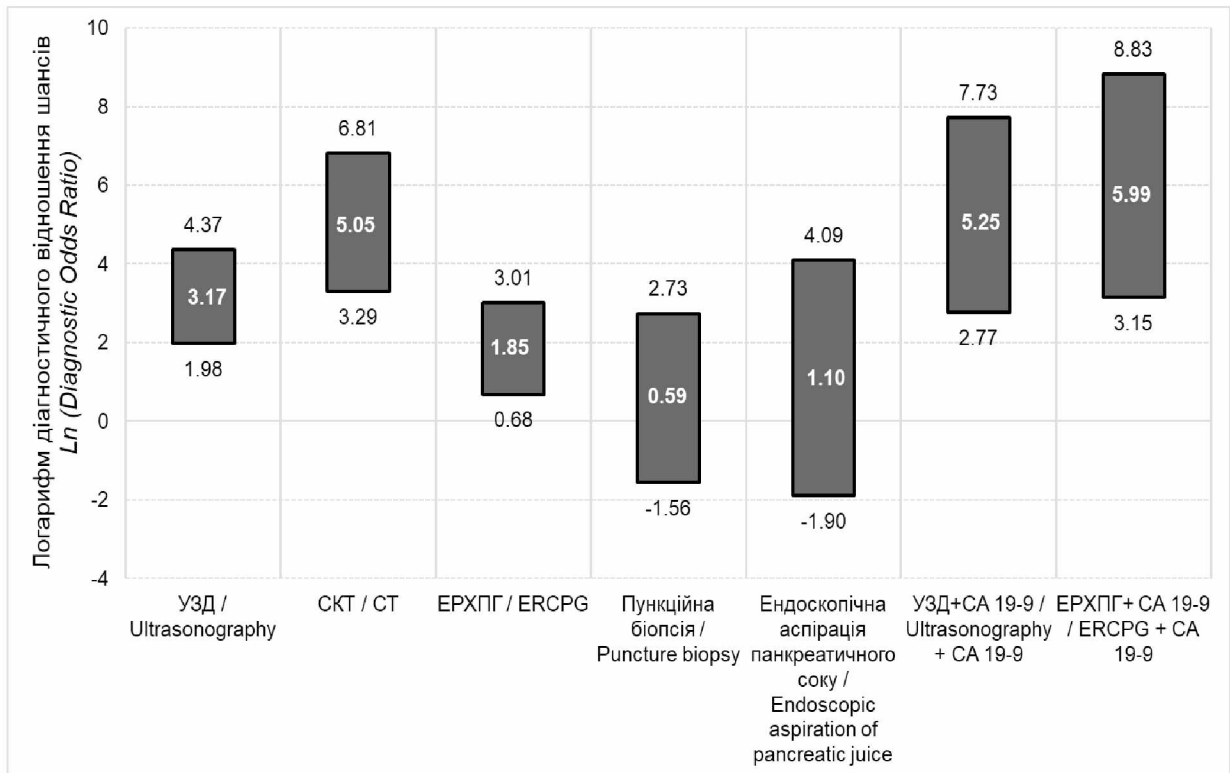


Рис. 3.18 Діагностичні відношення шансів та їх довірчі інтервали за умови використання різних методів диференціальної діагностики раку підшлункової залози і хронічного панкреатиту (за даними досліджуваної вибірки пацієнтів)

Примітка: логарифмічна шкала використана для більшої наочності зіставлення порівнюваних відношень шансів.

Також для методу СКТ на нашій вибірці пацієнтів було отримане найбільше діагностичне відношення шансів (Додаток Д, таблиця Д.2). У якості додаткового методу діагностики розглядали дослідження рівня онкомаркери СА 19-9 у динаміці. Було виявлено підвищення рівня СА 19-9 у 40,5% хворих (ДІ_{95%} від 27,0% до 55,5%), при цьому середній рівень був значно вищим при

раку ПЗ. При дослідженні виявлено, що рівень пухлинного маркера СА 19-9 залежав від розмірів пухлини та від розповсюдженості процесу, та під час динамічного спостереження на фоні лікування мав тенденцію до зниження, що свідчило на користь ХП. Після радикальних резекційних утручань рівень онкомаркеру СА 19-9 ставав у межах норми упродовж першої доби. Звертає на себе увагу, що при комплексному застосуванні УЗД з визначенням рівня онкомаркеру СА 19-9 якісні показники методу суттєво збільшувались, його загальна точність склала 92,3%, при чутливості та специфічності – 95% та 91%, що значно відрізнялось від таких показників при окремому застосуванні УЗД (82,5%, 76,3% та 88,1% відповідно). При комплексному застосуванні ЕРХПГ з визначенням рівня онкомаркеру СА 19-9, загальна точність методу склала 95,2%, при чутливості – 95% та специфічності – 95,5%, що значно відрізнялось від таких показників, отриманих при окремому застосуванні ЕРХПГ (71%, 78,6% та 63,3% відповідно). Загалом, використання комбінації методів інструментальної діагностики разом із оцінкою пухлинного маркеру СА 19-9 показало вищу якість диференціальної діагностики раку ПЗ від ХП порівняно з окремими інструментальними методами (Додаток Д, таблиця Д.2; рис. 3.18).

Роль термінової інтраопераційної біопсії для диференціації раку ПЗ та ХП безсумнівна, її використання сприяє адекватному проведенню хірургічного лікування, яке є запорукою тривалого безрецидивного виживання. У даний час відзначається загальна тенденція до зменшення обсягу резекційованих тканин із дотриманням принципів онкологічної безпеки, що покращує якість життя пацієнтів та не погіршує прогноз захворювання, тому кількість інтраопераційних морфологічних досліджень зростає. Основними недоліками дослідження заморожених зрізів були обмежена кількість досліджуваних ділянок та нижча якість гістологічних препаратів, ніж при плановому гістологічному дослідженні після приготування парафінових блоків, що впливало на точність морфологічного діагнозу. У заморожених зрізах утворювалися кристали льоду, внаслідок чого відбувалася деформація

матеріалу та спотворювалася архітектоніка тканини. Гістологічне та цитологічне дослідження залежали від якості та інформативності отриманого матеріалу. Спільне використання цитологічного та гістологічного досліджень було вкрай необхідним для високоточної диференційної діагностики раку підшлункової залози та хронічного панкреатиту. Відсутність у клініці технічної можливості виконання трепан-біопсії ПЗ в умовах ендосонографічної візуалізації (серед неопластичних уражень ПЗ в нашому дослідженні в 90% була внутрішньопотокова аденокарцинома підшлункової залози), призводило до 100% інтраопераційної морфологічної діагностики. Достовірність інтраопераційної морфологічної верифікації діагнозу раку ПЗ при гістологічному дослідженні становила 98%, при цитологічному дослідженні 95,3%, у 4,7% термінова інтраопераційна біопсія була сумнівною. Необхідно відзначити, що у всіх досліджених спостереженнях у навколо пухлинній тканині виявлялася морфологічна картина ХП, у 36 спостереженнях – з фокусами метаплазії та внутрішньопотокової неоплазії епітелію, що можна розглядати як фон для розвитку внутрішньопотокової аденокарциноми. У той же час, ракова оклюзія проток призводила до розширення їх вище місця звуження з вираженими фіброзними змінами та запальною реакцією стромы, що супроводжувалося поширеною атрофією паренхіми.

Резюме. Таким чином, було встановлено, що мультиспіральна комп'ютерна томографія є найбільш інформативним методом для диференційної діагностики раку підшлункової залози з хронічним панкреатитом, із загальною точністю 92,2%, при чутливості – 89,2%; та специфічності – 95%. Низькі якісні показники ультразвукової діагностики можуть бути збільшені за рахунок її комплексного поєднання з визначенням онкомаркеру СА 19-9 із загальною точністю 92,3%, при чутливості та специфічності – 95% та 91% відповідно, що значно відрізнялось від таких показників при окремому застосуванні даного методу (82,5%, 76,3% та 88,1% відповідно). При комплексному поєднанні ендоскопічної ретроградної

холангіопанкреатографії з визначенням рівня онкомаркеру СА 19-9, загальна точність методу склала 95,2%, при чутливості – 95% та специфічності –95,5%, що значно відрізнялось від таких показників, отриманих при окремому застосуванні даного методу (71%, 78,6% та 63,3% відповідно). Досягнення сучасних методів візуалізації не можуть замінити гістологічне дослідження, як «золотий стандарт» для правильного визначення морфологічного субстрату цих уражень підшлункової залози.

Матеріали розділу опубліковано у наступних наукових працях:

1. Гончаров АС. Застосування візуалізаційних методів при діагностиці раку підшлункової залози. Харківська хірургічна школа. 2024; 2-3:32-35. DOI: <https://doi.org/10.37699/2308-7005.2-3.2024.06>.
2. Гончарова НМ, Криворучко ІА, Гончаров АС, Нессонова ММ. Визначення діагностичного потенціалу методів дослідження при диференціації раку підшлункової залози та хронічного панкреатиту на засадах доказової медицини. Ukrainian journal of radiology and oncology. 2023; 31(3): 271-284. DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.3.2023.271-284>.
3. Криворучко ІА, Гончаров АС, Гончарова НМ, Нессонова МН, Сивожелізов АВ, Колесник ВП, Свірепо ПВ. Літературний письмовий твір наукового характеру «Визначення здатності візуалізаційних методів дослідження при диференційній діагностиці хронічного панкреатиту та раку підшлункової залози». Авторське свідоцтво №125759 від 17 квіт. 2024, бюл. № 81 від 31.05.2024. 3 с

РОЗДІЛ 4

ДИФЕРЕНЦІАЛЬНО-ДІАГНОСТИЧНІ КРИТЕРІЇ ДОБРОЯКІСНИХ ТА ЗЛОЯКІСНИХ НОВОУТВОРЕНЬ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ НА ОСНОВІ ПАТОФІЗІОЛОГІЧНИХ ТА ІМУНОГІСТОХІМІЧНИХ ЗМІН

4.1 Рівень фізіологічного стресу та скринінг на недоїдання у хворих на різні форми захворювання підшлункової залози до операції

Згідно зі статистичними даними, за останні роки різко зросла кількість хворих на ХП та рак ПЗ як в Україні, так і за кордоном, а також кількість проведених цим хворим операцій. Хірургічне лікування цих захворювань є найскладнішою проблемою в абдомінальній хірургії, що підтверджується наявністю великої кількості післяопераційних ускладнень, низькою резектабельністю при раку, високим операційним ризиком, незадовільними віддаленими результатами лікування, низькою якістю життя пацієнтів та ін. Сучасні уявлення про механізми розвитку ХП та пухлинного росту, незважаючи на вивчення механізмів внутрішньоклітинної та позаклітинної сигналізації, не дозволяють однозначно стверджувати про причинно-наслідкові зв'язки між структурними, функціональними та клінічними проявами запалення, з одного боку, та розвиток захворювань, з іншого боку. Відсутність переконливих даних про взаємозв'язок запалення та проліферативних процесів в епітелії та стромі ПЗ пояснює існуючі дискусії з питань диференціації, діагностики, прогнозу ускладнень, вибору хірургічної тактики при різних захворюваннях ПЗ.

Кількісні показники лейкоцитів крові та лейкоцитарна формула використовуються у клінічній практиці та мають важливе значення для діагностики гострих запальних захворювань різної локалізації та етіології. У

даний час запропоновано кілька показників для оцінки вираженості запальних змін в організмі і ефективності терапії. Одним із таких показників є співвідношення між нейтрофілами та лімфоцитами Neutrophil to Lymphocyte Ratio (NLR), як маркер системного запалення та рівнів фізіологічного стресу. Аналіз нещодавньої літератури показав прогностичну цінність NLR у пацієнтів з онкологічними, серцево-судинними, аутоімунними та інфекційними захворюваннями, включаючи хронічне обструктивне захворювання легень, хворобу Альцгеймера, розсіяний склероз, шизофренію [20, 21, 227-232] та COVID-19 [233]. Цікавим є вивчення цього показника в гастроентерології, та його прогностичного та діагностичного значення у пацієнтів з патологією органів черевної порожнини та грудної клітини [234-241]. Кілька попередніх досліджень оцінювали прогностичну роль запальних показників при різних захворюваннях [242-245].

Добре відомо, що недостатнє харчування є значним фактором ризику захворюваності та смертності після операцій на шлунково-кишковому тракті. Індекс харчового ризику Nutritional Risk Index (NRI) та нейтрофільно-лімфоцитарне співвідношення (NLR) є двома добре перевіреними інструментами, які використовуються для діагностики та прогнозу результатів у хірургії [246-250]. Протягом багатьох років харчовий статус пацієнта перед операцією вважався одним із ключових факторів, що впливають на виникнення різноманітних ускладнень після операції, і є кілька досліджень щодо можливості використання NRI як інструменту скринінгу на гіпотрофію для прогнозування післяопераційних ускладнень і його вплив на виживання пацієнтів [251]. На сьогодні відсутня система предикативної номограми для прогностичного скринінгу пацієнтів із захворюваннями ПЗ, яким планується операція, як у пацієнтів із ускладненим ХП, так і у хворих на рак ПЗ [252]. З одного боку, більшість прогностичних моделей базуються на факторах, отриманих після операції; з іншого боку, у кількох дослідженнях автори намагалися використати різні непухлинні та пухлинні біомаркери, асоційовані з

гепатопанкреатобіліарними захворюваннями, для оцінки розвитку післяопераційних ускладнень [252–255]. Відомо, що такі непухлинні біомаркери, як NLR та NRI, пов'язані з передопераційною запальною відповіддю пацієнта на патологічний процес у ПЗ, а отже, можуть полегшити оцінку прогнозу перед операцією [256–257]. Відомо також, що захворювання ПЗ пов'язане з вираженими аліментарними проблемами з розвитком гіпотрофії та здійсненням систематичної нутритивної підтримки цих пацієнтів [258, 259]. Передопераційна оцінка діагностичної та прогностичної цінності NLR та NRI для прогнозування хірургічного ризику може полегшити ідентифікацію стратегій запобігання післяопераційним ускладненням і покращити загальну виживаність у різних категорій пацієнтів на захворювання ПЗ [22, 23].

Це дослідження мало на меті визначити, які передопераційні рівні NLR та NRI спостерігаються хворих, що аналізувались. Були зібрані демографічні та клінічні дані, включаючи вік, стать, індекс маси тіла (ІМТ), цукровий діабет, кількість лейкоцитів, загальну кількість нейтрофілів і лімфоцитів, сироватковий альбумін, передопераційний рівень білірубину, передопераційний дренаж жовчних шляхів і передопераційну нутритивну підтримку. Короткострокові результати включали тривалість перебування в лікарні, післяопераційні ускладнення та смертність через 90 днів і були оцінені на основі NLR та NRI [260]. Загалом було ретроспективно та проспективно оцінено 269 пацієнтів, їх характеристики наведено у додатку Е, таблиці Е. 1. Серед 269 пацієнтів у 22 діагностовано ГП, ускладнений ПК ПЗ, у 71 – ХП, ускладнений ПК ПЗ, у 68 – рак ПЗ, у 86 – ХФДП із запальним утворенням у головці ПЗ, у 5 – ВПМН, у 8 – СЦА ПЗ та у 9 – МКН ПЗ. У 73 (21.3%) хворих мало місце таке супутнє захворювання, як діабет. Виходячи з наведених даних (Додаток Е, таблиця Е.1), при патологіях, що аналізуються, лабораторні дані статистично достовірно відрізнялися у хворих до операції, у тому числі NLR та харчовий стан пацієнтів за показником індексу харчового ризику (NRI).

Фізіологічна відповідь циркулюючих лейкоцитів на хірургічний стрес у хворих, що аналізувались, характеризувалась появою вираженого нейтрофіліозу у більшості з них до операції та значною лімфоцитопенією. У хворих на ГП із ПК спостерігались підвищення кількості нейтрофілів (медіана 77 [діапазон 74-92] %) і низькі показники кількості лімфоцитів (17 [діапазон 9-33] %) до операції, значно відрізнялась кількість нейтрофілів від хворих на ХП із ПК ПЗ (58 [діапазон 47-83] %) та рак ПЗ (66 [діапазон 47-88]%). При цьому спостерігалась лімфопенія у більшості пацієнтів. Важко хворі пацієнти, що надходили з сепсисом (n= 6) мали значно найвищі значення відносної кількості нейтрофілів та найнижчі значення кількості лімфоцитів. Усі ці зміни супроводжувались підвищенням С-реактивного білка в крові. Найбільш вираженими ці зміни були у хворих на ГП із ПК (78 [діапазон 56.5-123.4] мг/л), але рівень показника також був вищим у хворих на ХП із ПК ПЗ (45 [діапазон 31.2-90.8] мг/л) та рак ПЗ (54 [діапазон 32.1-99.8] мг/л) у порівнянні з іншими хворими, що аналізувались (Додаток Е, таблиця Е.1). Найменше середнє значення сироваткового альбуміну було у хворих на рак ПЗ (25 [діапазон 15-33] г/л), але суттєвих відмінностей від хворих на ХП із ПК ПЗ ($\chi^2 = 0.003$, $p = 0.956$) та на ХФДП із запальним утворенням у голівці ПЗ ($\chi^2 = 0.005$, $p = 0.944$), що не відповідало у порівнянні цього показника при раку ПЗ з показником у хворих на ГП із ПК ПЗ ($\chi^2 = 15.343$, $p = 0.000$), у пацієнтів на ВПМН ($\chi^2 = 37.635$, $p = 0.000$), у хворих на серозну цистаденому ПЗ ($\chi^2 = 32.945$, $p = 0.000$) та на муцинозно-кістозні новоутворення ПЗ ($\chi^2 = 40.727$, $p = 0.000$). Зведена статистика коефіцієнтів NLR та NRI наведена у додатку Е, таблиці Е. 2 та на рисунку 4.1.

З наведених даних розподілу коефіцієнтів співвідношення нейтрофілів до лімфоцитів (NLR) відмічено, що його рівень при легкому порушенні становив +64,8% відповідно до норми; при помірному порушенні відповідно + 42,5% до легкої форми; при тяжкому порушенні відповідно + 46,9% до помірного порушення ($p < 0.0001$).

З даних, що наведені у додатку Е, таблиці Е.2. видно, що тільки 32 (11,9%) з 269 хворих мали нормальний показник харчового статусу до операції, при чому різниця поміж даними статистично достовірна. Розподіл коефіцієнтів індекс харчового ризику (NRI) показав (рис. 4.1), що його рівень при легкому порушенні становив – 4,7% відповідно до норми; при помірному порушенні відповідно – 8,5% до легкої форми; при тяжкому порушенні відповідно – 13,7% до помірного порушення ($p < 0.001$).

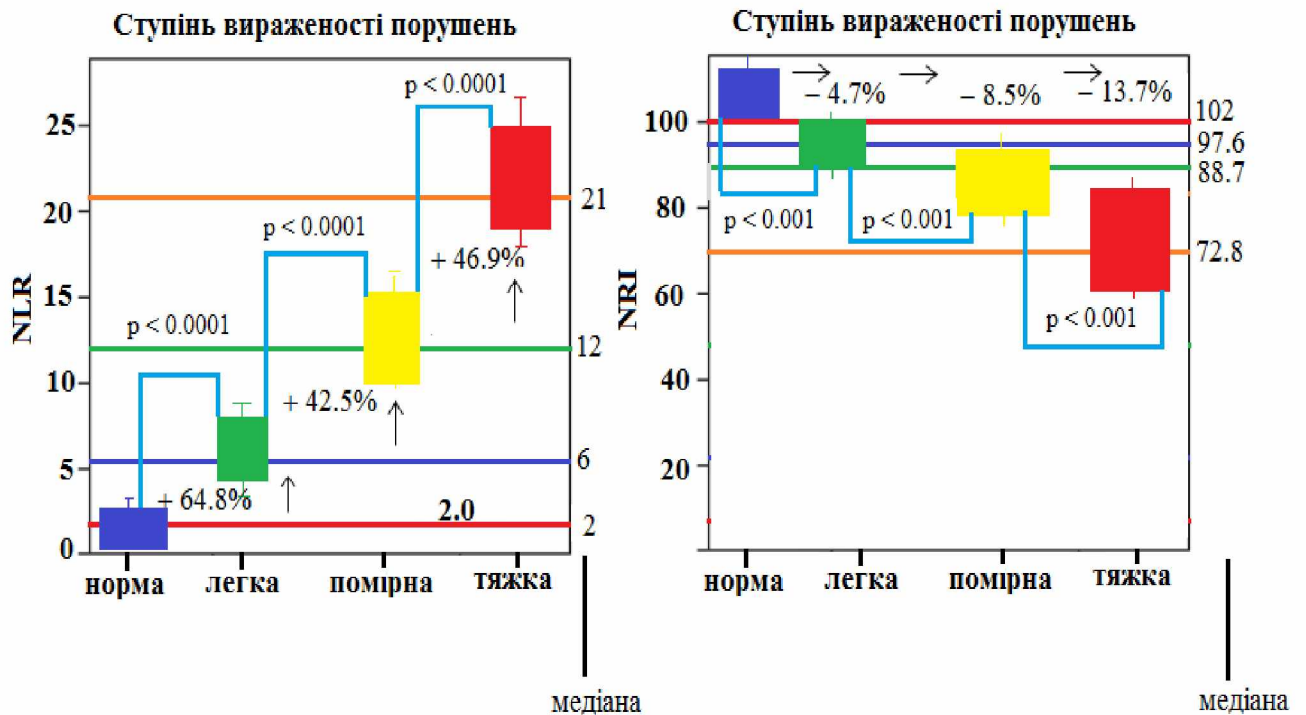


Рис. 4.1 Схема розподілу коефіцієнтів співвідношення нейтрофілів до лімфоцитів (NLR) та індексу харчового ризику (NRI) у залежності от ступеня виразності порушень

Виникнення недоїдання є добре відомим фактом серед пацієнтів на різну патологію ПЗ через порушення травлення, всмоктування та метаболізму, що збільшує подальший ризик хірургічного лікування. Причинним фактором недоїдання серед цих пацієнтів є підвищена потреба в поживних речовинах, підвищена метаболічна активність, знижене споживання та виснаження

поживних речовин, а також стрес і голодування. У хворих на гострий панкреатит недоїдання також можна розглядати як специфічні та неспецифічні метаболічні зміни, навіть якщо тривалість захворювання невелика. Основні причини включають біль у животі, втрату апетиту протягом більше ніж тижня та блювоту/нудоту в перші дні перед госпіталізацією, що призводить до підвищення основного метаболізму та підвищення потреби у поживних речовинах.

4.2 Рівень трансформуючого фактору росту бета (TGF- β) у хворих на різні форми захворювання підшлункової залози до операції

Трансформуючий фактор росту бета (Transforming Growth Factor beta (TGF- β) – це цитокін, що виробляється кількома лімфоїдними та нелімфоїдними клітинами, який існує в п'яти різних ізоформах (TGF- β 1 до TGF- β 5) і, який пригнічує кілька аспектів імунної відповіді [261]. З цієї причини велика увага була зосереджена на його можливій імунорегуляторній ролі в патофізіології раку ПЗ. Це дослідження мало на меті виміряти TGF- β 1 у сироватці крові пацієнтів на солідні та кістозні новоутворення ПЗ і оцінити клінічне значення цього цитокіну разом із СА 19-9 для діагностики доброякісних та злоякісних новоутворень [91]. Ми проспективно включили 89 пацієнтів, у яких зібрали зразки крові під час діагностики, першої оцінки СА 19-9 при всіх захворюваннях та виміряли сироватковий TGF- β 1 за допомогою імуноферментного аналізу.

Усі хворі, що аналізувались, були оперовані. Вихідні доопераційні параметри хворих, що досліджувались, наведено у додатку Е, таблиці Е. 3. Усі групи пацієнтів статистично не відрізнялися щодо наявності у них болю ($p=0,822$) та цукрового діабету ($p=0,616$), тоді як за віком ($p=0,000$), статтю ($p=0,000$), індексом маси тіла (ІМТ) ($p=0,000$) та наявністю жовтяниці ($p=0,006$) спостерігались суттєві відмінності. При цьому, жовтяниця була у 100% хворих на рак ПЗ, що потребувало у 85,7% хворих установлення жовчного дренажу перед операцією ($p=0,000$).

Незадовільний нутритивний стан хворих до операції потребував передопераційної нутритивної підтримки у 54 (60,7%) з 89 хворих ($p=0,018$).

Передопераційна пункція солідного новоутворення або дренажування кіст було виконано у 58 (65,2%) хворих ($p=0,025$).

Як відомо, вуглеводний антиген СА 19-9 та цитокін TGF- β 1 є біомаркерами та індикаторами при різних захворюваннях ПЗ, їх рівні значно відрізняються при порівнянні з референтними значеннями цих показників, що й підтвердили отримані нами дані (Додаток Е, рисунок Е. 1). Рівень TGF- β 1 також статистично значущо відрізнявся при всіх видах патології ПЗ за критерієм Краскала-Уолліса ($K W H (7,104)=80.821, p<0.0001$), але, як свідчать наведені у додатку Е, таблиці Е. 4 дані, при парних порівняннях за критерієм Манна-Уїтні значущі відмінності були між рівнем цього показника у хворих на рак ПЗ (група 3) та усіма іншими патологіями та контролем за винятком пацієнтів із муцинозними злоякісними новоутвореннями ПЗ (групи 5, 6), але кількість хворих у цих групах була мала (відповідно, $n=2$ та $n=4$). Проте, серед усіх груп зі злоякісними новоутвореннями ПЗ найвищі значення TGF- β 1 спостерігалися саме при муцинозно-кістозних новоутвореннях (Додаток Е, таблиця Е. 4, рисунок Е. 2), групи 5 та 6.

При узагальненні даних, об'єднавши пацієнтів із новоутвореннями ПЗ у дві групи у залежності від злоякісності/доброякісності новоутворень, виявився статистично значущо вищий рівень показників TGF- β 1 і СА 19-9 при злоякісних новоутвореннях порівняно з доброякісними, й обох груп пацієнтів порівняно з контролем ($K W H (2,104)=74.620, p<0.0001$), (Додаток Е, таблиця Е. 5; рисунки Е. 2, Е. 3).

Відомо, що СА 19-9 функціонує як біомаркер, предиктор і промотор. Загалом, дані нашого дослідження підтверджують наявність статистично значущої різниці у рівні СА 19-9 як між сімома видами патологій ПЗ ($K W H (7,104)=82.416, p<0.0001$), так і при порівнянні доброякісних і злоякісних новоутворень ($K W H (2,104)=78.588, p<0.0001$), (Додаток Е, таблиця Е. 5,

рисунок Е. 3). Рівень цього біомаркера у сироватці крові, як і рівень TGF- β 1, зростав при наявності новоутворень ПЗ, і був значущо вищим при злоякісних новоутвореннях порівняно з доброякісними. Слід відзначити, рівень СА 19-9 був нижчим в умовах розвитку гострого та хронічного панкреатиту, а також при серозній цистоаденомі (групи 1, 2, 7), ніж у хворих на рак ПЗ та злоякісні муцинозні новоутворення (групи 3, 5, 6). Така тенденція спостерігалась і при дослідженні цитокіну TGF- β 1 (Додаток Е, таблиця Е. 5).

Обидва біомаркери продемонстрували відмінну дискримінаційну здатність для усіх завдань, що розглядалися (Додаток Е, таблиця Е. 6). Якщо спиратися на значення площі під ROC- кривими, як на міру діагностичної цінності показників, то треба визнати, що на використаній у дослідженні вибірці пацієнтів діагностична цінність TGF- β 1 і СА 19-9 була однаковою і при визначенні наявності/відсутності новоутворень ПЗ, і для розрізнення злоякісних та доброякісних неоплазм, і для диференціації ХП від раку чи від муцинозних пухлин цього органу, бо AUC для двох показників статистично значущо не відрізнялися (Додаток Е, таблиця Е. 6). При цьому, оптимальним значенням для визначення наявності новоутворень у ПЗ взагалі були значення TGF- β 1 31,2 нг/мл та більше і СА 19-9 не менше 2,0 Од/мл. Найвищі специфічність і чутливість виявлення новоутворень ПЗ досягалися при використанні з цією метою рівня TGF- β 1: їх точкові оцінки на вибірці дослідження становили 100% з нижніми границями 95% - довірчих інтервалів 78,2% для специфічності та 95,9% для чутливості (Додаток Е, таблиця Е. 6).

У завданні розрізнення доброякісних і злоякісних новоутворень ПЗ найбільші специфічність і чутливість (з точковими оцінками по 100%) отримані при використанні біомаркеру СА 19-9, однак TGF- β 1 також мав прекрасну дискримінаційну здатність із чутливістю 92,6% (95% ДІ=(75,7; 99,1)%) та специфічністю 93,5% (95% ДІ=(84,3; 98,2)%) (Додаток Е, таблиця Е. 6). Оптимальним пороговим отриманим значенням для стратифікації хворих із

злюкисними новоутвореннями ПЗ був рівень TGF- β 1 не менше 109,8 нг/мл і СА 19-9 на рівні 36,0 Од/мл та більше.

Відомо, що у просуванні поліпшення лікування доброякісних та злюкисних захворювань ПЗ є концепція прецизійної медицини, яка враховує індивідуальні варіабельності пацієнтів, тому в останні роки дослідження у цих хворих зосереджені на ідентифікації ефективних клінічних біомаркерів із високою специфічністю та чутливістю, здатних до ранньої діагностики пацієнтів із симптомами та раннього виявлення хворих із високим ризиком розвитку раку ПЗ, особливо враховуючи дані існуючих досліджень щодо розвитку різних форм цього захворювання на тлі хронічних запальних змін у ПЗ. Як відомо, ХП є одним із основних факторів ризику розвитку раку ПЗ: запалення та онкогени «працюють пліч-о-пліч», як ключові фактори цієї хвороби. Під час алкогольного ХП кумулятивний ризик розвитку раку оцінюється в 4% через 15-20 років. Цей кумулятивний ризик вищий при спадковому панкреатиті: 19 і 12% у випадку мутацій PRSS1 і SPINK1 відповідно у віці 60 років і більше [262].

Отримані нами дані свідчать, що TGF- β 1 може слугувати зручним індикатором ступеня імунної супресії у хворих на різні кістозні та солідні новоутворення ПЗ з отриманим пороговим значенням цього фіброгенного цитокіну. У нашому дослідженні було встановлено, що рівні TGF- β 1 у сироватці крові були значно вищими у пацієнтів на рак ПЗ, ніж у нормальної контрольної групи або пацієнтів із доброякісним захворюванням ПЗ. Можна припустити, що TGF- β 1 має глибокий вплив на структурні зміни та ремоделювання цього органу, тим самим відіграючи ключову роль у патогенезі фіброзу та потенціюванні апоптозу в епітеліальних клітинах. Нещодавні дослідження D. Vicente та співавт. (2019) підтвердили, що високий рівень продукції TGF- β 1 у сироватці крові асоціюється з несприятливим прогнозом у пацієнтів зі злюкисними новоутвореннями ПЗ [263]. Це було перше дослідження, яке продемонструвало зв'язок кількості циркулюючих пухлинних

клітин при протоковій аденокарциномі (ПА) із системними біомаркерами імуносупресії (TGF- β). Враховуючи важливі механічні зв'язки між TGF- β і циркулюючими пухлинними клітинами, отримані авторами результати свідчать про те, що TGF- β можна розглядати як маркер циркулюючих пухлинних клітин, а тенденції змін TGF- β у відповідь на передопераційну терапію та хірургічну резекцію можна розглядати як маркер відповіді на лікування [263]. Вочевидь, що під час росту пухлини функціонування ефektorів імунної відповіді зазнає низки змін, внаслідок чого знижується їх активація, пригнічується проліферація та розвивається анергія. Розвиток толерантності до пухлинних антигенів відбувається на більш пізньому етапі. Отримані дані у нашому дослідженні дозволяють припустити, що сироватковий TGF- β 1 є цінним діагностичним показником, значення якого залежить від типу новоутворень у ПЗ. Це, на наш погляд, дозволить використовувати показники сироваткового TGF- β 1, як об'єктивний діагностичний критерій солідних злоякісних та запальних доброякісних утворень, використовуючи його разом із визначенням СА 19-9 у крові, тому, що попередні дослідження вказують на те, що СА 19-9 має потенціал скринінгу у поєднанні з симптомами та/або факторами ризику [264]. Слід відзначити, що у літературі є окремі дані про підвищення рівня вуглеводного антигену (СА) 19-9 при доброякісних та злоякісних захворюваннях панкреатобіліарної системи, а також при гострому панкреатиті, спричиненим жовчним каменем, та метаболічними/токсичними причинами, такими як гіпертензія, гіпертонія, гіперкаліємія, гіподинамія тощо [265].

Ризик раку ПЗ суттєво відрізняється залежно від наявності і типу генетичних мутацій при запаленні ПЗ, що робить важливим установа рекомендацій, щодо скринінгу раку ПЗ з урахуванням кожного рівня ризику. Слід додати, що внутрішньопротокові папілярні муцинозні новоутворення є найчастішими кістозними ураженнями ПЗ і вважаються передраковим станом, при яких нами були отримані найвищі значення біомаркерів, що вивчались. Переважна більшість внутрішньопротокових папілярних муцинозних

новоутворень ніколи не перероджується в інвазивний рак, але близько 20% видалених пухлин при гістопатологічному дослідженні містять інвазивний компонент, що ми спостерігали у 6 наших хворих. Цей тип раку ПЗ тепер називається аденокарциномою, що виникає внаслідок внутрішньопротокового папілярного муцинозного новоутворення (A-IPMN) відповідно до останніх рекомендацій Всесвітньої організації охорони здоров'я [266]. Як відомо, тканини протокової аденокарциноми ПЗ мають унікальну навколопухлинну строму, що складається з білків позаклітинного матриксу, фібробластів, ендотеліальних клітин, перицитів та імунних клітин, які разом формують біологічну поведінку пухлини, а також реакцію на терапевтичні підходи. Загалом мікрооточення пухлини ПЗ має імуносупресивний фенотип, у якому переважають мієлоїдні клітини та рідкісні цитотоксичні Т-лімфоцити. Навпаки, виявлено, що внутрішньопротокові папілярні муцинозні новоутворення містять протипухлинні імунні компоненти [267]. Дійсно, серйозні зміни в імунологічному ландшафті від низькосортного внутрішньопротокового папілярного муцинозного новоутворення до інвазивної карциноми стосуються розширення імуносупресивних FOXP3+ T-regs і CD68+ макрофагів за рахунок CD8+ Т-лімфоцитів. Це свідчить про те, що зміна складу Т-клітин і втрата імунного нагляду в основному відбувається при прогресуванні від внутрішньопротокового папілярного муцинозного новоутворення високого ступеня до ПАПЗ. Інші імунні клітини, які можна знайти у мікрооточенні пухлини, - це асоційовані з пухлиною нейтрофіли (TAN), які раніше асоціювали з HGD-IPMN, що було досліджено Nasca V. та співавт. у 2020 р. [268]. Ретроспективне дослідження підтвердило, що 96% уражень низького ризику були TAN-негативними, а 89% уражень високого ризику мали високий рівень TAN. Автори запропонували наявність маркерів запалення у рідині кісти як сурогатного маркера TAN. Дійсно, Sadot E. та співавт. ще у 2015 році опублікували результати свого дослідження, в якому було доведено, що високий TAN корелює з високим рівнем запальних маркерів рідини кісти:

TNF α , IL-4, IL-1 β , IL- α , INF- γ , IL-2 [269]. Очевидно, що під час росту пухлини функціонування ефektorів імунної відповіді зазнає низки змін, унаслідок чого знижується їхня активація, пригнічується проліферація та розвивається анергія. Розвиток толерантності до пухлинних антигенів відбувається на більш пізньому етапі. Отримані дані дозволяють зробити висновок, що сироватковий TGF- β 1 є цінним діагностичним показником, значення якого залежить від стадії онкологічного процесу.

4.3 Морфологічні особливості хронічного панкреатиту та протокової аденокарциноми підшлункової залози

Хронічний панкреатит і рак ПЗ є захворюваннями з однаковими окремими морфологічними характеристиками, що обумовлює труднощі у диференціальній діагностиці цих станів. Складнощі встановлені діагнозу також обумовлені часто поєднанням хронічного запалення з раком. Інвазивний ріст раку ПЗ супроводжується запальним процесом та фіброзуванням. У свою чергу хронічне рецидивуюче запалення при ХП супроводжується патологічною відповіддю до ураження паренхіми ПЗ та незворотними змінами з фіброзуванням [270]. Доведено підвищений ризик розвитку протокової аденокарциноми ПЗ у пацієнтів із ХП [271, 272]. Особливо високий ризик розвитку раку ПЗ у пацієнтів зі спадковим ХП, що обумовлено мутаціями генів PRSS1 (protease serine 1), SPINK1 (serine protease inhibitor Kazal-type 1), CFTR (cystic fibrosis chymotrypsinogen C) [273]. З метою встановлення морфологічних особливостей ХП та протокової аденокарциноми та проведення їх диференційної діагностики було досліджено матеріал інтраопераційно резекційованих ділянок у хворих на ХП та протокову аденокарциному ПЗ.

4.3.1 Морфологічні характеристики хронічного панкреатиту

Хронічний панкреатит мав морфологічні ознаки, які при мікроскопії визначались запальною інфільтрацією тканин, реакцією строми з явищами фіброзування та атрофічно-гіперпластичними змінами у паренхіматозному

компоненті ПЗ, а саме змінами протоків та ацинусів. Атрофічно-гіперпастичні зміни та проліферація протокових структур виникали на тлі фіброзу. Часто спостерігалась гіперплазія ендокринного апарату у вигляді появи значно збільшених острівців Лангерганса (рис. 4.2).

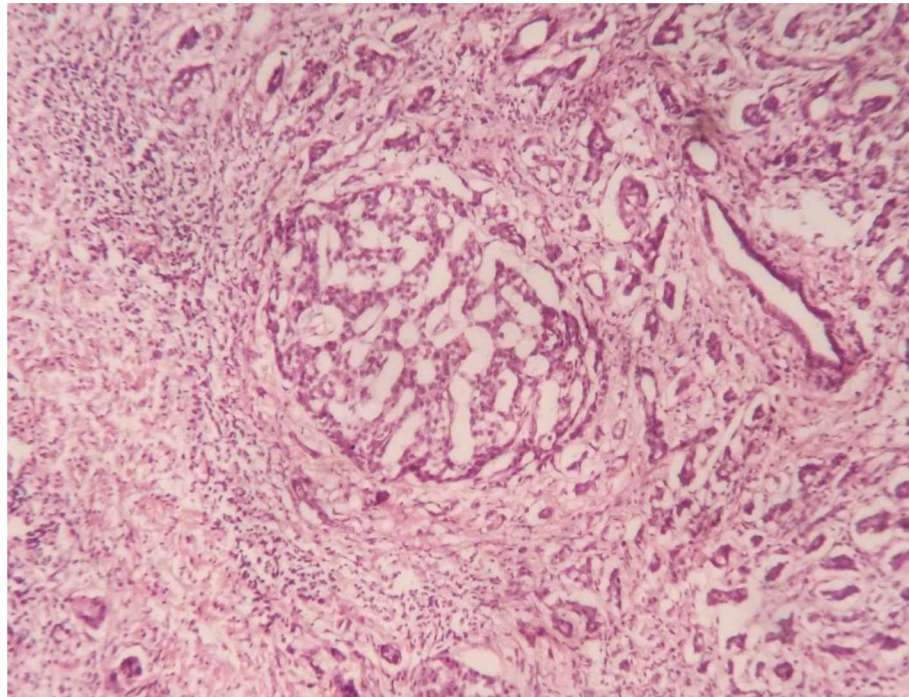


Рис. 4.2 Гіперплазія острівця Лангерганса при хронічному панкреатиті. Забарвлення гематоксилином та еозином. Збільшення $\times 200$

Проліферуючі протокові структури були малих розмірів та здебільшого були представлені епітеліальними малими клітинами, що свідчить про атрофічні зміни проліферуючих протоків. Спостерігалась також плоскоклітинна метаплазія епітелію протока. Експресія маркеру активної проліферації Ki-67 епітелієм протоків була здебільше негативною з наявністю поодиноких клітин з позитивною реакцією у межах усього препарату. Значно вищий рівень реакції маркеру спостерігався серед запального інфільтрату. Переважно негативна експресія спостерігалась і серед дрібних проліферуючих протокових структур. Середній показник експресії маркеру епітелієм протоків становив $0,38 \pm 0,05$ та

не перевищував 1%. Епітелій в усіх випадках не мав ознак атипії та високої мітотичної активності.

Проліферуючі протоки часто були побудовані з епітелію малого розміру та ознаками атрофії. В одному з випадків спостерігалась плоскоклітинна метаплазія епітелію протока. Частим явищем була поява острівцевих утворень, що представляли змінений ендокринний апарат. Острівці Лангерганса зазнавали гіпертрофічних змін у вигляді збільшення площі. Гіпертрофічні зміни спостерігались також у нервових волокнах, які збільшувались у розмірах. Фіброз часто супроводжувався гіпертрофією нервових волокон, потовщенням стінок кровоносних судин.

При ХП частим явищем була дилатація крупних протоків (рис. 4.3).

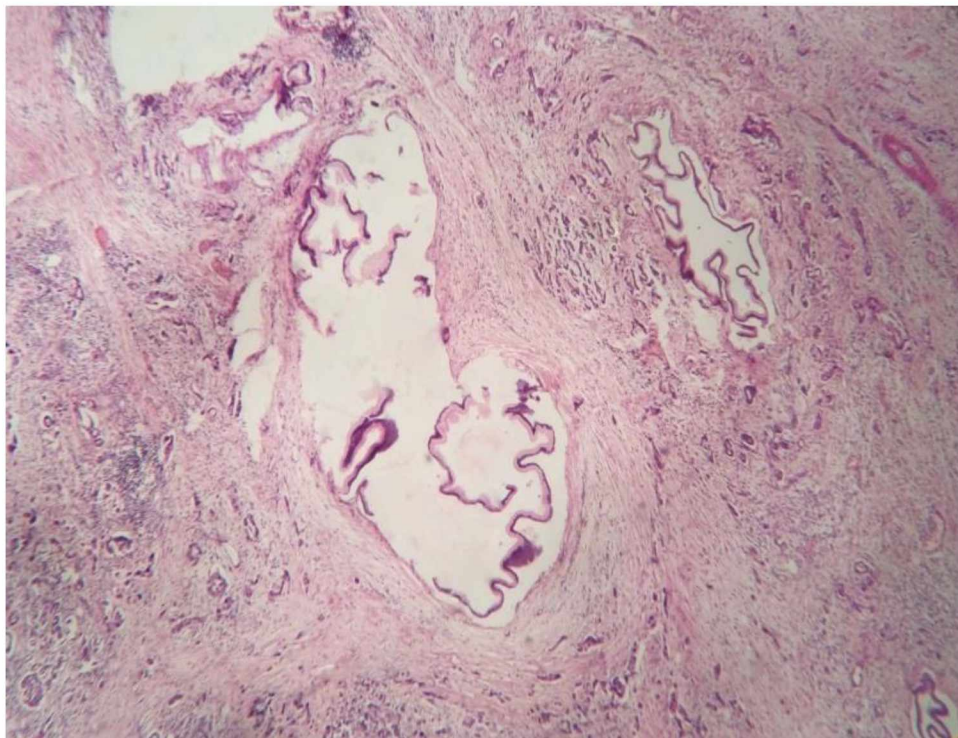


Рис. 4.3 Дилатація протоків підшлункової залози при хронічному панкреатиті з вираженим фіброзом. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Збільшення $\times 100$

Дилатовані протоки були вислані одношаровим кубічним або циліндричним епітелієм. У паренхімі ПЗ на відстані від основної протоки

присутність дилатації протоків спостерігалась у 60% (12/20) у вигляді наявності переважно округлих, розширених та складчастих протоків великого розміру, висланих кубічним епітелієм. В інших 8 випадках ХП міг супроводжуватися фіброзом чи проліферацією дрібних протокових структур без розширення та збільшення розмірів окремих протоків.

Ступінь атрофії та заміщення паренхіми ПЗ залежала від вираженості запального процесу та фіброзування. Легкий ступінь фіброзування проявлявся збереженням гістоструктури органу з наявними часточками та ділянками перилобулярного чи інтралобулярного фіброзу (рис. 4.4).

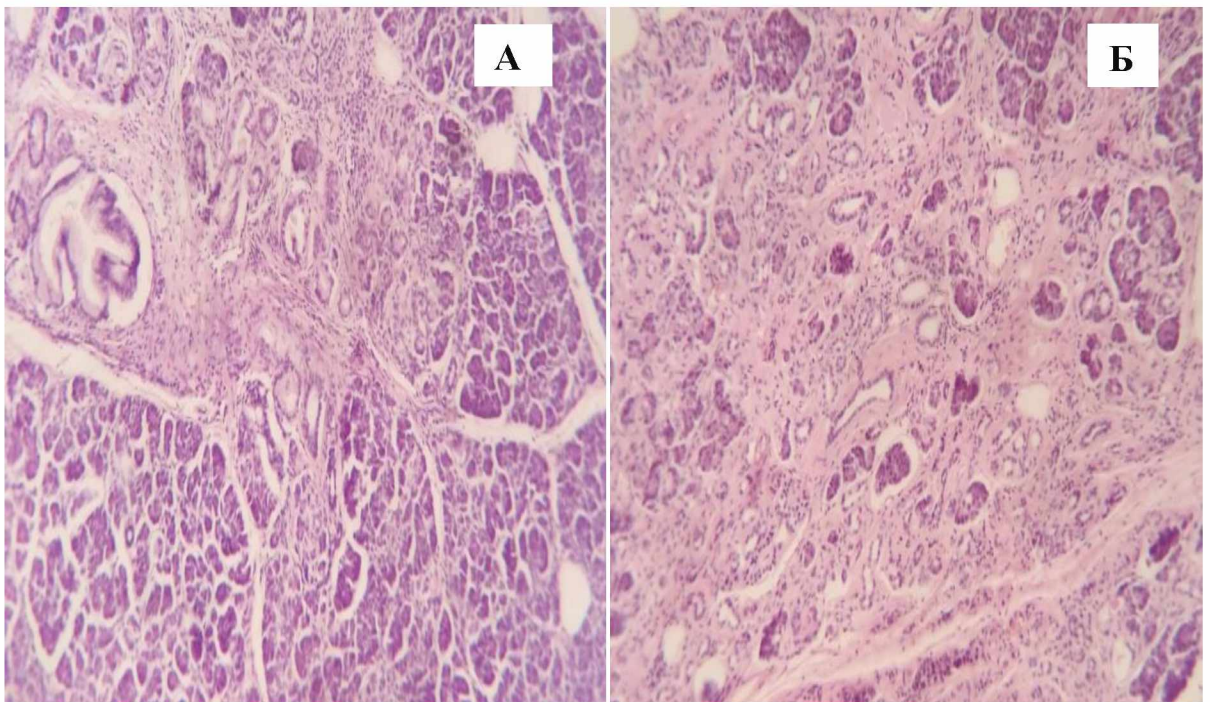


Рис. 4.4 (А, ліворуч) помірний перилобулярний, слабкий інтралобулярний фіброз; (Б, праворуч) пери- та інтралобулярний помірний фіброз. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Збільшення $\times 200$

Помірний фіброз проявлявся заміщенням протоків та ацинусів волокнистою сполучною тканиною з запальною інфільтрацією, часто вогнищево-дифузного характеру. Виражений фіброз характеризувався переважанням фіброзу над паренхіматозним компонентом. При вираженому

фіброзі відкладання колагенових фібрил частіше спостерігалось інтра та перилобулярно з ділянками повної втрати гістоархітекτονіки ПЗ.

Виражене фіброзування часто розповсюджувалось на простори між крупними протоками з залученням ацинусів та формуванням грубих прошарків, в яких колагенові фібрили розташовувались паралельно одні до одних. Цей характер фіброзування є пластинчато-ламінарним. Якщо пластинчато-ламінарний фіброз є ознакою вираженого ступеня фіброзу, то так званий стрічкоподібний міжчасточковий фіброз характеризувався менш масивним ураженням міжчасточкових просторів. Стрічкоподібний фіброз міг спостерігатися одночасно з ділянками меншого перилобулярного фіброзу, або з ділянками пластинчато-ламінарного фіброзу (рис. 4.5).

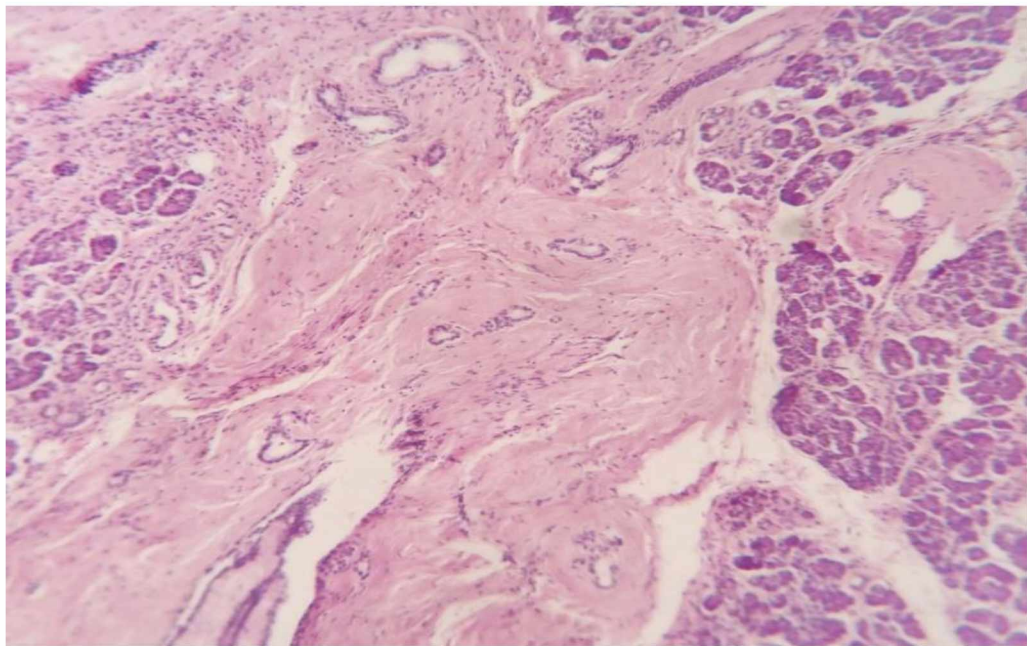


Рис. 4.5 Виражений перилобулярний, слабкий інтралобулярний фіброз. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Збільшення $\times 200$

Септально-ацинарний фіброз різного ступеня виразності – характеристика внутрішньочасточкового фіброзу, що уражає та заміщує тканинні ділянки між ацинусами у часточках. В усіх випадках наявного інтралобулярного фіброзу також спостерігався і перилобулярний фіброз, який

був частіше за все більш вираженим, ніж інтралобулярний. Ці два типи фіброзу завжди були пов'язані один з одним та інтралобулярний тип був продовженням перилобулярного. Виражений фіброз завжди супроводжувався ділянками суцільного заміщення паренхіми з формування острівців збережених ацинарних та протокових структур, які могли супроводжуватися ознаками проліферації, атрофії, значною гіперплазією островків Лангерганса, гіпертрофією нервових волокон, потовщенням стінок кровоносних судин. Виражений фіброз в окремих випадках супроводжувався ділянками дистрофічного гіалінозу сполучної тканини у вигляді її гомогенізації.

Варіабельність та вказані особливості фіброзу були враховані у методі обрахунку його ступеню згідно до Ammann's fibrosis system score [47]. В дослідженому матеріалі слабкий фіброз (1-4 бали) спостерігався в 20% (4/20), помірний – у 40% (8/20), виражений – у 40% (8/20). Середнє значення рівня фіброзу склало $7,05 \pm 3,2$ бали. Найменший рівень 1 бал – у 2 випадках, найбільший – 11 балів – у 2 випадках. Сполучнотканинний компонент при ХП був варіабельним не лише за рівнем поширеності та за локалізацією відкладання колагенових волокон, але і за характеристиками вирівняності фібрил, щільності фіброзування та щільності фібробластів. Протокові структури при ХП, на відміну від протоків у нормі, частково чи повністю втрачали колагенові волокна. Якщо у нормі колагенові волокна концентрувались навколо епітелію протоків, то сполучнотканинний компонент навколо проліферуючих та атрофічних протоків при ХП здебільшого був представлений тонкими вигнутими, значно звитими колагеновими волокнами, що також були інфільтровані лімфоцитами (рис. 4.6). Дезорганізація та звитість колагенових волокон спостерігалась у ділянках запальної інфільтрації та навколо протоків.

Середній показник вирівняності фібрил при ХП становив $0,29 \pm 0,02$ та цей показник у цілому не перевищував значення 0,5 та не був меншим за 0,2.

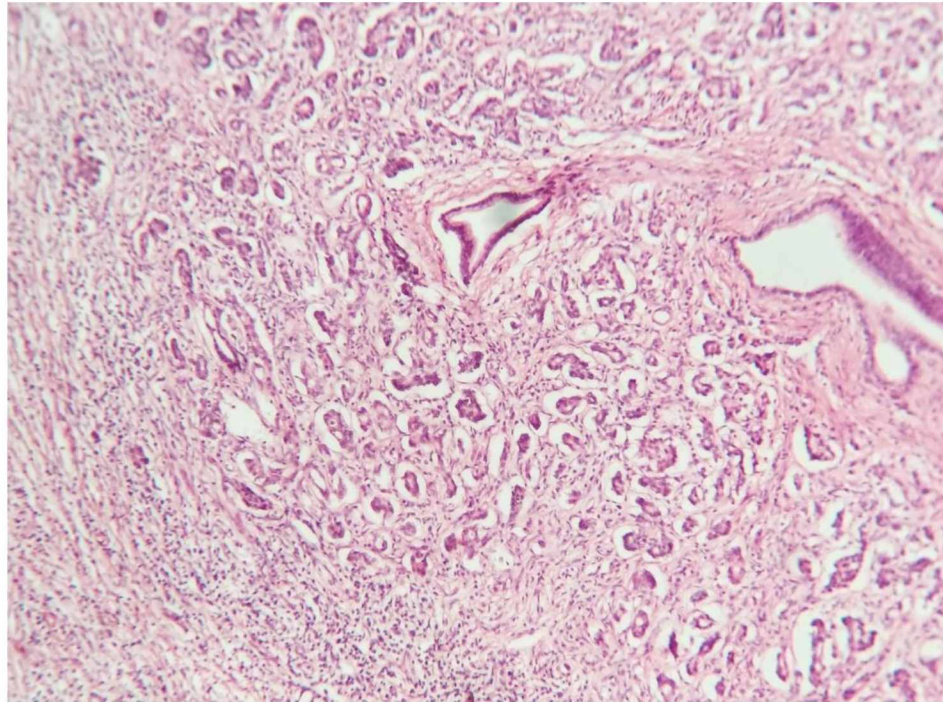


Рис. 4.6 Хронічний панкреатит. Колагенові волокна вигнуті, звиті, густа лімфоцитарна інфільтрація тканин. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Збільшення $\times 100$

Строма навколо протокових структур завжди мала ділянки, як відносно впорядкованого розташування фібрил, навіть паралельного розташування волокон одних до одних, так і хаотичного. Середній числовий показник $0,29 \pm 0,02$ показує, що розташування колагенових волокон було здебільше випадковим, при цьому вони формували різні кути, переважно більше 45 градусів, та одночасно у тих же самих ділянках мали іншу орієнтацію, що формувало хаотичне їх розташування. Не виявлена статистично значуща залежність між показниками паренхімо-стромального співвідношення (ПСС) та вирівняності фібрил ($r = -0,1$, $p = 0,5$) при слабкій тенденції до більш вирівняних фібрил по мірі наростання фіброзу. Щільність стромы також була варіабельна, як серед досліджених випадків, так і у межах кожного з випадків, коли у межах мікропрепарату могли бути ділянки, як суцільного фіброзування з гіалінозом

без просторів між волокнами, так і ділянки волокнистої структури зі значними просторами. Щільність строми значно залежала від рівня фіброзування. Так, при слабкому фіброзі щільність строми дорівнювала $0,28 \pm 0,01$, при помірному фіброзі - $0,43 \pm 0,02$, при вираженому – $0,49 \pm 0,03$. Наявна зворотня кореляційна залежність між показником ПСС та щільністю строми ($r = -0,7$, $p < 0,001$). Таким чином, чим більший відносний об'єм строми, тим більший показник щільності строми.

Не виявлена кореляційна залежність між вирівняністю та щільністю строми ($r = 0,4$, $p = 0,07$) при тенденції до збільшення вирівняності строми при збільшенні її щільності. Проте, статистично значущої залежності не виявлено, що пояснюється перш за все значною варіабельністю показників.

Серед клітин строми при ХП були присутні переважно фібробласти та фіброцити, імунокомпетентні клітини та інші. Реакція на віментин демонструвала виражену експресію маркеру у фібробластах, фіброцитах, ендотеліальних клітинах судин (рис. 4.7). Віментин також визначався позаклітинно у стромі серед колагенових волокон.

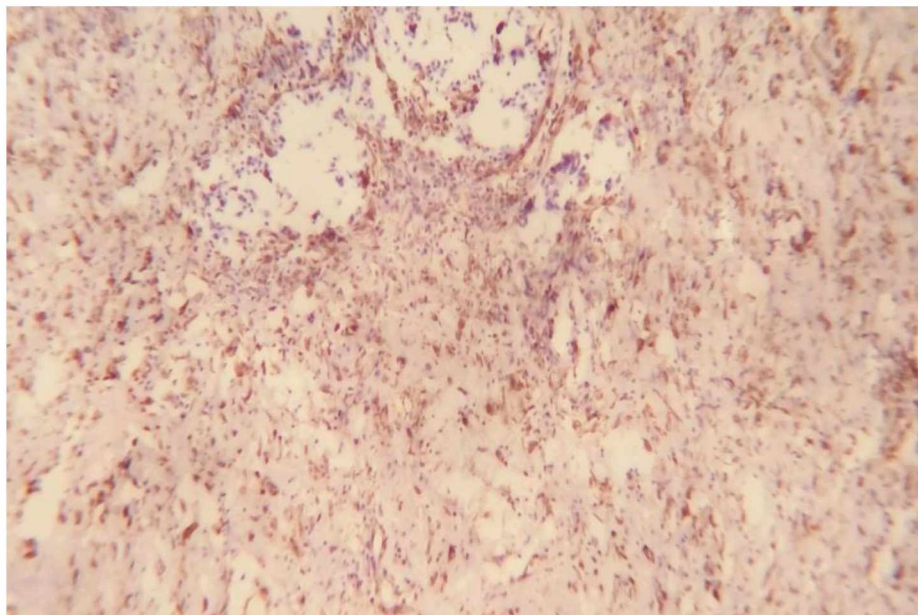


Рис. 4.7 Виражена експресія віментину клітинами строми підшлункової залози. Збільшення $\times 100$

Ще одним маркером стромальних клітин є гладком'язовий актин альфа (ГМА α), що забарвлює гладком'язові філаменти цитоплазми клітин. Експресія маркеру у сполучній тканині ПЗ при ХП була осередковою та спостерігалась переважно поблизу епітелію протоків. У тканинах ПЗ без ознак ХП експресія ГМА α була майже відсутня та спостерігалась лише в окремих клітинах, що слід вважати клітинами ПЗК (панкреатичними зірчастими клітинами), які, як відомо, є резидентними клітинами ПЗ, активація та проліферація яких супроводжується фіброзуванням. У ділянках фіброзу при ХП поява експресії ГМА α спостерігалась осередково непостійно, його поява та зростання відбувалося за рахунок ПЗК та активованих міофібробластів.

Як видно з таблиці 4.1 у випадках зі слабким фіброзом, експресія ГМА α була відсутня або слабка. Виявлено, що слабкий фіброз при ХП асоціювався з відсутністю експресії ГМА α ($\chi^2 = 6,6$, $p < 0,05$).

Таблиця 4.1

Залежність між фіброзом та експресією гладком'язового актину альфа

Експресія ГМА α	Фіброз			Достовірність
	Слабкий, n = 4	Помірний, n = 8	Виражений, n = 8	
0	3 (75,0%)	1 (%)	1 (%)	$\chi^2 = 4,9$, $p = 0,54$
1+	1 (25,0%)	4 (%)	1 (%)	
2+	0	3 (%)	4 (%)	
3+	0	0 (%)	2 (%)	

При помірному фіброзі експресія маркеру була більшою, переважно слабкою та помірно. При вираженому фіброзі – ще більшою, проте різниця в рівні експресії ГМА α не достовірна ($\chi^2 = 4,9$, $p = 0,54$). При пластинчато-ламінарному фіброзі, у зонах активного фіброзу з широкими прошарками сполучнотканинних фібрил експресія маркеру була більшою, ніж при перидуктальному фіброзі та ще більшою ніж у ділянках грубого фіброзу з

рубцевими змінами. Саме при вираженому фіброзі рівень експресії ГМА α був найбільший. Виявлена статистично значуща залежність між вираженим фіброзом та рівнем експресії ГМА α 2+ та 3+ ($\chi^2 = 4,8$, $p < 0,05$). ХП в усіх випадках супроводжувався імуноклітинною інфільтрацією тканин. Середнє число мононуклеарних клітин склало $245,7 \pm 20,7$.

При співставленні рівня фіброзу та запальної інфільтрації не виявлено статистично значущої залежності ($r = -0,07$, $p = 0,7$). Проте при слабкому фіброзі (1-4 бали) середній рівень запальної інфільтрації становив $203,5 \pm 44,2$; при помірному фіброзі (5-8 балів) – $311,2 \pm 25,5$; при вираженому фіброзі – $217,5 \pm 31,7$ (таблиця 4.2).

Таблиця 4.2

**Залежність між фіброзом та окремими характеристиками строми
підшлункової залози**

Показники	Фіброз		
	Слабкий (1-4 бали), n=4	Помірний (5-8 балів), n=8	Виражений (9-12 балів), n=8
Вирівняність волокон	0,26 \pm 0,04	0,28 \pm 0,01	0,32 \pm 0,03
Щільність строми	0,28 \pm 0,01	0,43 \pm 0,02*	0,49 \pm 0,03*
Запальна інфільтрація	203,5 \pm 44,2	311,2 \pm 25,5	217,5 \pm 31,7

Примітка: *достовірно значуща різниця ($p < 0,05$) у порівнянні зі слабким фіброзом

Таким чином, спостерігалось зростання рівня запальної інфільтрації по мірі наростання фіброзу від слабкого до помірного ($p > 0,05$), у подальшому при вираженому фіброзі інфільтрація зменшувалась ($p > 0,05$). При вираженому фіброзі, коли спостерігалось заміщення паренхіми фіброзною тканиною, запальна інфільтрація могла бути вогнищевою, в окремих ділянках повністю була відсутня. При порівнянні рівня запальної інфільтрації при слабкому, помірному та вираженому фіброзі статистично значущої різниці не виявлено.

4.3.2 Морфологічні особливості протокової аденокарциноми підшлункової залози

Протокова аденокарцинома ПЗ характеризується змінами як паренхіматозного компоненту, так і стромального. ПАПЗ мали переважно залозистий тип будови у вигляді великих неправильної форми, часто кістозно-розширених структур, що схожі на протоки, більш характерні для високодиференційованих раків; та меншого розміру ракових залоз та неповністю оформлених залоз, більш характерні для помірно диференційованих раків. Типовим були кріброзні залозисті структури та залози зливного характеру. Протокові структури могла вибудовувати папілярні вирости без сполучнотканинного стрижня. Низькодиференційовані ПАПЗ характеризувалися відносно маленькими залозами та комплексами ракових клітин солідного типу, відсутністю великих протокових структур та папілярних виростів.

У паренхімі ПЗ на межі з раковою пухлиною, або у периферичних ділянках інвазивного росту раку, на відстані від основної протоки, присутність дилатації непухлинних протоків спостерігалась в усіх 20 випадках. Дилатація проявлялась у вигляді присутності великих, розтягнутих, часто округлих протоків. Дилатація супроводжувалася повним заміщенням пухлиною паренхіми ПЗ у ділянках суміжних із дилатованими протоками.

В усіх випадках ПАПЗ ракові комплекси були оточені щільною строюю, що була як перед існуючою фіброзно-зміненою строюю ПЗ, так і новоутвореною пухлинною строюю. Підтвердженням того є нерідкісна присутність серед залозистих ракових комплексів ділянки інтактних протоків ПЗ, острівців Лангерганса та острівців нормальних ацинарних ділянок. Такого роду зміни були більш характерні для високодиференційованих ПАПЗ. У низькодиференційованих раках пухлина повністю заміщувала ацинарну тканину ПЗ.

Мітотична активність ракових клітин високо- та помірно диференційованих ПАПЗ була невелика, у низькодиференційованих – варіабельною. Середній рівень експресії Ki-67 у ПАПЗ становив $31,3\% \pm 4,7$. Рівень експресії менше 10% ракових клітин спостерігався у 25% (5/20), у 11-50% ракових клітин – у 60% (12/20), у більше 50% ракових клітин – у 15% (3/20) випадків. Серед високо- та помірно диференційованих ПАПЗ рівень експресії Ki-67 становив $15,2 \pm 2,6$, низькодиференційованих – $47,5 \pm 5,5$, різниця статистично значуща ($p < 0,001$).

ПАПЗ мала варіабельний відносний вміст строми. Рак у кожному з випадків характеризувався присутністю щільної строми, що побудована з колагенових волокон. Проте, в окремих пухлинах фіброз був слабким, фрагментованим та спостерігався не постійно навколо пухлинних комплексів із високою клітинністю, що формували протокові та солідні структури. Найбільша відносна площа фіброзованої строми дорівнювала 70% від загальної площі пухлини у одному з випадків. Переважання стромального компоненту над паренхіматозним спостерігалось у 30% (6/20) ПАПЗ. Найбільша відносна площа паренхіматозного компоненту дорівнювала 80%. Число випадків із переважанням паренхіматозного компоненту над стромальним становило 70% (14/20).

Середнє значення показника ПСС склало $1,3 \pm 0,18$, що демонструє переважання паренхіматозного компоненту над стромальним. Простежена тенденція до збільшення паренхіматозного компоненту пухлини в низькодиференційованих раках у порівнянні з помірно- та високодиференційованими. Так, ПСС ПАПЗ G3 склало $1,4 \pm 0,3$, ПАПЗ G1,G2 - $1,1 \pm 0,1$, різниця не є статистично значущою ($p = 0,3$).

Оцінка гістоархітекtonіки сполучнотканинного компоненту була основана на критеріях вирівняності фібрил та щільності колагенових волокон. Організація колагенових волокон у ділянках фіброзу ПАПЗ була гетерогенною. Часто спостерігались ділянки, де колагенові волокна мали видовжену

орієнтацію, практично не перериваючись раковими клітинами, що були присутні в меншій кількості. Проте, ці ділянки перемежовувались із ділянками зміненої орієнтації волокон та формування невпорядкованого розташування фібрил під різними кутами (рис. 4.8).

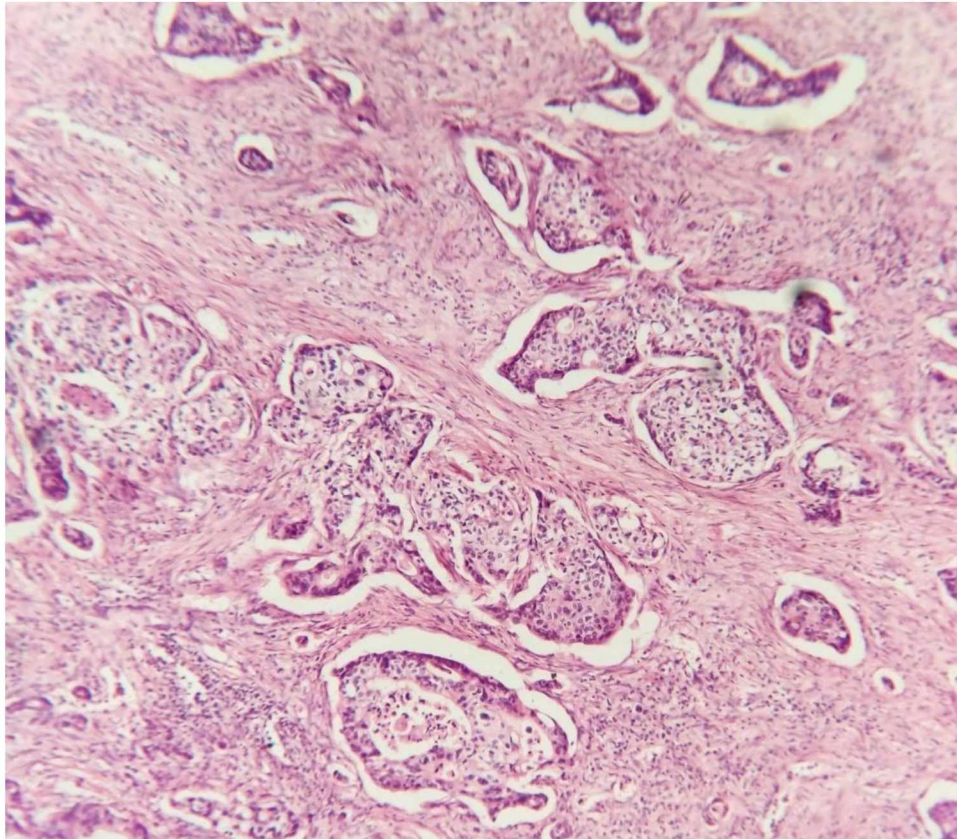


Рис. 4.8 Протокова аденокарцинома підшлункової залози зі стромою, що представлена переважно подовженими та вирівняними колагеновими волокнами. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Збільшення $\times 100$

Середній показник вирівняності фібрил при ПАПЗ становив $0,4 \pm 0,02$ та цей показник коливався від 0,2 до 0,6.

Таким чином, враховуючи значення показника вирівняності колагенових волокон та його неоднорідність у межах однієї пухлини, та навіть кожного поля зору, можна зазначити, що розташування колагенових волокон було здебільше впорядкованим. Фібрили мали певні тенденції до розташування під однаковим кутом із певною варіабельністю.

Указана структурна гетерогенність ступеня впорядкованості колагенових волокон строми ПАПЗ була обумовлена різними критеріями та залежала від гістологічного типу будови паренхіматозного компонента пухлини, її диференціювання, присутності жирової тканини, рівня васкуляризації, зрілості строми та запальної інфільтрації.

Так, показник вирівняності колагенових волокон ПАПЗ G3 склав $0,39 \pm 0,02$, тоді як ПАПЗ G1,G2 був більшим – $0,43 \pm 0,03$, що свідчить про тенденцію до дезорганізації колагенових фібрил у низькодиференційованих раках, які характеризуються більш агресивною біологічною поведінкою, більшою проліферцією та інвазивними властивостями.

По мірі зниження диференціювання спостерігалась також зміна зрілості та щільності строми. У ділянках інвазивного росту часто спостерігалась десмопластична реакція з набряком та базофілією строми.

Показник щільності строми в ПАПЗ становив $0,48 \pm 0,026$ зі значною варіабельністю значення від 0,3 до 0,7. Отримані дані свідчать, що колагенова строма була переважно волокнистою, зі сформованими фібрилами, наявними добре видимими проміжками. Дещо знижувалося значення показника в низькодиференційованих раках – $0,46 \pm 0,03$ у порівнянні з помірно та високодиференційованими раками – $0,50 \pm 0,04$ ($p=0,45$), що обумовлено зростанням інвазивних властивостей ракової пухлини по мірі зниження диференціювання та десмопластичною реакцією строми на інвазивний ріст. Порівнюючи досліджені показники строми ПАПЗ встановлена зворотня кореляційна залежність між ПСС та вирівняністю фібрил ($r= -0,56$, $p<0,01$), між ПСС та щільністю строми ($r= -0,7$, $p<0,001$) та пряма кореляційна залежність між показниками вирівняності та щільності строми ($r=0,6$, $p<0,001$).

Отримані результати свідчать про появу впорядкованості орієнтації колагенових волокон та більш щільне їх розташування по мірі зростання фіброзу, а також зростання щільності розташування фібрил по мірі формування певної впорядкованої їх орієнтації. Клітини строми пухлини були представлені

переважно фібробласти та фіброцитами. У менш зрілій стромі фіброласти набували відносно великих розмірів.

Експресія віментину (рис. 4.9) спостерігалась в усіх клітинах стромы та частково позаклітинно серед сполучнотканинних волокон. В окремих випадках віментин з'являвся у цитоплазмі ракових клітин у вигляді слабкої експресії поодиноких клітин. Такого роду явище можна визначити, як ознаки епітеліально-мезенхімальної трансформації ракових клітин.

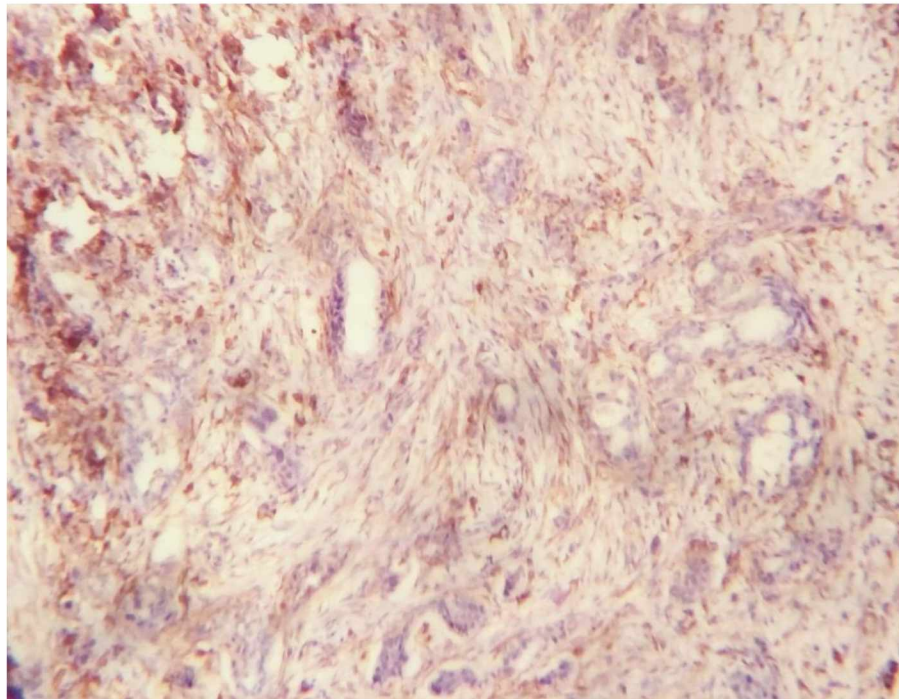


Рис. 4.9 Експресія віментину клітинами стромы протокової аденокарциноми підшлункової залози. Збільшення x100

Експресія ГМА α визначалась в клітинах стромы всіх випадків раку, проте рівень експресії та локалізація в межах пухлини були непостійними (рис. 4.10).

Найбільш виражена реакція маркеру спостерігалась переважно навколо протокових чи залозистих пухлинних структур, меншою мірою – у ділянках дифузного фіброзу та гіалінозу. Слабкий рівень експресії (1+) був в одному випадку ПАПЗ, що мав слабкий рівень фіброзу з ПСС 4.

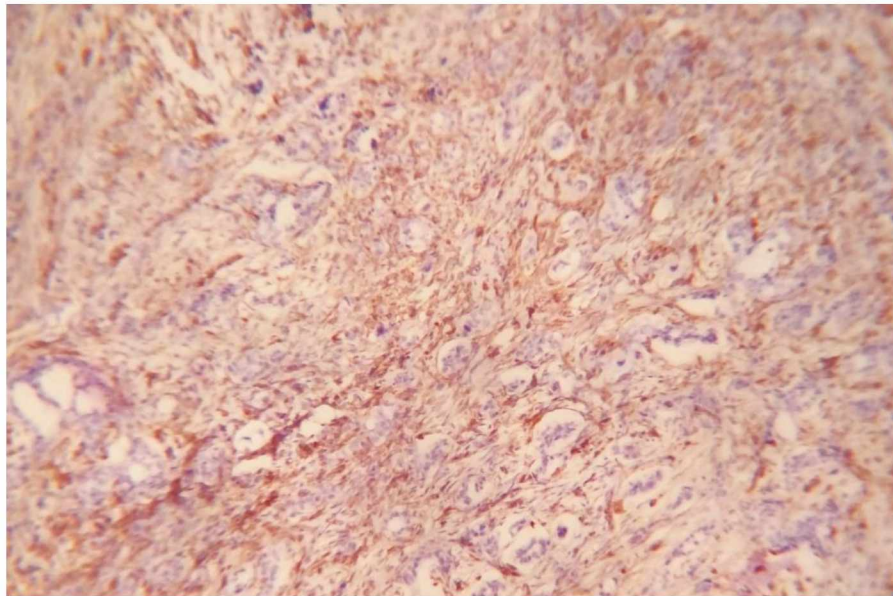


Рис. 4.10 Виражена експресія ГМА α міофібробластами стромы протокової аденокарциноми підшлункової залози. Збільшення $\times 100$

Виражена експресія ГМА α (3+) була в 60% раків (12/20), помірна (2+) – у 35% (7/20). Простежена зворотня залежність між значенням показника ПСС пухлини та рівнем експресії ГМА α ($r=-0,6$, $p<0,005$) (рис. 4.11).

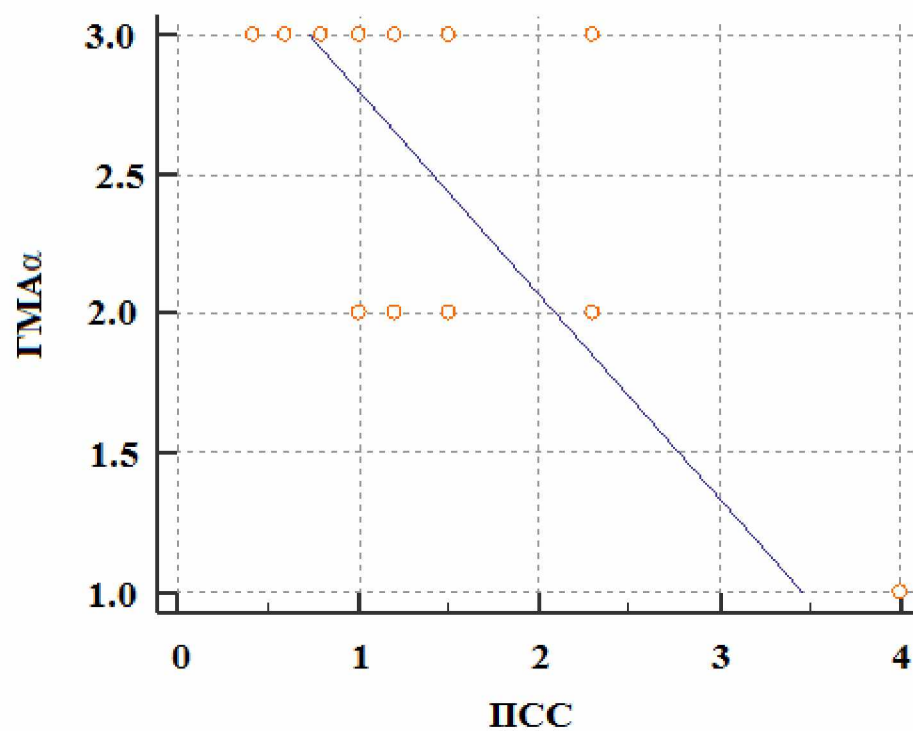


Рис. 4.11 Графік залежності між показником паренхіматозно-стромального співвідношення (ПСС) та рівнем експресії ГМА α ($r=-0,6$, $p<0,005$)

Таким чином, чим більш виражена десмопластична реакція пухлини та відповідно більш виражений стромальний компонент, тим більший рівень експресії ГМА α .

Десмопластична реакція завжди супроводжувалася хронічним запальним процесом, який часто за морфологічними характеристиками не відрізнявся від мікроскопічної картини хронічного індуративного панкреатиту. Проте, мононуклеарна інфільтрація була менш щільною, часто фіброзна пухлинна строма була без імуноклітинної інфільтрації або з присутністю поодиноких лімфоцитів. Середній рівень імуноклітинної інфільтрації в ПАПЗ становив $69,5 \pm 14,5$ клітин у мм^2 . Описані вище особливості сполучної тканини стосувалися саме пухлинної строми, а не строми підшлункової залози. На периферії пухлини в ділянках інвазивного росту, зміни визначались і в оточуючих пухлину тканинах підшлункової залози з явищами хронічного панкреатиту та фіброзом.

ПЗ на периферії ракової пухлини характеризувалася атрофічними змінами паренхіми за рахунок запальної інфільтрації та фіброзу в усіх випадках. Рівень фіброзу був варіабельним та коливався від помірного 5 балів за системою Amann у одному випадку до вираженого – 11 у 2 випадках. Середнє значення рівня фіброзу склало $7,95 \pm 4,5$ бали. Запальна інфільтрація 60% (12/20) переважала фіброзний компонент, проте, в окремих випадках перитуморальний фіброз супроводжувався скудною імуноклітинною інфільтрацією. Середнє значення запальної інфільтрації тканин ПЗ склало $127,5 \pm 19,7$. Рівень мононуклеарної інфільтрації на периферії пухлини був більшим ніж у самій пухлині ($127,5 \pm 19,7$ та $69,5 \pm 14,5$ відповідно, $p < 0,05$).

4.3.3 Диференціально-діагностичні характеристики протокової аденокарциноми підшлункової залози та хронічного панкреатиту

Протокові структури при ХП зазнавали атрофічно-гіпертрофічних змін із явищами проліферації, зміною форми, розмірів та в умовах оточення щільною

стромою, часто мали морфологічні характеристики дуже схожі з раковими протоковими чи залозистими структурами.

Непухлинні протокові структури при ХП та на периферії ракової пухлини часто зазнавали дилатації. Доведено, що дилатація протоків була більш притаманна ПАПЗ у порівнянні з ХП ($\chi^2 = 10,123$, $p < 0,01$).

Мітотична активність та поліморфізм ракових клітин у високо- та помірнодиференційованих ПАПЗ були низькими, що також робило їх дуже схожими на проліферуючі протокові структури при ХП. Складнощі в диференціальній діагностиці добавляло часто присутність поруч із раковими протоковими структурами інтактних протоків та ацинусів ПЗ.

Середній рівень експресії Ki-67 у ПАПЗ становив $31,3 \pm 4,7$, що значно більше ніж рівень експресії Ki-67 при ХП – $0,38 \pm 0,05$ ($p < 0,0001$). Статистично значуща різниця рівня експресії Ki-67 епітелієм протоків також наявна при порівнянні ХП та високо- та помірно диференційованих ПАПЗ ($0,38 \pm 0,05$ та $15,2 \pm 2,6$ відповідно, $p < 0,0001$). Таким чином, маркер проліферативної активності Ki-67 є надійним диференціально-діагностичним критерієм захворювання.

Атрофічні зміни при ХП супроводжувалися замісним фіброзом. Рак ПЗ також характеризувався формуванням власної строми. Фібрування при ХП було дуже варіабельним за характером поширеності. Фіброз був мінімальним – близько 2% від загальної площі ПЗ (1-2 бали за системою Ammann) – у 2 випадках, максимальний – 80-90% від загальної площі (10-11 балів за системою Ammann) – у 4 випадках, середній рівень фіброзу за бальною системою Ammann склав $7,05 \pm 0,7$ балів. При ПАПЗ фіброз був менш варіабельним за характером поширеності. Так, мінімальний фіброз – близько 20% від загальної площі пухлини був у 1 випадку, максимальний фіброз 90% – був у 1 випадку. Середній показник співвідношення відсотку паренхіматозного компонента до стромального в ПАПЗ склав $1,32 \pm 0,16$, при ХП – $0,85 \pm 0,1$, різниця не достовірно значуща ($p = 0,07$). При цьому, як видно, наявна сильна тенденція до

більшого фіброзу при ХП ніж при ПАПЗ. Вказана тенденція була обумовлена перш за все тим, що при ПАПЗ спостерігалась проліферація та інвазивний ріст ракових клітин, що є обов'язковим та основним компонентом злоякісної пухлини. Проте, як зазначено вище в 30% (6/20) ПАПЗ строма превалювала над паренхіматозним компонентом пухлини. При цьому серед випадків ХП превалювання строми над паренхімою ПЗ спостерігалось у 70% (14/20). При порівнянні ХП та ПАПЗ за показником превалювання строми над паренхімою доведено, що переважання строми над паренхімою спостерігається частіше при ХП ніж при ПАПЗ ($\chi^2 = 6,411$, $p < 0,05$).

Наступними характеристиками сполучної тканини стали особливості орієнтації та організації колагенових волокон. Як зазначено вище, при хронічному панкреатиті сполучнотканинний компонент здебільшого був із явищами дезорганізації, особливо в зонах запальної інфільтрації та часто був представлений тонкими вигнутими, значно звитими колагеновими волокнами.

На відміну від указаних особливостей оточення протокових структур при ХП вигнутими колагеновими волокнами з проявами їх дезорганізації, при ПАПЗ колагенові волокна, які розташовувались між раковими комплексами та навколо протокових структур, були подовженими та вирівняними, спостерігалось збільшення їх довжини та товщини.

При порівнянні строми ХП та ПАПЗ встановлено, що строма ПАПЗ характеризувалась більшою вирівняністю колагенових волокон ($p < 0.001$) (рис. 4.12). Таким чином, строма раку ПЗ навколо протокових структур мала менш хаотичну орієнтацію фібрил, які частіше розташовувались паралельно одні до одних та частіше формували однакові кути.

У подальшому було проведено порівнянні показника вирівняності строми в ПАПЗ із співставленням раків добре та помірно диференційованих (G1, G2) з низькодиференційованими (G3). Виявлено відсутність статистично значущої різниці при слабкій тенденції до зниження показника вирівняності в раках G3 у

порівнянні з раками G2 ($p=0,3$). Тобто, у низькодиференційованих ПАПЗ орієнтація колагенових волокон була дещо більш випадковою та хаотичною.

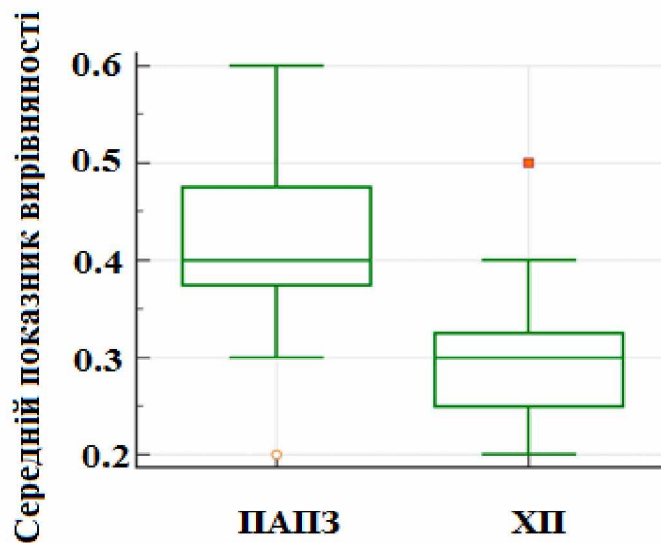


Рис. 4.12 Порівняння показника вирівняності колагенових волокон стромы, що оточує протокові структури, при хронічному панкреатиті та протоковій аденокарциномі підшлункової залози ($p<0,001$)

Збільшення щільності волокон стромы спостерігалась у ПАПЗ будь якого диференціювання, проте, достовірно значуща різниця між щільністю стромы ПАПЗ та ХП не виявлена ($p=0,14$) (рис. 4.13).

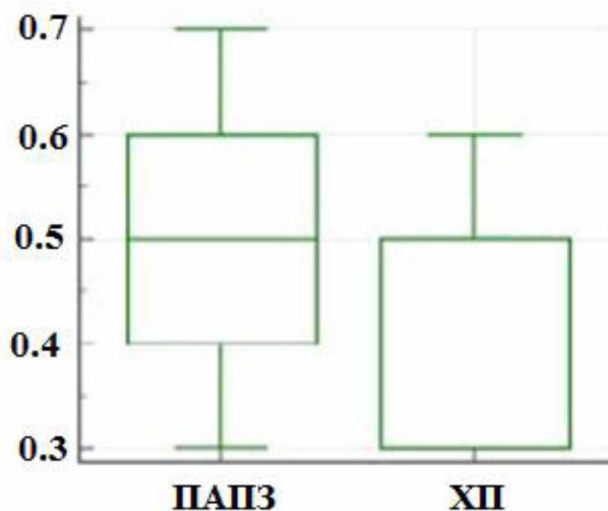


Рис. 4.13 Порівняння показника щільності стромы, що оточує протокові структури, при ХП та протоковій аденокарциномі ПЗ ($p>0,05$)

Отримані результати відсутності закономірності залежали від особливостей ХП, а саме ступеня фіброзу. При ХП були випадки вираженого фіброзу, коли строма була представлена гомогенізованою сполучною тканиною з явищами гіалінозу. Результати обчислення щільності строми підтверджують випадковість цього показника як при ХП, так і раку ПЗ, та свідчать про його обмежене діагностичне значення.

Не виявлена також залежність між диференціюванням ПАПЗ та щільністю строми при слабкій тенденції до наявності більш щільної строми серед раків G1,G2 ніж G3 ($p=0,45$).

При порівнянні показників вирівняності та щільності строми серед усіх випадків ХП та раку ПЗ встановлена пряма кореляційна залежність між вирівняністю та щільністю строми ($p<0,05$). Таким чином, по мірі розвитку фіброзу, колагенові фібрили приймають більш упорядкований характер розташування, тоді як хаотичне розташування фібрил строми було більш притаманним молодій сполучній тканині. У високодиференційованій карциномі протокові структури були дуже схожі на непухлинні протоки ПЗ, проте оточуюча їх строма демонструвала подовження та вирівняння колагенових волокон, збільшення їх щільності. Указані зміни строми спостерігались також у помірnodиференційованій та низкодиференційованій ПАПЗ. Вирівняність та розтягнутість колагенових волокон строми ПАПЗ спостерігалась або розповсюджено між раковими комплексами, або фокально поблизу та навколо ракових комплексів чи клітин.

Указана реорганізація сполучнотканинного компоненту визначалась не лише безпосередньо в раковій пухлині, але і на периферії в зонах інвазивного росту. Найбільш виражені зміни щодо подовження та вирівняності волокон спостерігались навколо ракових протоків всередині пухлини, проте при урахування строми пухлини загалом – у ділянках більш віддалених від ракових комплексів та в зонах інвазії, – реорганізація строми все одно була значущою в порівнянні зі стромою при ХП. За даними таблиці 4.3 доведено, що в ПАПЗ

колагенова строма характеризується більшою вирівняністю та довжиною волокон у порівнянні з ХП ($p < 0,05$).

Таблиця 4.3

Диференціально-діагностичні критерії протокової аденокарциноми підшлункової залози та хронічного панкреатиту

Показники	Хронічний панкреатит	Протокова аденокарцинома підшлункової залози		
		Разом	G1, G2	G3
Паренхіматозно-стромальне співвідношення	0,89±0,3	1,32±0,16	1,1±0,1	1,4±0,3
Щільність строми	0,43±0,02	0,48±0,026	0,50±0,04	0,46±0,03
Вирівняність волокон	0,29±0,02	0,4±0,02*	0,43±0,03	0,39±0,02
Імуноклітинна інфільтрація	245,7±20,7	69,5±14,5*	60,0±12,3*	79,0±26,7*
Експресія Ki-67 епітелієм	0,38±0,05	31,3±4,7*	15,2±2,6*	47,5±5,5*

Примітка: * $p < 0,05$ – статистично значуща різниця в порівнянні з групою хронічного панкреатиту

Довжина колагенових волокон була дещо більшою в ПАПЗ ніж при ХП. При цьому довжина колагенових волокон при ХП була також дещо більшою ніж у стромі нормальної ПЗ. Значно відрізнялась довжина колагенових волокон при порівнянні ПАПЗ та норми.

Товщина колагенових волокон також була варіабельною та була дещо більшою в випадках ХП. У ПАПЗ товщина колагенових волокон була більшою ніж у нормальній стромі, але дещо меншою ніж при ХП.

У низькодиференційованих ПРПЗ колагенові волокна мали більш гетерогенну структуру та вказані вище закономірності часто не спостерігались.

Клітини строми при ХП та ПАПЗ були представлені фібробластами, фіброцитами, меншою мірою ендотеліоцитами, тканинними макрофагами тощо. Експресія віментину спостерігалась в усіх клітинах строми. При ХП клітини з позитивною реакцією на віментин більшою мірою локалізувалися навколо великих протоків та у сполучнотканинних перетинках між часточками або у фіброзних септах. Виражений грубий фіброз із гіалінозом мав меншу кількість клітин та відповідно експресія віментину була меншою. Значно більший рівень реакції маркеру спостерігався у молодій активній стромі. При ПАПЗ експресія віментину була більш хаотичною, не пов'язана з великими протоками, а спостерігалась здебільшого в активованих міофібробластах, фібробластах ділянок строми з десмопластичною реакцією.

У цілому, як при ХП, так при ПАПЗ рівень експресії віментину залежав від рівня фіброзу, зрілості строми та присутності стромальних клітин, рівень яких у свою чергу був варіабельним.

Клітини строми ПАПЗ демонстрували переважно виражену експресію ГМА α , на відміну від тканин ПЗ при ХП. У ПАПЗ встановлений статистично значущо більш високий рівень експресії ГМА α у порівнянні з ХП ($2,5\pm 0,1$ та $1,3\pm 0,2$ відповідно, $p<0,001$).

Таким чином нами було встановлено, що:

1. Рак ПЗ та ХП мають патогістологічні ознаки фіброзування, хронічного запального процесу з імуноклітинною інфільтрацією. Периферичні ділянки раку ПЗ та паренхіма ПЗ ділянок інвазії мають ознаки ХП зі збільшенням рівня імуноклітинної інфільтрації в порівнянні з пухлиною центральних відділів ($p<0,05$), атрофією паренхіми ПЗ та фіброзом різного ступеню вираженості. По мірі збільшення фіброзу в ПАПЗ та при ХП зростає рівень експресії ГМА α ($p<0,005$ та $p<0,05$ відповідно) за рахунок появи в складі строми активованих міофібробластів. Збільшення рівня фіброзу супроводжувалося зростанням

значення показника щільність колагенових волокон, як при ПАПЗ ($p < 0,001$), так і при ХП ($p < 0,001$) та показника вирівняності волокон при ПАПЗ ($p < 0,01$).

2. Серед диференціально-діагностичних морфологічних критеріїв ХП та ПАПЗ слід враховувати: рівень експресії Ki-67 клітинами протокових структур, який вищий ніж при ХП ($p < 0,001$), дилатацію великих протоків ПЗ, що асоціювалася з ПАПЗ ($p < 0,01$), показники строми навколо протокових структур, що при ПАПЗ у порівнянні зі стромою при ХП характеризувались більш вираженою експресією ГМА α ($p < 0,001$) за рахунок активованих міофібробластів, більшою вирівняністю колагенових волокон ($p < 0,001$) та меншим рівнем імуноклітинної інфільтрації ($p < 0,001$).

Резюме. Трансформуючий фактор росту (TGF)- β відіграє важливу роль у низці фізіологічних процесів, включаючи загоєння ран, розвиток і ремоделювання тканин. TGF- β також бере участь у багатьох патологічних станах, включаючи рак, що і було продемонстровано: він регулює низку процесів, включаючи ангіогенез, імуносупресію та клітинну міграцію [274, 275].

У клінічній практиці TGF- β 1 часто підвищений у плазмі крові пацієнтів із раком стравоходу [276], раком шлунку [277] та остеосаркомою [278], а підвищені рівні TGF- β 1 у сироватці крові асоціюються з поганим прогнозом [279, 280].

Серед пов'язаних механізмів шлях TGF- β був визначений, як головний внесок у патогенез раку ПЗ. Сигнальний шлях TGF- β відіграє багатофункціональну роль у раку ПЗ, оскільки він діє, як промотор пухлини, так і як її супресор відповідно до стадії пухлини та навколишнього мікрооточення.

Поточні та нові біомаркери гострих, хронічних запальних захворювань та раку ПЗ з високою специфічністю та чутливістю мають потенціал для врахування індивідуальних варіабельностей пацієнтів, для раннього виявлення захворювання до початку розвитку ускладнень, для покращення результатів

лікування та виживання пацієнтів, допомоги у скринінгу груп високого ризику, прогнозування, надають точну інформацію про реакцію пацієнтів на конкретне лікування та покращують моніторинг пацієнтів під час лікування. TGF- β 1 може слугувати зручним індикатором ступеня імунної супресії у хворих на доброякісні та злоякісні новоутворення підшлункової залози. Можна припустити, що TGF- β 1 має глибокий вплив на структурні зміни та ремоделювання цього органу, тим самим відіграючи ключову роль у патогенезі фіброзу та потенціюванні апоптозу в епітеліальних клітинах. Можливо, високий рівень продукції TGF- β 1 у сироватці крові асоціюється з несприятливим прогнозом у пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями ПЗ. Отримані дані дозволяють припустити, що сироватковий TGF- β 1 є цінним діагностичним показником, що дозволяє використовувати показники сироваткового TGF- β 1, як об'єктивний діагностичний критерій солідних злоякісних та запальних доброякісних утворень підшлункової залози, зі значенням відсікання не менше 109.8 нг/мл, використовуючи цей показник разом із визначенням СА 19-9 у сироватці крові, зі значенням відсікання на рівні 36.0 Од/мл та більше.

NLR спочатку був встановлений як параметр стресу та системного запалення в клінічній практиці [217]. Як відомо, нейтрофіли відіграють важливу роль у системній запальній відповіді, яка впливає, як на розвиток пухлини, так і на метастазування. У відповідь на стимуляцію цитокінами нейтрофіли можуть дивергенувати до протипухлинного (N1) або протуморного (N2) фенотипу [282]. У стані гострого запалення нейтрофіли активуються, щоб надати протипухлинну дію, тоді як при хронічному запаленні нейтрофіли можуть сприяти росту пухлини та метастазуванню. Запальні цитокіни, такі як G-CSF, IL-6 і TGF- β 1, можуть індукувати фенотип N2 у мікрооточенні кісткового мозку та пухлини [283]. Крім того, праймування IFN- γ і TNF- α може перетворити фенотип із N2 на N1 [282]. Таким чином, нейтрофіли можуть проявляти протипухлинну або протуморну функцію, залежно від профілю

запальних цитокінів. Повідомлялося про підвищення концентрації ІЛ-6 у сироватці крові у пацієнтів із раком ПЗ [283, 284], що свідчить про те, що більшість нейтрофілів, які спостерігаються у пацієнтів із рецидивом раку ПЗ, мають фенотип N2 і можуть спричиняти туморний ефект. Крім того, за повідомленнями, нейтрофіли можуть індукувати прогресування пухлини через вивільнення ММП-9, яка активує ангіогенні фактори [285, 286].

ХП і рак ПЗ є захворюваннями з однаковими окремими морфологічними характеристиками, що обумовлює труднощі у диференціальній діагностиці цих станів. Серед пацієнтів, яким проводились операції з приводу підозри на рак периапулярної локалізації, у 23% виявлявся хронічний запальний процес [287]. З іншого боку, за окремими даними, ретроспективний аналіз показав, що близько 5% пацієнтів із ПА ПЗ мали неправильний діагноз хронічного панкреатиту, тоді як хворіли на рак ПЗ [288]. З іншого боку, пік діагностики раку ПЗ у перші роки після встановлення діагнозу ХП може свідчити про те, що пацієнти з раком ПЗ, яким спочатку був встановлений діагноз ХП, мали рак раніше, що маскувався хронічним панкреатитом [271, 273].

Ураховуючи високий ризик раку ПЗ у перші роки після діагностики ХП, слід звертати особливу увагу на можливу наявність раку ПЗ у таких пацієнтів. Згідно міжнародних рекомендацій слід проводити спостереження за перебігом ХП з PRSS1 мутаціями та у випадках із аутосомно-домінантними спадковими ХП без відомих генетичних мутацій починаючи з віку 40 років. У разі наявності за даними УЗД пухлиноподібних змін у ПЗ з ознаками запалення, фіброзу та петрифікації, рекомендовано проводити МСКТ або МРТ, хоча точність діагностики методами неінвазивної візуалізації раку ПЗ у пацієнтів із ХП є низькою [289].

Прогресія ХП та ПА ПЗ супроводжується атрофією паренхіми ПЗ, появою тканин із вираженою добре васкуляризацією, дилатацією протоків, що робить диференціальну діагностику цих патологій за даними методів неінвазивної візуалізації дуже складним завданням [290]. До критеріїв ХП

відносять ознаку пенетруючого протоку, на відміну від раку ПЗ, коли настає облітерація великих протоків ПЗ. Також при ХП колатеральні та бокові протоки часто дилатовані, тоді як при раку ПЗ – облітеровані. Наявність псевдокіст, паренхіматозної чи протокової петрифікації – ознаки більш притаманні ХП. За даними УЗД вимірюють протоково-паренхіматозне співвідношення. При раку ПЗ спостерігається розширення протоків та атрофія паренхіми ПЗ. Якщо показник протоково-паренхіматозного співвідношення сягає більше ніж 0,34 – це свідчить про розвиток раку ПЗ.

Нещодавно вважається, що запалення відіграє важливу роль у прогресуванні раку. ХП характеризується запальною, переважно лімфоцитарною інфільтрацією, фіброзом та атрофічно-гіперпластичними процесами протоків та ендокринного апарату різного ступеня вираженості. Показником фіброзу є щільність колагенових волокон, яка збільшується при зростанні ступеня фіброзу ($p < 0,001$). При вираженому фіброзі спостерігалась поява серед стромальних клітин міофібробластів з помірної та вираженої експресією ГМА α ($\chi^2 = 4,823$, $p < 0,05$). Ступінь фіброзу не залежала від рівня імуноклітинної інфільтрації та показника вирівняності колагенових волокон. Спостерігалась тенденція більшого рівня запальної інфільтрації при помірному фіброзі в порівнянні зі слабким та вираженим ($p > 0,05$). ПА ПЗ характеризувалась значною десмопластичною реакцією строми як власно пухлини, так і фіброзом периферичних ділянок ПЗ. Спостерігалась слабка тенденція до зменшення відносної площі стромального компоненту до паренхіматозного в низькодиференційованих раках в порівнянні з помірно- та високодиференційованими. По мірі збільшення стромального компоненту пухлини, зростав рівень експресії ГМА α ($r = -0,6$, $p < 0,005$) за рахунок активованих міофібробластів, збільшувалися показники вирівняності волокон ($r = 0,56$, $p < 0,01$) та щільності строми ($r = 0,7$, $p < 0,001$). Периферичні ділянки раку ПЗ та паренхіма ПЗ зон інвазії мали ознаки ХП зі збільшенням рівня імуноклітинної інфільтрації в порівнянні з пухлиною центральних відділів

($p < 0,05$), атрофією паренхіми ПЗ та фіброзом різного ступеню вираженості. ПА ПЗ та ХП мали схожі патогістологічні ознаки, серед яких: проліферація протокових структур, фіброзування з формуванням щільної десмопластичної строми, імуноклітинна інфільтрація тканин, що робить їх схожими морфологічно. Серед диференціально-діагностичних морфологічних критеріїв ХП та ПА ПЗ слід враховувати: 1) проліферативну активність епітелію. Рівень експресії Ki-67 клітинами протокових структур ПА ПЗ більший ніж при ХП ($p < 0,001$); 2) дилатацію великих протоків ПЗ, що асоціювалася з ПА ПЗ ($\chi^2 = 10$, $p < 0,01$), спостерігалась в усіх випадках ПА ПЗ та супроводжувалася повним заміщенням пухлиною паренхіми ПЗ у ділянках суміжних із дилатованими протоками; 3) строма пухлини навколо протокових структур при ПА ПЗ у порівнянні зі стромою при ХП характеризувалась більш вираженою експресією ГМА α ($p < 0,001$) за рахунок активованих міофібробластів, більшою вирівняністю колагенових волокон ($p < 0,001$) та меншим рівнем імуноклітинної інфільтрації ($p < 0,001$). Відносна площа строми та щільність строми мали обмежене діагностичне значення. Для ПА ПЗ у порівнянні з ХП встановлена слабка тенденція ($p > 0,05$) збільшення щільності строми та дещо меншої відносної площі строми ($p > 0,05$).

За даними окремих авторів на прогноз ПА ПЗ впливає щільність та орієнтація колагенових волокон [291-294]. ПЗК відіграють ключову роль у розвитку десмоплазії. Активація та проліферація ПЗК при запальному процесі супроводжується синтезом білків позаклітинного матриксу, експресією гладком'язового актину-альфа та секрецією запальних цитокінів. Підвищена експресія глікопротеїну SPARC (остеонектин), ключового регулятора клітинних функцій, у стромі пухлини корелює з поганим прогнозом, що дозволяє припустити, що білки екстрацелюлярного матриксу відіграють роль у прогресії пухлин [295].

Матеріали розділу викладено в наступних наукових працях:

1. Kryvoruchko IA, Staikov P, Boyko VV, Sartelli M, Ivanova YV, Honcharov A, Gramatiuk S, Sargsyan K. Physiological stress level and screening for malnutrition as preoperative predictors of postoperative complications in pancreatic surgery: a retrospective study. *BMC Surg.* 2023 Jun 10; 23(1):156. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12893-023-02062-y>.
2. Криворучко ІА, Лурін ІА, Красносельський МВ, Гончарова НМ, Тамер АХ, Нессонова ММ, Гончаров АС, Кузьменко ОВ, Колесник ВП. Значення передопераційних рівнів біомаркерів TGF- β 1 і СА 19-9 у диференціації доброякісних і злоякісних новоутворень підшлункової залози. *Український радіологічний та онкологічний журнал.* 2024; 32(4):428-47. DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.4.2024.428-447>.

РОЗДІЛ 5

АЛГОРИТМ ЛІКУВАЛЬНОЇ ТАКТИКИ ТА ХІРУРГІЧНЕ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА СОЛІДНІ ТА КІСТОЗНІ НОВОУТВОРЕННЯ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ

5.1 Алгоритм лікувальної тактики хворих при солідних новоутвореннях підшлункової залози

Солідні ураження ПЗ на тлі ХП та раку ПЗ зазвичай привертають увагу спеціалістів після проведення трансабдомінального УЗД, МСКТ або МРТ для оцінки абдомінальних симптомів або жовтяниці. Залежно від якості виконаної візуалізації та використання контрастного підсилення зовнішній вигляд ураження ПЗ може бути досить розпливчастим, у тому числі, коли є ускладнення у вигляді механічної жовтяниці, здавлення органів, що знаходяться поруч з залозою, тощо. Насамперед, початкова оцінка повинна визначити, чи є ураження панкреатичним чи навколопанкреатичним. Наприклад, перипанкреатичні лімфатичні вузли та навіть судинний тромбоз або гематома іноді можуть здаватися властивими ПЗ на зображенні поперекового перерізу. Після того, як підтверджується, що ураження походить з ПЗ, першою точкою розгалуження в діагностичному алгоритмі є визначення ураження як солідного чи кістозного.

Більшість випадків раку ПЗ виникає в її головці. Як відомо, найпоширенішою солідною пухлиною ПЗ є аденокарцинома і тому, для оцінки та визначення стадії карциноми є використання ендоскопічного УЗД, однією з головних переваг якого є можливість візуалізувати такі ознаки, як метастази в печінці та лімфатичних вузлах, судинну інвазію або ознаки місцево поширеного захворювання, які не завжди можуть бути оцінені на звичайних) поперекових зображеннях при МСКТ, МРТ та трасабдомінальному УЗД. Таких пацієнтів, у яких під час ЕУД виявляються пізні стадії або метастази, можна

позбавити від додаткових етапів дослідження, пов'язаних із виконанням дослідницької лапаротомії або паліативної процедури Уіппла [296]. Пухлини в тілі та хвості ПЗ візуалізуються через трансгастральне вікно при ЕУД, тоді як новоутворення, розташовані в голівці та гачкоподібному відростку ПЗ, найкраще видно за допомогою ехоендоскопа в ДПК. Ця різниця важлива, оскільки вона стосується шляху, через який проходить голка при тонкоголковій аспірації (ТГА) під час виконання діагностичного забору матеріалу. Проблемою, пов'язаною з ТГА ПЗ під рентгенографічним контролем, є ризик карциноматозу очеревини або вторинного посіву через шлях голки під час процедури [297]. Коли ЕУД доступне, його використання або невикористання залежить від місцевих алгоритмів лікування, зокрема, від того, чи пропонується неоад'ювантна хіміотерапія та променева терапія, щоб спробувати знизити стадію пухлини у пацієнтів перед хірургічною резекцією. У центрах, де неоад'ювантна терапія не є частиною алгоритмів лікування, прийняття рішення про використання ЕУД та ТГА під контролем ЕУД залишається за лікуючим лікарем. У центрах, де хірурги приймають рішення про операцію на підставі клінічної картини (з або без підвищених онкомаркерів) і результатів МСКТ/МРТ/МРХПГ або ЕРХПГ, передопераційний біопсійний матеріал зазвичай не отримується, а УЗД існує як додатковий інструмент визначення стадії пухлини. Якщо вже було прийнято рішення про необхідність оперативного втручання, то направлення на ЕУД у межах клініки або на регіональному рівні, може розглядатися як непотрібна затримка в оперативному лікуванні, а не інструмент, який сприяє якісній оцінці стану ПЗ. Деякі хірурги все ще вважають, що будь-яка передопераційна пункційна біопсія (під контролем МСКТ/УЗД або ЕУД) може спричинити розповсюдження пухлини вздовж голкового тракту або всередині очеревини, і свідомо вирішують не проводити ці тести, якщо у пацієнта немає очевидних рентгенологічних свідчень прогресуючої хвороби і, отже, є хороші шанси на хірургічне лікування. Це викликає серйозне занепокоєння в центрах, де

неoad'ювантна терапія раку ПЗ не є рутинною, оскільки навіть найменша ймовірність посіву клітин пухлини по голчастому тракту та перитонеального карциноматозу може кардинально змінити прогноз лікування хворого.

У центрах, де алгоритми лікування включають стандартну комбіновану неoad'ювантну хіміотерапію та променеву терапію, передопераційна пункційна біопсія є обов'язковою, оскільки необхідно отримати остаточне гістологічне визначення типу новоутворення, щоб виправдати застосування цих (потенційно) токсичних методів лікування. Звичайно, жоден медичний або радіаційний онколог не може призначити терапію пацієнту з «підозрою» на рак ПЗ. Спершу має існувати діагностичне підтвердження стадіюючою лапаротомією, УЗД/МСКТ чи ТГА під контролем УЗД. У центрах, де неoad'ювантна терапія не практикується, хворим безпосередньо застосовують хірургічне втручання, що згодом стає або дослідженням, або спробою лікування, залежно від того, наскільки точним було визначено передопераційне визначення стадії. Вогнищевий ХП може мати зовнішній вигляд, схожий на утворення ПЗ та злоякісне новоутворення; однак клінічний анамнез і наявність симптомів при ЕУД, характерних для ХП в інших частинах залози, є допоміжними у їх диференціації. У випадках, коли ознаки ХП відсутні в будь-якій іншій частині залози, використання контрастного підсиленого кольорового та енергетичного доплера при ЕУД, що демонструє помітно посилений кровотік усередині ураження, може допомогти відрізнити «гіперперфузійну» запальну псевдопухлину, пов'язану з ХП, від «гіпоперфузійної» паренхіми, що вказує на карциному ПЗ [298]. Автори цього дослідження встановили, для контрастного підсиленого кольорового та енергетичного доплера при ЕУД чутливість складає 94% та специфічність – 100% для диференціації між карциномою ПЗ та фокальною запальною псевдопухлиною. ТГА можна уникнути у випадках, коли анамнез та/або додаткові ознаки ЕУД, що вказують на ХП, знижують клінічну підозру злоякісності. Проте, Bhutani M.S. та співавт. (2004) у дослідженні NEST (No Endosonographic Detection of Tumor було

висловлено занепокоєння, щодо наявності 12 із 20 випадків карциноми ПЗ, що мали ознаки ХП, та були пропущеними досвідченими ендосонографами при проведенні ЕУД [299]. Ці автори пропонують повторну візуалізацію за допомогою ЕУД через 2-3 місяці, якщо залишається висока клінічна підозра на злоякісність, але було негативне початкове дослідження ЕУД. Крім того, у пацієнтів із ожирінням та значним вмістом інтраабдомінального жиру зображення ПЗ за допомогою ЕУД може бути обмеженим, оскільки вона може бути дифузно гіперехогенною через жирову інфільтрацію. Деякі пацієнти мають атрофію ПЗ, яка може бути пов'язана з літнім віком, діабетом та/або метаболічним синдромом. Наявність поширеного ХП є однією з причин виникнення труднощів при діагностиці із використанням УЗД. Ми вважаємо, що «нормальний» стан паренхіми ПЗ при ЕУД, може слугувати точкою відмінності від патологічних уражень, які зазвичай є гіпоехогенними та виділяються на тлі навколишньої нормальної ПЗ. ХП, особливо його занедбана форма, може призвести до появи екстремальної гетерогенності паренхіми, втрати великого об'єму або повної відсутності нормальної паренхіми ПЗ, появи ділянок затемнень у разі запалення, рубців, гіперехогенних вогнищ або накопичення запальної рідини. Усі ці результати можуть спотворити ПЗ та обмежити здатність ЕУД виявляти масові ураження у цих пацієнтів (у яких ХП підвищує ризик розвитку раку ПЗ). Повертаючись до дослідження NEST [299], про яке вказано вище, ми вважаємо, що при наявності відповідних ресурсів потрібно виконувати ТГА під контролем ЕУД усім подібним пацієнтам із вогнищевою пухлиною, виявленою при ЕУД, незалежно від наявності ХП в анамнезі чи наявності характеристик ЕУД, що відповідають цьому захворюванню. Усвідомлюючи, що ХП є фактором ризику карциноми ПЗ, ми вважаємо, що не помічати вогнищеву масу, як псевдопухлину у пацієнта на ХП в анамнезі, є гарантованим способом пропустити діагноз злоякісності у кількох пацієнтів, у яких розвинулась пухлина. Якщо клінічна підозра залишається високою, ми погоджуємося з пропозицією дослідження NEST [299] повторити з

ЕУД з ТГА через 3-6 місяців, щоб підтвердити чи спростувати злоякісне ураження ПЗ. При цьому, основною парадигмою в лікуванні хворих на ХП та рак ПЗ є використання таких основних напрямків, як: 1) контроль абдомінального болю; 2) лікування синдрому мальдигестії; 3) управління ускладненнями; 4) максимізація шансів на резекцію з негативним краєм у хворих на рак; 5) прогнозування результату лікування; 6) підтримуюча терапія. Нами розроблено покроковий алгоритм діагностики та лікувальної тактики у хворих на солідні новоутворення ПЗ (*Літературний письмовий твір наукового характеру «Алгоритм діагностики при солідних ураженнях підшлункової залози (доброякісні та злоякісні ураження)»*, авторське свідоцтво № 130630 від 14.10.2024, бюл. № 84 від 29 лист. 2024.) [300]; наведено у додатку Ж, рисунок Ж. 1.

5.2 Алгоритм лікувальної тактики хворих при кістозних новоутвореннях підшлункової залози

Кістозні ураження ПЗ можуть бути доброякісними, передзлоякісними або злоякісними. Переважна більшість кістозних трансформацій (80–90%) представлена доброякісними ПК, які виникли в результаті попереднього запального захворювання ПЗ, однак 10–15% кістозних утворень приходить на кістозні пухлини ПЗ [301]. Доброякісні кістозні ураження включають у себе ПК, псевдопухлини, серозні цистаденоми, кістозні лімфангіоми, гемангіоми та кістозні тератомі. Злоякісні та передзлоякісні кістозні ураження складаються з муцинозних цистаденом та цистаденокарцином, хоча панкреатичні нейроендокринні пухлини та аденокарциноми також можуть проявлятися як кістозні ураження. Завдяки високій чутливості для виявлення та визначення внутрішніх ехосигналів, таких як рідина, уламки, перетинки та пристінкові вузлики, ЕУД та ТАГ під контролем ЕУД стали головним інструментом для диференціації та діагностики кістозних уражень ПЗ. Застосування ТГА вмісту кісти за допомогою ЕУД для визначення в'язкості рідини, онкомаркерів,

цитології та рівня амілази сироватки крові, також сприяло підвищенню діагностичного потенціалу цього методу. Не зважаючи на те, що візуалізація за допомогою ЕУД є корисною для диференціації неопластичних кіст від запальних, безсумнівно, діагностика тканин є необхідною уточнення наявності злоякісної трансформації неопластичних або сумнівних кіст. На відміну від солідних уражень, де чутливість і специфічність ТАГ під контролем ЕУД коливається від 86-92% до 94-100% [302, 303], чутливість і специфічність при цитологічному дослідженні та фарбуванні муцину з муцинозних пухлин, як повідомляється Mallery S. та співавт. (1998) [304], становить 75% і 80% відповідно. Пояснення зниження специфічності та чутливості методу може полягати в тому факті, що до 40% стінки кісти може бути оголеною від епітелію [304, 305]. Діагностичну ефективність ТГА кістозних уражень можна покращити, виконавши як аспірацію кісти для аналізу рідини, так і ТГА стінки кісти з інтерпретацією цитопатології на місці, щоб переконатися, що було отримано адекватний зразок. Крім того, якщо результати ТГА не змінюють лікування, ТГА та аспірації вмісту кісти слід уникати, щоб мінімізувати ризик як витоку, так і інфекційних ускладнень [306]. Незважаючи на можливі ризики, пов'язані з ТГА кістозних уражень під контролем ЕУД, застосування ТГА залишається необхідною процедурою для остаточної верифікації діагнозу. Однак слід зазначити, що звичайна візуалізація за допомогою МСКТ та УЗД, як повідомлялося, помилково діагностує до 40% муцинозних і 33% серозних цистаденом, як псевдокісти, з подальшим призначенням хворим помилкової тактики лікування [307–309].

Як відомо, найпоширенішим доброякісним кістозним ураженням ПЗ є ПК. Оскільки ПК виникають внаслідок запального ураження ПЗ, результати УЗД, пов'язані з ПК, можуть відрізнитися залежно від часу, коли ПЗ візуалізується під час перебігу панкреатиту. ПК можуть проявлятися як прості кісти або можуть мати внутрішні перетинки, ехогенні уламки та навіть пристінкові вузлики. Хоча іноді буває важко відрізнити ПК від кістозного

новоутворення, наявність паренхіматозних змін (кальцифікація, атрофія або зміна ехотекстури) є переважною ознакою ПК [310]. Поєднання паренхіматозних змін ПЗ при відсутності перетинок та/або з відсутністю пристінкових вузликів, за даними авторів, мало точність – 88%, чутливість – 94% та специфічність 85% [310]. Крім того, аналіз рідини ПК також дозволяє диференціювати її від неопластичних кіст. Так, деякі дослідники повідомляють, що при аналізі рідині ПК в ній переважали запальні клітини і гістіоцити, та вона мала низьку в'язкість та високий вміст амілази (більше 5000 Од/мл) [311, 312]. На сьогоднішній день використовується кілька тестів з використанням рідини кісти для діагностики передракової кісти. До них відносяться цитологія, онкомаркери (СЕА, СА 19-9), біохімічні маркери (амілаза) і в'язкість рідини кісти. Серед цих тестів СЕА має найвищу діагностичну точність для розрізнення передракових муцинозних кіст від немучинозних [313, 314]. Однак СЕА не може відрізнити передракові кісти від злоякісного ураження [315, 316]. У порівнянні з ПК, неопластичні ураження, як правило, мають підвищену в'язкість і підвищений рівень СЕА [317]. Прості кісти можуть бути унілокулярними або мультилокулярними і виглядати як добре відмежовані, анехогенні або гіпоехогенні ураження без ознак захворювання ПЗ в інших відділах цього органу. У випадку мультилокулярних кіст перетинки мають бути тонкими (менше 3 мм), а стінка має бути гладкою та правильною без ознак вогнищового потовщення або пристінкових вузликів [317].

Серозна цистаденома, яку раніше називали мікрокістозною аденомою, є кістозним ураженням, діагноз якого можна запідозрити, якщо під час ЕУД є наявний малюнок у вигляді стільників – багаточисельних дрібних кіст. Нажаль, ця картина не завжди присутня. Більшість кістозних уражень ПЗ виявляють випадково або візуалізують за допомогою МСКТ чи УЗД як першого діагностичного методу візуалізації. Повідомлялося, що кальцифікація частіше присутня при серозній, ніж при муцинозній цистаденомі, хоча в жодній із них вона не вважається діагностичною. Аспірація рідини, яка демонструє глікоген

або клітини, що містять глікоген, є діагностикою серозної цистаденоми, хоча через невелику кількість рідини в кожному кістозному відділі цитологічне дослідження ТГА є діагностичним лише в 50% випадків [318, 319]. Аналіз кістозної рідини показує вміст амілази та низький рівень СЕА (менше 5 нг/мл) [320]. На додаток, для виключення аденокарцином ПЗ, які також у менш ніж 1% можуть мати кістозний компонент, головна роль ЕУД в оцінці кістозних уражень полягає в розрізненні муцинозних уражень від серозних. На відміну від серозних уражень, муцинозні ураження є передзлоякісними – у випадку цистаденоми, або злоякісними, коли виявлено цистаденокарциному. Аналіз рідини кісти з муцинозних уражень вказує на її високу в'язкість. Дослідження продемонстрували більш високі рівні СЕА та СА 72-4 у муцинозних кістах порівняно з немучинозними кістами, однак пограничні рівні різняться в різних дослідженнях, що ускладнює досягнення консенсусного значення. Найбільше дослідження на сьогоднішній день показало, що оптимальне пограничне значення для розрізнення муцинозних від немучинозних уражень становило 192 нг/мл [321]. Чутливість, специфічність і точність СЕА у цьому дослідженні становили 75%, 83,6% і 79,2% відповідно, причому СЕА продемонструвала значно вищу точність, ніж цитологічне (59%) або морфологічне дослідження (51%; $P < 0,05$). У категорії муцинозних кіст існують доброякісні цистаденоми та злоякісні цистаденокарциноми. Раніше дослідження Rubin D. та співавт. (1994) продемонстрували корисність СА 15-3 для розрізнення муцинозної цистаденоми від муцинозної цистаденокарциноми [322]. Використовуючи верхнє порогове значення 30 Од/мл, вони змогли відрізнити муцинозну цистаденому від муцинозної цистаденокарциноми зі 100% чутливістю та 100% специфічністю ($P = 0,01$) [322]. ВПМН вважається передзлоякісним ураженням і тому має кращий прогноз, ніж аденокарцинома. Слід розглянути підозру на ВПМН у пацієнтів із помітно дифузним розширенням ГПП ПЗ, що спостерігається на поперековому зрізі ПЗ, та при наявності в анамнезі рецидивуючого панкреатиту або незрозумілого болю в животі. Окрім

розширення ГПП ПЗ, УЗД також може продемонструвати комплексне кістозне ураження або внутрішньопротокове ураження. ВПМН можна запідозрити під час ендоскопії у випадках, коли можна побачити муцин, що виділяється із зіяючого отвору протоки ПЗ за типом «риб'ячого ока». Позитивне фарбування муцином рідини, аспірованої із протоки ПЗ, може бути діагностично корисним, якщо ТГА під контролем ЕУД є негативним або сумнівним. На відміну від муцинозних і серозних уражень, обговорених вище, ВПМН частіше проявляється такими симптомами, як біль у животі (75%), втрата ваги (42%), діабет (37,5%), стеаторея (37,5%), біль у спині (25%) та жовтяниця (25%) [323].

Можливість наявності ВПМН слід завжди враховувати при диференціальній діагностиці панкреатиту у людей похилого віку, оскільки ВПМН може спостерігатися у 29% хворих з ГП (діапазон 22-45%) [324]. Хоча деякі дослідники характеризують ВПМН як солідну пухлину, супутнє розширення ГПП може бути досить вираженим і частіше призводить до плутанини з ХП і кістозним ураженням ПЗ. Показано, що ЕУД є більш точним, ніж ЕРХПГ або УЗД черевної порожнини в диференціації ВПМН від кістозних уражень ПЗ. Очевидно, що результати ЕУД, які демонструють асоційовану масу або цитологію при ТГА під контролем ЕУД, що відповідає карциномі, матимуть зовсім інший прогноз, ніж прогноз для передракового варіанту ВПМН.

Ретроспективне дослідження 51 пацієнта з хірургічно підтвердженим ВПМН, яким перед операцією проводили ЕУД, показало точність 86% для розрізнення доброякісних і злоякісних пухлин [325]. Характеристики, які в цьому дослідженні виявилися найбільш вказівними на злоякісність, були діаметр ГПП ПЗ понад 10 мм, бічні гілки більше 4 мм з неправильними перетинками та наявність пристінкових вузликів більше 10 мм. Використання ТГА під контролем ЕУД для цитології та аналізу рідини кісти, як зазначено вище, доповнює та допомагає в диференціації кістозних уражень, коли морфологія кісти або ехо-характеристики є недіагностичними. Було вивчено численні маркери, щоб спробувати відрізнити муцинозну (високий рівень СА 19-9,

високий рівень СЕА, високий рівень СА 72-4, високий рівень тканинного поліпептидного антигену (ТРА)) від серозної (низький рівень СЕА) і запальної (високий рівень людського оваріального пухлинного антигену NB/70К, високий рівень лейкоцитарної естерази та амілази) кісти з різним ступенем успішності [326, 327]. У різних дослідженнях використовувалися різні пограничні значення, щоб спробувати максимізувати чутливість і специфічність, але все ще немає єдиного консенсусу або переліку маркерів, які можна вважати діагностичними. Ми розглядаємо використання рідинних маркерів кісти як корисні орієнтири, які слід використовувати в контексті клінічної історії, результатів морфології та цитології ЕУД для допомоги в діагностиці кістозних уражень ПЗ.

Враховуючи вище наведені дані, нами запропоновано лікувально-діагностичний алгоритм для хворих на кістозну патологію ПЗ (*Літературний письмовий твір наукового характеру «Алгоритм діагностики при кістозних ураженнях підшлункової залози»*, авторське свідоцтво № 130629 від 14.10.2024, бюл. № 84 від 29 лист. 2024.) (Додаток Ж, рисунок Ж. 2) [328]. Незважаючи на те, що алгоритм, який ми пропонуємо в цьому розділі, відповідає поточному консенсусу в літературі, ми сподіваємося, що майбутні дослідження вдосконалять цю схему клінічного ведення позитивним чином, щоб покращити результати пацієнтів.

5.3 Результати хірургічного лікування хворих на солідні новоутворення підшлункової залози

У групі хворих на солідні новоутворення ПЗ основним морфологічним типом був об'ємно утворюючий (n=159, 59,1%). Характеристику особливостей проведених операцій у хворих, що досліджуються, наведено в додатку Ж, таблиці Ж.1.

Одноетапний хірургічний підхід було застосовано у 59 (72%) хворих групи порівняння та у 60 (77,9%) хворих основної групи, у інших пацієнтів

попередньо виконувались декомпресії жовчовивідних шляхів у зв'язку з гіпербілірубінемією 200 та більше мкмоль/л ($\chi^2=11,677$, $p=0,011$).

Дуоденозберігаючі резекції голівки ПЗ у різних модифікаціях виконано у 70 (44%) хворих обох груп; ПДР – у 26 (16,4%), у тому числі з резекцією ворітної вени у 8 (5%) з 159 пацієнтів; дистальну резекцію ПЗ – у 24 (15,1%); різні симптоматичні втручання – у 39 (24,5%) хворих ($\chi^2=149,711$, $p=0,000$).

Післяопераційні ускладнення III a-IV b за Clavien-Dindo виникли у 46 з 159 пацієнтів (28,9%); померло протягом 90 днів після операції 4 хворих групи порівняння та 1 пацієнт основної групи ($\chi^2=11,378/p=0,023$). Середня тривалість перебування в лікарні становила 12, 28, 11 і 17 днів відповідно ($\chi^2=9,155/p=0.035$).

Вірогідним серед специфічних ускладнень була тільки наявність у післяопераційному періоді панкреатичної фістули різного класу за класифікацією ISGPF (Міжнародної дослідницької групи панкреатичної фістули), при порівнянні обох груп хворих ($\chi^2=10,496/p=0,033$).

5.4 Результати хірургічного лікування хворих на кістозну патологію підшлункової залози

Характеристику особливостей проведених операцій у досліджуваних хворих наведено в додатку Ж, таблиці Ж.2. Одноетапний хірургічний підхід було застосовано у 49 (89,1%) хворих групи порівняння та у 42 (89,4%) пацієнта основної групи, у інших хворих попередньо виконувались різні мінімально інвазивні декомпресивні втручання порожнин та жовчовивідних шляхів ($\chi^2=11,677$, $p=0,011$). У 22 хворих діагностовано гостру псевдокісту ПЗ (12 (54,5%) – в основній групі, 10 (45,5%) – у групі порівняння). У 18,2% (4 (по 2) пацієнта в обох групах) спостерігали стерильну ПК, цим хворим проводилась комплексна консервативна терапія та спостереження за перебігом хвороби на етапах лікування.

Наступний клінічний приклад ілюструє це питання.

Пацієнт, чоловік 56 років, поступив у клініку 3 квітня 2023 року зі скаргами на біль у правому підребер'ї та епігастрії, що іррадіює в спину, який посилювався при прийомі їжі та супроводжувався диспепсичними явищами, що проявлялися після вживання алкоголю. При обстеженні було виявлено наступне: на МСКТ органів черевної порожнини з контрастуванням виявлено кістозне утворення ПЗ максимальним діаметром 64 мм, яке не сполучалось із ГПП (рис. 5.3 (1)).

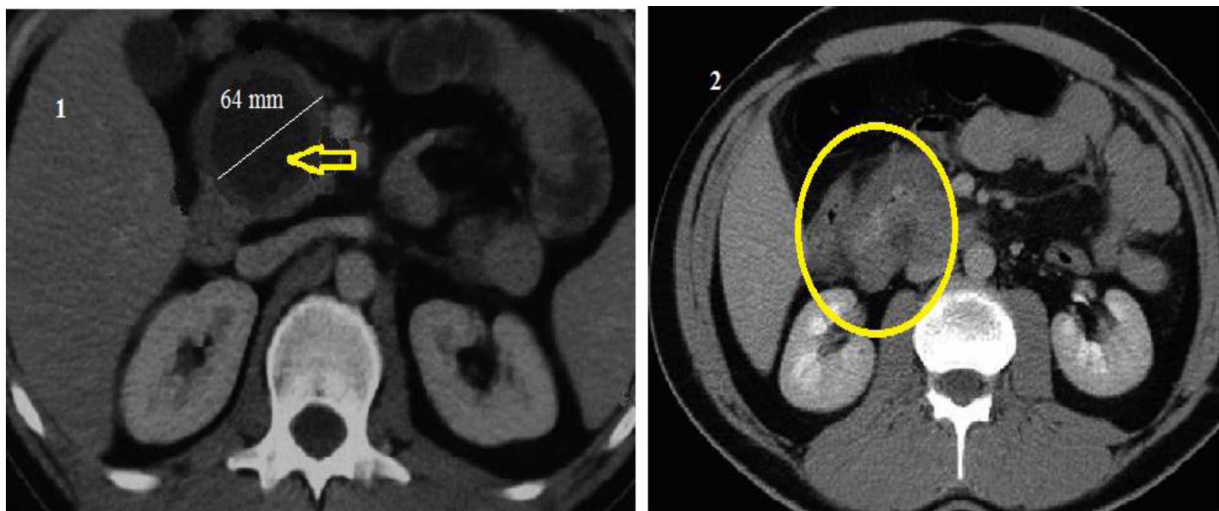


Рис. 5.3 МСКТ хворого М. з внутрішньовенним контрастуванням: до (1, стрілка) та після лікування (2)

Рівень TGF- β 1 та СА 19-9 у сироватці крові становив 64,8 нг/мл та 2,23 Од/мл відповідно. Було розпочато комплексну консервативну терапію, що включала інфузійну терапію, антисекреторні препарати та спазмолітики, що призвело до покращення стану пацієнта та зменшення больового синдрому. Був виписаний під нагляд гастроентеролога. Контрольна МСКТ черевної порожнини, виконана 15.10.2023 р., не виявила ознак кістозного утворення в проекції підшлункової залози (рис. 5.3 (2)). Таким чином, на тлі консервативного лікування та динамічного спостереження було визначено, що утворення розсмокталось, а пухлинний генез є малоімовірною причиною захворювання.

У 81,8% хворих в обох групах (18 пацієнтів: 8 – у групі спостереження, 10 – в основній групі) мали гостру псевдокісту із стійкою інфекцією, інфікованим некрозом (4 хворих) та клінічним погіршенням на тлі проведення консервативного лікування: розвиток поліорганної дисфункції, лихоманка, лейкоцитоз або клінічні ефекти локального тиску. Ці хворі розглядалися для проведення черезшкірного катетерного дронування під контролем УЗД та/або лапароскопічно некроектомія/дренаж (рис. 5.4).

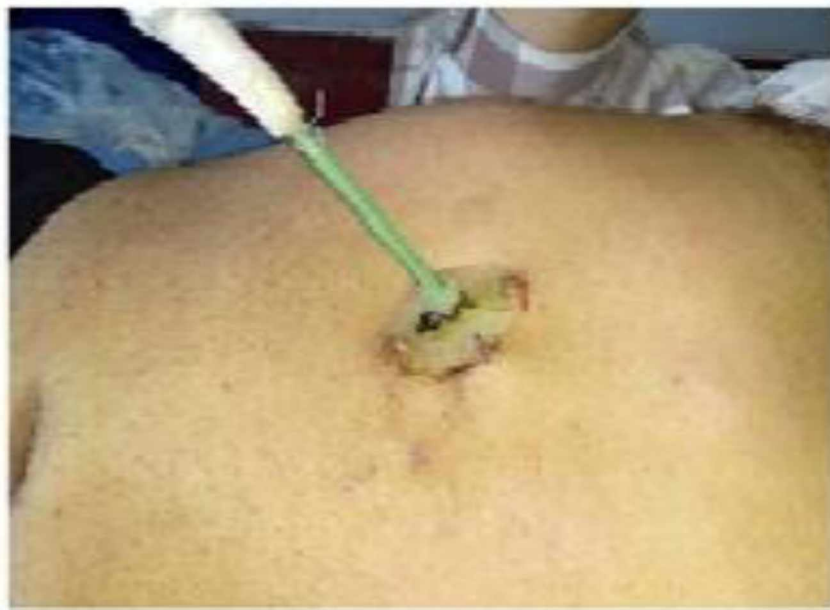


Рис. 5.4 Черезшкірне катетерне дронування при інфікованій псевдокісті підшлункової залози

Введення черезшкірного дренажу вважалося першим кроком у терапії для зменшення токсичного навантаження від захворювання, якщо кіста була більше 6 см [176]: 14 хворим (63,6%) це виконано під контролем УЗД та 4 (18,2%) – під контролем відеолапароскопії.

У всіх хворих використовувалась розроблена поетапна концепція мультимодальної реабілітації пацієнтів після малоінвазивних хірургічних втручань [329], яка включала кілька основних етапів:

перший – мінімальний термін перебування пацієнтів після оперативного втручання у відділенні інтенсивної терапії;

другий – застосування мультимодальної аналгезії для забезпечення адекватного знеболення шляхом пролонгації епідуральної анестезії на рівнях ThVII-ThVIII при використанні помпи для постійного введення анестетика;

третій – активізація хворого, яка починається з першої доби післяопераційного періоду;

четвертий – активне залучення до лікувального процесу фізіотерапевтичної служби (інгаляції з розчинами антисептиків, лікувальна фізкультура, вібромасаж тощо);

п'ятий – ранній початок перорального прийому чистої рідини та ентерального харчування (з метою адекватного білкового та енергетичного забезпечення).

Нами було модифіковано протокол ERAS (Додаток Ж, табл. Ж.3), отриманий з огляду літератури [330–332] (*Літературний письмовий твір наукового характеру «Використання модифікованого протоколу Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) для ведення пацієнтів із гострим панкреатитом різного ступеня тяжкості»*, авторське свідоцтво №120483 від 12.07.2023, бюл. № 77 від 29.09.2023) [333]. Потенційні перешкоди для успіху втручань ERAS у пацієнтів з ГП різного ступеня тяжкості включають проблеми з систематичним спостереженням за прогресом протоколу, а також обмежені ресурси цієї системи охорони здоров'я в Україні. Ключові міркування щодо впровадження ефективних протоколів ERAS для цієї категорії пацієнтів включали: 1) організацію команди, що складається з хірургів та реаніматологів, інших медичних працівників та навчених медсестер; 2) розробка втручань на основі систематично оцінюваної високоякісної літератури, враховуючи, що багато хворих на гострий панкреатит потребують поетапного лікування, включаючи повторні операції; 3) запровадження чіткої методології для регулярного

оновлення протоколів і перевірки потенційного успіху чи її обмежень після малоінвазивних втручань.

Аналіз мікробіологічних досліджень вмісту кістозних утворень ПЗ виявив відсутність росту мікрофлори у 4 випадках (9,3%) (табл. 5.1).

Таблиця 5.1

Етіюструктура збудників вмісту кістозних утворень підшлункової залози

Тип мікрофлори	Загалом	%	Кількість бактерій			
			Перше дослідження		Дослідження через 1-2 тижні	
			Total	%	Total	%
Gram-positive flora:	22	23,2	12	54,5	10	45,5
Staphylococcus aureus	7	31,8	2	28,6	5	71,4
Staphylococcus epidermidis	2	9,1	1	50	1	50
Staphylococcus saprophyticus	7	31,8	1	14,4	6	85,7
Enterococcus faecalis	2	9,1	1	50	1	50
Enterococcus faecium	3	13,6	1	33,3	2	66,7
Other gram-positive bacteria	1	4,5	1	100	0	0
Gram-negative flora:	73	76,8	24	32,9	50	67,3
E. coli	31	42,5	11	35,5	20	64,5
Proteus spp.	8	11	2	25	6	75
Klebsiella spp.	6	8,2	3	50	3	50
Other enterobacteriaceae	13	17,8	5	38,5	7	61,5
Pseudomonas aeruginosa	3	4,1	0	0	3	100
Acinetobacter spp.	8	11	0	0	11	100
Other NGOBs*	3	4,1	0	0	3	100
Other gram-negative bacteria	2	2,7	0	0	2	100
Загалом			64 (32,8%)		131 (67,2%)	

Примітка: *NGOB, неферментуючі глюкозоокислювальні бактерії, включаючи представників трьох родів: Pseudomonas, Flavimonas і Acinetobacter

У 95 культурах спостерігали Gram-positive flora у 22 (23,2%) та Gram-negative flora – у 73 (76,8%). У 6 хворих (27,3%) виділяли монокультуру, а у 16 (72,7%) спостерігали мікробні асоціації. Двокомпонентні мікробні асоціації виявлені у 10 (62,5%), трикомпонентні – у 6 (37,5%) пробах.

Загалом було виявлено 64 (32,8%) бактерій при першому бактеріологічному дослідженні та 131 (67,2%) при наступних дослідженнях.

За час перебування у стаціонарі 2 (20%) хворих групи порівняння та 1 (8,3%) пацієнт основної групи потребували наступного етапу лікування у вигляді відеолапароскопії, некректомії та повторного дронування. Післяопераційні ускладнення виникли у 7 хворих (70%) групи порівняння (з них помер 1 (14,3%) протягом 90 днів після лікування) та 6 пацієнтів (50%) основної групи (летальних випадків не було, у 13 (15,1%) з хронічним панкреатитом. Померли протягом 90 днів після операції – 6 (2,7 %) хворих. Середня тривалість перебування в лікарні відповідно становила 22 та 10,5 днів ($\chi^2 = 1,647$, $p = 0,199$).

У 71 хворого (39 (54,2%) – група порівняння та 31 (45,1%) – основна група) діагностовано ХП, ускладнений ПК ПЗ. Усім пацієнтам виконане внутрішнє дронування ПК (цистоєюностомія): у більшості з них використовувалась лапаротомія (66) та у 5 хворих основної групи – відеолапароскопія. Післяопераційні ускладнення виникли у 2 пацієнтів групи порівняння та 2 хворих основної групи, летальних випадків не було. Середня тривалість перебування в лікарні відповідно становила 22 та 10,5 днів ($\chi^2 = 0,01$, $p = 0,915$).

У 9 пацієнтів (6 – група порівняння, 3 – основна група) діагностовано МКП ПЗ. У 2 хворих виконана експлоративна лапаротомія з біопсією, у 1 пацієнта з нерезектабельною злякисною МКП голівки ПЗ та явищами механічної жовтяниці виконана біопсія, гепатикоентеростомія. Дистальна резекція у різних модифікаціях виконана у 5 пацієнтів із доброякісними МКП. У 1 пацієнта із злякисними МКП голівки ПЗ виконано ПДР (операція Уіппла).

Післяопераційні ускладнення виникли у 3 хворих групи порівняння та 3 пацієнтів основної групи (1 хворий помер). Середня тривалість перебування в лікарні відповідно становила 16 та 21 днів ($\chi^2 = 0,791$, $p = 0,354$).

Нами прооперовано 5 пацієнтів (3 – група порівняння, 2 – основна група) з різними формами ВПМН: у 4 з них виконані різні за обсягом радикальні оперативні втручання. Характер та обсяг оперативного втручання залежав від переважної локалізації та обсягу ураження пухлинним процесом. При виконанні ПДР з приводу ВПМН центрального типу (3 хворих) обов'язково виконували поздовжнє розсічення та ревізію протоки ПЗ щодо діагностики мультифокального ураження. При ураженні лівого анатомо-хірургічного сегменту ПЗ (1 хворий) виконували дистальну резекцію ПЗ з перетином її на рівні перешийка. У 1 пацієнта з тотальним злоякісним ураженням ПЗ проведена експлоративна лапаротомія, біопсія. Післяопераційні ускладнення виникли у 3 хворих групи порівняння (у тому числі 1 хворий помер у післяопераційному періоді) та у 1 пацієнта основної групи. Середня тривалість перебування в лікарні відповідно становила 14 та 17,5 днів ($\chi^2 = 0,018$, $p = 0,893$).

Прооперовано 8 пацієнтів (5 – група порівняння, 3 – основна група) із серозними мікрокістозними аденомами. Усі пухлини були доброякісними. Показаннями до виконання оперативного втручання пацієнтам із СМА були механічне стиснення прилеглих органів та пов'язані з ним синдроми компресії (8), що поєднувалося з вираженими (5 пацієнтів) та помірними абдомінальними болями при розмірах пухлини понад 4-5 см, а також неможливістю виключення муцинозної кістозної пухлини або інших новоутворень ПЗ (2). У більшості пацієнтів показання до операції мали комбінований характер. У 2 пацієнтів (основна група) пухлина була в області голівки ПЗ і викликала компресію загальної жовчної протоки, ДПК (1) та загальної панкреатичної протоки у всіх пацієнтів. У цих випадках виконували пілорозберігаючу ПДР (1) та операцію Уіппла (1). У 3 пацієнтів пухлина була в зоні перешийка ПЗ: у 1 – проведена площинна резекція ПЗ, у 2 – центральна резекція ПЗ з панкреато-

ентероанастомозом. У 3 хворих із локалізацією пухлини в ділянці хвоста ПЗ виконали дистальну резекцію ПЗ. Післяопераційні ускладнення виникли у 3 пацієнтів групи порівняння, летальності не спостерігали. Середня тривалість перебування в лікарні відповідно становила 12 днів в обох групах ($\chi^2 = 0,042$, $p = 0,838$).

Зовнішні панкреатичні фістули виникли у 12 (11,7%) хворих обох груп, причому різниця між групами була достовірною: $\chi^2=57,962$, $p=0,000$. Також достовірними були показники післяопераційних ускладнень III а-V за Clavien-Dindo у 102 пацієнтів обох груп ($\chi^2=87,473$, $p=0,000$) та терміни перебування їх у лікарні ($\chi^2=73,745$, $p=0,000$).

5.5 Способи відведення жовчі та симптоматичні мінімальноінвазивні втручання

У 79 з 154 хворих (51,3%) з механічною жовтяницею в обох групах були виконані різні способи відведення жовчі (табл. 5.2).

Таблиця 5.2

Способи відведення жовчі у хворих із механічною жовтяницею доброякісного і злоякісного генезу

Способи дренивання жовчних проток	Кількість хворих, абс. (%)
ЕРХПГ, стентування жовчних проток	51 (64,6%)
Черезшкірна черезпечінкова холангіостомія/холецистостомія	20 (25,3%)
Холецистостомія під контролем відеолапароскопії	8 (10,1%)
Усього:	79 (100%)

Необхідність у тимчасовому ендопротезуванні гепатікохоледоу була викликана наявністю у пацієнтів вираженої жовтяниці в умовах, коли декомпресія та санація гепатікохоледоу була необхідна при підготовці хворого

до операції, або як остаточне втручання при розповсюдженості патологічного процесу при раку ПЗ та непереносимості радикального оперативного втручання [202] (рис. 5.5, 5.6).

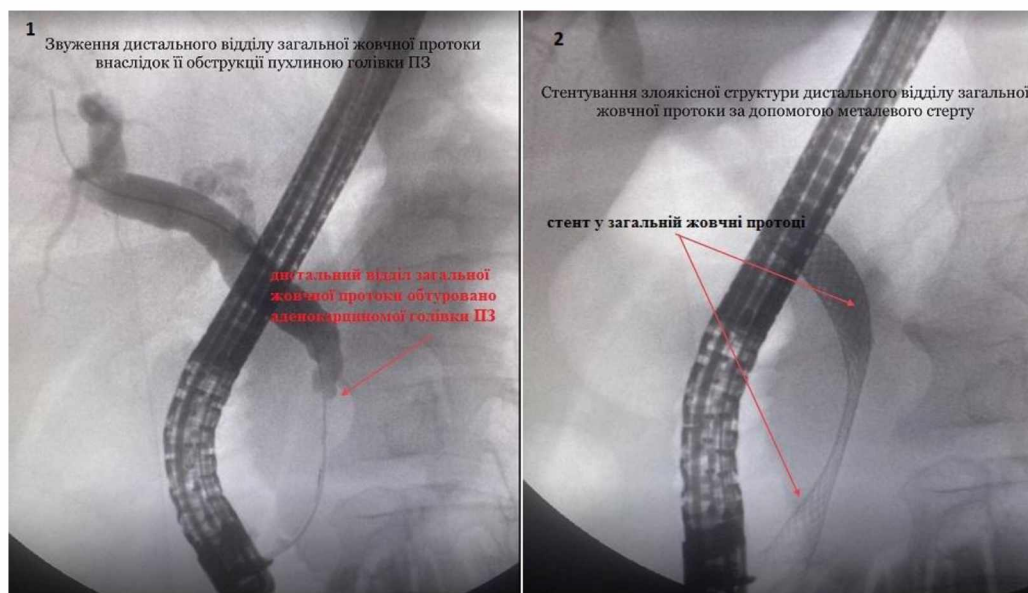


Рис. 5.5 ЕРХПГ при раку підшлункової залози і звуженні дистальної частини холедоху утворенням, що розташовано в голівці ПЗ (1); стентування злоякісної стриктури за допомогою металевого стенту (2)



Рис. 5.6 Ендоскопія: транспапілярний біліарний стент при непластичній механічній жовтяниці

Виконання ЕПСТ при дивертикулах папілярної ділянки ДПК є надзвичайно складною проблемою (рис. 5.7).

Виконання ЕПСТ при дивертикулах папілярної області дванадцятипалої кишки



Рис. 5.7 Виконання ЕПСТ при дивертикулах папілярної області дванадцятипалої кишки

Усім хворим з перипапілярними дивертикулами (3) ЕПСТ виконано канюляційним способом, у межах стінки дивертикулу, уздовж поздовжньої складки, при довжині розрізу трохи більше 15 мм. У хворих із парапапілярними дивертикулами у 2 випадках була виконана дозована папілотомія торцевим електродом, яка потім розширена канюляційним способом. У 100% ЕПСТ була адекватною та дозволила провести успішну літоекстракцію (n=1) та стентування (n=3).

Черезшкірна черезпечінкова холангіостомія/холецистостомія була виконана у 20 (25,3%) пацієнтів, ще у 8 (10,1%) – під контролем відеолапароскопії.

Після відновлення функції печінки, нормалізації параметрів системи згортання крові, у 63 (79,7%) хворих, яким була виконана доопераційна декомпресія біліарної системи, були проведені радикальні або симптоматичні хірургічні втручання.

5.6 Прогнозування післяопераційного періоду у оперованих хворих

Як свідчать дані, що наведені у розділі 4, середній передопераційний NLR був нормальним у 33,8% пацієнтів, з легким фізіологічним стресом – у 54,7% і помірним – у 11,5% хворих до операції. За даними NRI, 10,2% пацієнтів мали нормальний харчовий статус, 20% – мали легку, 19,6% – мали помірну, а 50,2% хворих мали тяжку недостатність харчування. На рисунку 5.8 зображено здатність обраних показників NLR та NRI прогнозувати ускладнення та смертність у пацієнтів за допомогою аналізу ROC кривої.

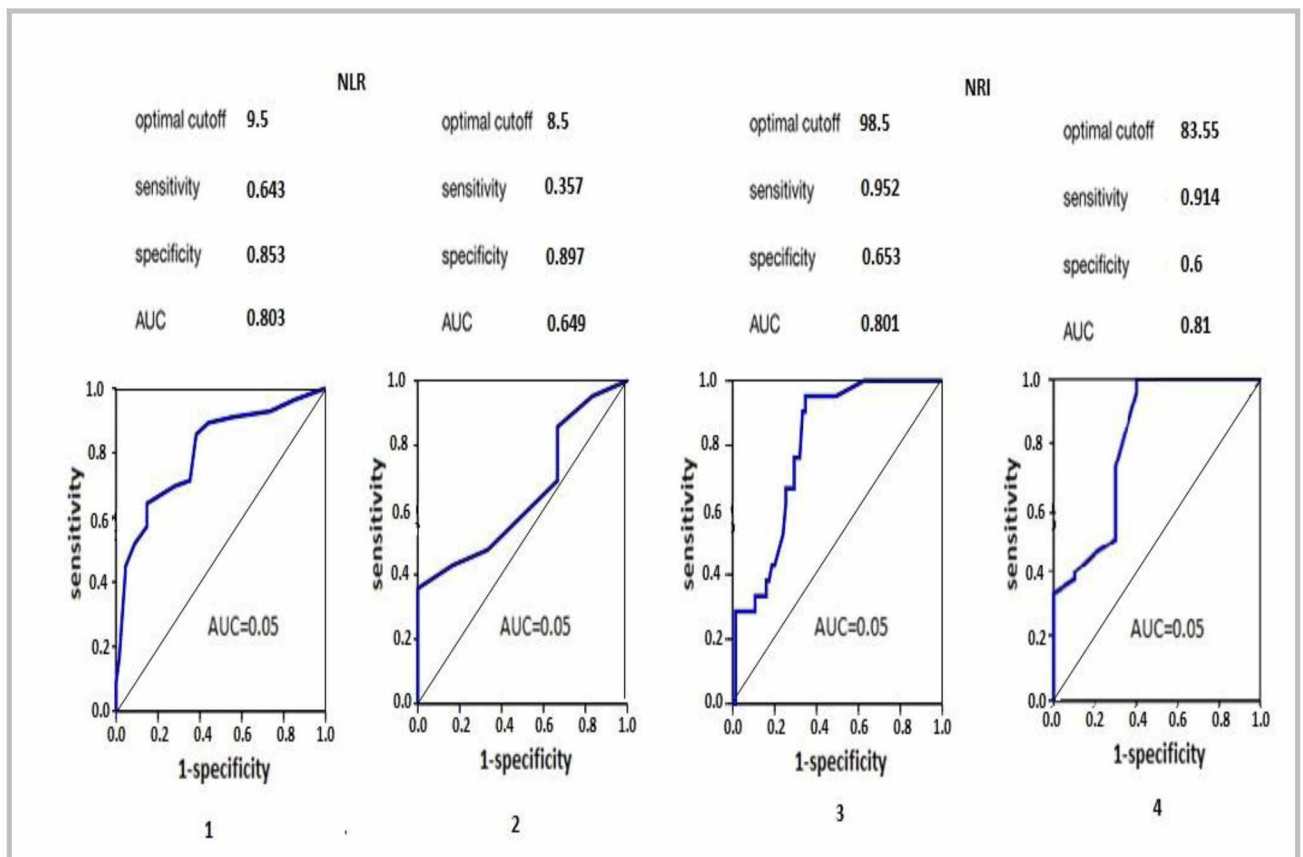


Рис. 5.8 Площа під кривою робочих характеристик приймача для співвідношення нейтрофілів і лімфоцитів (NLR) у пацієнтів з ускладненнями (1) і тих, хто помер (2), а також індекс харчового ризику (NRI) у пацієнтів з ускладненнями (3) і тих, хто помер (4) після операції

Слід зазначити, що NLR мав оптимальне порогове значення 9,5 балів до операції за критерієм ускладнення/не ускладнення (AUC 0,803, 95% ДІ 0,742-0,844, $p=0,001$), а за критерієм вижили/не вижили він мав оптимальне порогове значення 8,5 бали (AUC 0,649, 95% ДІ 0,509-0,745, $p=0,055$); NRI мав оптимальне порогове значення 98,5 балів (AUC 0,801, 95% ДІ 0,738-0,841, $p=0,001$) за критерієм ускладнення/неускладнення, а за критерієм вижили/не вижили оптимальне порогове значення становило 83,55 бали (AUC 0,810, 95% ДІ 0,732-0,873, $p=0,002$) (рис. 5.8).

Використовуючи попередньо визначені межі для тих, хто вижив і не вижив, 24,8% і 9,3%, було зазначено, що загальна виживаність була значно нижчою серед пацієнтів із $NLR \geq 8,5$, ніж пацієнтів із $NLR < 8,5$ в однофакторному аналізі (HR, 1,63 [95% ДІ, 1,01-2,647]; $p=0,056$) та в $NRI \geq 83,55$, ніж у пацієнтів із $NRI < 83,55$ (HR, 2,31 [95% ДІ, 1,431-3,736]; $p=0,0009$) (табл. 5.3).

Таблиця 5.3

**Одномірні пропорційні моделі ризиків для загального виживання хворих
(n=225)**

Індикатори	HR	95% CI	P	χ^2
NLR	1,63	[1,01, 2,647]	0,056	3,642
NRI	2,31	[1,431, 3,736]	0,0009	11,002
Без ускладнень після операції	1.80	[1,112, 2,905]	0,0222	5,23
З ускладненнями після операції	2,01	[1,247, 3,250]	0,006	7,538
Живі	2,83	[1,738, 4,587]	0,00003	17,407
Померлі	2,15	[1,334, 3,477]	0,00251	9,131

Примітка: HR – Hazard ratio, відношення ризиків, CI – Confidence interval, довірчий інтервал, P – рівень значимості

Таким чином, після відбору предикторів виживання (табл. 5.3) лише NRI залишався незалежним фактором ризику для операційної системи в моделі, що розглядається (HR: 2,31, 95% ДІ: 1,431-3,736; $p = 0,0009$), а показник NLR не показав свого впливу на прогноз (HR: 1,63, 95% ДІ: 1,01-2,647; $p = 0,056$). Пацієнти з помірним і важким порушенням за даними NRI частіше помирали протягом 90 днів порівняно з пацієнтами з нормальним і легким порушенням (4,1% проти 0,98%, $p < 0,022$). Протягом перших п'ятнадцяти днів після операції виживаність пацієнтів зі зниженим NRI та без нього була однаковою (рис. 5.9).

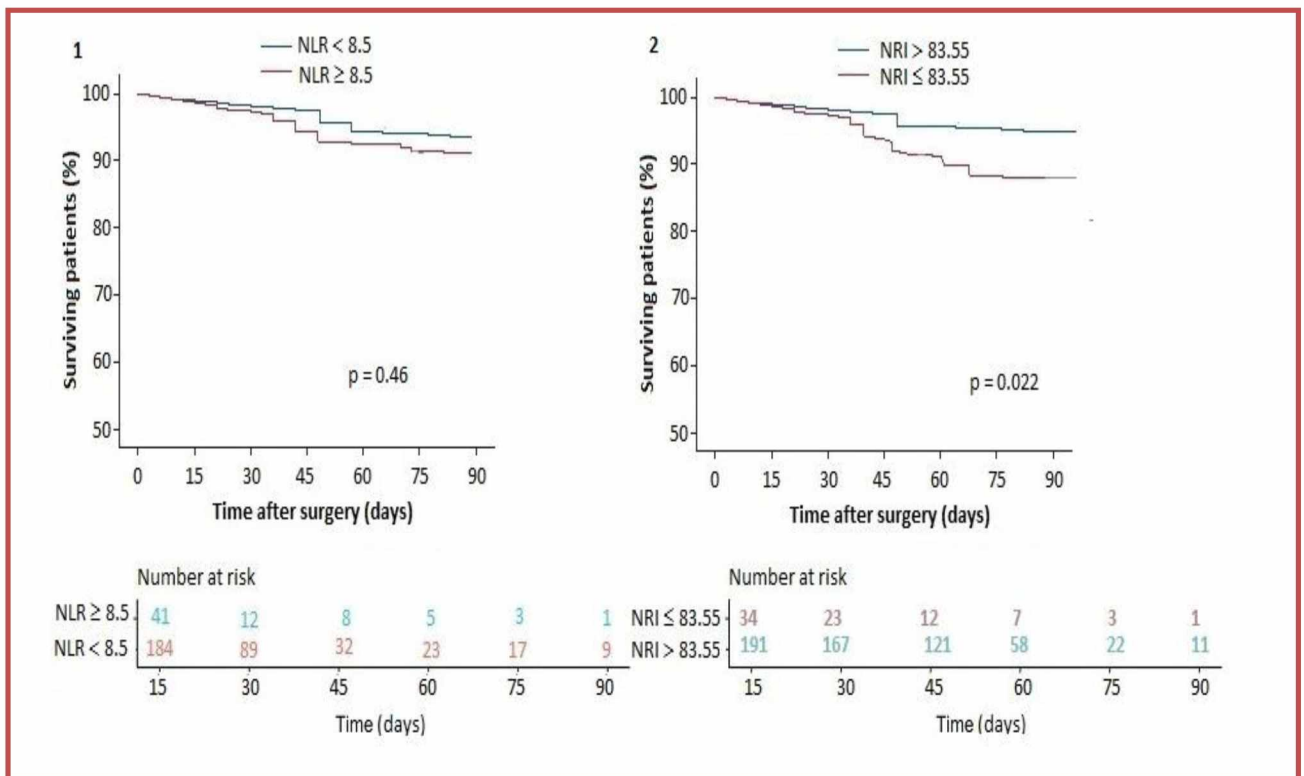


Рис. 5.9 Кумулятивна оцінка виживаності Каплана-Майєра протягом 90 днів після операції в співвідношенні нейтрофілів і лімфоцитів (NLR, 1) та в індексі харчового ризику (NRI, 2) у пацієнтів, які померли

При оцінці 90-денної кривої виживаності рівнів NLR та NRI до операції було встановлено, що їх значення є статистично значущими для прогнозування 90-денної смертності після операції на ПЗ ($p < 0,022$). Оптимальне значення

NLR у розвитку післяопераційних ускладнень було визначено до операції та становило 9,5 зі специфічністю 85,3%, чутливістю 64,3% та AUC 0,803, що вказувало на хорошу ознаку цього обраного показника для прогнозу, але не є задовільним для прогнозу смертності: оптимальне порогове значення становило 8,5 зі специфічністю 89,5%, чутливістю 35,7% і AUC 0,649.

Навпаки, NRI мав хорошу прогностичну цінність у розвитку післяопераційних ускладнень (оптимальний пороговий показник 98,5 балів із специфічністю 65,3%, чутливість 95,2% та AUC 0,801) і 90-денну смертність з оптимальним пороговим значенням 83,55 бали зі специфічністю 60%, чутливістю 91,4% і AUC 0,810. Комбіноване використання двох досліджуваних показників можливе як скринінговий інструмент для виявлення групи пацієнтів із підвищеним ризиком розвитку післяопераційних ускладнень, а також 90-денної смертності після операції лише за допомогою NRI.

Аналіз операцій, проведених у трьох установах, показав, що летальність при солідних злоякісних та доброякісних новоутвореннях (n=159) становила 3,1%, а при кістозних доброякісних та злоякісних новоутвореннях (n=102) – 2,9%. Тобто ми показали, що застосування різноманітних оперативних втручань у даної категорії хворих не супроводжується високою післяопераційною летальністю залежно від розташування та обсягу стаціонарів, але кількість розвитку післяопераційних ускладнень порівнянна з наведеними цифрами іншими авторами [334-337].

У нашому дослідженні вивчався вплив передопераційної NRI на 90-денну смертність у вибраній когорті з 225 пацієнтів, і цей показник, поряд з високим NLR, також був пов'язаний з появою післяопераційних ускладнень у пацієнтів, які перенесли планові операції на підшлунковій залозі, про що свідчить дослідження, проведені іншими авторами, які показали, що різні параметри у цих пацієнтів були значно пов'язані з вищим рівнем хірургічних ускладнень і смертності [338-342].

Резюме. Підсумовуючи вище наведене, можна зробити висновок, що для оцінки NRI у пацієнтів, які перенесли операцію на ПЗ з приводу різних її захворювань, оцінюваних у цьому дослідженні, для прогнозування післяопераційних ускладнень і смертності, визначення NLR перед операцією є корисним, хоча цей показник є неприйнятним для прогнозування смертності до 90 днів після операції. Таким чином, відмінності в місцевих ресурсах, можливості діагностичних і лікувальних процедур, інституційні переваги, різний досвід і тяжкість захворювання – все це сприяє варіативності ефективності того чи іншого підходу до лікування цієї категорії пацієнтів. Як показано в даному дослідженні, розвиток місцевих і системних ускладнень, зумовлених індивідуальними особливостями організму пацієнта, має першочергове значення для досягнення клінічно значущого успіху після операції. Перед операцією низький NRI, а також високий NLR були значно пов'язані з вищою частотою післяопераційних ускладнень, а низький NRI був предиктором смертності у пацієнтів, які проходили безпосереднє втручання на ПЗ. Таким чином, передопераційні значення NRI і NLR можуть бути використані для виявлення пацієнтів з можливими післяопераційними ускладненнями, як було продемонстровано в цьому дослідженні.

Ускладнений рак ПЗ вимагає медичних втручань, які в першу чергу спрямовані на усунення ускладнення. Навіть, якщо операбельний рак ПЗ пов'язаний із несприятливим прогнозом, після усунення ускладнення багатьом пацієнтам згодом потрібне радикальне хірургічне лікування з метою усунення самої пухлини та корекції патологічних змін у ПЗ. Малоінвазивні втручання можуть бути як самостійними медичними маніпуляціями, що дозволяють усунути ускладнення, так і етапними втручаннями, які дозволяють на початковому етапі лікування усунути ускладнення, з подальшим лікуванням раку в майбутньому, коли стан пацієнта стабілізується.

Інша група високого ризику раку ПЗ – це пацієнти з ХП, найчастіше внаслідок хронічної алкогольної залежності, куріння, гіпертригліцеридемії,

діабету або ниркової недостатності [342]. Приблизно 5% пацієнтів із ХП протягом 20 років прогресують до раку ПЗ, а супутнє куріння підвищує ризик прогресування пухлини [343]. Пацієнтам із спорадичним ХП наразі не рекомендується проходити спостереження на предмет панкреатичної аденокарциноми відповідно до рекомендацій USPSTF (The United States Preventive Services Task Force), щодо скринінгу [344]. Проте рекомендація USPSTF проти скринінгу не стосується рідкісної підгрупи пацієнтів із так званим «спадковим панкреатитом», вторинним у зв'язку з мутаціями зародкової лінії в гені PRSS1, який кодує катіонний трипсиноген [345]. Мутація робить трипсин стійким до інактивації, що призводить до повторних епізодів ГП, починаючи з дитинства. Ці пацієнти мають приблизно в 50 разів вищий ризик розвитку раку ПЗ [346], що ще раз демонструє тісний зв'язок між запаленням і раком. Хоча вище зазначені фактори ризику сукупно впливають на ~15–20% пацієнтів з діагностованим раком ПЗ щорічно, більшість все ще підпадає під категорію того, що вважатиметься «спорадичним» раком. За останнє десятиліття поява уперше вивленої гіперглікемії або діабету була визначена як симптом безсимптомного раку ПЗ майже у половини всіх пацієнтів [347]. Дерегуляція гомеостазу глюкози є паранеопластичним синдромом, спричиненим основним протоковою аденокарциномою, який може почати проявлятися вже за 36 місяців до клінічної діагностики та супроводжується змінами в підшкірній жировій тканині [347]. Фактори циркуляції, включаючи панелі антигенів і мікроРНК, є перспективними для відрізнєння пацієнтів із ранньою протоковою аденокарциномою ПЗ від контрольної групи або осіб із доброякісними захворюваннями підшлункової залози, пропонуючи підходи до біопсії рідини для раннього виявлення раку ПЗ [348]. Крім того, останні дані встановлюють, що зміни в мікробіомі кишечника та ПЗ безпосередньо сприяють онкогенезу ПЗ та впливають на виживання хворих, вказуючи на те, що зміни мікробного складу фекалій також можуть допомогти визначити розвиток захворювання [349, 350].

Користь раннього виявлення та диференціації доброякісних та злоякісних кістозних трансформацій є також важливою для якості життя пацієнтів із цією патологією. Ретроспективні дослідження даних візуалізації показали, що майже 2–3% загальної популяції можуть мати безсимптомні кісти ПЗ, і це число зростає більш ніж у 10 разів у людей похилого віку [351]. Враховуючи, що не більше 5–10% протокових аденокарцином ПЗ щорічно виникає на тлі кістозного ураження, переважна більшість цих безсимптомних кіст ПЗ є по суті доброякісними, і їх можна контролювати за допомогою консервативного спостереження. Важливість раннього виявлення у пацієнтів кістозної трансформації ПЗ підкреслюється даними про те, що пацієнти з неінвазивними кістозними ураженнями зазвичай виживають після хірургічної резекції, тоді як у хворих з інвазивним компонентом їхня 5-річна виживаність може знизитися на 50% або більше [352]. Таким чином, виявлення незначної підгрупи муцинозних кіст, які або прогресували до дисплазії високого ступеня або протокової аденокарциноми, або мають внутрішній біологічний потенціал для прогресування протягом життя пацієнта, має першочергове значення.

Дані, отримані у цьому розділі, опубліковані у наступних наукових працях:

1. Kryvoruchko IA, Staikov P, Boyko VV, Sartelli M, Ivanova YV, Honcharov A, Gramatiuk S, Sargsyan K. Physiological stress level and screening for malnutrition as preoperative predictors of postoperative complications in pancreatic surgery: a retrospective study. *BMC Surg.* 2023 Jun 10;23(1):156. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12893-023-02062-y>.
2. Kryvoruchko IA, Boyko VV, Sartelli M, Ivanova YV, Yevtushenko DO, Honcharov AS. Pancreatic Necrosis Infection as a Determinant of Multiple Organ Failure and Mortality in Acute Pancreatitis. *Pathogens.* 2023; 12(3):428. DOI: <https://doi.org/10.3390/pathogens12030428>.

3. Гончаров АС. Застосування транскутанних пункційно-дренуючих втручань під контролем ультрасонографії при лікуванні хворих із кістозними утвореннями підшлункової залози. Харківська хірургічна школа. 2023; 1-2(118-119):25-28. DOI: <https://doi.org/10.37699/2308-7005.1-2.2023.05>.
4. Стручков ІС, Гончаров АС. Пункційні методи лікування псевдокіст підшлункової залози та тлі гострого панкреонекрозу. Матеріали фестивалю молодіжної науки «Медицина третього тисячоліття», ХНМУ, Харків, 15-17 січня, 2024: 209-210.
5. Аушева КР, Гончаров АС, Гончарова НМ. Лікування хворих на рак підшлункової залози, ускладнений обструктивною жовтяницею. The 13th International scientific and practical conference «Information and innovative technologies in the development of society» (April 02 – 05, 2024) Athens, Greece. International Science Group. 2024: 137-138. Available from: <https://isg-konf.com/information-and-innovative-technologies-in-the-development-of-society/>.
6. Криворучко ІА, Бойко ВВ, Гончаров АС, Гончарова НМ, Сивожелізов АВ, Колесник ВП, Свірепо ПВ. Літературний письмовий твір наукового характеру «Використання модифікованого протоколу Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) для ведення пацієнтів із гострим панкреатитом різного ступеня тяжкості». Авторське свідоцтво №120483 від 12.07.2023, бюл. № 77 від 29.09.2023. 3 с.
7. Криворучко ІА, Гончаров АС, Гончарова НМ, Колесник ВП, Сивожелізов АВ, Лесний ВВ. Літературний письмовий твір наукового характеру «Алгоритм діагностики при солідних ураженнях підшлункової залози (доброякісні та злоякісні ураження)». Авторське свідоцтво № 130630 від 14 жовт. 2024, бюл. № 84 від 29 лист. 2024. 3 с.
8. Криворучко ІА, Гончаров АС, Гончарова НМ, Колесник ВП, Сивожелізов АВ, Лесний ВВ. Літературний письмовий твір наукового характеру «Алгоритм діагностики при кістозних ураженнях підшлункової залози». Авторське свідоцтво № 130629 від 14.10.2024, бюл. № 84 від 29 лист. 2024. 3 с.

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Захворювання підшлункової залози, без сумнівів є значним тягарем для систем охорони здоров'я в усьому світі з суттєвим рівнем смертності і значними економічними витратами. Не зважаючи на наявність великої кількості досліджень, проблема пошуку сучасних алгоритмів діагностики, диференціації доброякісної та злоякісної трансформації ПЗ з подальшим призначенням оперативного втручання (мініінвазивного або «відкритого») є актуальною та широко дискусійною.

Солідні ураження підшлункової залози на тлі хронічного панкреатиту та раку зазвичай привертають увагу спеціалістів після проведення інструментальних досліджень, таких як: УЗД, МСКТ або МРТ, які використовуються для оцінки абдомінальних симптомів або причин виникнення жовтяниці. Залежно від якості виконаної візуалізації та використання контрастного підсилення зовнішній вигляд ураження ПЗ може бути досить розпливчастим, у тому числі коли є ускладнення у вигляді механічної жовтяниці, компресії суміжних органів тощо. Насамперед, початкова оцінка повинна визначити, чи є ураження панкреатичним чи навколопанкреатичним. Наприклад, періпанкреатичні лімфатичні вузли та, навіть, судинний тромбоз або гематома іноді можуть здаватися властивими ПЗ на зображенні поперекового перетину. Після того, як підтверджується, що ураження походить із ПЗ, першою точкою розгалуження в діагностичному алгоритмі є визначення ураження як солідного або кістозного.

Хірургічне лікування солідних та кістозних трансформацій ПЗ є найскладнішою проблемою в абдомінальній хірургії, що підтверджується наявністю великої кількості післяопераційних ускладнень, низькою резектабельністю при раку, високим операційним ризиком, незадовільними

віддаленими результатами лікування та низькою якістю життя пацієнтів. Сучасні уявлення про механізми розвитку панкреатиту та пухлинного росту, незважаючи на вивчення механізмів внутрішньоклітинної та позаклітинної сигналізації, не дозволяють однозначно стверджувати про причинно-наслідкові зв'язки між структурними, функціональними та клінічними проявами запалення, з одного боку, та розвиток захворювань, з іншого боку. Відсутність переконливих даних про взаємозв'язок запалення та проліферативних процесів в епітелії та стромі ПЗ пояснює існуючі дискусії з питань диференціації, діагностики, прогнозу ускладнень, вибору хірургічної тактики при різних захворюваннях підшлункової залози.

Беручи до уваги все вище зазначене, нами було висловлено припущення про необхідність проведення дослідження щодо використання деяких біомаркерів при солідних та кістозних утвореннях ПЗ у передопераційному періоді з метою диференціації злоякісних та доброякісних трансформацій, що може відігравати значну роль у поліпшенні передопераційної діагностики, виборі тактики хірургічного втручання та прогнозуванні розвитку ускладнень у ранньому післяопераційному періоді.

Метою дослідження було поліпшення результатів оперативних утручань у хворих на солідні та кістозні новоутворення підшлункової залози шляхом розробки раціональної персоналізованої програми обстеження та хірургічного лікування пацієнтів з урахуванням доопераційної діагностики та прогнозування післяопераційних ускладнень.

Завдання дослідження:

1. Вивчити клініко-лабораторні та інструментальні особливості перебігу солідних та кістозних новоутворень підшлункової залози, з урахуванням характеру патології та наявності ускладнень, визначити найбільш інформативні діагностичні критерії для диференціації доброякісних та злоякісних трансформацій.

2. Вивчити рівень фізіологічного стресу на основі змін нейтрофільно-лімфоцитарного співвідношення (NLR), провести скринінг на недостатність харчування на основі індексу харчового ризику (NRI), та встановити їх роль як передопераційних предикторів розвитку післяопераційних ускладнень у різних категорій пацієнтів на захворювання підшлункової залози.
3. Дослідити зміни рівнів трансформуючого фактору росту бета 1 (TGF- β 1) та онкомаркеру СА-19-9 у хворих на різні форми захворювання підшлункової залози до операції та оцінити їх клінічне значення для діагностики доброякісних та злоякісних новоутворень підшлункової залози.
4. Вивчити патоморфологічні зміни при хронічному панкреатиті та раку підшлункової залози шляхом комплексного гістологічного та імуногістохімічного дослідження, виявити найбільш значущі для диференційної діагностики доброякісних та злоякісних трансформацій підшлункової залози.
5. Розробити алгоритми діагностики та хірургічного лікування хворих при солідних та кістозних ураженнях підшлункової залози та вивчити клінічну ефективність їх використання.

Наш досвід лікування 269 пацієнтів на солідні та кістозні трансформації ПЗ дозволив висказати свою точку зору щодо підвищення ефективності лікування хворих із цією патологією: до дослідження увійшли хворі обох статей у віці від 18 до 73 років: 22 – на гострий панкреатит та псевдокісти ПЗ, 71 – на хронічний панкреатит та псевдокісти ПЗ, 86 – на хронічний панкреатит із запальним утворенням у голівці ПЗ, 68 – на ускладнений рак ПЗ, 9 – на муцинозно-кістозні неоплазми, 8 – на серозні цистаденоми та 5 – на внутрішньопротокові папілярні муцинозні новоутворення, яких було проперовано за період з 2015 по 2024 рр. При хірургічному лікуванні та порівнянні даних усіх хворих було поділено на дві групи в залежності від розроблених алгоритмів діагностики: перша (група порівняння – 137 хворих,

при лікуванні яких не застосовувались алгоритми, розроблені під час дослідження; основна група – 132 пацієнти, яким були застосовані розроблені алгоритми діагностики та лікування).

Найчастішими проявами захворювань ПЗ, що розглядаються, були біль у верхніх відділах живота, епігастрії, лівому підребер'ї, що іррадіював у ліву половину спини, лопатку – у 239 (88,8%) пацієнтів та загальна слабкість – у 232 (86,2%) хворих. Прояви диспепсичного синдрому у вигляді нудоти та блювоти відмічались у 166 (61,7%) пацієнтів, погіршення апетиту – у 138 (51,3%) хворих, сухість та гіркота у роті – у 172 (63,9%) пацієнтів; прояви синдрому екзокринної недостатності у вигляді порушення стільця – у 131 (48,7%) та зниження ваги – 153 (56,7%) хворих; прояви синдрому механічної жовтяниці у вигляді пожовтіння шкірних покривів та склер – у 122 (42,4%) пацієнтів та потемніння сечі – у 98 (36,4%) хворих; прояви синдрому інтоксикації у вигляді лихоманки – у 79 (29,4%) пацієнтів.

У 18 (81,8%) хворих на ГП з ПК ПЗ спостерігалось – нагноєння вмісту ПК ПЗ, у 6 (27,3%) – гостра механічна жовтяниця (з них: у 3 (13,6%) – гострий холангіт), у 3 – синдром гострої поліорганної недостатності. У переважній більшості хворих ускладнення були поєднаними. У 62 (87,3%) пацієнтів із ХП з ПК ПЗ відзначались наступні ускладнення: у 31 (43,7%) – гостра механічна жовтяниця, у 15 (21,1%) – компресія псевдокістою ПЗ шлунка та/або ДПК, у 9 (23,9%) – нагноєння вмісту ПК ПЗ, у 7 (9,9%) – вторинна портальна гіпертензія. У 86 (100%) пацієнтів із ХФДП з переважним ураженням голівки ПЗ спостерігались наступні ускладнення: у 42 (48,8 %) – гостра механічна жовтяниця, у 17 (26,7%) – компресія збільшеною голівкою ПЗ шлунка та/або ДПК, у 12 (9,9%) – вторинна портальна гіпертензія, у 15 (17,4%) – вірсунгоектазія та/або вірсунголітіаз. У 68 (100%) хворих на рак ПЗ спостерігались такі ускладнення, як механічна жовтяниця – у 43 (41,2%) випадках, у тому числі й гострий холангіт – у 5 (7,35%) випадках; стеноз вихідного відділу шлунку або ДПК – у 12 (17,6%) випадках, синдром

поліорганної дисфункції – 7 (10,3%) випадках та синдром ракової інтоксикації – у 8 (12,3%) випадках. Слід зазначити, що метастазування у суміжні органи відбувалось у 16 хворих, що розглядаються: у печінку – 12; у печінку + легені + очеревину – 1, у печінку + очеревину – 1, канцероматоз очеревини – у 2. У хворих із MCNs були відмічені такі ускладнення, як гостра шлунково-кишкова кровотеча – у 2 (7,1%) випадках, гостра кишкова непрохідність та синдром ракової інтоксикації – по 1 (11,1%) випадку відповідно. У хворих із IPMNs спостерігались наступні ускладнення, такі як: компресія шлунка та/або ДПК у 2 (40%) пацієнтів та синдром ракової інтоксикації – у 1 (20%) випадку відповідно. Метастази у печінку спостерігались у 1 хворого. У хворих із SCAs були відмічені такі ускладнення, як компресія шлунка та/або ДПК – у 8 (100%) випадках.

Супутньою патологією у хворих, що розглядаються, були цукровий діабет у 65 (24,2%) випадків, гіпертонічна хвороба – 79 (29,4%) випадків, ішемічна хвороба – у 49 (18,2%) випадках та жовчнокам'яна хвороба – у 59 (21,9%) випадках. Слід відмітити, що у 63 (23,4%) пацієнтів відмічались раніше перенесені оперативні втручання, які включали у себе в основному різні методики дренування жовчно-вивідних шляхів, зовнішні та внутрішні дренування кіст ПЗ. Супутньою патологією у хворих, що розглядаються, були цукровий діабет та гіпертонічна хвороба – по 21 (11,9%) випадку відповідно, ішемічна хвороба – у 15 (8,5%) випадках та жовчнокам'яна хвороба – у 14 (7,9%) випадках. Слід відмітити, що у 50 (28,2%) пацієнтів відмічались раніше перенесені оперативні втручання, які включали у себе в основному різні методики дренування жовчно-вивідних шляхів, зовнішні та внутрішні дренування кіст ПЗ.

Перед операцією у найбільш важких хворих на рак ПЗ та хронічний ускладнений панкреатит розраховували фізіологічний бал і бал тяжкості операції за шкалою POSSUM (Physiological and Operative Severity Score for the Enumeration of Mortality and Morbidity) за допомогою калькулятора MedCalc,

яка являє собою двокомпонентну систему оцінки: фізіологічна система оцінки включає 12 змінних, кожна з яких розподілена на 4 ступені з експоненціально зростаючим показником (1, 2, 4 і 8). Фізіологічні зміни були очевидними під час операції та включали клінічні ознаки та дані біохімічних, гематологічних досліджень та електрокардіографії. Якщо певна змінна була недоступна, присвоювалася оцінка 1. Деякі змінні можна було оцінити за допомогою клінічних симптомів або за допомогою змін на рентгенограмі грудної клітки. Таким чином, мінімальний бал був – 12, а максимальний – 88. Оперативна частина оцінки тяжкості включала 6 змінних, кожна з яких була розділена на 4 ступені з експоненціально зростаючим балом (1, 2, 4 і 8). Кількість операцій вказувала хронологію процедур протягом 30 днів.

Усім хворим проводились клініко-лабораторні, біохімічні. Імуноферментні, морфологічні та статистичні дослідження.

Статистичну значущість розбіжностей визначали на підставі критерію Краскела-Уолліса за довірчої імовірності 95%. Так як в усіх випадках розбіжності виявилися статистично значущими, це потребувало подальших попарних міжгрупових порівнянь, які були виконані з використанням критерію Манна-Уїтні. Ефекту множинних порівнянь запобігали за допомогою поправки Бонферронні. Описова статистика досліджуваних показників у групах була наведена у вигляді $M \pm SE$ (середнє значення і стандартна похибка середнього), M (95%-ДІ) (середнє значення і його 95%-й довірчий інтервал) та Me [LQ;UQ] (медіана і межі міжквартильного інтервалу). Необхідні обчислення на цьому етапі виконувалися у пакеті STATISTICA 13 (TIBCO Software Inc., USA). Оцінювання діагностичної цінності TGF- β 1 та СА 19-9 для визначення наявності новоутворень ПЗ, а також для диференціальної діагностики доброякісних і злоякісних неоплазм, проводили за допомогою аналізу ROC-кривих. Як основний показник якості дискримінації, що здійснюється на основі значень того чи іншого біомаркеру, розглядали значення площі під його ROC-кривою (AUC). Обчислені точкові та інтервальні оцінки AUC для біомаркерів

NLR та NRI у кожному завданні дослідження трактували якісно, ефективність моделі вважалася обмеженою при $AUC \geq 0,70$; добре при $AUC \geq 0,80$; відмінний при $AUC \geq 0,90$. Якість/точність/інформативність діагностичних методів порівнювалася за такими параметрами як загальна точність (Accuracy), специфічність (Specificity), чутливість (Sensitivity), позитивна та негативна прогностична цінність (PPV, NPV), діагностичне відношення шансів (DOR), індекс Йодена (J) і значення коефіцієнту кореляції Метьюса (ϕ). При визначенні вказаних параметрів «позитивними» результатами вважали випадки раку ПЗ, «негативними» – ХП. Крім того, визначали оптимальні порогові значення рівнів TGF- β 1 та СА 19-9 у сироватці крові для виявлення наявності неоплазми ПЗ, і для диференціації новоутворень за їх видом. При пошуку порогового значення критерієм оптимальності вважали вимогу досягнення максимально можливих специфічності та чутливості дискримінації. ROC аналіз проводився за допомогою он-лайн інструментів Easy ROC 1.3.1 (Erciyes University, Turkey). Загальну виживаність у межах 90 порівнювали для різних категорій інтересів за допомогою методу Каплана–Майєра з логарифмічним ранговим тестом.

Дослідження проведено відповідно до етичних стандартів Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964–2008 рр.), директиви Європейського товариства 86/609 про участь людей у медико-біологічних дослідженнях, а також наказу Міністерства охорони здоров'я України № 690 від 23.09.2009 р. Пацієнти дали свою інформовану згоду на участь у дослідженні, яке схвалене Комісією з біоетики Харківського національного медичного університету.

Для оцінки особливостей перебігу солідних та кістозних утворень ПЗ у хворих були виділені основні клінічні симптоми, оцінювалася діагностична цінність різних інструментальних методів дослідження.

Під час дослідження було встановлено, що загальна точність УЗД для діагностики раку ПЗ склала 82,5% (інтервальна оцінка загальної точності склала (72,38 ; 90,09) %, при чутливості – 76,32% (чутливість методу коливалась у межах (59,76 ; 88,56) %); та специфічності – 88,10% (інтервальна специфічність – (74,37 ; 96,02) %).

Загальна точність МСКТ при діагностиці раку ПЗ склала 92,21% (інтервальна оцінка загальної точності склала (83,81 ; 97,09)%, при чутливості – 89,19% (інтервальна чутливість методу – (74,58 ; 96,97)%) та специфічності – 95% (інтервальна специфічність – (83,08 ; 99,39)%)

Загалом, слід зазначити, що отримані дані суттєво не відрізнялися від даних світових мультицентрових досліджень. Так за даними літератури, чутливість та специфічність УЗД у діагностиці раку підшлункової залози коливається від 75% до 89% і 90% до 99% відповідно [109], а МСКТ з контрастуванням – до 90% та 99% відповідно [94].

Ефективність використання ЕРХПГ була надзвичайно високою. При наявності механічної жовтяниці та дистального блоку у хворих із раком підшлункової залози та хронічним панкреатитом із переважним ураженням голівки доцільним вважали виконання транспапільярного стентування пластиковими стентами діаметром 2,5–4,0 мм. При первинному дрениванні переважно встановлювали стент діаметром 8–9 Fr, з подальшим виконанням папілотомії та заміною стента на стент більшого діаметру 10–12 Fr після регресії жовтяниці.

При проведенні ЕРХПГ було встановлено, що розширення ГПП більш ніж 3 мм спостерігалось в 49 (84,5% з ДІ_{95%} від 50,3% до 71,2%) хворих, що досліджувались. Ефективність використання ЕРХПГ була надзвичайно високою. Для уточнення диференційно-діагностичних ознак раку ПЗ та ХП нами було проведено порівняльну оцінку панкреатограм та холангіограм. Таким чином, частка пацієнтів із цією ознакою була значущо більшою при ХП, ніж при раку ПЗ ($Z=2,2$, $p=0,015<0,05$). Локалізовані звуження головної

панкреатичної протоки довжиною від 1 см до 2,5 см, які супроводжувались вираженою деформацією її стінки та бокових гілок у ділянці голівки ПЗ відмічалися у 10 хворих на рак (тобто у 26,3% випадках з ДІ_{95%} від 15,0% до 42,0%). У 8 пацієнтів із ХП (у 19,0% випадках з ДІ_{95%} від 10,0% до 33,3%) спостерігався калькульоз головної панкреатичної протоки та паренхіми залози. Стеноз дистального відділу холедоуху довжиною від 0,5 до 1 см спостерігався у 4 пацієнтів із ХП (у 9,5% випадках з ДІ_{95%} від 2,1% до 17,0%) із переважним ураженням голівки залози; та довжиною до 2,5 см – у 8 хворих на рак ПЗ (у 21,1% випадках з ДІ_{95%} від 10,2% до 31,9%). Різниця у відносних частотах зустрічальності стенозу дихального відділу холедоуху при ХП та раку ПЗ на нашій вибірці пацієнтів виявилася статистично незначущою ($Z=1,4$, $p=0,0746>0,05$). Невдалі випадки контрастування головної панкреатичної протоки при виконанні ЕРХПГ мали місце у 5 хворих (6,3% з ДІ_{95%} від 2,7% до 13,8%), що було пов'язано з блоком її дистального відділу та деформацією дванадцятипалої кишки. Таким чином, морфологічні ознаки раку ПЗ, а саме: блок дистального відділу головної панкреатичної протоки, її стенозування, звуження, розширення бічних гілок, були присутні й на панкреатограмах хворих із цією патологією. При аналізі панкреатограм пацієнтів із раком ПЗ було встановлено, що вони відрізнялись від панкреатограм хворих на ХП наявністю стриктур довжиною більше 1 см, важкістю змін головної панкреатичної протоки та її бічних гілок, та більш протяжним стенозом дистального відділу загальної жовчної протоки. Наявність калькульозу у протоках ПЗ та кальцинатів у її паренхімі не впливала на встановлення діагнозу раку. Загальна точність ЕРХПГ у діагностиці раку склала 71%; при чутливості та специфічності методу 78,6% та 63,3% відповідно. Отримані нами показники чутливості ЕРХПГ були вищими, а специфічності – нижчими у порівнянні з даними, наведеними у мета-аналізі Li H. та співавт. (2014) [226], де чутливість та специфічність даного методу склала 57,9% та 90,6% відповідно.

Інтервальна оцінка точності методу транскутанної біопсії ПЗ для визначення ХП становила (34,9 ; 96,8)%; для раку ПЗ – (8,5 ; 75,5)%. Інтервальна оцінка точності методу ендоскопічної аспірації панкреатичного соку для ХП становила (6,8 ; 93,2)%; для раку ПЗ – (19,4 ; 99,4)%. Загальна точність методу транскутанної біопсії ПЗ у діагностиці раку склала 56,3%, при чутливості та специфічності – 37,5% та 75% відповідно. Загальна точність ендоскопічної аспірації панкреатичного соку склала 62,5%; при чутливості та специфічності – 75% та 50% відповідно. Серед усіх застосованих методів диференційної діагностики раку ПЗ з ХП лише для цих двох методів довірчі інтервали діагностичного відношення шансів містили 1, а в логарифмічній шкалі – містили 0, що свідчило про відсутність підтвердження діагностичної цінності цих методів даними досліджуваної вибірки пацієнтів, хоча й може бути обумовлено її невеликим розміром. Обмежені можливості цитологічного дослідження не дозволяли проводити впевнену диференціальну діагностику між хронічним псевдотуморозним панкреатитом та раком ПЗ, що змусило нас відмовитися від застосування даної методики як верифікуючої та використовувати її лише як додаткову методику у комплексному обстеженні пацієнтів.

Було встановлено, що МСКТ була найбільш інформативним методом для диференційної діагностики раку ПЗ з хронічним панкреатитом, із загальною точністю 92,2%, при чутливості – 89,2%; та специфічності – 95%. Низькі якісні показники УЗД були збільшені за рахунок її комплексного поєднання з визначенням онкомаркеру СА 19-9 із загальною точністю 92,3%, при чутливості та специфічності – 95% та 91% відповідно, що значно відрізнялось від таких показників при окремому застосуванні даного методу (82,5%, 76,3% та 88,1% відповідно). При комплексному поєднанні ЕРХПГ з визначенням рівня онкомаркеру СА 19-9, загальна точність методу склала 95,2%, при чутливості – 95% та специфічності – 95,5%, що значно відрізнялось від таких показників, отриманих при окремому застосуванні даного методу (71%, 78,6%

та 63,3% відповідно). Досягнення сучасних методів візуалізації не можуть замінити гістологічне дослідження, як «золотий стандарт» для правильного визначення морфологічного субстрату цих уражень підшлункової залози.

Це дослідження мало на меті визначити, які передопераційні рівні NLR та NRI спостерігаються хворих, що аналізувались. Були зібрані демографічні та клінічні дані, включаючи вік, стать, ІМТ, цукровий діабет, кількість лейкоцитів, загальну кількість нейтрофілів і лімфоцитів, сироватковий альбумін, передопераційний рівень білірубіну, передопераційний дренаж жовчних шляхів і передопераційну нутритивну підтримку. Короткострокові результати включали тривалість перебування в лікарні, післяопераційні ускладнення та смертність через 90 днів і були оцінені на основі NLR та NRI.

При всіх патологіях, що аналізуються у роботі, лабораторні дані статистично достовірно відрізнялися до операції числі нейтрофільно-лімфоцитарне співвідношення (NLR) та харчовий стан пацієнтів за показником індексу харчового ризику (NRI). Фізіологічна відповідь циркулюючих лейкоцитів на хірургічний стрес у хворих, що аналізувались, характеризувалась появою вираженого нейтрофілозу у більшості з них до операції та значною лімфоцитопенією. У хворих на ГП та псевдокісту ПЗ спостерігались підвищення кількості нейтрофілів (медіана 77 [діапазон 74-92]%) і низькі показники кількості лімфоцитів (17 [діапазон 9-33]%) до операції, значно відрізнялась кількість нейтрофілів від хворих на ХП та псевдокісту ПЗ (58 [діапазон 47-83] %) та рак ПЗ (66 [діапазон 47-88] %). При цьому спостерігалась лімфопенія у більшості пацієнтів. Важкохворі пацієнти, що надходили з сепсисом (n= 6) мали значно найвищі значення відносної кількості нейтрофілів та найнижчі значення кількості лімфоцитів. Усі ці зміни супроводжувались підвищенням С-реактивного білка в крові. Найбільш вираженими ці зміни були у хворих на ГП та псевдокісту ПЗ (78 [діапазон 56,5-123,4] мг/л), але рівень показника також був вищим у хворих на ХП та псевдокісту ПЗ (45 [діапазон 31,2-90,8] мг/л) та рак ПЗ (54 [діапазон 32,1-99,8] мг/л) у порівнянні з іншими

хворими, що аналізувались. Найменше середнє значення сироваткового альбуміну було у хворих на рак ПЗ (25 [діапазон 15-33] г/л), але суттєвих відмінностей від хворих на ХП та псевдокісту ПЗ ($\chi^2 = 0.003$, $p = 0.956$) та на ХП із запальним утворенням у голівці ПЗ ($\chi^2 = 0.005$, $p = 0.944$), що не відповідало у порівнянні цього показника при раку ПЗ з показником у хворих на гострий панкреатит та псевдокісту ($\chi^2 = 15.343$, $p = 0.000$), на внутрішньопротокове папілярне муцинозне новоутворення ($\chi^2 = 37.635$, $p = 0.000$), на серозну цистаденому ПЗ ($\chi^2 = 32.945$, $p = 0.000$) та на муцинозно-кістозні новоутворення ПЗ ($\chi^2 = 40.727$, $p = 0.000$). З наведених даних розподілу коефіцієнтів співвідношення нейтрофілів до лімфоцитів (NLR) відмічено, що його рівень при легкому порушенні становив + 64,8% відповідно до норми; при помірному порушенні відповідно + 42,5% до легкої форми; при тяжкому порушенні відповідно + 46,9% до помірного порушення ($p < 0.0001$). Було встановлено, що тільки 32 (11,9%) з 269 хворих мали нормальний показник харчового статусу до операції, при чому різниця поміж даними статистично достовірна. Розподіл коефіцієнтів індекс харчового ризику (NRI) показав, що його рівень при легкому порушенні становив – 4,7% відповідно до норми; при помірному порушенні відповідно – 8,5% до легкої форми; при тяжкому порушенні відповідно – 13,7% до помірного порушення ($p < 0.001$). Виникнення недоїдання є добре відомим фактом серед пацієнтів на різну патологію ПЗ через порушення травлення, всмоктування та метаболізму, що збільшує подальший ризик хірургічного лікування. Причинним фактором недоїдання серед цих пацієнтів є підвищена потреба в поживних речовинах, підвищена метаболічна активність, знижене споживання та виснаження поживних речовин, а також стрес і голодування. У хворих на гострий панкреатит недоїдання також можна розглядати як специфічні та неспецифічні метаболічні зміни, навіть якщо тривалість захворювання невелика. Основні причини включали біль у животі, втрату апетиту протягом більше ніж тижня та блювоту/нудоту в перші дні перед госпіталізацією, що призводило до

підвищення основного метаболізму та підвищення потреби в поживних речовинах, тому біомаркер NLR спочатку був встановлений як параметр стресу та системного запалення в клінічній практиці. Як відомо, нейтрофіли відіграють важливу роль у системній запальній відповіді, яка впливає як на розвиток пухлини, так і на метастазування, а також нейтрофіли можуть проявляти протипухлинну або протуморну функцію, залежно від профілю запальних цитокінів.

Як відомо, вуглеводний антиген СА 19-9 та цитокін TGF- β 1 є біомаркерами та індикаторами при різних захворюваннях ПЗ, їх рівні значно відрізняються при порівнянні з референтними значеннями цих показників. Встановлено, що рівень TGF- β 1 також статистично значущо відрізнявся при всіх видах патології ПЗ за критерієм Краскала-Уолліса (К W Н (7,104)=80.821, $p < 0.0001$), але, як свідчать отримані дані, при парних порівняннях за критерієм Манна-Уїтні значущі відмінності були між рівнем цього показника у хворих на рак ПЗ, усіма іншими патологіями та контролем за винятком пацієнтів із муцинозними злоякісними новоутвореннями ПЗ, але кількість хворих у цих групах була мала (відповідно, $n=2$ та $n=4$). Проте, серед усіх груп зі злоякісними новоутвореннями ПЗ найвищі значення TGF- β 1 спостерігалися саме при муцинозно-кістозних новоутвореннях. При узагальнені даних, об'єднавши пацієнтів із новоутвореннями ПЗ у дві групи у залежності від злоякісності/доброякісності новоутворень, виявився статистично значущо вищий рівень показників TGF- β 1 і СА 19-9 при злоякісних новоутвореннях порівняно з доброякісними, й обох груп пацієнтів порівняно з контролем (К W Н (2,104)=74.620, $p < 0.0001$).

Відомо, що СА 19-9 функціонує як біомаркер, предиктор і промотор. Загалом, дані нашого дослідження підтверджують наявність статистично значущої різниці у рівні СА 19-9 як між сімома видами патологій ПЗ (К W Н (7,104)=82.416, $p < 0.0001$), так і при порівнянні доброякісних і злоякісних новоутворень (К W Н (2,104)=78.588, $p < 0.0001$). Рівень цього біомаркеру у

сироватці крові, як і рівень TGF- β 1, зростав при наявності новоутворень ПЗ, і був значущо вищим при злоякісних новоутвореннях порівняно з доброякісними. Слід відзначити, рівень СА 19-9 був нижчим в умовах розвитку гострого та хронічного панкреатиту, а також при серозній цистоаденомі, ніж у хворих на рак ПЗ та злоякісні муцинозні новоутворення. Така тенденція спостерігалась і при дослідженні цитокіну TGF- β 1. Обидва біомаркери продемонстрували відмінну дискримінаційну здатність для усіх завдань, що розглядалися. Якщо спиратися на значення площі під ROC- кривими як на міру діагностичної цінності показників, то треба визнати, що на використаній у дослідженні вибірці пацієнтів діагностична цінність TGF- β 1 і СА 19-9 була однаковою і при визначенні наявності/відсутності новоутворень ПЗ, і для розрізнення злоякісних та доброякісних неоплазм, і для диференціації ХП від раку чи від муцинозних пухлин цього органу, бо AUC для двох показників статистично значущо не відрізнялися. При цьому, оптимальним значенням для визначення наявності новоутворень у ПЗ взагалі є значення TGF- β 1 31,2 нг/мл та більше і СА 19-9 не менше 2,0 Од/мл. Найвищі специфічність і чутливість виявлення новоутворень ПЗ досягалися при використанні з цією метою рівня TGF- β 1: їх точкові оцінки на вибірці дослідження становили 100% з нижніми границями 95% - довірчих інтервалів 78,2% для специфічності та 95,9% для чутливості.

У завданні розрізнення доброякісних і злоякісних новоутворень ПЗ найбільші специфічність і чутливість (з точковими оцінками по 100%) отримані при використанні біомаркеру СА 19-9, однак TGF- β 1 також мав прекрасну дискримінаційну здатність із чутливістю 92,6% (95% ДІ=(75,7 ; 99,1)%) й специфічністю 93,5% (95% ДІ=(84,3 ; 98,2)%). Поточні та нові біомаркери гострих, хронічних запальних захворювань та раку ПЗ з високою специфічністю та чутливістю мають потенціал для врахування індивідуальних варіабельностей пацієнтів, для раннього виявлення захворювання до початку розвитку ускладнень, для покращення результатів лікування та виживання

пацієнтів, допомоги у скринінгу груп високого ризику, прогнозування, надають точну інформацію про реакцію пацієнтів на конкретне лікування та покращують моніторинг пацієнтів під час лікування. TGF- β 1 може слугувати зручним індикатором ступеня імунної супресії у хворих на доброякісні та злоякісні новоутворення ПЗ. Можна припустити, що TGF- β 1 має глибокий вплив на структурні зміни та ремоделювання цього органу, тим самим відіграючи ключову роль у патогенезі фіброзу та потенціюванні апоптозу в епітеліальних клітинах. Можливо, високий рівень продукції TGF- β 1 у сироватці крові асоціюється з несприятливим прогнозом у пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями ПЗ. Отримані дані дозволяють припустити, що сироватковий TGF- β 1 є цінним діагностичним показником, що дозволяє використовувати показники сироваткового TGF- β 1 як об'єктивний діагностичний критерій солідних злоякісних та запальних доброякісних утворень ПЗ, зі значенням відсікання не менше 109,8 нг/мл, використовуючи цей показник разом із визначенням СА 19-9 у сироватці крові, зі значенням відсікання на рівні 36,0 Од/мл та більше.

При проведенні морфологічних досліджень було підтверджено, що рак ПЗ та ХП мають патогістологічні ознаки фіброзування, хронічного запального процесу з імуноклітинною інфільтрацією. Периферичні ділянки раку ПЗ та зон інвазії мають ознаки ХП зі збільшенням рівня імуноклітинної інфільтрації в порівнянні з пухлиною центральних відділів ($p < 0,05$), атрофією паренхіми ПЗ та фіброзом різного ступеню вираженості. По мірі збільшення фіброзу в протоковій аденокарциномі ПЗ та при ХП зростає рівень експресії ГМА α ($p < 0,005$ та $p < 0,05$ відповідно) за рахунок появи в складі строми активованих міофібробластів. Збільшення рівня фіброзу супроводжувалося зростанням значення показника щільності колагенових волокон як при протоковій аденокарциномі ПЗ ($p < 0,001$), так і при ХП ($p < 0,001$) та показника вирівняності волокон при протоковій аденокарциномі ПЗ ($p < 0,01$). Серед диференціально-діагностичних морфологічних критеріїв ХП та раку ПЗ слід враховувати: рівень

експресії Ki-67 клітинами протокових структур, який вищий ніж при ХП ($p < 0,001$), дилатацію великих протоків ПЗ, що асоціювалася з протоковою аденокарциномою ПЗ ($p < 0,01$), показники строми навколо протокових структур, що при раку ПЗ в порівнянні зі стромою при ХП характеризувалась більш вираженою експресією ГМА α ($p < 0,001$) за рахунок активованих міофібробластів, більшою вирівняністю колагенових волокон ($p < 0,001$) та меншим рівнем імуноклітинної інфільтрації ($p < 0,001$). Слід відзначити, що середній рівень експресії Ki-67 у протокових аденокарциномах ПЗ становив $31,3 \pm 4,7$, що значно більше ніж рівень експресії Ki-67 при ХП – $0,38 \pm 0,05$ ($p < 0,0001$). Статистично значуща різниця рівня експресії Ki-67 епітелієм протоків також наявна при порівнянні ХП та високо-, помірно диференційованих протокових аденокарциномах ПЗ ($0,38 \pm 0,05$ та $15,2 \pm 2,6$ відповідно, $p < 0,0001$). Таким чином, було зроблено висновок, що маркер проліферативної активності Ki-67 є надійним диференціально-діагностичним критерієм захворювання.

Нами були розроблені два алгоритми, які враховували отримані попередні дані дослідження: 1) алгоритм діагностики та лікувальної тактики при солідних новоутвореннях ПЗ та 2) алгоритм діагностики та лікувальної тактики у хворих на кістозну патологію ПЗ.

У групі хворих на солідні новоутворення ПЗ основним морфологічним типом був об'ємно утворюючий ($n = 159$, 59,1%). Одноетапний хірургічний підхід було застосовано у 59 (72%) хворих групи порівняння та у 60 (77,9%) хворих основної групи, у інших пацієнтів попередньо виконувались декомпресії жовчовивідних шляхів у зв'язку з гіпербілірубінемією 200 мкмоль/л та більше ($\chi^2 = 11,677$, $p = 0,011$). Дуоденозберігаючі резекції голівки ПЗ у різних модифікаціях виконано у 70 (44%) хворих обох груп; ПДР – у 26 (16,4%), у тому числі з резекцією ворітної вени – у 8 (5%) з 159 пацієнтів; дистальна резекція ПЗ – у 24 (15,1%); різні симптоматичні втручання – у 39 (24,5%) хворих ($\chi^2 = 149,711$, $p = 0,000$). Післяопераційні ускладнення за Clavien-

Dindo III a-IV b виникли у 46 з 159 хворих (28,9%), а померли протягом 90 днів після операції 4 хворих групи порівняння та 1 хворий основної групи ($\chi^2=11,378$, $p=0,023$). Середня тривалість перебування в лікарні становила 12, 28, 11 і 17 днів відповідно ($\chi^2=9,155$, $p=0,035$). Вірогідним серед специфічних було тільки наявність у післяопераційному періоді панкреатичної фістули різного класу за класифікацією Міжнародної дослідницької групи панкреатичної фістули при порівнянні обох груп хворих ($\chi^2=10,496$, $p=0,033$).

Одноетапний хірургічний підхід було застосовано у 49 (89,1%) хворих на кістозну патологію ПЗ групи порівняння та у 42 (89,4%) пацієнтів основної групи, у інших хворих попередньо виконувались різні мінімально інвазивні декомпресивні втручання порожнин та жовчовивідних шляхів ($\chi^2=11,677$, $p=0,011$).

У 22 хворих діагностовано гостру псевдокісту ПЗ (12 (54,5%) – в основній групі, 10 (45,5%) – в групі порівняння). У 18,2% (4 (по 2) пацієнтів в обох групах) спостерігали стерильну ПК, цим хворим проводилась комплексна консервативна терапія та спостереження за перебігом хвороби на етапах лікування. У 81,8% пацієнтів в обох групах (18 хворих: 8 – у групі спостереження, 10 – в основній групі) пацієнти мали гостру псевдокісту із стійкою інфекцією, інфікованим некрозом (4 хворих) та клінічним погіршенням на тлі проведення консервативного лікування: розвиток поліорганної дисфункції, лихоманка, лейкоцитоз або клінічні ефекти локального тиску. Ці хворі розглядалися для проведення черезшкірного катетерного дренивання під контролем УЗД та/або лапароскопічно некроектомія/дренаж. Введення черезшкірного дренажу вважалося першим кроком у терапії для зменшення токсичного навантаження від захворювання, якщо кіста була більше 6 см: 14 хворим (63,6%) це виконано під контролем УЗД та 4 (18,2%) – під контролем відеолапароскопії.

У всіх хворих використовувалась розроблена поетапна концепція мультимодальної реабілітації пацієнтів після малоінвазивних хірургічних

утручань, яка включала кілька основних етапів: перший – мінімальний термін перебування пацієнтів після оперативного втручання у відділенні інтенсивної терапії; другий – застосування мультимодальної аналгезії для забезпечення адекватного знеболення шляхом пролонгації епідуральної анестезії на рівнях Th VII-Th VIII при використанні помпи для постійного введення анестетика; третій – активізація хворого, яка починається з першої доби післяопераційного періоду; четвертий – активне залучення до лікувального процесу фізіотерапевтичної служби (інгаляції з розчинами антисептиків, лікувальна фізкультура, вібромасаж тощо); п'ятий - ранній початок перорального прийому чистої рідини та ентерального харчування (з метою адекватного білкового та енергетичного забезпечення). Протокол ERAS був модифікований з огляду літератури, що присвячена цим питанням. За час перебування у стаціонарі 2 (20%) хворих групи порівняння та 1 (8,3%) пацієнт основної групи потребували наступного етапу лікування у вигляді відеолапароскопії, некректомії та повторного дренивання. Післяопераційні ускладнення виникли у 7 пацієнтів (70%) групи порівняння (з них помер 1 (14,3%) протягом 90 днів після лікування) та 6 хворих (50%) основної групи (летальних випадків не було, у 13 (15,1%) з хронічним панкреатитом і у 37 (54,4%) з раком ПЗ. Протягом 90 днів після операції померли 6 пацієнтів (2,7%). Середня тривалість перебування в лікарні відповідно становила 22 та 10,5 днів ($\chi^2 = 1,647$, $p = 0,199$).

У 71 хворого (39 (54,2%) – група порівняння та 31 (45,1%) – основна група) діагностовано хронічний панкреатит, ускладнений псевдокістою ПЗ. Усім хворим виконане внутрішнє дренивання (цистоєюностомія) псевдокісти: у більшості з них використовувалась лапаротомія (66) та у 5 хворих основної групи – відеолапароскопія. Післяопераційні ускладнення виникли у 2 хворих групи порівняння та у 2 пацієнтів основної групи, летальних випадків не було. Середня тривалість перебування в лікарні відповідно становила 22 та 10,5 днів ($\chi^2 = 0,01$, $p = 0,915$).

У 9 (6 – група порівняння, 3 – основна група) пацієнтів діагностовано МКП підшлункової залози. У 2 пацієнтів виконана експлоративна лапаротомія з біопсією, у 1 хворого з нерезектабельною злякисною МКП голівки ПЗ та явищами механічної жовтяниці виконана біопсія, гепатикоентеростомія. Дистальна резекція у різних модифікаціях виконана у 5 хворих з доброякісними МКП. У 1 пацієнтів із злякисними МКП голівки ПЗ виконано панкреатодуоденальну резекцію (операція Уїппла). Післяопераційні ускладнення виникли у 3 пацієнтів групи порівняння та 3 хворих основної групи (1 хворий помер). Середня тривалість перебування в лікарні відповідно становила 16 та 21 днів ($\chi^2 = 0,791$, $p = 0,354$).

Нами прооперовано 5 пацієнтів (3 – група порівняння, 2 – основна група) з різними формами ВПМН: у 4 з них виконані різні за обсягом радикальні оперативні втручання. Характер та обсяг оперативного втручання залежав від переважної локалізації та обсягу ураження пухлинним процесом. При виконанні ПДР з приводу ВПМН центрального типу (3 пацієнта) обов'язково виконували поздовжнє розсічення та ревізію протоки ПК з метою діагностики мультифокального ураження. При ураженні лівого анатомо-хірургічного сегменту ПЗ (1 хворий) виконували дистальну резекцію ПЗ з перетином її на рівні перешийка. У 1 пацієнта з тотальним злякисним ураженням ПЗ проведена експлоративна лапаротомія, біопсія. Післяопераційні ускладнення виникли у 3 хворих групи порівняння (у тому числі 1 пацієнт помер у післяопераційному періоді) та у 1 хворого основної групи. Середня тривалість перебування в лікарні відповідно становила 14 та 17,5 днів ($\chi^2 = 0,018$, $p = 0,893$).

Прооперовано 8 пацієнтів (5 – група порівняння, 3 – основна група) із серозними мікрокістозними аденомами. Усі пухлини були доброякісними. Показаннями до виконання оперативного втручання пацієнтам із СМА були механічне стиснення прилеглих органів та пов'язані з ним синдроми компресії (8), що поєднувалося з вираженими (5 пацієнтів) та помірними абдомінальними болями при розмірах пухлини понад 4-5 см, а також неможливістю виключення

муцинозної кістозної пухлини або інших новоутворень ПЗ (2). У більшості пацієнтів показання до операції мали комбінований характер. У 2 хворих (основна група) пухлина була в області голівки ПЗ і викликала компресію загальної жовчної протоки, дванадцятипалої кишки (1) та загальної панкреатичної протоки у всіх пацієнтів. У цих випадках виконували пілорусзберігаючу ПДР (1) та операцію Уіппла (1). У 3 пацієнтів пухлина була в зоні перешийка або тіла підшлункової залози: 1 хворому проведена площинна резекція підшлункової залози, у 2 пацієнтів – центральна резекція підшлункової залози з панкреатоентероанастомозом. У 3 хворих із локалізацією пухлини в ділянці хвоста виконали дистальну резекцію ПЗ. Післяопераційні ускладнення виникли у 3 хворих групи порівняння, летальності не спостерігали. Середня тривалість перебування в лікарні відповідно становила 12 днів в обох групах ($\chi^2 = 0,042$, $p = 0,838$).

Зовнішні панкреатичні фістули виникли у 12 (11,7%) хворих обох груп, причому різниця між групами була достовірною: $\chi^2=57,962$, $p=0,000$. Також достовірними були показники післяопераційних ускладнень III а – V за Clavien-Dindo у 102 хворих обох груп ($\chi^2=87,473$, $p=0,000$) та терміни перебування їх у лікарні ($\chi^2=73,745$, $p=0,000$).

Прогнозування розвитку післяопераційних ускладнень здійснювали за даними NLR та NRI. Середній передопераційний NLR був нормальним у 33,8% пацієнтів, з легким фізіологічним стресом у 54,7% і помірним у 11,5% до операції. За даними NRI, 10,2% пацієнтів мали нормальний харчовий статус, 20% мали легку, 19,6% мали помірну, а 50,2% мали тяжку недостатність харчування, при цьому здатність обраних показників NLR та NRI прогнозувати ускладнення та смертність у пацієнтів за допомогою аналізу ROC-кривої показали наступне: NLR мав оптимальне порогове значення 9,5 балів до операції за критерієм ускладнення/неускладнення (AUC 0,803, 95% ДІ 0,742-0,844, $p = 0,001$), а за критерієм вижили/не вижили він мав оптимальне порогове значення 8,5 балів (AUC 0,649, 95% ДІ 0,509-0,745, $p = 0,055$); NRI мав

оптимальне порогове значення 98,5 балів (AUC 0,801, 95% ДІ 0,738-0,841, $p = 0,001$) за критерієм ускладнення/неускладнення, а за критерієм вижили/не вижили оптимальне порогове значення становило 83,55 бали (AUC 0,810, 95% ДІ 0,732-0,873, $p = 0,002$). Використовуючи попередньо визначені межі для тих, хто вижив і не вижив, 24,8% і 9,3%, було зазначено, що загальна виживаність була значно нижчою серед пацієнтів із $NLR \geq 8,5$, ніж пацієнтів із $NLR < 8,5$ в однофакторному аналізі (HR, 1,63 [95% ДІ, 1,01-2,647]; $p = 0,056$) і в $NRI \geq 83,55$, ніж у пацієнтів з $NRI < 83,55$ (HR, 2,31 [95% ДІ, 1,431-3,736]; $p = 0,0009$).

Після відбору предикторів виживання лише NRI залишався незалежним фактором ризику для операційної системи в моделі, що розглядалась (HR: 2,31, 95% ДІ: 1,431-3,736; $p = 0,0009$), а показник NLR не показав свого впливу на прогноз (HR: 1,63, 95% ДІ: 1,01-2,647; $p = 0,056$). Пацієнти з помірним і важким порушенням за даними NRI частіше помирали протягом 90 днів порівняно з пацієнтами з нормальним і легким порушенням (4,1% проти 0,98%, $p < 0,022$). Протягом перших п'ятнадцяти днів після операції виживаність пацієнтів зі знизеним NRI та без нього була однаковою. При оцінці 90-денної кривої виживаності рівнів NLR та NRI до операції було встановлено, що їх значення є статистично значущими для прогнозування 90-денної смертності після операції на підшлунковій залозі ($p < 0,022$). Оптимальне значення NLR у розвитку післяопераційних ускладнень було визначено до операції та становило 9,5 зі специфічністю 85,3%, чутливістю 64,3% та AUC 0,803, що вказувало на хорошу ознаку цього обраного показника для прогнозу, але не є задовільним для прогнозу смертності: оптимальне порогове значення становило 8,5 зі специфічністю 89,5%, чутливістю 35,7% і AUC 0,649. Навпаки, NRI мав хорошу прогностичну цінність у розвитку післяопераційних ускладнень (оптимальний пороговий показник 98,5 балів із специфічністю 65,3%, чутливість 95,2% та AUC 0,801) і 90-денну смертність з оптимальним пороговим значенням 83,55 бала, зі специфічністю 60%, чутливістю 91,4% і AUC 0,810. Комбіноване використання двох досліджуваних показників

можливе як скринінговий інструмент для виявлення групи пацієнтів із підвищеним ризиком розвитку післяопераційних ускладнень, а також 90-денної смертності після операції лише за допомогою NRI.

Аналіз операцій, проведених у трьох установах, показав, що летальність при солідних злоякісних та доброякісних новоутвореннях (n=159) становила 3,1%, а при кістозних доброякісних та злоякісних новоутвореннях (n=102) – 2,9%. Тобто ми показали, що застосування різноманітних оперативних утручань у даній категорії хворих не супроводжується високою післяопераційною летальністю залежно від розташування та обсягу стаціонарів, але кількість розвитку післяопераційних ускладнень порівняна з наведеними цифрами іншими авторами.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне обґрунтування поширеної наукової задачі та нове вирішення актуальної проблеми, що полягає в підвищенні ефективності діагностики та лікування хворих на солідні та кістозні новоутворення підшлункової залози шляхом розробки комплексного підходу з урахуванням передопераційних предикторів післяопераційних ускладнень та змін показників деяких біомаркерів. Враховуючи розповсюдженість кістозних та солідних утворень підшлункової залози, складність діагностики захворювання на ранніх стадіях, а також при безсимптомному перебігу, наявність великої кількості ранніх та пізніх післяопераційних ускладнень та невирішеність питання доопераційної диференціації злоякісних та доброякісних трансформацій підшлункової залози, розв'язання даного завдання є актуальним для сучасної практичної хірургії.

1. За наявності кістозного утворення ПЗ з папілярними розростаннями на стінках кісти з кровотоком при УЗД з доплерівським картуванням передбачався пухлинний характер утворення, з чутливістю даного діагностичного критерію – 78,9%, специфічністю – 69,3% та загальною точністю – 74,8%. МСКТ була найбільш інформативним методом для диференційної діагностики раку ПЗ з хронічним панкреатитом, із загальною точністю 92,2%, при чутливості – 89,2% та специфічності – 95%. Низькі якісні показники УЗД були збільшені за рахунок її комплексного поєднання з визначенням онкомаркеру СА 19-9 із загальною точністю 92,3%, при чутливості та специфічності – 95% та 91% відповідно, що значно відрізнялось від таких показників при окремому застосуванні даного методу (82,5%, 76,3% та 88,1% відповідно). При комплексному поєднанні ЕРХПГ з визначенням рівня онкомаркеру СА 19-9, загальна точність методу склала 95,2%, при

чутливості – 95% та специфічності – 95,5%, що значно відрізнялось від таких показників, отриманих при окремому застосуванні даного методу (71%, 78.6% та 63,3% відповідно).

2. Середній передопераційний NRI був нормальним у 33,8% пацієнтів, рівень легкого фізіологічного стресу становив 54,7%, а помірний – 11,5% до операції. У 10,2% пацієнтів був нормальний харчовий статус, у 20% – легкий, у 19,6% – помірний, у 50,2% – важкий. Рівень NLR при легкому порушенні становив +64,8% відповідно до норми; при помірному порушенні відповідно + 42,5% до легкої форми; при тяжкому порушенні відповідно +46,9% до помірного порушення ($p < 0.0001$).

3. Оптимальним значенням для визначення наявності новоутворень у ПЗ є значення TGF- β 1 31,2 нг/мл та більше і СА 19-9 не менше 2,0 Од/мл. У завданні розрізнення доброякісних і злоякісних новоутворень ПЗ найбільші специфічність і чутливість (з точковими оцінками по 100%) отримані при використанні онкомаркеру СА 19-9, однак TGF- β 1 також мав прекрасну дискримінаційну здатність із чутливістю 92,6% (95% ДІ=(75,7 ; 99,1)%) й специфічністю 93,5% (95% ДІ=(84,3 ; 98,2)%). Сироватковий TGF- β 1 є цінним діагностичним показником, що дозволило його використовувати як об'єктивний діагностичний критерій солідних злоякісних та запальних доброякісних утворень ПЗ, зі значенням відсікання не менше 109,8 нг/мл, поєднуючи цей показник разом із визначенням СА 19-9 у сироватці крові, зі значенням відсікання на рівні 36,0 Од/мл та більше.

4. Рак підшлункової залози та хронічний панкреатит мають патогістологічні ознаки фіброзування, хронічного запального процесу з імуноклітинною інфільтрацією. Периферичні ділянки раку ПЗ та паренхіма ПЗ ділянок інвазії мають ознаки хронічного панкреатиту зі збільшенням рівня імуноклітинної інфільтрації в порівнянні з пухлиною центральних відділів ($p < 0,05$), атрофією паренхіми залози та фіброзом різного ступеню вираженості. По мірі збільшення фіброзу в протоковій аденокарциномі ПЗ та при ХП зростає рівень експресії

ГМА α ($p < 0,005$ та $p < 0,05$ відповідно) за рахунок появи в складі стромі активованих міофібробластів. Збільшення рівня фіброзу супроводжувалося зростанням значення показника щільність колагенових волокон, як при протоковій аденокарциномі ПЗ ($p < 0,001$), так і при ХП ($p < 0,001$) та показника вирівняності волокон при ПАПЗ ($p < 0,01$).

5. Серед диференціально-діагностичних морфологічних критеріїв ХП та протокової аденокарциноми ПЗ слід враховувати: рівень експресії Ki-67 клітинами протокових структур, який вищий ніж при ХП ($p < 0,001$), дилатацію великих протоків ПЗ, що асоціювалася з протоковою аденокарциномою ПЗ ($p < 0,01$), показники стромі навколо протокових структур, що при протоковій аденокарциномі ПЗ у порівнянні зі стромою при ХП характеризувались більш вираженою експресією ГМА α ($p < 0,001$) за рахунок активованих міофібробластів, більшою вирівняністю колагенових волокон ($p < 0,001$) та меншим рівнем імуноклітинної інфільтрації ($p < 0,001$).

6. Завдяки впровадженню у клінічну практику розроблених алгоритмів діагностики та лікування кістозних та солідних новоутворень підшлункової залози досягнуто покращення результатів лікування, так при солідних злоякісних та доброякісних новоутвореннях летальність становила 3,1%, а при кістозних доброякісних та злоякісних новоутвореннях – 2,9%. Оптимальне значення NLR у розвитку післяопераційних ускладнень було визначено до операції та становило 9,5 зі специфічністю 85,3%, чутливістю 64,3% та AUC 0,803, що вказувало на хорошу ознаку цього обраного показника для прогнозу. Навпаки, NRI мав хорошу прогностичну цінність у розвитку післяопераційних ускладнень (оптимальний пороговий показник 98,5 балів із специфічністю 65,3%, чутливістю 95,2% та AUC 0,801) і 90-денну смертність з оптимальним пороговим значенням 83,55 балів, зі специфічністю 60%, чутливістю 91,4% і AUC 0,810.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. У комплексному обстеженні пацієнтів із кістозними та солідними новоутвореннями підшлункової залози у якості скринінг-методу слід застосовувати трансабдомінальне УЗД, з наступним виконанням МСКТ, а з метою диференціації доброякісних та злоякісних трансформацій – МРТ черезшкірну пункцію рідинних новоутворень під контролем візуалізаційних методик.
2. Для клінічного використання пропонується вдосконалений алгоритм для діагностики та лікування кістозних утворень ПЗ, з урахуванням показників харчового ризику та нейтрофільно-лейкоцитарного відношення, а також маркерів СА 19-9 та TGF β 1 («Алгоритм діагностики при кістозних ураженнях підшлункової залози», авторське свідоцтво № 130629 від 14.10.2024).
3. Для клінічного використання пропонується вдосконалений алгоритм для діагностики та лікування солідних утворень ПЗ, з урахуванням показників харчового ризику та нейтрофільно-лейкоцитарного відношення, а також маркерів СА 19-9 та TGF β 1 («Алгоритм діагностики при солідних ураженнях підшлункової залози (доброякісні та злоякісні ураження)», авторське свідоцтво № 130630 від 14.10. 2024).
4. Для ведення пацієнтів із гострим панкреатитом різного ступеня важкості пропонується модифікований протокол Enhanced Recovery After Surgery (ERAS), який включає в себе опис покрокових щоденних дій лікаря, щодо ведення важкого хворого, враховуючи клінічні особливості його стану («Використання модифікованого протоколу для ведення пацієнтів із гострим панкреатитом різного ступеня тяжкості», авторське свідоцтво №120483 від 12.07.2023).

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Baldaque P, Coutinho G, de Lima Moreira JP, et al. Chronic Pancreatitis in a Large Developing Country: Temporal Trends of Over 64,000 Hospitalizations from 2009 to 2019. *Dig Dis Sci.* 2024; 69:2817-2827. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10620-024-08488-5>.
2. Ramai D, Smith ER, Wang Y, et al. Epidemiology and Socioeconomic Impact of Pancreatic Cancer: An Analysis of the Global Burden of Disease Study 1990 – 2019. *Dig Dis Sci.* 2024; 69:1135-1142. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10620-024-08292-1>.
3. Trikudanathan G, Yazici C, Phillips AE, Forsmark CE. Diagnosis and Management of Acute Pancreatitis. *Gastroenterology.* 2024; 167(4):673-688. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2024.02.052>.
4. Peery AF, Crockett SD, Murphy CC, Lund JL et al. Burden and Cost of Gastrointestinal, Liver, and Pancreatic Diseases in the United States: Update 2018. *Gastroenterology.* 2019; 156(1): 254-72. e11. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.08.063>.
5. Державне некомерційне підприємство «Національний інститут раку». Бюлетень Національного канцер-реєстру в Україні №25 [Інтернет]. Київ: ДНП «Національний інститут раку»; 2024. 132 с. Доступно на: http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_25/PDF/BULL_25.pdf.
6. Poulsen VV, Hadi A, Werge MP, Karstensen JG, Novovic S. Circulating Biomarkers Involved in the Development of and Progression to Chronic Pancreatitis – A Literature Review. *Biomolecules.* 2024; 14(2):239. DOI: <https://doi.org/10.3390/biom14020239>.
7. Zorzi A, Campagnola P, Amodio A, Caldart F, De Pretis N, Frulloni L. An update on improving long-term outcomes for patients with chronic pancreatitis post-

surgery. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*. 2024; 18(1-3):25-36. DOI: <https://doi.org/10.1080/17474124.2024.2321947>.

8. Христич ТМ, Гонцарюк ДО. Хронічний панкреатит: про деякі ускладнення, особливості патогенезу та перебігу. *Гастроентерологія*. 2021; 55(4):263-269. DOI: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.55.4.2021.247920>.

9. Raut SS, Acharya S, Kumar S, Deolikar V, Kothari M. Recurrent acute-on-chronic pancreatitis in a chronic alcoholic with pancreatic divisum: a complex case. *Cureus*. 2024; 16(1):e53022. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.53022>.

10. Hegyi PJ, Soós A, Tóth E, Ébert A, et al. Evidence for Diagnosis of Early Chronic Pancreatitis after Three Episodes of Acute Pancreatitis: A Cross-Sectional Multicentre International Study with Experimental Animal Model. *Scientific Reports*. 2021; 11:1367. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-80532-6>.

11. Beyer G, Hoffmeister A, Lorenz P, Lynen P, Lerch MM, Mayerle J. Acute and Chronic Pancreatitis. *Deutsches Ärzteblatt international*. 2022 Jul 25; 119(29-30):495-501. DOI: <https://doi.org/10.3238/arztebl.m2022.0223>.

12. Getsuwan S, Tanpowpong P, Lertudomphonwanit C, Junhasavasdikul T, Tim-Aroon T, Treepongkaruna S. Etiology and outcome of acute recurrent pancreatitis and chronic pancreatitis. *Pediatrics International*. 2022; 64(1):e15145. DOI: <https://doi.org/10.1111/ped.15145>.

13. Бабінець ЛС, Галабіцька ІМ. Можливості інформаційної системи прогнозування при оцінці клініко-інструментальних симптомів хронічного панкреатиту за умов коморбідності. *Науковий вісник Ужгородського університету. Серія «Медицина»*. 2023; 68(2):169-175. DOI: <https://doi.org/10.32782/2415-8127.2023.68.28>.

14. Shimizu K, Ito T, Irisawa A, Ohtsuka T, Ohara H, Kanno A, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for chronic pancreatitis 2021. *Journal of gastroenterology*. 2022; 57(10):709-724. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00535-022-01911-6>.

15. Saxena R, Kumar S, Nafe Z, Chatteraj A, Chauhan S. Clinical, Biochemical, and Radiological Correlation in the Severity of Acute Pancreatitis: A Retrospective Study. *Cureus*. 2023 Feb 14; 15(2):e34996. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.34996>.
16. Patel ML, Shyam R, Atam V, Bharti H, Sachan R, Parihar A. Clinical profile, etiology, and outcome of acute pancreatitis: experience at a tertiary care center. *Annals of African medicine*. 2022; 21(2):118-123. DOI: https://doi.org/10.4103/aam.aam_83_20.
17. McGuigan A, Kelly P, Turkington RC, Jones C, Coleman HG, McCain RS. Pancreatic cancer: A review of clinical diagnosis, epidemiology, treatment and outcomes. *World Journal of Gastroenterology*. 2018; 24(43):4846-61. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i43.4846>.
18. Hu C, Li M. In advanced pancreatic cancer: The value and significance of interventional therapy. *Journal of Interventional Medicine*. 2020; 3(3):118-21. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jimed.2020.07.002>.
19. Gou A, Liu Z, Xiao Z, Li G, Xu Y, et al. A narrative review of a type of pancreatitis worthy of attention: acute pancreatitis associated with pancreatic tumors – current problems and future thinking. *Gland Surgery*. 2021; 10(7):2304-12. DOI: <https://doi.org/10.21037/gs-21-400>.
20. Cupp M, Cariolou M, Tzoulaki I, Aune D, Evangelou E, Berlanga-Taylor AJ. Neutrophil to lymphocyte ratio and cancer prognosis: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies. *BMC Med*. 2020; 18(1):360. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12916-020-01817-1>.
21. An P, Zhou X, Du Y, Zhao J, Song A, Liu H, Ma F, Huang G. Association of Neutrophil-Lymphocyte Ratio with Mild Cognitive Impairment in Elderly Chinese Adults: A Case-control Study. *Curr Alzheimer Res*. 2019; 16(14):1309-1315. DOI: <https://doi.org/10.2174/1567205017666200103110521>.

22. Cong K, Chunwei G. Exploration of three different nutritional scores in predicting postoperative complications after pancreaticoduodenectomy. *Nutr Hosp.* 2022; 39(1):101-110. DOI: <https://doi.org/10.20960/nh.03740>.
23. Yamamoto M, Kawaguchi Y, Ichida A, Matsumura M, Sakamoto Y, Arita J, Akamatsu N, Kaneko J, Kokudo N, Hasegawa K. Evaluation of preoperative nutritional variables to predict postoperative complications after pancreaticoduodenectomy. *Nutrition.* 2019; 67-68S:100006. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nutx.2020.100006>.
24. Hong S, Song KB, Hwang DW, Lee JH, et al. Preoperative serum carbohydrate antigen 19.9 levels predict early recurrence after the resection of early-stage pancreatic ductal adenocarcinoma. *World Journal of Gastrointestinal Surgery.* 2021; 13(11):1423-35. DOI: <https://doi.org/10.4240/wjgs.v13.i11.1423>.
25. Izumo W, Higuchi R, Furukawa T, Yazawa T, et al. Evaluation of preoperative prognostic factors in patients with resectable pancreatic ductal adenocarcinoma. *Scandinavian Journal of Gastroenterology.* 2019; 54(6):780-6. DOI: <https://doi.org/10.1080/00365521.2019.1624816>.
26. Sok C, Polireddy K, Kooby D. Molecular pathology and protein markers for pancreatic cancer: relevance in staging, in adjuvant therapy, in determination of minimal residual disease, and follow-up. *Hepatobiliary Surgery And Nutrition.* 2023; 13(1):56-70. DOI: <https://doi.org/10.21037/hbsn-22-628>.
27. Deng Z, Fan T, Xiao C, Tian H, et al. TGF- β signaling in health, disease and therapeutics. *Sig Transduct Target Ther.* 2024; 9:61. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01764-w>.
28. Ning W, Xu X, Zhou S, Wu X, et al. Effect of high glucose supplementation on pulmonary fibrosis involving reactive oxygen species and TGF- β . *Frontiers in nutrition.* 2022; 9:998662. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.998662>.
29. Luo Q, Hu Z, Zhao H, Fan Y, et al. The role of TGF- β in the tumor microenvironment of pancreatic cancer. *Genes & Diseases.* 2022; 10(4):1513-1524. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2022.10.019>.

30. Derynck R, Turley SJ, Akhurst RJ. TGF- β biology in cancer progression and immunotherapy. *Nature reviews. Clinical oncology*. 2021; 8(1):9-34. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41571-020-0403-1>.
31. Tauriello DVF, Sancho E, Batlle E. Overcoming TGF- β -mediated immune evasion in cancer. *Nature reviews. Cancer*. 2022; 22(1):25-44. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41568-021-00413-6>.
32. Kong F, Pan Y, Wu D. Activation and Regulation of Pancreatic Stellate Cells in Chronic Pancreatic Fibrosis: A Potential Therapeutic Approach for Chronic Pancreatitis. *Biomedicines*. 2024; 12(1):108. DOI: <https://doi.org/10.3390/biomedicines12010108>.
33. Kim S, Park BK, Seo JH, Choi JA, et al. Carbohydrate antigen 19-9 elevation without evidence of malignant or pancreatobiliary diseases. *Scientific reports*. 2020; 10(1):8820. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-65720-8>.
34. Русин ВІ, Румянцев КЄ, Діккер ГМ. Способи покращання безпосередніх результатів хірургічного лікування раку підшлункової залози. *Науковий вісник Ужгородського університету: серія: Медицина*. 2023; 68(1):132-137.
35. Суходоля СА, Савчук П. Метод лікування хронічного панкреатиту, ускладненого повною панкреатичною норицею з непрохідністю проксимального відділу вірсунгової протоки, за умов збереження лівого анатомічного сегмента. *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 2024; 28(4):708-711. DOI: [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2024-28\(4\)-22](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2024-28(4)-22).
36. Підмурняк ОО, Цвігун МБ, Кравчук ЮС, Підмурняк ОО. (2024). Радикальні методи хірургічного лікування пухлинних захворювань підшлункової залози. *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 2024; 28(4):688-693. DOI: [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2024-28\(4\)-18](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2024-28(4)-18).
37. Wu CH, Chien KL, Lin JW, Tien YW. Superior surgical outcomes in high-volume centers despite longer waiting times for curative pancreatic surgery compared

- to shorter waits in low-volume centers: A population-based study. *Current Problems in Surgery*. 2025; 62:101674. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cpsurg.2024.101674>.
38. Niger M, Prisciandaro M, Antista M, Monica M, Cattaneo L, Prinzi N, et al. One size does not fit all for pancreatic cancers: A review on rare histologies and therapeutic approaches. *World journal of gastrointestinal oncology*. 2020; 12(8):833-849. DOI: <https://doi.org/10.4251/wjgo.v12.i8.833>.
39. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics. 2020. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2020; 70:7-30. DOI: <https://doi.org/10.3322/caac.21590>.
40. Puckett Y, Garfield K. Pancreatic Cancer. 2022 Sep 26. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan. PMID: 30085538.
41. Goggins M, Overbeek KA, Brand R, Syngal S, Chiaro M, Bartsch DK, et al. Management of patients with increased risk for familial pancreatic cancer: updated recommendations from the International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortium. *Gut*. 2020; 69(1):7-17. DOI: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-319352>.
42. Pereira SP, Oldfield L, Ney A, Hart PA, Keane MG, Pandol SJ, et al. Early detection of pancreatic cancer. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020; 5(7):698-710. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(19\)30416-9](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(19)30416-9).
43. Yousaf MN, Chaudhary FS, Ehsan A, Suarez AL, Muniraj T, Jamidar P, et al. Endoscopic ultrasound (EUS) and the management of pancreatic cancer. *BMJ open gastroenterology*. 2020; 7(1):e408. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjgast-2020-000408>.
44. Strickler JH, Satake H, George TJ, Yaeger R, Hollebecque A, Garrido-Laguna I, et al. Sotorasib in KRAS p. G12C–mutated advanced pancreatic cancer. *New England Journal of medicine*. 2023; 388(1):33-43. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2208470>.
45. Felsenstein M, Hruban RH, Wood LD. New Developments in the Molecular Mechanisms of Pancreatic Tumorigenesis. *Advances in anatomic pathology*. 2018; 25(2):131-142. DOI: <https://doi.org/10.1097/PAP.000000000000172>.

46. Syed A, Babich O, Thakkar P, Patel A, Abdul-Baki H, Farah K, et al. Defining pancreatitis as a risk factor for pancreatic cancer: the role, incidence, and timeline of development. *Pancreas*. 2019; 48(8):1098-101. DOI: <https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000001367>.
47. Jin G, Hong W, Guo Y, Bai Y, Chen B. Molecular Mechanism of Pancreatic Stellate Cells Activation in Chronic Pancreatitis and Pancreatic Cancer. *Journal of Cancer*. 2020; 11(6):1505-15. DOI: <https://doi.org/10.7150/jca.38616>.
48. Pancreatic cancer in adults: diagnosis and management. NICE Guideline, No. 85 National Guideline Alliance (UK). London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2018. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng85>.
49. Goggins M, Overbeek KA, Brand R, Syngal S, Del Chiaro M, Bartsch DK, et al. Management of patients with increased risk for familial pancreatic cancer: updated recommendations from the International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortium. *Gut*. 2020; 69(1):7-17. DOI: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-319352>.
50. Wood LD, Canto MI, Jaffee EM, Simeone DM. Pancreatic cancer: pathogenesis, screening, diagnosis, and treatment. *Gastroenterology*. 2022; 163(2):386-402. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2022.03.056>.
51. Ansari D, Friess H, Bauden M, Samnegard J, Andersson R. Pancreatic cancer: disease dynamics, tumor biology and the role of the microenvironment. *Oncotarget*. 2018; 9(5):6644-6651. DOI: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.24019>.
52. Pothula SP, Xu Z, Goldstein D, Pirola RC, Wilson JS, Apte MV. Targeting HGF/c-MET Axis in Pancreatic Cancer. *International journal of molecular sciences*. 2020; 21(23): 9170. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21239170>.
53. Keane MG, Afgani E. A Review of the diagnosis and management of premalignant pancreatic cystic lesions. *Journal of clinical medicine*. 2021; 10(6):1284. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm10061284>.
54. Vilela A, Quingalagua E, Vargas A, Hawa F, Shannon C, Carpenter ES, et al. Global Prevalence of Pancreatic Cystic Lesions in the General Population on

Magnetic Resonance Imaging: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2024 Feb 28;S1542-3565(24)00222-2. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2024.02.018>.

55. Hao EIU, Hwang HK, Yoon DS, Lee WJ, Kang CM. Aggressiveness of solid pseudopapillary neoplasm of the pancreas: A literature review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97(49):e13147. DOI: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000013147>.

56. Morelli L, Guadagni S, Borrelli V, Pisano R, Di Franco G, Palmeri M, et al. Role of abdominal ultrasound for the surveillance follow-up of pancreatic cystic neoplasms: a cost-effective safe alternative to the routine use of magnetic resonance imaging. *World Journal of Gastroenterology*. 2019; 25(18):2217-28. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i18.2217>.

57. Sun Y, Yang S, Qi E, Liu F, Zhou F, Lu Y, et al. Comparative diagnostic evaluation with contrast-enhanced ultrasound, computed tomography and magnetic resonance imaging in patients with pancreatic cystic neoplasms. *Cancer Management Research*. 2020; 12:2889-98. DOI: <https://doi.org/10.2147/CMAR.S246564>.

58. National Comprehensive Cancer Network (Version 2021). [Интернет]. Guidelines for Patients Details. Available from: <https://www.nccn.org/patientresources/patient-resources/guidelines-for-patients/guidelines-for-patients-details?patientGuidelineId=33>.

59. Ozaki K, Ikeno H, Kaizaki Y, Maeda K, Higushi S, Kosaka N, et al. Pearls and pitfalls of imaging features of pancreatic cystic lesions: a case-based approach with imaging-pathologic correlation. *Japanese Journal of Radiology*. 2021; 39(2):118-42. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11604-020-01032-1>.

60. Sekine A, Hidaka S, Moriyama T, Shikida Y, Shimazu K, Ishikawa E, et al. Cystic kidney diseases that require a differential diagnosis from autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD). *Journal of clinical medicine*. 2022; 11(21):6528. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm11216528>.

61. Gläsker S, Vergauwen E, Koch CA, Kutikov A, Vortmeyer AO. Von Hippel-Lindau disease: current challenges and future prospects. *OncoTargets and therapy*. 2020; 13:5669-5690. DOI: <https://doi.org/10.2147/OTT.S190753>.
62. Ayoub F, Davis AM, Chapman CG. Pancreatic cysts-an overview and summary of society guidelines. *JAMA*. 2021; 325(4):391-392. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.18678>.
63. AbiMansour JP, Law R. Histologic analysis of pancreatic cystic lesions: Is tissue the issue? *Endoscopy International Open*. 2024; 12(03): E341-E343. DOI: <https://doi.org/10.1055/a-2241-8038>.
64. Abdelkader A, Hunt B, Hartley CP, Panarelli NC, Giorgadze T. Cystic lesions of the pancreas: differential diagnosis and cytologic-histologic correlation. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. 2020; 144(1):47-61. DOI: <https://doi.org/10.5858/arpa.2019-0308-RA>.
65. Umapathy C, Gajendran M, Mann R, Boregowda U, Theethira T, Elhanafi S, et al. Pancreatic fluid collections: Clinical manifestations, diagnostic evaluation and management. *Disease-a-Month*. 2020; 66(11): 100986. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.disamonth.2020.100986>.
66. Takeda Y, Imamura H, Yoshimoto J, Fukumura Y, Yoshioka R, Mise Y, et al. Survival comparison of invasive intraductal papillary mucinous neoplasm versus pancreatic ductal adenocarcinoma. *Surgery*. 2022; 172(1):336-342. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.surg.2022.01.013>.
67. Benesch MG, Mathieson A. Epidemiology of mucinous adenocarcinomas. *Cancers*. 2020; 12(11):3193. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers12113193>.
68. Ahmad M, Maegawa FB, De La Rosa E, Davis B, Tyroch A, Konstantinidis IT. Mucinous cystic neoplasms of the pancreas in the modern era. Experience with 707 patients. *The American Journal of Surgery*. 2020; 220(6):1433-1437. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2020.09.006>.
69. Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, Paradis V, Rugge M, Schirmacher P, et al. WHO Classification of Tumours Editorial Board. The 2019 WHO classification of

tumours of the digestive system. *Histopathology*. 2020; 76(2):182-188. DOI: <https://doi.org/10.1111/his.13975>.

70. Amico EC, Salgado CTS, Emerenciano LM, Ferreira Filho GAS, Alves JR, Souza LEOFF, et al. Serous cystadenoma of pancreas: why there is low accuracy in imaging exams? *ABCD. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva*. 2022; 34(4):e1640. DOI: <https://doi.org/10.1590/0102-672020210002e1640>.

71. Milanetto AC, Tonello AS, Valotto G, Munari G, Luchini C, Fassan M, et al. Simple mucinous cyst: another potential cancer precursor in the pancreas? Case report with molecular characterization and systematic review of the literature. *Virchows Archiv*. 2021; 479:179-89. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00428-021-03029-1>.

72. Nakamura S, Murata Y, Uchida K, Nishikawa K, Iizawa Y, Fujii T, et al. Microcystic serous cystadenoma mimicking pancreatic neuroendocrine neoplasm: report of a resected case with preoperative diagnostic difficulty and review of the literature. *Surgical Case Reports*. 2022; 8:188. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40792-022-01544-0>.

73. Duzcu SE, Tunc N. Benign macrocystic serous cystadenoma of the pancreas. *Indian Journal of Pathology and Microbiology*. 2021; 64 (Suppl 1): S166-S168. DOI: https://doi.org/10.4103/IJPM.IJPM_945_19.

74. European Study Group on Cystic Tumours of the Pancreas. European evidence-based guidelines on pancreatic cystic neoplasms. *Gut*. 2018; 67:789-804. DOI: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-316027>.

75. nLimaiem F, Hajri M. A rare pancreatic neoplasm in a 40-year-old male patient. *Clin Case Rep*. 2023; 11(5):e7387. DOI: <https://doi.org/10.1002/ccr3.7387>.

76. Branco C, Vilaca S, Falcao J. Solid pseudopapillary neoplasm – Case report of a rare pancreatic tumor. *International Journal of Surgery Case Reports*. 2017; 33:148–150. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2017.02.049>.

77. Tanaka M, Fernández-del Castillo C, Kamisawa T, Jang JY, Tanaka M, Fernández-del Castillo C, Kamisawa T, Jang JY, et al. Revisions of international

- consensus Fukuoka guidelines for the management of IPMN of the pancreas. *Pancreatology*. 2017; 17:738-53. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pan.2017.07.007>.
78. Djordjevic V, Knezevic D, Trotovek B, Tomazic A, Petric M, Hadzialjevic B, et al. Navigating Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm Management through Fukuoka Consensus vs. European Evidence-Based Guidelines on Pancreatic Cystic Neoplasms – A Study on Two European Centers. *Cancers*. 2024; 16(11):2156. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers16112156>.
79. Cui S, Tang T, Su Q, Wang Y, Shu Z, Yang W, et al. Radiomic nomogram based on MRI to predict grade of branching type intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: a multicenter study. *Cancer Imaging*. 2021; 21(1):26. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40644-021-00395-6>.
80. Muraki T, Jang KT, Reid MD, Pehlivanoglu B, Memis B, Basturk O, et al. Pancreatic ductal adenocarcinomas associated with intraductal papillary mucinous neoplasms (IPMNs) versus pseudo-IPMNs: relative frequency, clinicopathologic characteristics and differential diagnosis. *Modern Pathology*. 2022; 35(1):96-105. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41379-021-00902-x>.
81. Jung HS, Han Y, Kang JS, Sohn H, Lee M, Lee KB, et al. Prediction of malignancy in main duct or mixed type intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*. 2022; 29(9):1014-1024. DOI: <https://doi.org/10.1002/jhbp.1161>.
82. Zhao B, Zhao B, Chen F. Diagnostic value of serum carbohydrate antigen 19-9 in pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2022; 34(9):891-904. DOI: <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000002415>.
83. Суходоля АІ, Суходоля СА, Мосійчук ВП, Макогонський МВ. Хронічний панкреатит та цукровий діабет-предиктори розвитку раку підшлункової залози. *The Ukrainian Journal of Clinical Surgery*. 2019; 86(4):67-71. DOI: <https://doi.org/10.26779/2522-1396.2019.04.67>.

84. Tirkes T, Shah ZK, Takahashi N, Grajo JR, Chang ST, Venkatesh SK, et al. Consortium for the Study of Chronic Pancreatitis, Diabetes, and Pancreatic Cancer. Reporting standards for chronic pancreatitis by using CT, MRI, and MR cholangiopancreatography: the consortium for the study of chronic pancreatitis, diabetes, and pancreatic cancer. *Radiology*. 2019; 290(1):207-215. DOI: <https://doi.org/10.1148/radiol.2018181353>.
85. van Veldhuisen E, van den Oord C, Brada LJ, Walma MS, Vogel JA, Wilmink JW, et al. Locally Advanced Pancreatic Cancer: Work-Up, Staging, and Local Intervention Strategies. *Cancers*. 2019; 11(7):976. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers11070976>.
86. Henrikson NB, Aiello Bowles EJ, Blasi PR, Nguyen M, Pillarisetty VG, et al. Screening for Pancreatic Cancer: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2019; 322(5):445-454. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2019.6190>.
87. Wolske KM, Ponnatapura J, Kolokythas O, Burke LM, Tappouni R, Lalwani N. Chronic Pancreatitis or Pancreatic Tumor? A Problem-solving Approach. *Radiographics*. 2019; 39(7):1965-1982. DOI: <https://doi.org/10.1148/rg.2019190011>.
88. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2021; 71:209-249. DOI: <https://doi.org/10.3322/caac.21660>.
89. Gandhi S, De La Fuente J, Murad MH, Majumder S. Chronic pancreatitis is a risk factor for pancreatic cancer, and incidence increases with duration of disease: a 35 systematic review and meta-analysis. *Clinical and translational gastroenterology*. 2022; 13(3): e00463. DOI: <https://doi.org/10.14309/ctg.0000000000000463>.
90. Гончарова НМ, Криворучко ІА, Гончаров АС, Нессонова ММ. Визначення діагностичного потенціалу методів дослідження при диференціації раку підшлункової залози та хронічного панкреатиту на засадах доказової медицини.

Ukrainian journal of radiology and oncology. 2023; 31(3): 271-284. DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.3.2023.271-284>.

91. Криворучко ІА, Лурін ІА, Красносельський МВ, Гончарова НМ, Тамер АХ, Нессонова ММ, Гончаров АС, Кузьменко ОВ, Колесник ВП. Значення передопераційних рівнів біомаркерів TGF- β 1 і СА 19-9 у диференціації доброякісних і злоякісних новоутворень підшлункової залози. Український радіологічний та онкологічний журнал. 2024; 32(4):428-47. DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.4.2024.428-447>.

92. Dominguez-Munoz JE, Drewes AM, Lindkvist B, Ewald N, Czako L, Rosendahl J, et al. Recommendations from the United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis. *Pancreatology*. 2018; 18(8):847-854. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pan.2018.09.016.38>.

93. Gheorghe G, Bungau S, Ilie M, Behl T, Vesa CM, Brisc C, et al. Early Diagnosis of Pancreatic Cancer: The Key for Survival. *Diagnostics*. 2020; 10(11):869. DOI: <https://doi.org/10.3390/diagnostics10110869>.

94. Ahn SS, Kim MJ, Choi JY, Hong HS, Chung YE, Lim JS. Indicative findings of pancreatic cancer in prediagnostic CT. *European Radiology*. 2009; 19:2448-2455. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00330-009-1422-6>.

95. Yang J, Xu R, Wang C, Qiu J, Ren B, You L. Early screening and diagnosis strategies of pancreatic cancer: a comprehensive review. *Cancer Communications*. 2021; 41(12):257-1274. DOI: <https://doi.org/10.1002/cac2.12204>.

96. van Roessel S, Soer EC, Daamen LA, van Dalen D, Fariña Sarasqueta A, Stommel MWJ, et al. Preoperative misdiagnosis of pancreatic and periampullary cancer in patients undergoing pancreatoduodenectomy: a multicentre retrospective cohort study. *European Journal of Surgical Oncology*. 2021; 47(10):2525-2532. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2021.03.228>.

97. Luo G, Jin K, Deng S, Cheng H, Fan Z, Gong Y, et al. Roles of CA19-9 in pancreatic cancer: Biomarker, predictor and promoter. *Biochimica and Biophysica*

- Acta (BBA) – Reviews on Cancer. 2021; 1875(2):188409. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2020.188409>.
98. Deng G, Yan H, Guo Z, Dai G. Relationship between CA199 and prognosis of patients with advanced pancreatic cancer. Academic Journal of Chinese PLA Medical School. 2019; 40(1): 33-6. DOI: <https://doi.org/10.7671/j.issn.1001-411X.201808045>.
99. Yang L, Yan H, Shi Y, Dai G. Relationship between serum CA125, CA199 levels and liver metastasis in patients with advanced pancreatic cancer. Chinese Journal of Laboratory Diagnosis. 2017; 21(5): 770-3.
100. Xing H, Wang J, Wang Y, Tong M, Hu H, Huang C, et al. Diagnostic value of CA 19-9 and carcinoembryonic antigen for pancreatic cancer: a meta-analysis. Gastroenterology Research and Practice. 2018; 2018:8704751. DOI: <https://doi.org/10.1155/2018/8704751>.
101. Dai C, Cao Q, Jiang M, Sun MJ. Serum immunoglobulin G4 in discriminating autoimmune pancreatitis from pancreatic cancer: a diagnostic meta-analysis. Pancreas. 2018; 47(3): 280-4. DOI: <https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000000994>.
102. Yan T, Ke Y, Chen Y, Xu C, Yu C, Li Y. Serological characteristics of autoimmune pancreatitis and its differential diagnosis from pancreatic cancer by using a combination of carbohydrate antigen 19-9, globulin, eosinophils and hemoglobin. PLoS One. 2017; 12(4):e0174735. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0174735>.
103. Cheng H, He W, Yang J, Ye Q, Cheng L, Pan Y, et al. Ligand-targeted polymerase chain reaction for the detection of folate receptor-positive circulating tumour cells as a potential diagnostic biomarker for pancreatic cancer. Cell Proliferation. 2020; 53(9):e12880. DOI: <https://doi.org/10.1111/cpr.12880>.
104. Wei T, Zhang X, Zhang Q, Yang J, Chen Q, Wang J, et al. Vimentin-positive circulating tumor cells as a biomarker for diagnosis and treatment monitoring in

patients with pancreatic cancer. *Cancer Letters*. 2019; 452: 237-43. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2019.03.009>.

105. Buscail E, Alix-Panabières C, Quincy P, Cauvin T, Chauvet A, Degrandi O, et al. High clinical value of liquid biopsy to detect circulating tumor cells and tumor exosomes in pancreatic ductal adenocarcinoma patients eligible for up-front surgery. *Cancers (Basel)*. 2019; 1(11):1656. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers11111656>.

106. He M, Xue H, Jin Z, Zhao Y. State-of-the art imaging in the diagnosis and treatment of pancreatic ductal carcinoma: current role and value. *Medical Journal of Peking Union Medical College Hospital*. 2019; 10(1):11-8. DOI: <https://doi.org/10.3969/j.issn.1674-9081.2019.01.003>.

107. Гончаров АС. Застосування візуалізаційних методів при діагностиці раку підшлункової залози. *Харківська хірургічна школа*. 2024; 2-3:32-35. DOI: <https://doi.org/10.37699/2308-7005.2-3.2024.06>.

108. Kanno A, Masamune A, Hanada K, Maguchi H, Shimizu Y, Ueki T, et al. Multicenter study of early pancreatic cancer in Japan. *Pancreatology*. 2018; 18(1):61-67. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pan.2017.11.007>.

109. Tanaka S, Nakaizumi A, Ioka T, Takakura R, Takakura R, Uehara H, et al. Periodic ultrasonography checkup for the early detection of pancreatic cancer: Preliminary report. *Pancreas*. 2004; 28:268-272. DOI: <https://doi.org/10.1097/00006676-200404000-00010>.

110. Bronstein YL, Loyer EM, Kaur H, Choi H, David C, DuBrow RA, et al. Detection of small pancreatic tumors with multiphasic helical CT. *AJR American Journal of Roentgenology*. 2004; 182(3):619-23. DOI: <https://doi.org/10.2214/ajr.182.3.1820619>.

111. Cui B, Fang W, Khan S, Li S, Chang Y, Wang B, et al. Endoscopic ultrasound imaging for differential diagnosis of pancreatic neoplasms: a 7-year study in a Chinese population. *Medical Science Monitor*. 2018; 24:3653-60. DOI: <https://doi.org/10.12659/MSM.907516>.

112. Bunganič B, Laclav M, Dvořáková T, Bradáč O, Traboulsi E, Suchánek Š, et al. Accuracy of EUS and CEH EUS for the diagnosis of pancreatic tumours. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2018; 53(10-11): 1411-7. DOI: <https://doi.org/10.1080/00365521.2018.1524023>.
113. Yamashita Y, Shimokawa T, Napoléon B, Fusaroli P, Gincul R, Kudo M, et al. Value of contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasonography with enhancement pattern for diagnosis of pancreatic cancer: a meta-analysis. *Digestive Endoscopy*. 2019; 31(2):125-33. DOI: <https://doi.org/10.1111/den.13290>.
114. Wu L, Guo W, Li Y, Cheng T, Yao Y, Zhang Y, et al. Value of endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration in pretest prediction and diagnosis of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 2018; 38(10): 1171-8. DOI: <https://doi.org/10.3969/j.issn.1673-4254.2018.10.04>.
115. Facciorusso A, Martina M, Buccino RV, Nacchiero MC, Muscatiello N. Diagnostic accuracy of fine-needle aspiration of solid pancreatic lesions guided by endoscopic ultrasound elastography. *Annals of Gastroenterology*. 2018; 31(4):513-8. DOI: <https://doi.org/10.20524/aog.2018.0271>.
116. Bournet B, Selves J, Grand D, Danjoux M, Hanoun N, Cordelier P, et al. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy coupled with a KRAS mutation assay using allelic discrimination improves the diagnosis of pancreatic cancer. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2015; 49(1):50-6. DOI: <https://doi.org/10.1097/MCG.000000000000053>.
117. Grassia R, Imperatore N, Capone P, Cereatti F, Forti E, Antonini F, et al. EUS-guided tissue acquisition in chronic pancreatitis: differential diagnosis between pancreatic cancer and pseudotumoral masses using EUS-FNA or core biopsy. *Endoscopic Ultrasound*. 2020; 9(2): 122-9. DOI: https://doi.org/10.4103/eus.eus_75_19.
118. Мамонтов ІМ, Тамм ТІ, Крамаренко КО, Рябущенко ДД, Ситнік ДА, Непомнящий ВВ, Бардюк ОЯ. Застосування ендоскопічної ретроградної холангіопанкреатографії та ендоскопічної декомпресії при пухлинній

обструкції позапечінкових жовчних шляхів – ретроспективний аналіз. Український радіологічний та онкологічний журнал. 2023; 31(1):28-37. DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.1.2023.28-37>.

119. Мамонтов ІМ, Тамм ТІ, Крамаренко КО, Рябущенко ДД, Ситнік ДА, Непомнящий ВВ. Фактори ризику гострого панкреатиту після ендоскопічної ретроградної холангіопанкреатографії при пухлинній обструкції позапечінкових жовчних шляхів: ретроспективне одноцентрове дослідження. Український радіологічний та онкологічний журнал. 2023; 31(2):150-160. DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.2.2023.150-160>.

120. Sanders DJ, Bomman S, Krishnamoorthi R, Kozarek RA. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography: Current practice and future research. *World J Gastrointest Endosc.* 2021 Aug 16; 13(8):260-274. DOI: <https://doi.org/10.4253/wjge.v13.i8.260>.

121. Kuwahara T, Hara K, Mizuno N, Haba S, Okuno N, Fukui T, et al. Current status of artificial intelligence analysis for the treatment of pancreaticobiliary diseases using endoscopic ultrasonography and endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *DEN open.* 2024; 4(1):e267. DOI: <https://doi.org/10.1002/deo2.267>.

122. Gardner TB, Park WG, Allen PJ. Diagnosis and management of pancreatic cysts. *Gastroenterology.* 2024; 167(3):454-468. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2024.02.041>.

123. Гончарова НМ, Тесленко СМ, Гончаров АС, Нессонова ММ. Кістозні пухлини підшлункової залози: діагностика та хірургічне лікування. *Ukrainian journal of radiology and oncology.* 2023; 31(1):93-109. DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.1.2023.93-109>.

124. Morelli L, Guadagni S, Borrelli V, Pisano R, Di Franco G, Palmeri M, et al. Role of abdominal ultrasound for the surveillance follow-up of pancreatic cystic neoplasms: a cost-effective safe alternative to the routine use of magnetic resonance imaging. *World Journal of Gastroenterology.* 2019; 25(18):2217-28. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i18.2217>.

125. Sun Y, Yang S, Qi E, Liu F, Zhou F, Lu Y, et al. Comparative diagnostic evaluation with contrast-enhanced ultrasound, computed tomography and magnetic resonance imaging in patients with pancreatic cystic neoplasms. *Cancer Management Research*. 2020; 12:2889-98. DOI: <https://doi.org/10.2147/CMAR.S246564>.
126. Miller FH, Lopes Vendrami C, Recht HS, Wood CG, Mittal P, Keswani RN, et al. Pancreatic Cystic Lesions and Malignancy: Assessment, Guidelines, and the Field Defect. *Radiographics*. 2022; 42(1):87–105. DOI: <https://doi.org/10.1148/rg.210056>.
127. Ștefan PA, Lupean RA, Lebovici A, Csutak C, Crivii CB, Opincariu I, et al. Quantitative MRI of Pancreatic Cystic Lesions: A New Diagnostic Approach. *Healthcare*. 2022; 10(6):1039. DOI: <https://doi.org/10.3390/healthcare10061039>.
128. Ozaki K, Ikeno H, Kaizaki Y, Maeda K, Higuchi S, Kosaka N, et al. Pearls and pitfalls of imaging features of pancreatic cystic lesions: a case-based approach with imaging-pathologic correlation. *Japanese Journal of Radiology*. 2021; 39(2):118-42. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11604-020-01032-1>.
129. Sun L, Wang Y, Jiang F, Qian W, Shao C, Jin Z. Prevalence of pancreatic cystic lesions detected by magnetic resonance imaging in the Chinese population. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2009; 34(9):1656-62. DOI: <https://doi.org/10.1111/jgh.14658>.
130. Elta G, Enestvedt B, Sauer B, Lennon AM. ACG Clinical Guideline: diagnosis and management of pancreatic cysts. *American Journal of Gastroenterology*. 2018; 113(4):464-79. DOI: <https://doi.org/10.1038/ajg.2018.14>.
131. Fisher L, Segarajasingam DS, Stewart C, Deboer WB, Yusoff IF. Endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration of solid pancreatic lesions: Performance and outcomes. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2009; 24(1):90-6. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2008.05569.x>.
132. Eusebi LH, Thorburn D, Toumpanakis C, Frazzoni L, Johnson G, Vessal S, et al. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration vs fine-needle biopsy for the diagnosis of pancreatic neuroendocrine tumors. *Endoscopy International Open*. 2019; 7(11):e1393-9. DOI: <https://doi.org/10.1055/a-0967-4684>.

133. Furlan A, Bayram E, Thangasamy S, Barley D, Dasyam A. Application of compressed sensing to 3D magnetic resonance cholangiopancreatography for the evaluation of pancreatic cystic lesions. *Magnetic Resonance Imaging*. 2018; 52:131-6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mri.2018.05.015>.
134. Yamao K, Tsurusaki M, Takashima K, Tanaka H, Yoshida A, Okamoto A, et al. Analysis of Progression Time in Pancreatic Cancer including Carcinoma in Situ Based on Magnetic Resonance Cholangiopancreatography Findings. *Diagnostics*. 2021; 11(10):1858. DOI: <https://doi.org/10.3390/diagnostics11101858>.
135. Гончаров АС, Гончарова НМ, Тесленко СМ. Роль ендоскопічної ультрасонографії у діагностиці кістозних утворень підшлункової залози. *Харківська хірургічна школа*. 2022; 4-5(115-116): 70-72. DOI: <https://doi.org/10.37699/2308-7005.4-5.2022.14>.
136. Rangwani S, Juakiem W, Krishna SG, El-Dika S. Role of Endoscopic Ultrasound in the Evaluation of Pancreatic Cystic Neoplasms: A Concise Review. *Diagnostics*. 2023; 13(4):705. DOI: <https://doi.org/10.3390/diagnostics13040705>.
137. Lisotti A, Napoleon B, Facciorusso A, Cominardi A, Crinò SF, Brighi N, et al. Contrast-enhanced EUS for the characterization of mural nodules within pancreatic cystic neoplasms: Systematic review and meta-analysis. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2021; 94:881-889.e885. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gie.2021.06.028>.
138. Bollen TL, Wessels FJ. Radiological Workup of Cystic Neoplasms of the Pancreas. *Visceral Medicine*. 2018; 34:182-90. DOI: <https://doi.org/10.1159/000489674>.
139. Akcam AT, TekeZ, Saritas AG, Ulku A, Guney IB, Rencuzogullari A. The efficacy of 18F-FDG PET/CT in the preoperative evaluation of pancreatic lesions. *Annals of Surgical Treatment and Research*. 2020; 98(4):184-9. DOI: <https://doi.org/10.4174/astr.2020.98.4.184>.
140. Scholten L, van Huijgevoort NCM, van Hooft JE, Besselink MG, Del Chiaro M. Pancreatic cystic neoplasms: different types, different management, new guidelines. *Visceral Medicine*. 2018; 34:173-7. DOI: <https://doi.org/10.1159/000489641>.

141. Srinivasan N, Koh YX, Goh BKP. Systematic review of the utility of 18–FDG PET in the preoperative evaluation of IPMNs and cystic lesions of the pancreas. *Surgery*. 2019; 165(5):929-37. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.surg.2018.11.006>.
142. Hirono S, Yamaue H. Surgical strategy for intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Surgery Today*. 2020; 50:50-5. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00595-019-01931-5>.
143. Megibow AJ, Baker ME, Morgan DE, Kamel IR, Sahani DV, Newman E, et al. Management of Incidental Pancreatic Cysts: A White Paper of the ACR Incidental Findings Committee. *JACR Journal of the American College of Radiology*. 2017; 14:911-923. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacr.2017.03.010>.
144. He X, Fan R, Sun J, Ren Y, Zhao X, Rui W, et al. A model for predicting degree of malignancy in patients with intraductal papillary mucinous neoplasm. *Frontiers in oncology*. 2023; 13:1087852. DOI: <https://doi.org/10.3390/diagnostics13040705>.
145. Tobaly D, Santinha J, Sartoris R, Dioguardi Burgio M, Matos C, Cros J, et al. CT-based Radiomics analysis to predict malignancy in patients with Intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN) of the pancreas. *Cancers (Basel)* 2020; 12(11):3089. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers12113089>.
146. Damaskos C, Prevezanos D, Garpis N, Garpis A, Kouraklis G, Dimitroulis D. Pancreatic Pseudocyst [Internet]. *Multidisciplinary Management of Acute and Chronic Pancreatitis*. IntechOpen; 2023. Available from: <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.107320>.
147. Fernandes V, Braggs AV. Detection of Locations of Pancreatic Pseudocysts using Computed Tomography: A Retrospective Study. *International Journal of Anatomy, Radiology and Surgery*. 2023; 12(3):RO01-RO07. DOI: <https://doi.org/10.7860/IJARS/2023/58917.2882>.
148. Bhakta D, de Latour R, Khanna L. Management of pancreatic fluid collections. *Translational Gastroenterology and Hepatology*. 2022; 7:17. DOI: <https://doi.org/10.21037/tgh-2020-06>.

149. Tanwar P, Naagar M, Maity MK. A review on Pancreatic Pseudocyst – Etiology, Classification, Incidence, Pathogenesis, Clinical Presentation, Diagnosis and Treatment Modalities. *International Journal*. 2023; 6(2): 748-760. Available from: <https://www.researchgate.net/publication/370594503>.
150. Kloth C, Haggenmüller B, Beck A, Wagner M, Kornmann M, Steinacker JP, et al. Diagnostic, Structured Classification and Therapeutic Approach in Cystic Pancreatic Lesions: Systematic Findings with Regard to the European Guidelines. *Diagnostics*. 2023; 13(3):454. DOI: <https://doi.org/10.3390/diagnostics13030454>.
151. Facciorusso A, Kovacevic B, Yang D, Vilas-Boas F, Martínez-Moreno B, Stigliano S, et al. Predictors of adverse events after endoscopic ultrasound-guided through-the-needle biopsy of pancreatic cysts: A recursive partitioning analysis. *Endoscopy*. 2022; 54:1158-1168. DOI: <https://doi.org/10.1055/a-1831-5385>.
152. Mattiolo P, Wang H, Basturk O, Brosens LA, Hong SM, Adsay V, et al. Comprehensive characterisation of acinar cystic transformation of the pancreas: a systematic review. *Journal of Clinical Pathology*. 2023; 76(11):740-746. DOI: <https://doi.org/10.1136/jcp-2023-209103>.
153. Kwon M, Hong SM, Lee K, Kim H. Liquid-based cytology features of pancreatic acinar cell carcinoma: comparison with other non-ductal neoplasms of the pancreas. *Journal of Pathology and Translational Medicine*. 2024; 58(4):182-190 DOI: <https://doi.org/10.4132/jptm.2024.06.25>.
154. Ishimoto-Namiki U, Ino Y, Esaki M, Shimada K, Saruta M, Hiraoka N. Novel insights into immunohistochemical analysis for acinar cell neoplasm of the pancreas: carboxypeptidase A2, carboxypeptidase A1, and glycoprotein 2. *The American Journal of Surgical Pathology*. 2023; 47(5):525-534. DOI: <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000002024>.
155. Zhao Z, Liu W. Pancreatic Cancer: A Review of Risk Factors, Diagnosis, and Treatment. *Technology in Cancer Research & Treatment*. 2020; 19. DOI: <https://doi.org/10.1177/1533033820962117>.

156. [Guideline] National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Pancreatic Adenocarcinoma. NCCN. Version 1.2022 – February 24, 2022; Accessed: June 3, 2022. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/pancreatic.pdf.
157. Kaiser J, Hackert T, Buchler MW. Extended Pancreatectomy: Does It Have a Role in the Contemporary Management of Pancreatic Adenocarcinoma? *Digestive Surgery*. 2017; 34(6):441-46. DOI: <https://doi.org/10.1159/000478539>.
158. Запорожченко БС, Качанов ВМ, Бородаєв ІЄ, Васильєв ОА, Ісмаїлов ГТ, Колодій ВВ, та ін. Мінімізація післяопераційних ускладнень панкреатодуоденальної резекції при обструктивних захворюваннях панкреатодуоденальної зони. *Харківська хірургічна школа*. 2023; (1-2):42-46. DOI: <https://doi.org/10.37699/2308-7005.1-2.2023.09>.
159. Велигоцький ММ, Арутюнов СЕ, Тесленко ІВ, Клименко МВ. Показання до біліарної декомпресії та вибір білідигестивного анастомозу при панкреатодуоденальній резекції. *Харківська хірургічна школа*. 2023; (1-2):47-52. DOI: <https://doi.org/10.37699/2308-7005.1-2.2023.10>.
160. Копчак ВМ, Перерва ЛО, Хомяк ІВ, Шкарбан ВП, Литвиненко ОМ, Дувалко ОВ, та ін. Сучасні принципи лікування хворих з місцеворозповсюдженими пухлинами підшлункової залози. *Науковий вісник Ужгородського університету. Серія «Медицина»*. 2023; 2(68):50-6. DOI: <https://doi.org/10.32782/2415-8127.2023.68.9>.
161. Song SH, Kim HJ, Park EK, Hur YH, Koh YS, Cho CK. Comparison of laparoscopic versus open distal pancreatectomy for benign, pre-malignant, and low grade malignant pancreatic tumors. *Annals of Hepato-biliary-pancreatic Surgery*. 2020; 24(1):57. DOI: <https://doi.org/10.14701/ahbps.2020.24.1.57>.
162. Strobel O, Neoptolemos J, Jager D, Buchler MW. Optimizing the outcomes of pancreatic cancer surgery. *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2019; 16(1):11–26. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41571-018-0112-1>.

163. Копчак ВМ, Зайвелева ЮІ. Рак підшлункової залози: українські та світові тенденції. Практична онкологія. 2020; 3(1):42-45. DOI: <https://doi.org/10.22141/2663-3272.3.1.2020.209824>.
164. Зайвелева ЮІ. Нові можливості лікування раку підшлункової залози. 2024; 6(1):13-5. DOI: <https://doi.org/10.22141/2663-3272.6.1.2023.79>.
165. Seufferlein T, Hammel P, Delpero JR, Macarulla T, Pfeiffer P, Prager GW, et al. Optimizing the management of locally advanced pancreatic cancer with a focus on induction chemotherapy: expert opinion based on a review of current evidence. Cancer Treatment Reviews. 2019; 77:1-10. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2019.05.007>.
166. Takaori K, Bassi C, Biankin A, Brunner TB, Cataldo I, Campbell F, et al. International Association of Pancreatology (IAP)/European Pancreatic Club (EPC) consensus review of guidelines for the treatment of pancreatic cancer. Pancreatology. 2016; 16(1):14–27. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pan.2015.10.013>.
167. Chin V, Nagrial A, Sjoquist K, O'Connor CA, Chantrill L, Biankin AV, et al. Chemotherapy and radiotherapy for advanced pancreatic cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2018; 3(3):CD011044. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011044.pub2>.
168. Zhen DB, Coveler A, Zanon S, Reni M, Chiorean EG. Biomarker-driven and molecularly targeted therapies for pancreatic adenocarcinoma. Seminars in Oncology. 2018; 45(3):107–115. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2018.05.004>.
169. Kimura H, Yamamoto H, Harada T, Fumoto K, Osugi Y, Sada R, et al. CKAP4, a dkk1 receptor, is a biomarker in exosomes derived from pancreatic cancer and a molecular target for therapy. Clinical Cancer Research. 2019; 25(6):1936–1947. DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.Ccr-18-2124>.
170. Ніколаєва ОЮ, Любота РВ, Зотов ОС, Верещако РІ. Імуноterapia раку: сучасні можливості та перспективи. Практична онкологія. 2021; 4(2):25-38; DOI: <https://doi.org/10.22141/2663-3272.4.2.2021.238670>.

171. Haanen J, Obeid M, Spain L, Carbonnel F, Wang Y, Robert C, et al. ESMO Guidelines Committee. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2022; 33(12):1217-1238. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.10.001>.
172. Miyazawa M, Katsuda M, Kawai M, Hirono S, Okada KI, Kitahata Y, et al. Advances in immunotherapy for pancreatic ductal adenocarcinoma. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*. 2021; 28(5):419-430. DOI: <https://doi.org/10.1002/jhbp.944>.
173. Sahin IH, Askan G, Hu ZI, O'Reilly EM. Immunotherapy in pancreatic ductal adenocarcinoma: an emerging entity? *Annals of Oncology*. 2017; 28(12):2950–2961. DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx503>.
174. Carmicheal J, Patel A, Dalal V, Atri P, Dhaliwal AS, Wittel UA, et al. Elevating pancreatic cystic lesion stratification: current and future pancreatic cancer biomarker(s). *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Reviews on Cancer*. 2020; 1873(1):188318. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2019.188318>.
175. Гончаров АС. Застосування транскутанних пункційно-дренуючих втручань під контролем ультрасонографії при лікуванні хворих із кістозними утвореннями підшлункової залози. *Харківська хірургічна школа*. 2023; 1-2(118-119):25-28. DOI: <https://doi.org/10.37699/2308-7005.1-2.2023.05>.
176. Стручков ІС, Гончаров АС. Пункційні методи лікування псевдокіст підшлункової залози та тлі гострого панкреонекрозу. *Матеріали фестивалю молодіжної науки “Медицина третього тисячоліття”, ХНМУ, Харків, 15-17 січня, 2024*: 209-210.
177. Іоффе ОЮ, Стеценко ОП, Цюра ЮП, Кривоустов МС, Стець ММ. Імплементация протоколів ERAS у хірургічному лікуванні кіст підшлункової залози. *Шпитальна хірургія. Журнал імені Л.Я. Ковальчука*. 2019; 3:13-18. Доступно на: http://nbuv.gov.ua/UJRN/shpkhir_2019_3_4.

178. Меркулов АО, Шевченко ОМ. Оптимізація хірургічної тактики у хворих із постнекротичними панкреатичними кістами. Харківська хірургічна школа. 2022; 4-5 (115-116):73-77. DOI: <https://doi.org/10.37699/2308-7005.4-5.2022.15>.
179. Farias GFA, Bernardo WM, DeMoura DTH, Guedes HG, Brunaldi VO, Visconti TAC, et al. Endoscopic versus surgical treatment for pancreatic pseudocysts: systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019; 98(8):e.14255. DOI: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000014255>.
180. Rasch S, Nötzel B, Phillip V, Lahmer T, Schmid RM, Algül H. Management of pancreatic pseudocysts – a retrospective analysis. *PLoS ONE*. 2017; 12(9):e0184374. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0184374>.
181. Panchumarthi V, Gupta P, Luckman M, Bloomfield G, Namgoong J, Fishbein T, et al. Resection of pancreatic serous cystadenomas: decision-making in context of modern imaging modalities. *HPB*. 2024; 26 (Suppl. 2):S699. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2024.04.218>.
182. Cioltean CL, Bartoş A, Raluca S, Iancu I, Breazu C, Iancu C, et al. Laparoscopic central pancreatectomy with pancreato-gastric anastomosis for pancreatic cystadenoma. *Chirurgia (Bucur)*. 2020; 115(4):520-5. DOI: <https://doi.org/10.21614/chirurgia.115.4.520>.
183. Dababneh Y, Mousa OY. Pancreatic serous cystadenoma. StatPearls Publishing. 2021. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557432/>.
184. Ge C, Luo X, Chen X, Guo K. Enucleation of pancreatic cystadenomas. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2010; 14(1):141-7. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11605-009-1023-3>.
185. Валіхновська КГ. Панкреатичні нориці після резекцій підшлункової залози. Аналіз причин виникнення та методів профілактики. *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 2018; 22(4):640-646. DOI: [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2018-22\(4\)-11](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2018-22(4)-11).
186. Milanetto AC, Tonello AS, Valotto G, Munari G, Luchini C, Fassan M, et al. Simple mucinous cyst: another potential cancer precursor in the pancreas? Case

report with molecular characterization and systematic review of the literature. *Virchows Archiv*. 2021; 479:179-89. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00428-021-03029-1>.

187. Jang JY, Kang MJ, Heo JS, Choi SH, Choi DW, Park SJ, et al. A prospective randomized controlled study comparing outcomes of standard resection and extended resection, including dissection of the nerve plexus and various lymph nodes, in patients with pancreatic head cancer. *Annals of Surgery*. 2014; 259:656-64. DOI: <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000000384>.

188. Nimura Y, Nagino M, Takao S, Takada T, Miyazaki K, Kawarada Y, et al. Standard versus extended lymphadenectomy in radical pancreatoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the head of the pancreas: long-term results of a Japanese multicenter randomized controlled trial. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*. 2012; 19:230-41. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00534-011-0466-6>.

189. Motoi F, Unno M. Adjuvant and neoadjuvant treatment for pancreatic adenocarcinoma. *Japanese Journal of Clinical Oncology*. 2020; 50(5):483-9. DOI: <https://doi.org/10.1093/jjco/hyaa018>.

190. Kaiser J, Fritz S, Klauss M, Bergmann F, Hinz U, Strobel O, et al. Enucleation: a treatment alternative for branch duct intraductal papillary mucinous neoplasms. *Surgery*. 2017; 161(3):602-10. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.surg.2016.09.026>.

191. Soufi M, Yip-Schneider MT, Carr RA, Roch AM, Wu HH, Schmidt CM. Multifocal high-grade pancreatic precursor lesions: a case series and management recommendations. *Journal of Pancreatic Cancer*. 2019; 5(1):8-11. DOI: <https://doi.org/10.1089/pancan.2019.0001>.

192. Stutchfield BM, Nayar M, Penman ID. Pancreatic cystic lesions: risk stratification and management based on recent guidelines. *Frontline Gastroenterology*. 2019; 10(2):182-7. DOI: <https://doi.org/10.1136/flgastro-2018-101076>.

193. Shah KP, Baugh KA, Brubaker LS, Van Buren G 2nd, Villafane-Ferriol N, McElhany AL, et al. Long-term assessment of pancreatic function after

pancreatectomy for cystic neoplasms. *Journal of Surgical Research*. 2020; 247:547–55. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jss.2019.09.045>.

194. Lee DH, Han Y, Byun Y, Kim H, Kwon W, Jang JY. Central pancreatectomy versus distal pancreatectomy and pancreaticoduodenectomy for benign and low-grade malignant neoplasms: a retrospective and propensity score-matched study with long-term functional outcomes and pancreas volumetry. *Annals of Surgical Oncology*. 2020; 27:1215-24. DOI: <https://doi.org/10.1245/s10434-019-08095-z>.

195. Xiao W, Zhu J, Peng L, Hong L, Sun G, Li Y. The role of central pancreatectomy in pancreatic surgery: a systematic review and meta-analysis. *HPB Oxford*. 2018; 20:896-904. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2018.05.001>.

196. van Huijgevoort NCM, Del Chiaro M, Wolfgang CL, van Hooft JE, Besselink MG. Diagnosis and management of pancreatic cystic neoplasms: current evidence and guidelines. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2019; 16:676-89. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41575-019-0195-x>.

197. Duconseil P, Périnel J, Autret A, Adham M, Sauvanet A, Chiche L, et al. Resectable invasive IPMN versus sporadic pancreatic adenocarcinoma of the head of the pancreas: should these two different diseases receive the same treatment? A matched comparison study of the French Surgical Association (AFC). *European Journal of Surgical Oncology*. 2017; 43:1704-10. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2017.06.011>.

198. Barcellini A, Peloso A, Pugliese L, Vitolo V, Cobianchi L. Locally advanced pancreatic ductal adenocarcinoma: Challenges and progress. *OncoTargets and Therapy*. 2020; 13:12705-20. DOI: <https://doi.org/10.2147/OTT.S220971>.

199. Усенко ОЮ, Копчак ВМ, Огородник ПВ, Литвин ОІ, Дейниченко АГ, Мотельчук СО, та ін. Ранні біліарні ускладнення після панкреатодуоденектомії. *Науковий вісник Ужгородського університету. Серія «Медицина»*. 2023; 2(68):144-151. DOI: <https://doi.org/10.32782/2415-8127.2023.68.24>.

200. Кутовий ОБ, Денисова КО, Шевченко ТА. Шляхи запобігання ускладнень після панкреатодуоденальних резекцій. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2019; 18(3):79-84. DOI: <https://doi.org/10.24061/1727-0847.18.3.2019.15>.
201. Копчак ВМ, Перерва ЛО, Дувалко ОВ, Ханенко ВВ, Шевколенко ГГ, Андронік СВ, та ін. Місце розширених резекцій в лікуванні хворих з місцеворозповсюдженою аденокарциномою підшлункової залози. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2019; 18(2): 89-95. DOI:<https://doi.org/10.24061/1727-0847.18.2.2019.17>.
202. Аушева КР, Гончаров АС, Гончарова НМ. Лікування хворих на рак підшлункової залози, ускладнений обструктивною жовтяницею. The 13th International scientific and practical conference «Information and innovative technologies in the development of society» (April 02 – 05, 2024) Athens, Greece. International Science Group. 2024: 137-138. Available from: <https://isg-konf.com/information-and-innovative-technologies-in-the-development-of-society/>.
203. Puri PM, Watkins AA, Kent TS, Maggino L, Jeganathan JG, Callery MP, et al. Decision–making for the management of cystic lesions of the pancreas: how satisfied are patients with surgery? Journal of Gastrointestinal Surgery. 2018; 22(1):88-97. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11605-017-3564-1>.
204. Tanaka M, Fernández-del Castillo C, Adsay V, Chari S, Falconi M, Jang JY, Kimura W, Levy P, Pitman MB, Schmidt CM, Shimizu M, Wolfgang CL, Yamaguchi K, Yamao K; International Association of Pancreatology. International consensus guidelines 2012 for the management of IPMN and MCN of the pancreas. Pancreatology. 2012 May-Jun; 12(3):183-97. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pan.2012.04.004>.
205. Assarzadegan N, Montgomery E. What is new in the 2019 World Health Organization (WHO) classification of tumors of the digestive system: review of selected updates on neuroendocrine neoplasms, appendiceal tumors, and molecular testing. Archives of pathology & laboratory medicine. 2021; 145(6):664-677. DOI: <https://doi.org/10.5858/arpa.2019-0665-RA>.

206. Ueno M, Morizane C, Ikeda M, Okusaka T, Ishii H, Furuse J. A review of changes to and clinical implications of the eighth TNM classification of hepatobiliary and pancreatic cancers. *Japanese Journal of Clinical Oncology*. 2019; 49(12):1073-1082. DOI: <https://doi.org/10.1093/jjco/hyz150>.
207. Malagelada J, Guda N, Goh KL, Hackert T, Layer P, Molero X, LeMair A. WGO Global Guideline. Pancreatic Cystic Lesions [Internet]; 2019. 25 p. Available from: <https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/pancreatic-cystic-lesions-english-2019.pdf>.
208. Basturk O, Hong S-M, Wood LD, Adsay NV, Albores-Saavedra J, Biankin AV, et al. A revised classification system and recommendations from the Baltimore consensus meeting for neoplastic precursor lesions in the pancreas. *The American Journal of Surgical Pathology*. 2015 Dec; 39(12):1730–41. DOI: <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000533>.
209. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, Tsiotos GG, Vege SS; Acute Pancreatitis Classification Working Group. Classification of acute pancreatitis – 2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut*. 2013 Jan; 62(1):102-11. DOI: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-302779>.
210. Copeland GP. The POSSUM system of surgical audit. *Arch Surg*. 2002 Jan; 137(1):15-9. DOI: <https://doi.org/10.1001/archsurg.137.1.15>.
211. Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, Vauthey JN, Dindo D, Schulick RD, de Santibañes E, Pekolj J, Slankamenac K, Bassi C, Graf R, Vonlanthen R, Padbury R, Cameron JL, Makuuchi M. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg*. 2009 Aug; 250(2):187-96. DOI: <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3181b13ca2>.
212. Brooke-Smith M, Figueras J, Ullah S, Rees M, Vauthey JN, Hugh TJ, et al. Prospective evaluation of the International Study Group for Liver Surgery definition of bile leak after a liver resection and the role of routine operative drainage: an

international multicentre study. *HPB* (Oxford). 2015 Jan; 17(1):46-51. <https://doi.org/10.1111/hpb.12322>.

213. Bassi C, Marchegiani G, Dervenis C, Sarr M, Abu Hilal M, Adham M, Allen P, Andersson R, Asbun HJ, Besselink MG, Conlon K, Del Chiaro M, Falconi M, Fernandez-Cruz L, Fernandez-Del Castillo C, Fingerhut A, Friess H, Gouma DJ, Hackert T, Izbicki J, Lillemoe KD, Neoptolemos JP, Olah A, Schulick R, Shrikhande SV, Takada T, Takaori K, Traverso W, Vollmer CM, Wolfgang CL, Yeo CJ, Salvia R, Buchler M; International Study Group on Pancreatic Surgery (ISGPS). The 2016 update of the International Study Group (ISGPS) definition and grading of postoperative pancreatic fistula: 11 Years After. *Surgery*. 2017 Mar; 161(3):584-591. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.surg.2016.11.014>.

214. DUODECIM Medical Publications, Ltd., МОЗ України. 00211. Настанова «Карцинома підшлункової залози» [Інтернет]. Helsinki, Finland: DUODECIM Medical Publications, Ltd.; 2017. 3 с. Доступно на: <https://guidelines.moz.gov.ua/documents/3101>.

215. Державне підприємство «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України». ГС 2023-1204. Уніфікований клінічний протокол первинної та спеціалізованої медичної допомоги «Хронічний панкреатит» [Інтернет]. Київ; 2023. 27 с. Доступно на: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2023/07/1204_05072023_ukpmd.pdf.

216. Державне підприємство «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України». КН 2023-1204. Клінічна настанова, заснована на доказах «Хронічний панкреатит» [Інтернет]. Київ; 2023. 127 с. Доступно на: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2023/07/2023_kn_hronichnyj-pankreatyt.pdf.

217. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts--rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy*. 2001; 102(1):5-14. English, Slovak. PMID: 11723675.

218. Yang AP, Liu JP, Tao WQ, Li HM. The diagnostic and predictive role of NLR, d-NLR and PLR in COVID-19 patients. *Int Immunopharmacol.* 2020 Jul; 84:106504. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106504>.
219. Buzby GP, Williford WO, Peterson OL, Crosby LO, Page CP, Reinhardt GF, Mullen JL. A randomized clinical trial of total parenteral nutrition in malnourished surgical patients: the rationale and impact of previous clinical trials and pilot study on protocol design. *Am J Clin Nutr.* 1988 Feb; 47(2 Suppl):357-65. DOI: <https://doi.org/10.1093/ajcn/47.2.357>.
220. Prasad N, Sinha A, Gupta A, Bhadauria D, Manjunath R, Kaul A, Sharma RK. Validity of nutrition risk index as a malnutrition screening tool compared with subjective global assessment in end-stage renal disease patients on peritoneal dialysis. *Indian J Nephrol.* 2016 Jan-Feb; 26(1):27-32. DOI: <https://doi.org/10.4103/0971-4065.158449>.
221. Tirkes T, Saeed OA, Osuji VC, Kranz CE, Roth AA, Patel AA, Zyromski NJ, Fogel EL. Histopathologic correlation of pancreatic fibrosis with pancreatic magnetic resonance imaging quantitative metrics and Cambridge classification. *Abdom Radiol (NY).* 2022 Jul; 47(7):2371-2380. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00261-022-03532-2>.
222. Ammann RW, Heitz PU, Klöppel G. Course of alcoholic chronic pancreatitis: a prospective clinicomorphological long-term study. *Gastroenterology.* 1996 Jul; 111(1):224-31. DOI: <https://doi.org/10.1053/gast.1996.v111.pm8698203>.
223. Bick BL, Enders FT, Levy MJ, Zhang L, Henry MR, Abu Dayyeh BK, et al. The string sign for diagnosis of mucinous pancreatic cysts. *Endoscopy.* 2015 Jul; 47(7):626-31. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0034-1391484>.
224. Криворучко ІА, Гончаров АС, Гончарова НМ, Нессонова МН, Сивожелізов АВ, Колесник ВП, Свірепо ПВ. Літературний письмовий твір наукового характеру «Визначення здатності візуалізаційних методів дослідження при диференційній діагностиці хронічного панкреатиту та раку підшлункової залози». Авторське свідоцтво №125759 від 17 квіт. 2024, бюл. № 81 від 31.05.2024. 3 с.

225. Lai J-H, Lee K-H, Chang C-W, Chen M-J, et al. Predicting Factors for Pancreatic Malignancy with Computed Tomography and Endoscopic Ultrasonography in Chronic Pancreatitis. *Diagnostics*. 2022; 12(4):1004. DOI: <https://doi.org/10.3390/diagnostics12041004>.
226. Li H, Hu Z, Chen J, Guo X. Comparison of ERCP, EUS, and ERCP combined with EUS in diagnosing pancreatic neoplasms: A systematic review and meta-analysis. *Tumor Biology*. 2014; 35:8867–8874. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13277-014-2154-z>.
227. Kim S, Eliot M, Koestler DC, Wu W, Kelsey KT. Association of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio With Mortality and Cardiovascular Disease in the Jackson Heart Study and Modification by the Duffy Antigen Variant. *JAMA Cardiol*. 2018; 3(6):455–462. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2018.1042>.
228. Yu H, Jiang L, Yao L, Gan C, Han X, Liu R, Su N. Predictive value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio and hemoglobin in systemic lupus erythematosus. *Exp Ther Med*. 2018; 16(2):1547-53. DOI: <https://doi.org/10.3892/etm.2018.6309>.
229. Russell CD, Parajuli A, Gale HJ, Bulteel NS, Schuetz P, de Jager CPC, et al. The utility of peripheral blood leucocyte ratios as biomarkers in infectious diseases: A systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2019; 78(5):339-348. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2019.02.006>.
230. Pascual-González Y, López-Sánchez M, Dorca J, Santos S. Defining the role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in COPD: a systematic literature review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018;13:3651–3662. <https://doi.org/10.2147/COPD.S178068>.
231. D’Amico E, Zanghi A, Romano A, Sciandra M, Palumbo GAM, Patti F. The Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio is Related to Disease Activity in Relapsing Remitting Multiple Sclerosis. *Cells*. 2019;8(10):1114. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells8101114>.
232. Steiner J, Frodl T, Schiltz K, Dobrowolny H, Jacobs R, et al. Innate Immune Cells and C-Reactive Protein in Acute First-Episode Psychosis and Schizophrenia:

Relationship to Psychopathology and Treatment. *Schizophr Bull.* 2020; 46(2):363-373. DOI: <https://doi.org/10.1093/schbul/sbz068>.

233. Moutchia J, Pokharel P, Kerri A, McGaw K, Uchai S, Nji M, Goodman M. Clinical laboratory parameters associated with severe or critical novel coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2020 Oct 1; 15(10):e0239802. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0239802>.

234. Güell E, Martín-Fernandez M, De la Torre MC, Palomera E, Serra M, Martinez R, et al. Impact of Lymphocyte and Neutrophil Counts on Mortality Risk in Severe Community-Acquired Pneumonia with or without Septic Shock. *Journal of Clinical Medicine.* 2019; 8(5):754. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm8050754>.

235. Hajibandeh S, Hajibandeh S, Hobbs N, Mansour M. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts acute appendicitis and distinguishes between complicated and uncomplicated appendicitis: A systematic review and meta-analysis. *Am J Surg.* 2020 Jan; 219(1):154-163. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2019.04.018>.

236. Begic-Kapetanovic S, Avdagic N, Zaciragic A, Hasic S, Babic N, Hadzimuratovic A. Could the neutrophil-to-lymphocyte ratio serve as a marker in the diagnosis and prediction of acute appendicitis complications in children? *Archives of Medical Science.* 2021; 17(6):1672-1678. DOI: <https://doi.org/10.5114/aoms.2019.87697>.

237. Murakami Y, Saito H, Shimizu S, Kono Y, Shishido Y, Miyatani K, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio as a Prognostic Indicator in Patients With Unresectable Gastric Cancer. *Anticancer Research.* 2019; 39:2583-2589. DOI: <https://doi.org/10.21873/anticancer.13381>.

238. Nora I, Shridhar R, Huston J, Meredith K. The accuracy of neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio as a marker for gastrointestinal malignancies. *J Gastrointest Oncol.* 2018 Oct; 9(5):972-978. DOI: <https://doi.org/10.21037/jgo.2018.08.05>.

239. Pointer DT Jr, Roife D, Powers BD, Murimwa G, Elessawy S, Thompson ZJ, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio, not platelet to lymphocyte or lymphocyte to

monocyte ratio, is predictive of patient survival after resection of early-stage pancreatic ductal adenocarcinoma. *BMC Cancer*. 2020; 20(1):750. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12885-020-07182-9>.

240. Nicolás-Ávila JÁ, Adrover JM, Hidalgo A. Neutrophils in homeostasis, immunity, and cancer. *Immunity*. 2017; 46(1):15-28. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2016.12.012>.

241. Shaul ME, Fridlender ZG. Cancer related circulating and tumor associated neutrophils – subtypes, sources and function. *FEBS J*. 2018; 285(23):4316-4342. DOI: <https://doi.org/10.1111/febs.14524>.

242. Bagante F, Tran TB, Postlewait LM, Maithel SK, Wang TS, Evans DB, et al. Neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte ratio as predictors of disease specific survival after resection of adrenocortical carcinoma. *J Surg Oncol*. 2015 Aug; 112(2):164-72. DOI: <https://doi.org/10.1002/jso.23982>.

243. Liao LJ, Hsu WL, Wang CT, Lo WC, Cheng PW, Shueng PW, et al. Prognostic impact of pre-treatment neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) in nasopharyngeal carcinoma: A retrospective study of 180 Taiwanese patients. *Clin Otolaryngol*. 2018 Apr; 43(2):463-469. DOI: <https://doi.org/10.1111/coa.12992>.

244. Borazan E, Balik AA, Bozdag Z, Arık MK, Aytakin A, Yilmaz L, et al. Assessment of the relationship between neutrophil lymphocyte ratio and prognostic factors in non-metastatic colorectal cancer. *Turk J Surg*. 2017 Sep 1; 33(3):185-189. DOI: <https://doi.org/10.5152/turkjsurg.2017.3528>.

245. Wang YQ, Zhi QJ, Wang XY, Yue DS, Li K, Jiang RC. Prognostic value of combined platelet, fibrinogen, neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio in patients with lung adenosquamous cancer. *Oncol Lett*. 2017 Oct; 14(4):4331-4338. DOI: <https://doi.org/10.3892/ol.2017.6660>.

246. Bennett S, Murphy CF, Fanning M, Reynolds JV, Doyle SL, Donohoe CL. The impact of Nutrition and Gastrointestinal Symptoms on Health-related Quality of Life in Survivorship after Oesophageal Cancer Surgery. *Clinical Nutrition Open Science*. 2022; 41:44-61. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nutos.2021.11.005>.

247. Gianotti L, Besselink MG, Sandini M, Hackert T, Conlon K, Gerritsen A, et al. Nutritional support and therapy in pancreatic surgery: A position paper of the International Study Group on Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery*. 2018; 164(5): 1035-1048. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.surg.2018.05.040>.
248. El Asmar A, Elie Ghabi E, Akl B, Malhab CA, Saber T, Eid S, et al. Preoperative NLR and PLR are predictive of clinically relevant postoperative pancreatic fistula. *Surgery in Practice and Science*. 2022; 10:100122. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.sipas.2022.100122>.
249. Kim H, Jung W, Shin YC, Han IW, Byun Y, Lee HW, et al. The diagnostic and prognostic values of inflammatory markers in intraductal papillary mucinous neoplasm. 2021. *HPB*; 23(10): 1623-1628. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2021.04.001>.
250. Shi N, Zhang X, Zhu Y, Deng L, Li L, Zhu P, et al. Predicting persistent organ failure on admission in patients with acute pancreatitis: development and validation of a mobile nomogram. 2022. *HPB*; 24(1):1907-1920. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2022.05.1347>.
251. PaProbst P, Fuchs J, Schoen MR, Polychronidis G, Forster T, Mehrabi A, et al. Nutritional risk in major abdominal surgery: NURIMAS Liver (DRKS00010923) – protocol of a prospective observational trial to evaluate the prognostic value of different nutritional scores in hepatic surgery. *International Journal of Surgery Protocols*. 2017; 6:5-10. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.isjp.2017.09.001>.
252. Buettner S, Galjart B, van Vugt JLA, Bagante F, Alexandrescu S, Marques HP, et al. Performance of prognostic scores and staging systems in predicting long-term survival outcomes after surgery for intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Surg Oncol* 2017; 116: 1085-1095. DOI: <https://doi.org/10.1002/jso.24759>.
253. Hyder O, Marques H, Pulitano C, Marsh JW, Alexandrescu S, Bauer TW, et al. A nomogram to predict long-term survival after resection for intrahepatic cholangiocarcinoma: an Eastern and Western experience. *JAMA Surg*. 2014 May; 149(5):432-8. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2013.5168>.

254. Templeton AJ, McNamara MG, Šeruga B, Vera-Badillo FE, Aneja P, Ocaña A, et al. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2014 May 29; 106(6):dju124. DOI: <https://doi.org/10.1093/jnci/dju124>.
255. Ergenç H, Ertürk Z, Eminler AT, Cinemre H. Diagnostic and Prognostic Value of Neutrophil/Lymphocyte Ratio and Platelet/Lymphocyte Ratios on Acute Pancreatitis Patients. *OTJHS.* 2022; 7(1):80-85. DOI: <https://doi.org/10.26453/otjhs.1022717>.
256. Wang Y, Zhi Q, Wang X, Yue D, Li K, Jiang R. Prognostic value of combined platelet, fibrinogen, neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio in patients with lung adenosquamous cancer. *Oncology Letters.* 2017; 14:4331-4338 DOI: <https://doi.org/10.3892/ol.2017.6660>.
257. Romano L, Giuliani A, Tomarelli C, Nervini A, Lazzarin G, Pessia B et al. Impact of Preoperative Neutrophil-Lymphocyte and Platelet-Lymphocyte Ratios on Long-Term Survival in Patients with Operable Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Med Princ Pract.* 2022; 31:586-594. DOI: <https://doi.org/10.1159/000527360>.
258. Rivelsrud M, Paur I, Sygnetveit K, Nilsen RM, Tangvik RJ. Nutritional treatment is associated with longer survival in patients with pancreatic disease and concomitant risk of malnutrition. *Clin Nutr.* 2021; 40(4):2128-2137. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.09.037>.
259. Cañamares-Orbís P, García-Rayado G, Alfaro-Almajano E. Nutritional Support in Pancreatic Diseases. *Nutrients.* 2022 Oct 31; 14(21):4570. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu14214570>.
260. Kryvoruchko IA, Staikov P, Boyko VV, Sartelli M, Ivanova YV, Honcharov A, Gramatiuk S, Sargsyan K. Physiological stress level and screening for malnutrition as preoperative predictors of postoperative complications in pancreatic surgery: a retrospective study. *BMC Surg.* 2023 Jun 10; 23(1):156. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12893-023-02062-y>.

261. Wahl SM, McCartney-Francis N, Mergenhagen SE. Inflammatory and immunomodulatory roles of TGF-beta. *Immunol Today*. 1989 Aug; 10(8):258-61. DOI: [https://doi.org/10.1016/0167-5699\(89\)90136-9](https://doi.org/10.1016/0167-5699(89)90136-9).
262. Le Cosquer G, Maulat C, Bournet B, Cordelier P, Buscail E, Buscail L. Pancreatic Cancer in Chronic Pancreatitis: Pathogenesis and Diagnostic Approach. *Cancers*. 2023; 15(3):761. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers15030761>.
263. Vicente D, Lee AJ, Hall CS, Lucci A, et al. Circulating Tumor Cells and Transforming Growth Factor Beta in Resected Pancreatic Adenocarcinoma. *The Journal of surgical research*. 2019;24:90-9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jss.2019.04.090>.
264. Luo G, Jin K, Deng S, Cheng H, et al. Roles of CA19-9 in pancreatic cancer: Biomarker, predictor and promoter. *Biochimica et Biophysica Acta – Reviews on Cancer*. 2021; 1875(2):188409. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2020.188409>.
265. Binicier OB, Pakoz ZB. CA 19-9 levels in patients with acute pancreatitis due to gallstone and metabolic/toxic reasons. *Journal of the Brazilian Medical Association*. 2019;7:965-70. DOI: <http://doi.org/10.1590/1806-9282.65.7.965>.
266. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND. World Health Organization, WHO classification of tumours of the digestive system. Fifth Edition – WHO – OMS. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2019.
267. Roth S, Zamzow K, Gaida MM, Heikenwälder M, et al. Evolution of the immune landscape during progression of pancreatic intraductal papillary mucinous neoplasms to invasive cancer. *EBioMedicine*. 2020; 54:102714. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102714>.
268. Nasca V, Chiaravalli M, Piro G, Esposito A, et al. Intraductal Pancreatic Mucinous Neoplasms: A Tumor-Biology Based Approach for Risk Stratification. *International journal of molecular sciences*. 2020; 21(7):6386. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21176386>.
269. Sadot E, Basturk O, Klimstra DS, Gönen M, Lokshin A, Do RK, et al. Tumor-associated Neutrophils and Malignant Progression in Intraductal Papillary Mucinous

- Neoplasms: An Opportunity for Identification of High-risk Disease. *Ann Surg.* 2015 Dec; 262(6):1102-7. DOI: <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000001044>.
270. Löhr JM, Dominguez-Munoz E, Rosendahl J, Besselink M, Mayerle J, Lerch MM, et al. HaPanEU/UEG Working Group. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). *United European Gastroenterol J.* 2017; 5:53-199. DOI: <https://doi.org/10.1177/2050640616684695>.
271. Kirkegård J, Mortensen FV, Cronin-Fenton D. Chronic Pancreatitis and Pancreatic Cancer Risk: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2017;112:1366-1372. DOI: <https://doi.org/10.1038/ajg.2017.218>.
272. Tong GX, Geng QQ, Chai J, Cheng J, Chen PL, Liang H, Shen XR, Wang DB. Association between pancreatitis and subsequent risk of pancreatic cancer: a systematic review of epidemiological studies. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014;15:5029-5034. DOI: <https://doi.org/10.7314/apjcp.2014.15.12.5029>.
273. Umans DS, Hoogenboom SA, Sissingh NJ, Lekkerkerker SJ, Verdonk RC, van Hooft JE. Pancreatitis and pancreatic cancer: A case of the chicken or the egg. *World J Gastroenterol.* 2021 Jun 21; 27(23):3148-3157. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i23.3148>.
274. Kim JE, Lee KT, Lee JK, Paik SW, Rhee JC, Choi KW. Clinical usefulness of carbohydrate antigen 19-9 as a screening test for pancreatic cancer in an asymptomatic population. *J Gastroenterol Hepatol.* 2004;19:182-186. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2004.03219.x>.
275. Zhao HW, Li YW, Feng R, Yu JB, Li J, Zhang Y, et al. TGF-beta/Smad2/3 signal pathway involves in U251 cell proliferation and apoptosis. *Gene.* 2015;562:76-82. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gene.2015.02.049>.
276. Tas F, Yasasever CT, Karabulut S, Tastekin D, Duranyildiz D. Serum transforming growth factor-beta 1 levels may have predictive and prognostic roles in patients with gastric cancer. *Tumour Biol.* 2015; 36:2097-2103. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13277-014-2817-9>.

277. Lin Y, Kikuchi S, Obata Y, Yagyu K. Serum levels of transforming growth factor beta1 are significantly correlated with venous invasion in patients with gastric cancer. *J Gastroenterol Hepatol.* 2006; 21:432-437. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2005.03939.x>.
278. Xu S, Yang S, Sun G, Huang W, Zhang Y. Transforming growth factor-beta polymorphisms and serum level in the development of osteosarcoma. *DNA Cell Biol.* 2014;33:802-806. DOI: <https://doi.org/10.1089/dna.2014.2527>.
279. Bartscht T, Lehnert H, Gieseler F, Ungefroren H. The Src family kinase inhibitors PP2 and PP1 effectively block TGF-beta1-induced cell migration and invasion in both established and primary carcinoma cells. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2012; 70:221-230. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00280-012-1904-0>.
280. Sergeant G, van Eijnsden R, Roskams T, Van Duppen V, Topal B. Pancreatic cancer circulating tumour cells express a cell motility gene signature that predicts survival after surgery. *BMCCancer.* 2012; 12:527. DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-2407-12-527>.
281. Fridlender ZG, Sun J, Kim S, Kapoor V, Cheng G, Ling L, Worthen GS, Albelda SM. Polarization of tumor-associated neutrophil phenotype by TGF-beta: "N1" versus "N2" TAN. *Cancer Cell.* 2009 Sep 8; 16(3):183-94. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2009.06.017>.
282. Sun R, Luo J, Li D, Shu Y, Luo C, Wang SS, Qin J, Zhang GM, Feng ZH. Neutrophils with protumor potential could efficiently suppress tumor growth after cytokine priming and in presence of normal NK cells. *Oncotarget.* 2014 Dec 30; 5(24):12621-34. DOI: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.2181>.
283. Mroczko B, Groblewska M, Gryko M, Kedra B, Szmitkowski M. Diagnostic usefulness of serum interleukin 6 (IL-6) and C-reactive protein (CRP) in the differentiation between pancreatic cancer and chronic pancreatitis. *J Clin Lab Anal.* 2010; 24(4):256-61. DOI: <https://doi.org/10.1002/jcla.20395>.
284. Miura T, Mitsunaga S, Ikeda M, Shimizu S, Ohno I, Takahashi H, et al. Characterization of patients with advanced pancreatic cancer and high serum

- interleukin-6 levels. *Pancreas*. 2015 Jul; 44(5):756-63. DOI: <https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000000335>.
285. Bergers G, Benjamin LE. Tumorigenesis and the angiogenic switch. *Nat Rev Cancer*. 2003 Jun; 3(6):401-10. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrc1093>.
286. Tazzyman S, Niaz H, Murdoch C. Neutrophil-mediated tumour angiogenesis: subversion of immune responses to promote tumour growth. *Semin Cancer Biol*. 2013 Jun; 23(3):149-58. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2013.02.003>.
287. Kennedy T, Preczewski L, Stocker SJ, Rao SM, Parsons WG, Wayne JD, Bell RH, Talamonti MS. Incidence of benign inflammatory disease in patients undergoing Whipple procedure for clinically suspected carcinoma: a single-institution experience. *Am J Surg* 2006; 191:437-441. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2005.10.051>.
288. Munigala S, Kanwal F, Xian H, Agarwal B. New diagnosis of chronic pancreatitis: risk of missing an underlying pancreatic cancer. *Am J Gastroenterol* 2014;109:1824-1830. DOI: <https://doi.org/10.1038/ajg.2014.318>.
289. Greenhalf W, Lévy P, Gress T, Rebours V, Brand RE, Pandol S, et al; Working group for the International (IAP – APA – JPS – EPC) Consensus Guidelines for Chronic Pancreatitis. International consensus guidelines on surveillance for pancreatic cancer in chronic pancreatitis. Recommendations from the working group for the international consensus guidelines for chronic pancreatitis in collaboration with the International Association of Pancreatology, the American Pancreatic Association, the Japan Pancreas Society, and European Pancreatic Club. *Pancreatology* 2020; 20: 910-918. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pan.2020.05.011>.
290. Gandhi NS, Feldman MK, Le O, Morris-Stiff G. Imaging mimics of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Abdom Radiol (NY)*. 2018; 43:273-284. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00261-017-1330-1>.
291. Chen Y, Kim J, Yang S, Wang H, Wu CJ, Sugimoto H, LeBleu VS, Kalluri R. Type I collagen deletion in α SMA⁺ myofibroblasts augments immune suppression

- and accelerates progression of pancreatic cancer. *Cancer Cell*. 2021 Apr 12; 39(4):548-565.e6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2021.02.007>.
292. Tian C, Huang Y, Clauser KR, Rickelt S, Lau AN, Carr SA, Vander Heiden MG, Hynes RO. Suppression of pancreatic ductal adenocarcinoma growth and metastasis by fibrillar collagens produced selectively by tumor cells. *Nat Commun*. 2021 Apr 20; 12(1):2328. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-021-22490-9>.
293. Knudsen ES, Vail P, Balaji U, Ngo H, Botros IW, et al. Stratification of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: Combinatorial Genetic, Stromal, and Immunologic Markers. *Clin Cancer Res*. 2017 Aug 1; 23(15):4429-4440. DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-17-0162>.
294. Bolm L, Zghurskyi P, Lapshyn H, Petrova E, Zemskov S, Vashist YK, et al. Alignment of stroma fibers, microvessel density and immune cell populations determine overall survival in pancreatic cancer-An analysis of stromal morphology. *PLoS One*. 2020 Jul 13; 15(7):e0234568. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0234568>.
295. Hamada S, Masamune A, Shimosegawa T. Inflammation and pancreatic cancer: disease promoter and new therapeutic target. *J Gastroenterol*. 2014; 49:605-617. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00535-013-0915-x>.
296. Horwhat JD, Gress FG. Defining the diagnostic algorithm in pancreatic cancer. *JOP*. 2004 Jul; 5(4):289-303. PMID: 15254364.
297. Kosugi C, Furuse J, Ishii H, Maru Y, Yoshino M, Kinoshita T, et al. Needle tract implantation of hepatocellular carcinoma and pancreatic carcinoma after ultrasound-guided percutaneous puncture: clinical and pathologic characteristics and the treatment of needle tract implantation. *World J Surg*. 2004 Jan; 28(1):29-32. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00268-003-7003-y>.
298. Becker D, Strobel D, Bernatik T, Hahn EG. Echo-enhanced color- and power-Doppler EUS for the discrimination between focal pancreatitis and pancreatic carcinoma. *Gastrointest Endosc*. 2001 Jun; 53(7):784-9. DOI: <https://doi.org/10.1067/mge.2001.115007>.

299. Bhutani MS, Gress FG, Giovannini M, Erickson RA, Catalano MF, Chak A, Deprez PH, Faigel DO, Nguyen CC; No Endosonographic Detection of Tumor (NEST) Study. The No Endosonographic Detection of Tumor (NEST) Study: a case series of pancreatic cancers missed on endoscopic ultrasonography. *Endoscopy*. 2004 May; 36(5):385-9. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-2004-814320>.
300. Криворучко ІА, Гончаров АС, Гончарова НМ, Колесник ВП, Сивожелізов АВ, Лесний ВВ. Літературний письмовий твір наукового характеру «Алгоритм діагностики при солідних ураженнях підшлункової залози (доброякісні та злоякісні ураження)». Авторське свідоцтво № 130630 від 14.10.2024, бюл. № 84 від 29 лист. 2024. 3 с.
301. Brugge WR. Diagnosis and management of cystic lesions of the pancreas. *J Gastrointest Oncol*. 2015 Aug; 6(4):375-88. DOI: <https://doi.org/10.3978/j.issn.2078-6891.2015.057>.
302. Chang KJ, Nguyen P, Erickson RA, Durbin TE, Katz KD. The clinical utility of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration in the diagnosis and staging of pancreatic carcinoma. *Gastrointest Endosc*. 1997 May; 45(5):387-93. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0016-5107\(97\)70149-4](https://doi.org/10.1016/s0016-5107(97)70149-4).
303. Wiersema MJ, Vilmann P, Giovannini M, Chang KJ, Wiersema LM. Endosonography-guided fine-needle aspiration biopsy: diagnostic accuracy and complication assessment. *Gastroenterology*. 1997 Apr; 112(4):1087-95. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0016-5085\(97\)70164-1](https://doi.org/10.1016/s0016-5085(97)70164-1).
304. Mallery S, Quirk D, Lewandrowski K, Centeno B, Warshaw A, Brugge W. EUS-guided FNA with cyst fluid analysis in pancreatic cystic lesions. *GastrointestEndosc* 1998; 47: AB149.
305. Warshaw AL, Compton CC, Lewandrowski K, Cardenosa G, Mueller PR. Cystic tumors of the pancreas. New clinical, radiologic, and pathologic observations in 67 patients. *Ann Surg*. 1990 Oct; 212(4):432-43; discussion 444-5. DOI: <https://doi.org/10.1097/00000658-199010000-00006>.

306. Michael H, Gress F. Diagnosis of cystic neoplasms with endoscopic ultrasound. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2002 Oct; 12(4):719-33. DOI: [https://doi.org/10.1016/s1052-5157\(02\)00021-1](https://doi.org/10.1016/s1052-5157(02)00021-1).
307. Le Borgne J, de Calan L, Partensky C. Cystadenomas and cystadenocarcinomas of the pancreas: a multiinstitutional retrospective study of 398 cases. French Surgical Association. *Ann Surg*. 1999 Aug; 230(2):152-61. DOI: <https://doi.org/10.1097/00000658-199908000-00004>.
308. Warshaw AL, Rutledge PL. Cystic tumors mistaken for pancreatic pseudocysts. *Ann Surg*. 1987 Apr; 205(4):393-8. DOI: <https://doi.org/10.1097/00000658-198704000-00009>.
309. Mathieu D, Guigui B, Valette PJ, Dao TH, Bruneton JN, Bruel JM, Pringot J, Vasile N. Pancreatic cystic neoplasms. *Radiol Clin North Am*. 1989 Jan; 27(1):163-76. PMID: 2642272.
310. Song MH, Lee SK, KimMH, LeeHJ, KimKP, KimHJ, et al. EUS in the evaluation of pancreatic cystic lesions. *Gastrointest Endosc* 2003; 57:891-6. PMID 12776038.
311. Hammel P, Levy P, Voitot H, Levy M, Vilgrain V, Zins M, et al. Preoperative cyst fluid analysis is useful for the differential diagnosis of cystic lesions of the pancreas. *Gastroenterology*. 1995 Apr; 108(4):1230-5. DOI: [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(95\)90224-4](https://doi.org/10.1016/0016-5085(95)90224-4).
312. Talar-Wojnarowska R, Pazurek M, Durko L, Degowska M, Rydzewska G, Smigielski J, et al. Pancreatic cyst fluid analysis for differential diagnosis between benign and malignant lesions. *Oncol Lett*. 2013 Feb; 5(2):613-616. DOI: <https://doi.org/10.3892/ol.2012.1071>.
313. Bhutani MS, Gupta V, Guha S, Gheonea DI, Saftoiu A. Pancreatic cyst fluid analysis – a review. *J Gastrointestin Liver Dis*. 2011 Jun; 20(2):175-80. PMID: 21725515.
314. Park WG, Mascarenhas R, Palaez-Luna M, Smyrk TC, O'Kane D, Clain JE, et al. Diagnostic performance of cyst fluid carcinoembryonic antigen and amylase in

- histologically confirmed pancreatic cysts. *Pancreas*. 2011 Jan; 40(1):42-5. DOI: <https://doi.org/10.1097/MPA.0b013e3181f69f36>.
315. Sawhney MS, Devarajan S, O'Farrel P, Cury MS, Kundu R, Vollmer CM, et al. Comparison of carcinoembryonic antigen and molecular analysis in pancreatic cyst fluid. *Gastrointest Endosc*. 2009 May; 69(6):1106-10. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gie.2008.08.015>.
316. Attasaranya S, Pais S, LeBlanc J, McHenry L, Sherman S, DeWitt JM. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration and cyst fluid analysis for pancreatic cysts. *JOP*. 2007 Sep 7; 8(5):553-63. PMID: 17873459.
317. Buerlein RCD, Shami VM. Management of pancreatic cysts and guidelines: what the gastroenterologist needs to know. *Ther Adv Gastrointest Endosc*. 2021 Sep 23; 14:26317745211045769. DOI: <https://doi.org/10.1177/26317745211045769>.
318. Brugge WR. Role of endoscopic ultrasound in the diagnosis of cystic lesions of the pancreas. *Pancreatology*. 2001; 1(6):637-40. DOI: <https://doi.org/10.1159/000055874>.
319. Carlson SK, Johnson CD, Brandt KR, Batts KP, Salomao DR. Pancreatic cystic neoplasms: the role and sensitivity of needle aspiration and biopsy. *Abdom Imaging*. 1998 Jul-Aug; 23(4):387-93. DOI: <https://doi.org/10.1007/s002619900366>.
320. Van Dam J. EUS in cystic lesions of the pancreas. *Gastrointest Endosc*. 2002 Oct; 56(4 Suppl):S91-3. DOI: <https://doi.org/10.1067/mge.2002.127702>.
321. Brugge WR, Lewandrowski K, Lee-Lewandrowski E, Centeno BA, Szydlo T, Regan S, et al. Diagnosis of pancreatic cystic neoplasms: a report of the cooperative pancreatic cyst study. *Gastroenterology*. 2004 May; 126(5):1330-6. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2004.02.013>.
322. Rubin D, Warshaw AL, Southern JF, Pins M, Compton CC, Lewandrowski KB. Expression of CA 15.3 protein in the cyst contents distinguishes benign from malignant pancreatic mucinous cystic neoplasms. *Surgery*. 1994 Jan; 115(1):52-5. PMID: 8284761.

323. Cellier C, Cuillerier E, Palazzo L, Rickaert F, Flejou JF, Napoleon B, et al. Intraductal papillary and mucinous tumors of the pancreas: accuracy of preoperative computed tomography, endoscopic retrograde pancreatography and endoscopic ultrasonography, and long-term outcome in a large surgical series. *Gastrointest Endosc.* 1998 Jan; 47(1):42-9. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0016-5107\(98\)70297-4](https://doi.org/10.1016/s0016-5107(98)70297-4).
324. Rivera JA, Fernández-del Castillo C, Pins M, Compton CC, Lewandrowski KB, Rattner DW, Warshaw AL. Pancreatic mucinous ductal ectasia and intraductal papillary neoplasms. A single malignant clinicopathologic entity. *Ann Surg.* 1997 Jun; 225(6):637-44; discussion 644-6. DOI: <https://doi.org/10.1097/00000658-199706000-00001>.
325. Sugiyama M, Atomi Y, Saito M. Intraductal papillary tumors of the pancreas: evaluation with endoscopic ultrasonography. *Gastrointest Endosc.* 1998 Aug; 48(2):164-71. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0016-5107\(98\)70158-0](https://doi.org/10.1016/s0016-5107(98)70158-0).
326. Frossard JL, Amouyal P, Amouyal G, Palazzo L, Amaris J, Soldan M, et al. Performance of endosonography-guided fine needle aspiration and biopsy in the diagnosis of pancreatic cystic lesions. *Am J Gastroenterol.* 2003 Jul; 98(7):1516-24. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2003.07530.x>.
327. Yang JM, Southern JF, Warshaw AL, Lewandrowski KB. Proliferation tissue polypeptide antigen distinguishes malignant mucinous cystadenocarcinomas from benign cystic tumors and pseudocysts. *Am J Surg.* 1996 Jan; 171(1):126-9; discussion 129-30. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0002-9610\(99\)80086-5](https://doi.org/10.1016/S0002-9610(99)80086-5).
328. Криворучко ІА, Гончаров АС, Гончарова НМ, Колесник ВП, Сивожелізов АВ, Лесний ВВ. Літературний письмовий твір наукового характеру «Алгоритм діагностики при кістозних ураженнях підшлункової залози». Авторське свідоцтво № 130629 від 14.10.2024, бюл. № 84 від 29 лист. 2024. 3 с.
329. Kryvoruchko IA, Boyko VV, Sartelli M, Ivanova YV, Yevtushenko DO, Honcharov AS. Pancreatic Necrosis Infection as a Determinant of Multiple Organ Failure and Mortality in Acute Pancreatitis. *Pathogens.* 2023; 12(3):428. DOI: <https://doi.org/10.3390/pathogens12030428>.

330. Zhao X, Chen DZ, Lang R, Jin Z-K, Fan H, Wu T-M, et al. Enhanced recovery in the management of mild gallstone pancreatitis: a prospective cohort study. *Surg Today*. 2013; 43: 643-647. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00595-012-0364-9>.
331. Dong E, Chang JJ, Verma D, Butler RK, Villarin CK, Kwok KK, Chen W, Wu BU. Enhanced Recovery in Mild Acute Pancreatitis: A Randomized Controlled Trial. *Pancreas*. 2019 Feb; 48(2):176-181. DOI: <https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000001225>.
332. Barton JG. Enhanced Recovery Pathways in Pancreatic Surgery. *Surgical Clinics of North America*. 2016; 96(6): 1301-1312. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.suc.2016.07.003>.
333. Криворучко ІА, Бойко ВВ, Гончаров АС, Гончарова НМ, Сивожелізов АВ, Колесник ВП, Свірепо ПВ. Літературний письмовий твір наукового характеру «Використання модифікованого протоколу Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) для ведення пацієнтів із гострим панкреатитом різного ступеня тяжкості». Авторське свідоцтво №120483 від 12.07.2023, бюл. № 77 від 29.09.2023. 3 с.
334. Karim SAM, Abdulla KS, Abdulkarim QH, Rahim FH. The outcomes and complications of pancreaticoduodenectomy (Whipple procedure): Cross sectional study. *Int J Surg*. 2018 Apr;52:383-387. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2018.01.041>.
335. Lubrano J, Bachelier P, Paye F, Le Treut YP, Chiche L, Sa-Cunha A, et al. Severe postoperative complications decrease overall and disease free survival in pancreatic ductal adenocarcinoma after pancreaticoduodenectomy. *Eur J Surg Oncol*. 2018 Jul;44(7):1078-1082. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2018.03.024>.
336. Petrova E, Lapshyn H, Bausch D, D'Haese J, Werner J, Klier T, et al. StuDoQ|Pancreas study group and members of StuDoQ|Pancreas registry of the German Society for General and Visceral Surgery (DGAV). Risk stratification for postoperative pancreatic fistula using the pancreatic surgery registry StuDoQ|Pancreas of the German Society for General and Visceral Surgery.

- Pancreatology. 2019 Jan;19(1):17-25. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pan.2018.11.008>.
337. Keung EZ, Asare EA, Chiang YJ, Prakash LR, Rajkot N, Torres KE, et al. Postoperative pancreatic fistula after distal pancreatectomy for non-pancreas retroperitoneal tumor resection. *Am J Surg*. 2020 Jul;220(1):140-146. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2019.11.026>.
338. Andreou A, Aeschbacher P, Candinas D, Gloor B. The Impact of Patient Age ≥ 80 Years on Postoperative Outcomes and Treatment Costs Following Pancreatic Surgery. *J Clin Med*. 2021 Feb 10;10(4):696. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm10040696>.
339. De Schryver N, Wittebole X, Hubert C, Gigot JF, Laterre PF, Castanares-Zapatero D. Early hyperlactatemia predicts pancreatic fistula after surgery. *BMC Anesthesiol*. 2015 Jul 28; 15:109. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12871-015-0093-x>.
340. Lermite E, Sommacale D, Piardi T, Arnaud JP, Sauvanet A, Dejong CH, Pessaux P. Complications after pancreatic resection: diagnosis, prevention and management. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2013 Jun; 37(3):230-9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2013.01.003>.
341. van Genderen ME, Paauwe J, de Jonge J, van der Valk RJ, Lima A, Bakker J, van Bommel J. Clinical assessment of peripheral perfusion to predict postoperative complications after major abdominal surgery early: a prospective observational study in adults. *Crit Care*. 2014 Jun 3; 18(3):R114. DOI: <https://doi.org/10.1186/cc13905>.
342. Lowenfels AB, Maisonneuve P, Cavallini G, Ammann RW, Lankisch PG, Andersen JR, et al. Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Pancreatitis Study Group. *N Engl J Med*. 1993 May 20; 328(20):1433-7. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJM199305203282001>.
343. Yadav D, Lowenfels AB. The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterology*. 2013 Jun; 144(6):1252-61. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.01.068>.

344. US Preventive Services Task Force; Owens DK, Davidson KW, Krist AH, Barry MJ, Cabana M, Caughey AB, et al. Screening for Pancreatic Cancer: US Preventive Services Task Force Reaffirmation Recommendation Statement. *JAMA*. 2019 Aug 6;322(5):438-444. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2019.10232>.
345. Whitcomb DC. Genetic aspects of pancreatitis. *Annu Rev Med*. 2010; 61:413-24. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev.med.041608.121416>.
346. Lowenfels AB, Maisonneuve P, Whitcomb DC. Risk factors for cancer in hereditary pancreatitis. International Hereditary Pancreatitis Study Group. *Med Clin North Am*. 2000 May; 84(3):565-73. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0025-7125\(05\)70240-6](https://doi.org/10.1016/s0025-7125(05)70240-6).
347. Sah RP, Nagpal SJ, Mukhopadhyay D, Chari ST. New insights into pancreatic cancer-induced paraneoplastic diabetes. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013 Jul; 10(7):423-33. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2013.49>.
348. Mellby LD, Nyberg AP, Johansen JS, Wingren C, Nordestgaard BG, Bojesen SE, et al. Serum Biomarker Signature-Based Liquid Biopsy for Diagnosis of Early-Stage Pancreatic Cancer. *J Clin Oncol*. 2018 Oct 1; 36(28):2887-2894. DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.77.6658>.
349. Riquelme E, Zhang Y, Zhang L, Montiel M, Zoltan M, Dong W, et al. Tumor Microbiome Diversity and Composition Influence Pancreatic Cancer Outcomes. *Cell*. 2019 Aug 8; 178(4):795-806.e12. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.07.008>.
350. Aykut B, Pushalkar S, Chen R, Li Q, Abengozar R, Kim JI, et al. The fungal mycobiome promotes pancreatic oncogenesis via activation of MBL. *Nature*. 2019 Oct; 574(7777):264-267. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1608-2>.
351. Singhi AD, Koay EJ, Chari ST, Maitra A. Early Detection of Pancreatic Cancer: Opportunities and Challenges. *Gastroenterology*. 2019 May; 156(7):2024-2040. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.01.259>.
352. Matthaei H, Schulick RD, Hruban RH, Maitra A. Cystic precursors to invasive pancreatic cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2011 Mar; 8(3):141-50. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2011.2>.

ДОДАТКИ

Додаток А

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. **Honcharov AS**, Kryvoruchko IA, Boyko VV, Sartelli M, Ivanova YV, Yevtushenko DO, Pancreatic Necrosis Infection as a Determinant of Multiple Organ Failure and Mortality in Acute Pancreatitis. *Pathogens*. 2023; 12(3):428. DOI: <https://doi.org/10.3390/pathogens12030428>.
2. **Honcharov A**, Kryvoruchko IA, Staikov P, Boyko VV, Sartelli M, Ivanova YV, Gramatiuk S, Sargsyan K. Physiological stress level and screening for malnutrition as preoperative predictors of postoperative complications in pancreatic surgery: a retrospective study. *BMC Surg*. 2023 Jun 10;23(1):156. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12893-023-02062-y>.
3. **Гончаров АС**, Гончарова НМ, Тесленко СМ, Нессонова ММ. Кістозні пухлини підшлункової залози: діагностика та хірургічне лікування. *Ukrainian journal of radiology and oncology*. 2023; 31(1):93-109. DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.1.2023.93-109>.
4. **Гончаров АС**, Гончарова НМ, Криворучко ІА, Нессонова ММ. Визначення діагностичного потенціалу методів дослідження при диференціації раку підшлункової залози та хронічного панкреатиту на засадах доказової медицини. *Ukrainian journal of radiology and oncology*. 2023; 31(3): 271-284. DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.3.2023.271-284>.
5. **Гончаров АС**, Криворучко ІА, Лурін ІА, Красносельський МВ, Гончарова НМ, Тамер АХ, Нессонова ММ, Кузьменко ОВ, Колесник ВП. Значення передопераційних рівнів біомаркерів TGF- β 1 і СА 19-9 у диференціації доброякісних і злоякісних новоутворень підшлункової залози.

Український радіологічний та онкологічний журнал. 2024; 32(4):428-47. DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.4.2024.428-447>.

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

6. **Гончаров АС**, Гончарова НМ, Тесленко СМ. Роль ендоскопічної ультрасонографії у діагностиці кістозних утворень підшлункової залози. Харківська хірургічна школа. 2022; 4-5(115-116): 70-72. DOI: <https://doi.org/10.37699/2308-7005.4-5.2022.14>.
7. **Гончаров АС**. Застосування транскутанних пункційно-дренуючих втручань під контролем ультрасонографії при лікуванні хворих із кістозними утвореннями підшлункової залози. Харківська хірургічна школа. 2023; 1-2(118-119):25-28. DOI: <https://doi.org/10.37699/2308-7005.1-2.2023.05>.
8. **Гончаров АС**. Застосування візуалізаційних методів при діагностиці раку підшлункової залози. Харківська хірургічна школа. 2024; 2-3:32-35. DOI: <https://doi.org/10.37699/2308-7005.2-3.2024.06>.
9. **Гончаров АС**, Стручков ІС. Пункційні методи лікування псевдокіст підшлункової залози та тлі гострого панкреонекрозу. Матеріали фестивалю молодіжної науки «Медицина третього тисячоліття», ХНМУ, Харків, 15-17 січня, 2024: 209-210.
10. **Гончаров АС**, Аушева КР, Гончарова НМ. Лікування хворих на рак підшлункової залози, ускладнений обструктивною жовтяницею. The 13th International scientific and practical conference «Information and innovative technologies in the development of society» (April 02 – 05, 2024) Athens, Greece. International Science Group. 2024: 137-138. Available from: <https://isg-konf.com/information-and-innovative-technologies-in-the-development-of-society/>.
11. **Goncharov A**, Kryvoruchko I, Boyko V, Goncharova N. Assessment of physiological stress levels and screening for malnutrition as preoperative predictors of postoperative complications in pancreatic surgery. The 56th the European Pancreatic Club Meeting, Santiago de Compostela, Spain, 26th – 29th June 2024. Poster 354.

12. **Honcharov AS**, Kryvoruchko IA, Honcharova NM, Clinical relevance of identifying the risk of malnutrition and providing nutritional support before surgery in patients with pancreatic diseases. The 50th World Congress of the International Society of Surgery ISS/SIC (Kuala Lumpur, Malaysia, 25 – 29 August 2024). Abstract book. 2910, presentation 107.04.

Наукові праці, які додатково відображають результати дисертації:

13. **Гончаров АС**, Криворучко ІА, Бойко ВВ, Гончарова НМ, Сивожелізов АВ, Колесник ВП, Свірепо ПВ. Літературний письмовий твір наукового характеру «Використання модифікованого протоколу Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) для ведення пацієнтів із гострим панкреатитом різного ступеня тяжкості». Авторське свідоцтво №120483 від 12.07.2023, бюл. № 77 від 29.09.2023. 3 с.

14. **Гончаров АС**, Криворучко ІА, Гончарова НМ, Нессонова МН, Сивожелізов АВ, Колесник ВП, Свірепо ПВ. Літературний письмовий твір наукового характеру «Визначення здатності візуалізаційних методів дослідження при диференційній діагностиці хронічного панкреатиту та раку підшлункової залози». Авторське свідоцтво № 125759 від 17 квіт. 2024, бюл. № 81 від 31.05.2024. 3 с.

15. Криворучко ІА, **Гончаров АС**, Гончарова НМ, Колесник ВП, Сивожелізов АВ, Лесний ВВ. Літературний письмовий твір наукового характеру «Алгоритм діагностики при солідних ураженнях підшлункової залози (доброякісні та злоякісні ураження)». Авторське свідоцтво № 130630 від 14 жовт. 2024, бюл. № 84 від 29 лист. 2024. 3 с.

16. Криворучко ІА, **Гончаров АС**, Гончарова НМ, Колесник ВП, Сивожелізов АВ, Лесний ВВ. Літературний письмовий твір наукового характеру «Алгоритм діагностики при кістозних ураженнях підшлункової залози». Авторське свідоцтво № 130629 від 14.10.2024, бюл. № 84 від 29 лист. 2024. 3 с.

АПРОБАЦІЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЙНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ

Результати дослідження були докладені на наукових засіданнях кафедр хірургії № 2 і ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії ім. В.Т. Зайцева НАМН України», що є клінічною базою кафедри хірургії № 1 ХНМУ, та кафедри хірургії №5 ХНМУ. Основні положення дисертації повідомлені та обговорені на засіданні Харківського відділення Асоціації хірургів України, науково-практичних конференціях та з'їздах: на Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання невідкладної хірургії» (Харків, 2022), на Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання невідкладної хірургії» (Харків, 2023), на 3rd Scandinavian Baltic Pancreas Symposium (Stockholm, Sweden, 2023), на міжвузівській конференції молодих вчених та студентів «Медицина третього тисячоліття» (Харків, 2024), на Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання невідкладної хірургії», присвяченої 100-річчю з дня народження проф. В.П. Трубнікова (Харків, 2024), 56th the European Pancreatic Club Meeting (Santiago de Compostela, Spain, 2024), 50th World Congress of the International Society of Surgery ISS/SIC (Kuala Lumpur, Malaysia, 2024).

Переглянута гістологічна класифікація панкреатичних кістозних новоутворень ВООЗ

Клас	Група	Підгрупа	Тип
Серозне кістозне новоутворення	1 Серозна цистаденома	a Серозна мікрокістозна аденома	Доброякісне
		b Серозна олігокістозна аденома	
	2 Серозна цистаденокарцинома		Зляжкісне
Муцинозне кістозне новоутворення (МКН)	1 Муциозна цистаденома		Доброякісне
	2 Муцинозне кістозне новоутворення	a Низький ступінь	Пограничне
		b Високий ступінь*	Карцинома in situ
	3 Муциозна цистаденокарцинома	a Неінвазивна	Зляжкісне
		b Інвазивна	
	Внутрішньо-протокове папілярне муцинозне новоутворення (ВПМН)	1 Внутрішньопротокове папілярне муцинозне новоутворення	a Низький ступінь
b Високий ступінь*			Карцинома in situ
2 Внутрішньопротокова папілярна муциозна карцинома		a Неінвазивна	Зляжкісне
		b Інвазивна	

Продовження табл. В. 1

Солідне псевдопапілярне новоутворення (?)	1 Солідне псевдопапілярне новоутворення		Пограничне
	2 Солідна псевдопапілярна карцинома		Злоякісне

* *Примітка:* Дворівнева класифікація, низький ступінь проти високого ступеня, була рекомендована для заміщення раніше існуючої тривірневої класифікації для панкреатичного інтраепітеліального новоутворення (PanIN), ВПМН та МКН. Раніше існуючі категорії PanIN-2 та дисплазія проміжного ступеня ВПМН/МКН зараз описуються як низький ступінь. Термін «високий ступінь» повинен бути збережений тільки для верхньої межі спектру – тобто, для найбільш вираженої дисплазії. Дисплазія високого ступеня іноді описується як карцинома in situ [208].

Клінічна симптоматика хворих на солідні та кістозні новоутворення підшлункової залози

Клінічна ознака	Кількість хворих														Разом (n=269)	
	ГП з ПК ПЗ (n=22)		ХП з ПК ПЗ (n=71)		ХФДП (n=86)		Рак ПЗ (n=68)		MCNs (n=9)		IPMNs (n=5)		SCAs (n=8)			
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Біль у верхніх ділянках живота	20	90.9	69	97.2	73	84.9	57	83.8	7	77.8	5	100	8	100	239	88.8
Нудота, блювота	18	81.8	54	76.1	49	57.0	36	52.9	4	44.4	2	40.0	3	37.5	166	61.7
Сухість, гіркота у роті	21	95.5	43	60.6	52	60.5	43	63.2	7	77.8	2	40.0	4	50.0	172	63.9
Погіршення апетиту	9	40.9	32	45.1	45	52.3	44	64.7	2	22.2	1	20.0	5	62.5	138	51.3
Загальна слабкість	19	86.4	56	78.9	74	86.1	64	94.1	8	88.9	4	80.0	7	87.5	232	86.2
Лихоманка	16	72.7	19	26.7	25	20.1	16	29.1	1	11.1	1	20.0	1	12.5	79	29.4
Порушення стільця	4	18.1	47	66.2	49	57.0	28	41.2	1	11.1	1	20.0	1	12.5	131	48.7
Зниження ваги	11	50.0	38	53.5	48	55.8	56	82.4	0	0	0	0	0	0	153	56.7
Пожовтіння шкіри та склер	6	27.3	31	43.7	42	48.8	43	63.2	0	0	0	0	0	0	122	45.4
Потемніння сечі	5	22.7	23	32.4	34	39.5	36	52.9	0	0	0	0	0	0	98	36.4

Таблиця Д. 2

Показники якості диференціальної діагностики раку підшлункової залози і хронічного панкреатиту для різних методів дослідження

Методи дослідження	Показники якості диференціальної діагностики							
	Загальна точність, % (ДІ _{95%})	Чутливість, % (ДІ _{95%})	Специфічність, % (ДІ _{95%})	Позитивна прогностична цінність, % (ДІ _{95%})	Негативна прогностична цінність, % (ДІ _{95%})	Діагностичне відношення шансів, DOR, % (ДІ _{95%})	Індекс Йодена, J, %	Коефіцієнт кореляції Меттьюса, (φ)
Інструментальні діагностичні методи								
УЗД	82.50 (72.38 ; 90.09)	76.32 (59.76 ; 88.56)	88.10 (74.37 ; 96.02)	85.29 (71.43 ; 93.08)	80.43 (69.68; 88.03)	23.8 (7.2; 78.9)	0.6441	0.651
МСКТ	92.21 (83.81 ; 97.09)	89.19 (74.58 ; 96.97)	95 (83.08 ; 99.39)	94.29 (80.97 ; 98.46)	90.48 (78.97; 96.01)	156.8 (27.0 ; 911.4)	0.8419	0.845
ЕРХПГ	70.69 (57.27 ; 81.91)	78.57 (59.05 ; 91.70)	63.33 (43.86 ; 80.07)	66.67 (54.60 ; 76.88)	76 (59.70; 87.13)	6.3 (2.0 ; 20.4)	0.419	0.423

Продовження табл. Д. 2

Пункцій на біопсія	56.25 (29.88 ; 80.25)	37.5 (8.52 ; 75.51)	75 (34.91 ; 96.81)	60 (25.13 ; 87.02)	54.55 (38.06; 70.09)	1.8 (0.2 ; 15.4)	0.125	0.135
Комбіновані методи								
Ендос- копічна аспірація панкреа- тичного соку	62.5 (24.49 ; 91.48)	75.00 (19.41 ; 99.37)	50 (6.76 ; 93.24)	60 (32.60 ; 82.30)	66.67 (21.98; 93.42)	3.0 (0.2 ; 59.9)	0.25	0.258
УЗД+ СА 19-9	92.86 (80.52 ; 98.50)	95 (75.13 ; 99.87)	90.91 (70.84 ; 98.88)	90.48 (71.63 ; 97.28)	95.24 (74.66 ; 99.27)	190 (15.9 ; 2271.6)	0.8591	0.858
ЕРХПГ + СА 19-9	95.24 (83.84 ; 99.42)	95.00 (75.13 ; 99.87)	95.45 (77.16 ; 99.88)	95.00 (73.63 ; 99.23)	95.45 (75.62 ; 99.30)	399 (23.3 ; 6832.1)	0.9045	0.905

УКРАЇНА



СВІДОЦТВО

про реєстрацію авторського права на твір

№ 125759

Літературний письмовий твір наукового характеру «Визначення здатності візуалізаційних методів дослідження при диференційній діагностиці хронічного панкреатиту та раку підшлункової залози»

(вид, назва твору)

Автор (співавтори) **Криворучко Ігор Андрійович, Гончаров Андрій Сергійович, Гончарова Наталя Миколаївна, Нессонова Марина Миколаївна, Сивожелізов Андрій Володимирович, Колесник Варвара Петрівна, Свірепо Павло Васильович**

(прізвище, ім'я, по батькові (за наявності), псевдонім (за наявності))

Авторські майнові права належать спільно **Криворучко Ігор Андрійович, вул. Єсеніна, 12, кв. 28, м. Харків, 61004; Гончаров Андрій Сергійович, вул. Ростовська, 5, кв. 154, м. Харків, 61034; Гончарова Наталя Миколаївна, пров. Сестрорецький, 14, кв. 1, м. Харків, 61098; Нессонова Марина Миколаївна, вул. В. Зубенка, 29 Б, кв. 79, м. Харків, 61021; Сивожелізов Андрій Володимирович, вул. Асхарова, 15 А, кв. 99, м. Харків, 61202; Колесник Варвара Петрівна, вул. Грицевця, 16, кв. 128, м. Харків, 61172; Свірепо Павло Васильович, вул. Олега Громадського, 1, кв. 148, м. Харків, 61068**

(прізвище, ім'я, по батькові (за наявності) фізичної особи / найменування юридичної особи, адреса)

Дата реєстрації 17 квітня 2024 р.

Директор Державної організації
«Український національний
офіс інтелектуальної власності
та інновацій»


Олена ОРЛЮК



Демографічна та клініко-лабораторна характеристика пацієнтів (n=269)

Індикатори	Патологія підшлункової залози							χ^2/P
	ГП із ПК ПЗ (n = 22)	ХП із ПК ПЗ (n = 71)	Рак ПЗ (n = 68)	ХФДП (n = 86)	ВМПН (n = 5)	СЦА (n = 8)	МКН (n = 9)	
Вік (роки), медіана (IQR)	50 [32-74]	55 [41-71]	59 [49-73]	56 [44-78]	45,5 [20-61]	60,5 [46-69]	60 [49-71]	113.009 /0.000
Чоловіки (%)/ жінки (%)	16 (72,7%)/ 6 (27,3%)	60 (84,5%)/ 11 (15,5%)	47 (69,1%)/ 21 (30,9%)	78 (90,7%)/ 8 (9,3%)	3 (60%)/ 2 (40%)	4 (50%)/ 4 (50%)	7 (77,8%)/ 2 (22,2%)	76.766/ 0.000
ІМТ кг/м ² , медіана (IQR)	22,5 [22-46]	26 [21-32]	21 [16-28]	22 [21-29]	26 [23-28]	24 [22-34]	25,5 [23-32]	123.859 /0.000
Цукровий діабет	4 (18,2%)	12 (6,9%)	15 (22,1%)	38 (44,2%)	1 (20%)	2 (25%)	1 (11,1%)	10.668/ 0.031
Кількість лейкоцитів, × 10 ⁹ , (%)	14,1 [10,8-23,2]	7 [5,5-14,5]	6 [3,3-12]	6 [4-14]	5,9 [4,5-7,8]	4,5 [3,9-6,7]	7,7 [5,6-9,1]	55.154/ 0.000

Продовження табл. Е. 1

Загальна кількість нейтрофілів, (%)	77 [74-92]	58 [47-83]	66 [47-88]	67 [48-91]	51 [46-56]	53 [43-55]	49,5 [46-54]	105.000 /0.000
Загальна кількість лімфоцитів, (%)	17 [9-33]	28 [9-37]	15 [5-33]	30 [8-36]	24 [12-34]	27 [18-38]	24 [8-29]	93.391/0.000
С-реактивний білок, (мг/л)	78 [56,5-123,4]	45 [31,2-90,8]	54 [32,1-99,8]	38 [30,4-68,2]	39 [19,2-66,8]	12 [2,1-29,8]	41 [25,4-71,2]	102.868 /0.000
Сироватковий альбумін, (г/л)	34 [11-45]	28 [9-37]	25 [15-33]	30 [8-36]	30,5 [23-41]	31,5 [28-43]	35 [28-40]	112.076 /0.000
Загальний білірубін, (мкмоль/л)	28.25 [12,2-56,7]	24 [22-33]	172 [18,9-455,7]	34 [18-57]	33.25 [26,5-56,4]	26.15 [12,3-43,2]	14.5 [8,6-21,4]	117.617 /0.000

Продовження табл. Е. 1

Передопераційний жовчний дренаж, (%)	4 (18,2%)	12 (16,9%)	41 (60,3%)	18 (20,9%)	0	0	0	26.616/ 0.000
Передопераційна пункція/дренування кіст (%)	22 (100%)	34 (47,9%)	0	0	0	0	9 (100%)	88.427/ 0.000
Передопераційна нутритивна підтримка (%)	16 (72,7%)	32 (45,1%)	38 (55,9%)	23 (26,7%)	0	0	2 (22,2%)	14.965/ 0.005

Зведена статистика коефіцієнтів NLR та NRI

Співвідношення показників	Медіана	25% проценти	75% проценти	Mean	SD	Точка відсічення	Ступінь вираженості порушень	Популяція (n = 269) із заданою точкою зрізу, №. (%)
NLR	2,0	1,0	5,0	2,35	1,36	≤ 5	Норма	76 (28,3)
	6,0	7,0	8,0	6,67	0,7	6-8	Легка	123 (45,7)
	12,0	10,0	15,0	11,61	1,61	9-18	Помірна	26 (9,7)
	21,0	19,0	26,0	21,86	1,8	>18	Тяжка	44 (16,4)
NRI	102	100,7	106,4	102,5	2,3	> 100	Норма	32 (11,9)
	97,6	96,8	99,2	97,7	0,73	97,6-100,0	Легка	70 (26)
	88,7	83,8	95,4	89,41	3,99	83,5-97,5	Помірна	114 (42,4)
	72,8	66,4	83,1	74,59	5,02	<83,5	Тяжка	53 (19,7)

Скорочення: NLR – співвідношення нейтрофілів до лімфоцитів; NRI – індекс харчового ризику

Вихідні характеристики пацієнтів до операції (n=89)

Індикатори	Патологія підшлункової залози							P
	ГП з ПК (n = 12)	ХП з ПК (n = 23)	ХФДП (n = 24)	Рак ПЗ (n = 21)	МКН (n = 4)	ВПМН (n = 2)	СЦА (n = 3)	
Вік (роки), медіана (IQR)	50 [32-74]	55 [41-71]	59 [49-73]	56 [44-78]	45 [20-61]	61 [46-69]	60 [49-71]	0,000
Чоловіки (%) / жінки (%)	9 (75%) / 3 (25%)	21 (91,3%) / 12 (8,7%)	22 (91,7%) / 2 (8,3%)	11 (52,4%) / 10 (47,6%)	1 (25%) / 3 (75%)	1 (50%) / 1 (50%)	1 (33,3%) / 2 (66,7%)	0,000
ІМТ кг/м ² , медіана (IQR)	23 [22-46]	26 [21-32]	21 [16-28]	22 [21-29]	26 [23-28]	24 [22-34]	25 [23-29]	0,000
Клас ІМТ (%):								NA
1. Недостатня вага (<18,5 кг/м ²)	1 (8,3%)	16 (69,7%)	8 (33,3%)	9 (42,9%)	0	0	0	
2. Нормальна вага (18,5-24,9 кг/м ²)	3 (25%)	5 (21,7%)	14 (58,3%)	11 (52,4%)	3 (75%)	1 (50%)	1 (33,3%)	
3. Стан перед ожирінням (25-29,9 кг/м ²)	6 (50%)	1 (4,3%)	2 (8,4%)	1 (4,7%)	1 (25%)	0	2 (66,7%)	
4. Ожиріння (30 кг/м ² або більше)	2 (16,7%)	1 (4,3%)	0	0	0	1 (50%)	0	

Продовження табл. Е. 3

Цукровий діабет	3 (25%)	11 (47,8%)	16 (66,7%)	12 (57,1%)	1 (25%)	1 (50%)	1 (33,3%)	0,616
Біль	12 (100%)	23 (100%)	24 (100%)	15 (71,4%)	2 (50%)	1 (50%)	3 (100%)	0,822
Жовтяниця	2 (16,7%)	8 (34,8%)	7 (29,2%)	21 (100%)	0	0	0	0,006
Передопераційний жовчний дренаж, (%)	0	0	2 (8,3%)	18 (85,7%)	0	0	0	0,000
Передопераційне пункція/дренування кіст, (%)	12 (100%)	23 (100%)	9 (37,5%)	14 (66,7%)	0	0	0	0,025
Передопераційна нутритивна підтримка, (%)	12 (100%)	14 (60,9%)	8 (33,3%)	20 (95,2%)	0	0	0	0,018
Хірургічне лікування	12 (100%)	23 (100%)	24 (100%)	21 (100%)	4 (100%)	2 (100%)	3 (100%)	NA

Примітка: NA – не застосовується

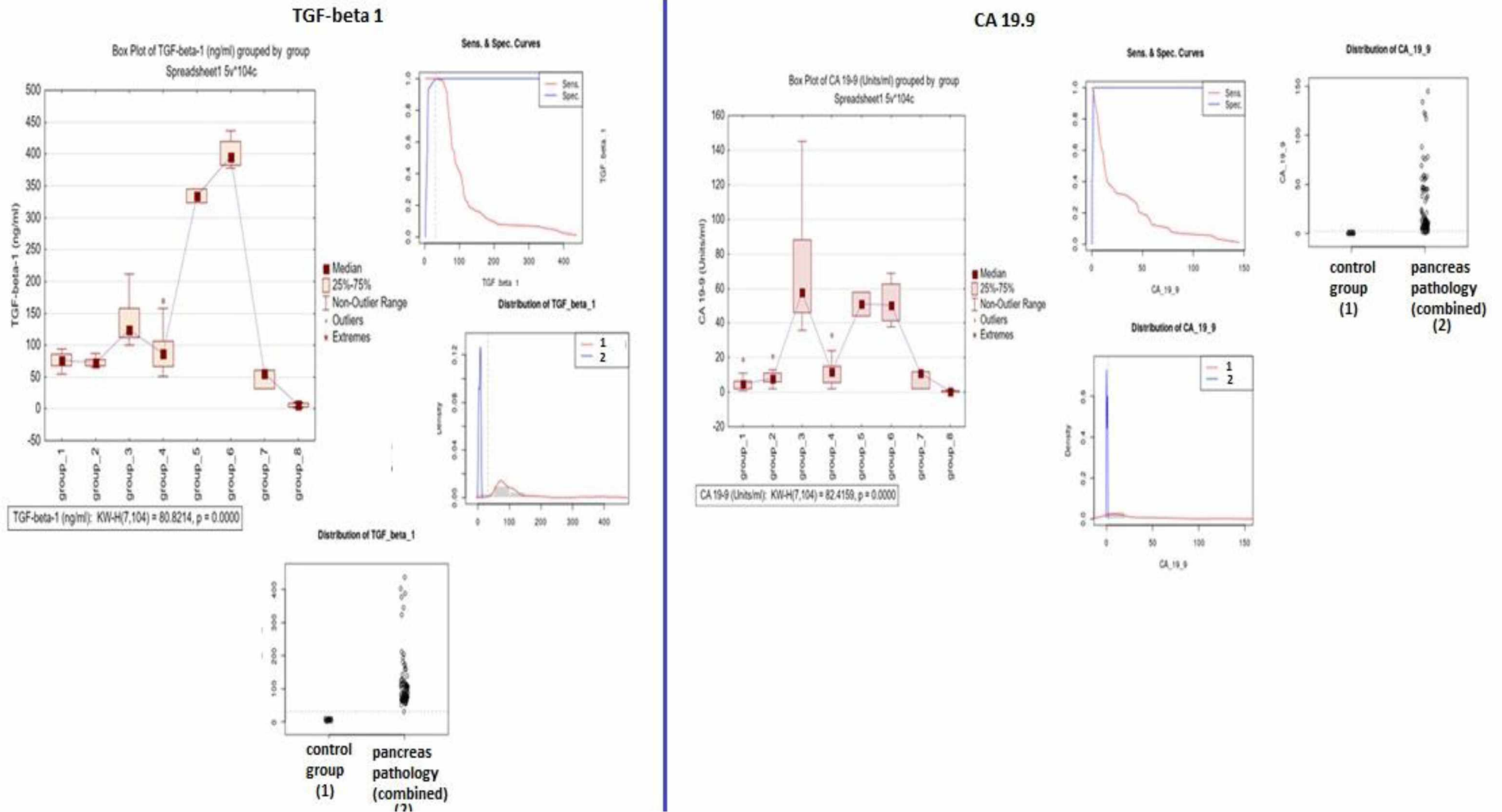


Рис. Е. 1 Рівень TGF-β1 і СА 19.9 у сироватці крові хворих із різною патологією підшлункової залози (групи 1–7) до операції та у групі контролю (група 8)

Таблиця Е. 4

Рівні TGF- β 1 та СА 19-9 у сироватці крові хворих із різною патологією підшлункової залози до операції та у групі контролю

Група дослідження		TGF- β 1, нг/мл		СА 19-9, Од/мл	
		Описова статистика*	Статистична значущість розбіжностей між групами**	Описова статистика*	Статистична значущість розбіжностей між групами**
1	Гострий панкреатит, гостра псевдокіста підшлункової залози (n=12)	76.17 \pm 3.77	p ₂ =0.497438	5.75 \pm 1.46	p ₂ =0.027914
		76.17 (67.86;84.47)	p ₃ =5.6367 \times 10 ⁻⁹	5.75 (2.53;8.97)	p ₃ =5.6367 \times 10 ⁻⁹
		75.65 [68.05;85.65]	p ₄ =0.128100 p ₅ =0.021978 p ₆ =0.001099 p ₇ =0.030769 p _к =1.1505 \times 10 ⁻⁷	5.00 [2.00;6.50]	p ₄ =0.007907 p ₅ =0.021978 p ₆ =0.001099 p ₇ =0.364835 p _к =5.1772 \times 10 ⁻⁶
2	Хронічний панкреатит, хронічна псевдокіста підшлункової залози (n=23)	73.56 \pm 1.34	p ₁ =0.497438	8.26 \pm 0.88	p ₁ =0.027914
		73.56 (70.77;76.34)	p ₃ =9.9373 \times 10 ⁻¹³	8.26 (6.43;10.09)	p ₃ =9.9373 \times 10 ⁻¹³
		72.80 [67.60;77.60]	p ₄ =0.050883 p ₅ =0.006667 p ₆ =0.000114 p ₇ =0.000769 p _к =1.2927 \times 10 ⁻¹⁰	8.00 [6.00;11.00]	p ₄ =0.056297 p ₅ =0.006667 p ₆ =0.000114 p ₇ =0.820769 p _к =1.2927 \times 10 ⁻¹⁰

Продовження табл. Е. 4

3	Рак підшлункової залози (голівка) (n=21)	138.44±7.58	$p_1=5.6367 \times 10^{-9}$	73.05±7.57	$p_1=5.6367 \times 10^{-9}$
		138.44 (122.64;154.24)	$p_2=9.9373 \times 10^{-13}$ $p_4=3.766 \times 10^{-7}$ $p_5=0.007905$	73.05 (57.25;88.85)	$p_2=9.9373 \times 10^{-13}$ $p_4=5.2999 \times 10^{-13}$
		124.80 [112.60;158.50]	$p_6=0.000158$ $p_7=0.000988$ $p_K=3.5920 \times 10^{-10}$	58.00 [46.00;88.00]	$p_5=0.442688$ $p_6=0.295178$ $p_7=0.000988$ $p_K=3.5920 \times 10^{-10}$
4	Хронічний панкреатит із запальним утворенням в голівці підшлункової залози (n=24)	91.525±6.01	$p_1=0.128100$ $p_2=0.050883$	12.125±1.57	$p_1=0.007907$ $p_2=0.056297$
		91.525 (79.10;103.95)	$p_3=3.766 \times 10^{-7}$ $p_5=0.006154$ $p_6=0.000098$	12.125 (8.88;15.37)	$p_3=5.2999 \times 10^{-13}$ $p_5=0.006154$ $p_6=0.000098$
		87.60 [66.25;106.50]	$p_7=0.004786$ $p_K=7.9552 \times 10^{-11}$	12.00 [5.50;15.00]	$p_7=0.393162$ $p_K=7.9552 \times 10^{-11}$
5	Внутрішньопротокова неоплазія (муцинозний рак) підшлункової залози (n=2)	334.20±10.70	$p_1=0.021978$ $p_2=0.006667$	51.00±7.00	$p_1=0.021978$ $p_2=0.006667$
		334.20 (198.24;470.16)	$p_3=0.007905$ $p_4=0.006154$	51.00 (-37.94;139.94)	$p_3=0.442688$ $p_4=0.006154$
		334.20 [323.50;419.55]	$p_6=0.133333$ $p_7=0.200000$ $p_K=0.014706$	51.00 [44.00;58.00]	$p_6=1.000000$ $p_7=0.200000$ $p_K=0.014706$

Продовження табл. Е. 4

6	Муцинозно-кістозне новоутворення підшлункової залози (злоякісне) (n=4)	401.05±12.96	p ₁ =0.001099 p ₂ =0.000114	52.00±6.77	p ₁ =0.001099 p ₂ =0.000114
		401.05 (359.82;442.28)	p ₃ =0.000158 p ₄ =0.000098	52.00 (30.45;73.55)	p ₃ =0.295178 p ₄ =0.000098
		395.15 [382.55;419.55]	p ₅ =0.133333 p ₇ =0.057143 p _K =0.000516	50.50 [41.50;62.50]	p ₅ =1.000000 p ₇ =0.057143 p _K =0.000516
7	Серозна цистоаденома підшлункової залози (n=3)	49.60±9.30	p ₁ =0.030769 p ₂ =0.000769	8.33±3.18	p ₁ =0.364835 p ₂ =0.820769
		49.60 (9.57;89.63)	p ₃ =0.000988 p ₄ =0.004786	8.33 (-5.35;22.01)	p ₃ =0.000988 p ₄ =0.393162
		56.40 [31.20;61.20]	p ₅ =0.200000 p ₆ =0.057143 p _K =0.002451	11.00 [2.00;12.00]	p ₅ =0.200000 p ₆ =0.057143 p _K =0.002451
8	Контроль (n=15)	6.23±0.70	p ₁ =1.1505×10 ⁻⁷ p ₂ =1.2927×10 ⁻¹⁰	0.51±0.13	p ₁ =5.1772×10 ⁻⁶ p ₂ =1.2927×10 ⁻¹⁰
		6.23 (4.72;7.73)	p ₃ =3.5920×10 ⁻¹⁰ p ₄ =7.9552×10 ⁻¹¹	0.51 (0.24;0.79)	p ₃ =3.5920×10 ⁻¹⁰ p ₄ =7.9552×10 ⁻¹¹
		6.40 [3.40;8.60]	p ₅ =0.014706 p ₆ =0.000516 p ₇ =0.002451	0.50 [0.00;1.00]	p ₅ =0.014706 p ₆ =0.000516 p ₇ =0.002451

Примітка: * Описова статистика показників у групах надана у вигляді M±SE, M (95% CI) та Me [LQ;UQ]; ** p_K - рівень помилки порівняно з контрольною групою; p₁₋₇ - рівень помилки порівняно з групами хворих, що досліджувались (висновок про статистичну значущість розбіжностей між групами робився на підставі критерію Манна–Уїтні з використанням поправки Бонферроні на множинність, тобто при p<0.05/28≈0.001785714)

Таблиця Е.5

Рівні TGF- β 1 та СА 19-9 у сироватці крові пацієнтів із доброякісними та злоякісними новоутвореннями підшлункової залози до операції та у групі контролю

Група дослідження	TGF- β 1, нг/мл		СА 19-9, Од/мл	
	Описова статистика*	Статистична значущість розбіжностей між групами**	Описова статистика*	Статистична значущість розбіжностей між групами**
Доброякісні новоутворення підшлункової залози (n = 62)	79.86 \pm 2.83	$P_2=1.8309 \times 10^{-12}$ $P_K=2.2943 \times 10^{-9}$	9.27 \pm 0.81	$P_2=7.9185 \times 10^{-14}$ $P_K=3.7865 \times 10^{-9}$
	79.86 (74.20;85.52)		9.27 (7.66;10.89)	
	74.85 [67.20;86.90]		8.00 [5.00;12.00]	
Злоякісні новоутворення підшлункової залози (n = 27)	191.85 \pm 20.74	$P_1=1.8309 \times 10^{-12}$ $P_K=1.1417 \times 10^{-7}$	68.30 \pm 6.19	$P_1=7.9185 \times 10^{-14}$ $P_K=1.1007 \times 10^{-7}$
	191.85 (149.23;234.47)		68.30 (55.58;81.02)	
	138.70 [114.80;211.50]		56.00 [45.00;78.00]	

Продовження табл. Е.5

Контроль (n = 15)	6.23±0.70		0.51±0.13	
	6.23 (4.72;7.73)	$P_2=1.1417\times 10^{-7}$ $P_1=2.2943\times 10^{-9}$	0.51 (0.24;0.79)	$P_2=1.1007\times 10^{-7}$ $P_1=3.7865\times 10^{-9}$
	6.40 [3.40;8.60]		0.50 [0.00;1.00]	

Примітка: * Описова статистика показників у групах надана у вигляді $M\pm SE$, M (95% CI) та Me [LQ;UQ]; ** p_k – рівень похибки I роду при порівнянні з групою контролю; p_1 - рівень похибки I роду при порівнянні з групою доброякісних новоутворень; p_2 - рівень похибки I роду при порівнянні з групою злоякісних новоутворень (висновок про статистичну значущість розбіжностей між групами робився на підставі критерію Манна-Уїтні з використанням поправки Бонферроні на множинність, тобто при $p<0.05/3=0.01666\dots$).

Продовження додатку Е

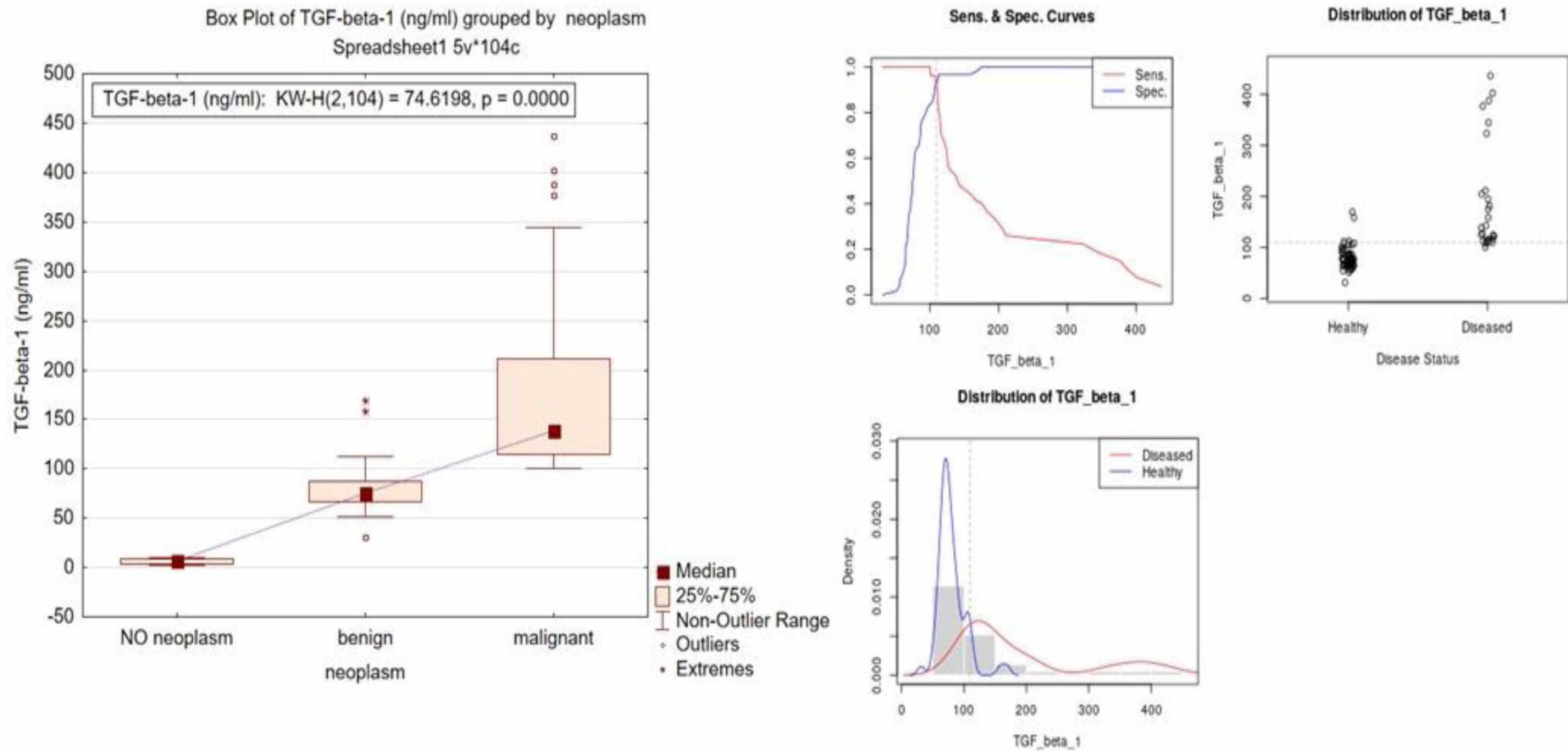


Рис. Е. 2 Рівень TGF- β 1 у сироватці крові до операції хворих із злоякісними та доброякісними новоутвореннями підшлункової залози та у групі контролю

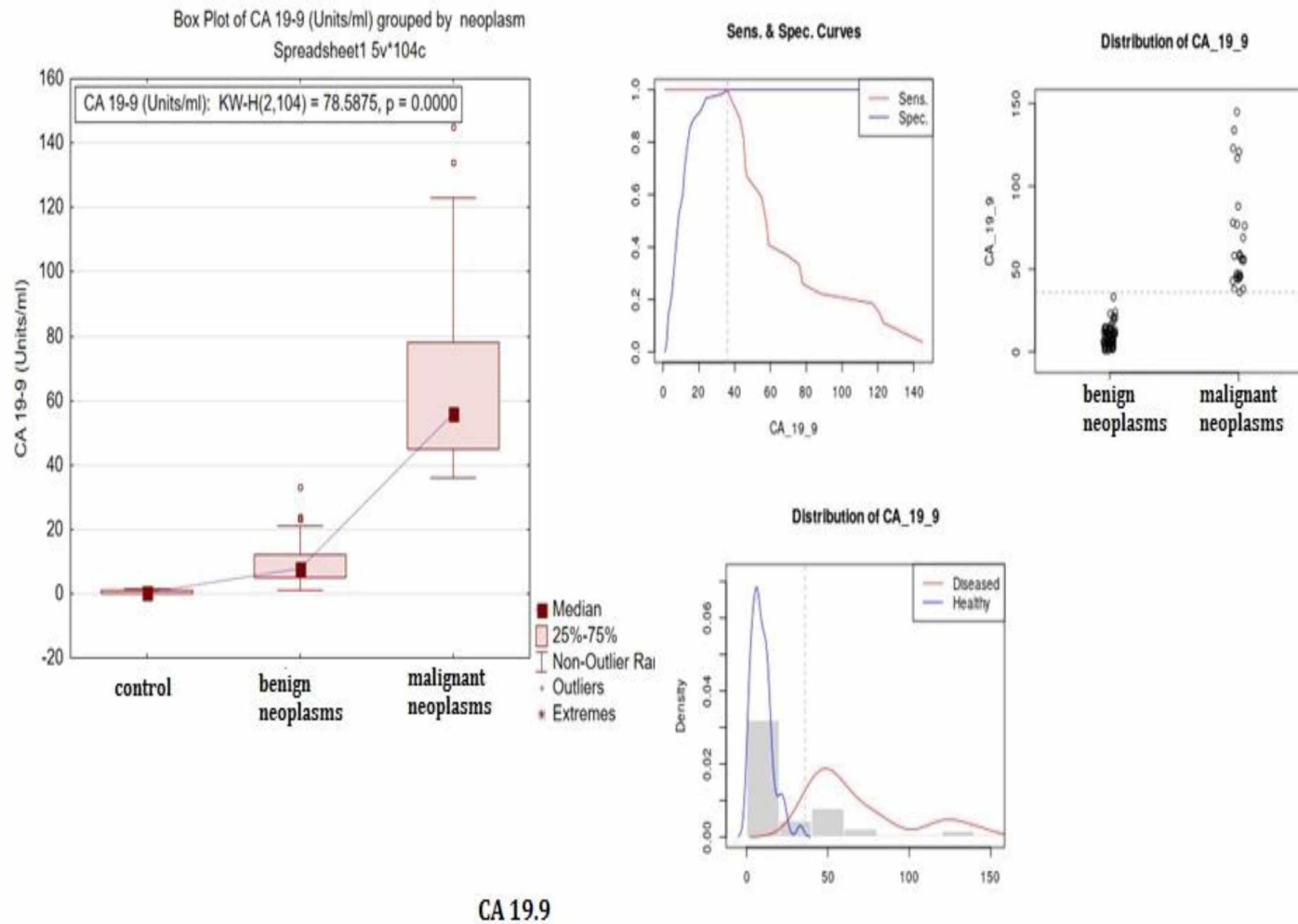
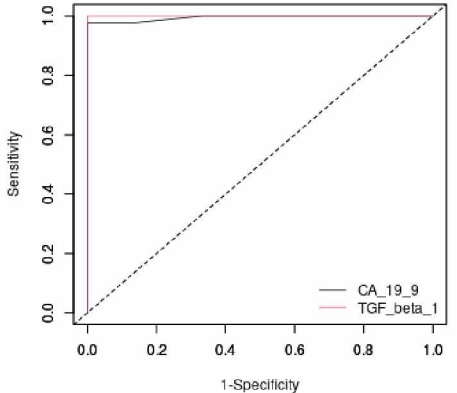
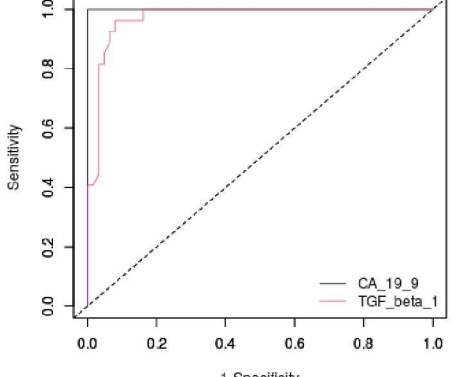
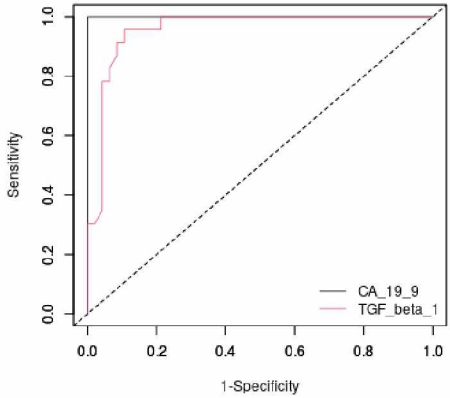
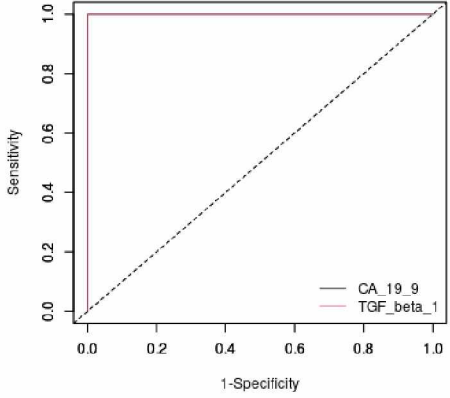


Рис. Е. 3 Рівень СА 19-9 у сироватці крові до операції хворих із злякисними та доброякісними новоутвореннями підшлункової залози та у групі контролю

Результати аналізу ROC-кривих рівнів TGF-β1 та СА 19-9 у сироватці крові пацієнтів із новоутвореннями підшлункової залози до операції для визначення діагностичної цінності біомаркерів

Завдання	Графіки ROC-кривих	Характеристики якості дискримінації та оптимальний поріг	TGF-β1, нг/мл	СА 19-9, Од/мл	Статистична значущість розбіжностей між AUC
Визначення наявності новоутворень ПЗ		AUC	1.00 (0.9651517; —)	0.99476 (0.955;0.999991)	Z=1.2277, p=0.2195>0.05
		порогове значення	31.2	2.0	
		чутливість (%)	100.00 (95.90; —)	97.80 (92.10;99.70)	
		специфічність (%)	100.00 (78.20; —)	100.00 (78.20; —)	
Дискримінація злоякісних і доброякісних новоутворень ПЗ		AUC	0.97192 (0.9128;0.99531)	1.00 (0.9593991; —)	Z=1.8541, p=0.0637>0.05
		порогове значення	109.8	36.0	
		чутливість (%)	92.60 (75.70;99.10)	100.00 (87.20; —)	
		специфічність (%)	93.50 (84.30;98.20)	100.00 (94.20; —)	

Продовження табл. Е. 6

Розрізнення хронічного панкреатиту та раку ПЗ		AUC	0.95652 (0.911388;1.001655)	1.00 (1.00;1.00)	Z=1.8881, p=0.0590>0.05
		порогове значення	109.8	36.0	
		чутливість (%)	91.30 (72.00;98.90)	100.00 (85.20; —)	
		специфічність (%)	91.50 (79.60;97.60)	100.00 (92.50; —)	
Розрізнення муцинозних пухлин ПЗ та ХП		AUC	1.00 (1.00;1.00)	1.00 (1.00;1.00)	Z= —, p= —
		порогове значення	323.5	38.0	
		чутливість (%)	100.00 (54.10; —)	100.00 (54.10; —)	
		специфічність (%)	100.00 (92.50; —)	100.00 (92.50; —)	

Примітка: для характеристик якості дискримінації наведено їх точкові оцінки та (95% ДІ); оптимальний поріг визначався за критерієм одночасної максимізації специфічності та чутливості

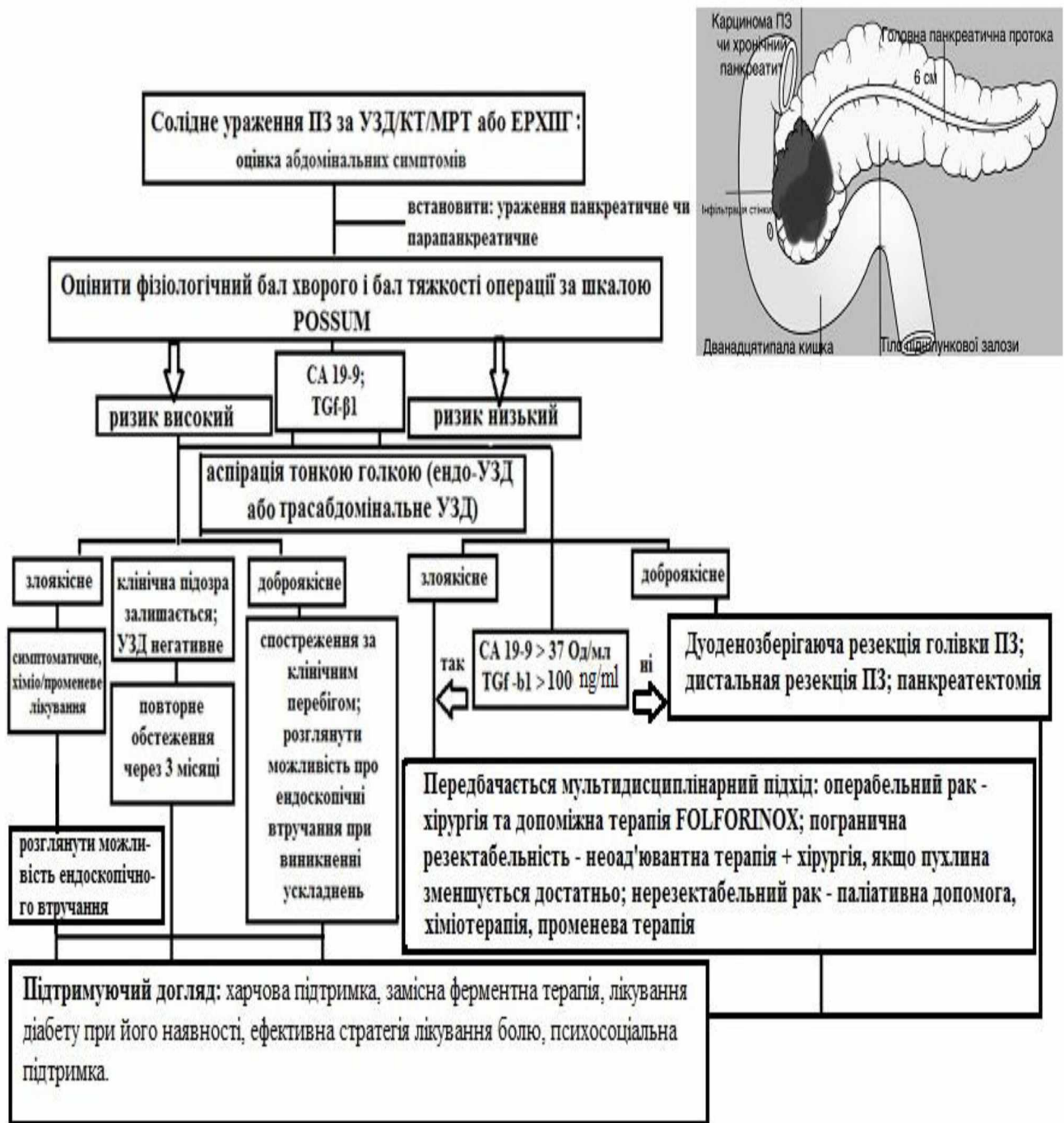


Рис. Ж.1 Алгоритм діагностично-лікувальної тактики у хворих на солідні новоутворення підшлункової залози

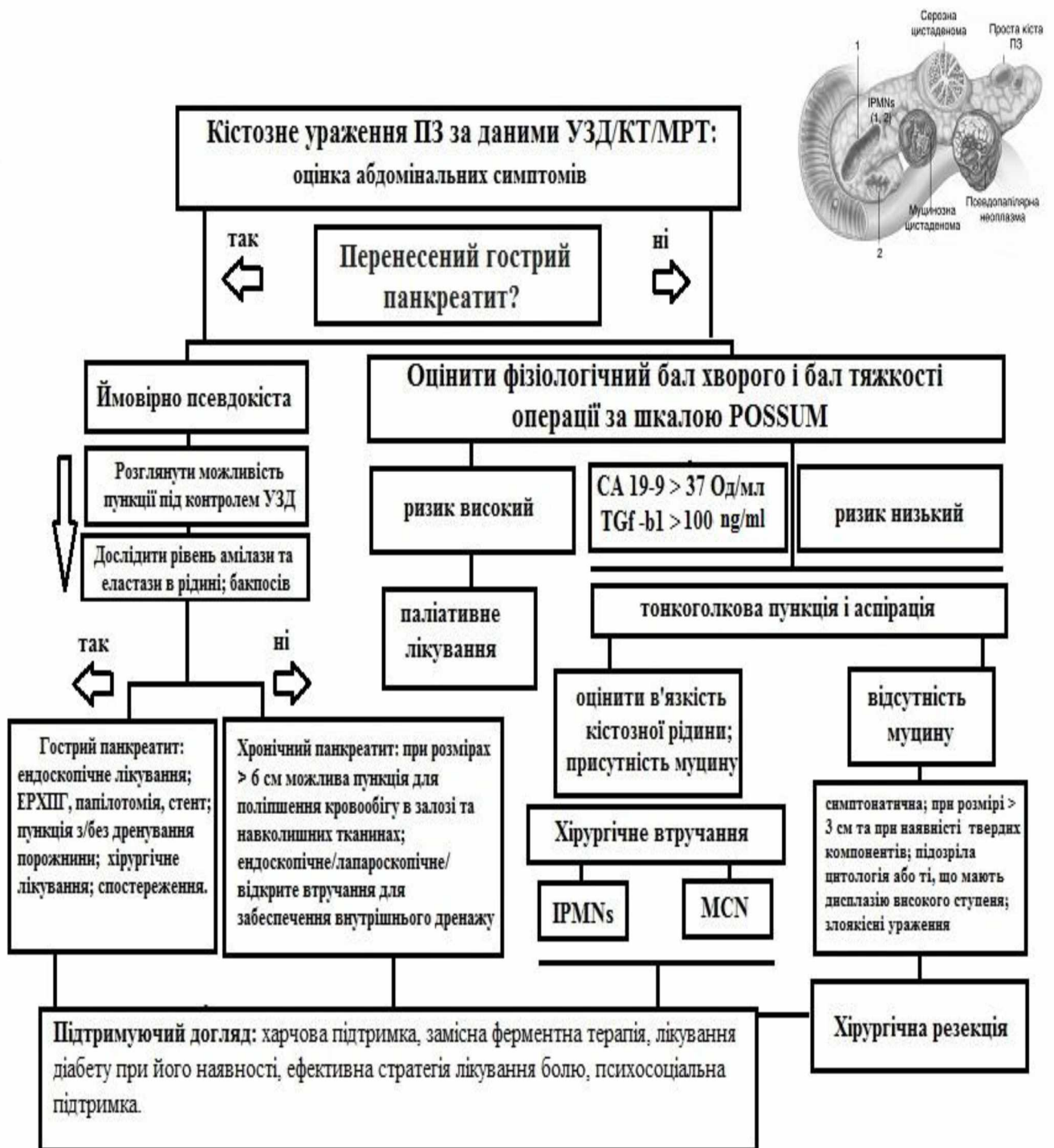


Рис. Ж. 2 Алгоритм діагностично-лікувальної тактики у хворих на кістозну патологію підшлункової залози

Характер оперативних втручань у хворих на солідні новоутворення підшлункової залози

Індикатори	Патологія підшлункової залози і групи хворих				χ^2/p
	Група порівняння (n=82)		Основна група (n=77)		
	ХП (n=44)	Рак ПЗ (n=38)	ХП (n=42)	Рак ПЗ (n=35)	
Підхід, (n-%):					11,677/ 0,011
Одноетапний	38 (86,4%)	21 (55,3%)	34 (81%)	26 (74,3%)	
Двоетапний	6 (13,6%)	17 (44,7%)	8 (19%)	9 (25,7%)	
Тип операції, (n-%):					149,711/ p=0,000
1) дуоденозберігаюча резекція голівки ПЗ за Фреєм	27 (61,4%)	0	31 (73,8%)	0	
2) дуоденозберігаюча резекція голівки ПЗ за модифікацією Бегера	4 (9,1%)	0	8 (19%)	0	
3) Операція Уіппла	2 (4,5%)	10 (34,2%)	0	14 (40%)	
4) Дистальна резекція ПЗ	11 (25%)	2 (5,3%)	3 (7,2%)	8 (22,9%)	
5) Симптоматичні втручання (обхідний анастомоз)	0	26 (60,5%)	0	13 (37,1%)	

Продовження табл. Ж.1

Інтраопераційні дані					
1) тривалість операції (хв.)	176 [154-255]	294 [234-850]	156 [143-245]	234 [185-640]	13,690/ 0,004
2) переливання еритроцитів	7 (15,9%)	18 (43,4%)	5 (11,9%)	12 (34,2%)	9,475/0,030
3) резекція портальної вени	0	5 (13,2%)	0	3 (8,6%)	9,539/0,029
Післяопераційні ускладнення					
Clavien-Dindo III a, n (%)	1 (2,3%)	4 (10,5%)	1 (2,4%)	2 (5,7%)	11,378/ 0,023
Clavien-Dindo III b, n (%)	0	12 (31,6%)	0	6 (17,1%)	
Clavien-Dindo IV a, n (%)	0	9 (23,7%)	0	2 (5,7%)	
Clavien-Dindo IV b, n (%)	0	4 (10,5%)	0	1 (2,9%)	
Clavien-Dindo V, n (%)	0	4 (10,5%)	0	1 (2,9%)	
Затримка спорожнення шлунка (ISGPF), n (%):					2,918/ 0,572
клас А	2 (4,5%)	4 (10,5%)	1 (2,4%)	1 (2,(%)	
клас В	1 (2,3%)	6 (15,8%)	0	3 (8,6%)	
клас С	3 (6,8%)	5 (13,2%)	1 (2,4%)	2 (5,7%)	

Продовження табл. Ж. 1

Витік жовчі (ISLS), n (%)					4,415/ 0,353
клас А	2 (4,5%)	3 (7,9%)	1 (2,4%)	2 (5,7%)	
клас В	0	6 (15,8%)	0	2 (5,7%)	
клас С	2 (4,5%)	5 (13,2%)	1 (2,4)	1 (2,9%)	
Панкреатична фістула (ISGPF), n (%)					10,496/ p=0,033
клас А	0	4 (10,5%)	0	3 (8,6%)	
клас В	0	9 (23,7%)	0	6 (17,1%)	
клас С	2 (4,5%)	6 (15,7%)	2 (4,8%)	1 (2,9%)	
Перебування в лікарні (дні)	12 [11-34]	28 [19-154]	11 [10-27]	17 [14-112]	$\chi^2=9,155/p=0.035$

Примітка: ХП – хронічний панкреатит із запальним утворенням у головці підшлункової залози; Рак ПЗ – рак підшлункової залози; ISGLS – Міжнародна дослідницька група з хірургії печінки [212]; ISGPF – Міжнародна дослідницька група панкреатичної фістули [213].

Таблиця Ж. 2

Характер оперативних втручань у хворих на кістозну патологію підшлункової залози

Індикатори	Група порівняння (n=55)					Основна група (n=47)					χ^2/P
	ГП (n=10)	ХП (n=39)	МКП (n=6)	ВПМН (n=3)	СМА (n=5)	ГП (n=12)	ХП (n=32)	МКП (n=3)	ВПМН (n=2)	СМА (n=3)	
Хірургічні дані											
Підхід (n-%):											
Одноетапний	8 (80)	35(89,7)	6 (100)	3 (100)	5(100)	11(91,7)	29(90,6)	2(66,7)	2(100)	3(100)	5,271/
Двоетапний	2 (20)	4 (10,3)	0	0	0	1 (8,3)	3(9,4%)	1 (33,3)	0	0	0,261
1) Консервативна терапія, (n-%):	2 (20)	0	0	0	0	2 (16,7)	0	0	0	0	342,897/ 0,000
2) Черезшкірне дренування - під контролем УЗД/у т. ч. ЕПСТ, (n-%):	8/2 (80/25)	0	0	0	0	9 (75)	0	0	0	0	
- під контролем відеолапароско- пії, (n-%):	0	0	0	0	0	4/0 1 (8,3)	0	0	0	0	

3) некректомія ПЗ, (n-%):	2 (20)	0	0	0	0
4) Внутрішнє дренавання псевдокісти, (n-%):	0	39 (100)	0	0	0
5) ПДР, (n-%):	0	0	1 (16,7)	1 (33,3)	0
6) Дистальна резекція ПЗ, (n-%):	0	0	2 (33,3)	1 (33,3)	3 (60)
7) Центральна резекція ПЗ, (n-%)	0	0	1 (16,7)	0	2 (40)
8) Гепатікоєюностомія, (n-%):	0	0	0	0	0
9) Експлоративна лапаротомія, (n-%):	0	0	2 (33,3)	0	0

Продовження табл. Ж. 2

Панкреатична фістула (ISGPF), n (%):												57,962/ 0,000
клас А	1 (10)	0	1 (33,3)	1 (33,3)	0	1 (8,3)	0	1 (33,3)	0	0		
клас В	0	0	0	1 (33,3)	0	1 (8,3)	0	0	1 (50)	0		
клас С	2 (20)	0	2 (66,7)	0	0	0	0	0	0	0		
Перебування в лікарні (дні), Me [M min- M max]	22 [14-26]	11 [9-14]	16 [12-25]	14 [11-18]	12 [10-14]	10,5 [14-23]	11 [10-14]	21 [16-28]	17,5 [14-21]	12 [11-14]		73,745/ 0,000

Примітка: НО – не оцінювалось; ГП – гострий панкреатит з псевдокістою; ХП – хронічний панкреатит з псевдокістою; МКН – муцинозно-кістозне новоутворення, ВПМН – внутрішньопротокові папілярні муцинозні новоутворення; СМА – серозна мікрокістозна аденома; ISGLS – Міжнародна дослідницька група з хірургії печінки [212]; ISGPF – Міжнародна дослідницька група панкреатичної фістули [213].

Принципи посиленого шляху відновлення при гострому панкреатиті

Фази гострого панкреатиту	Покращений шлях відновлення (основна група)	Традиційний відновлювальний догляд (група порівняння)
Рання фаза (1 тиждень після початку) Тільки консервативна терапія	Внутрішньовенне введення рідини та знеболення.	Внутрішньовенне введення рідини та знеболення.
	Харчові добавки: пероральне харчування через 72 години після госпіталізації у пацієнтів з помірним ГП та введення назоеюнального зонда (протягом 24 годин після госпіталізації) у пацієнтів з важким НП, які використовують дієту з низьким вмістом жиру. Деякі гемодинамічно стабільні пацієнти з непереносимістю назоеюнального харчування можуть отримувати повне парентеральне харчування.	5 днів після початку захворювання – голодування; прийом їжі через рот з обмеженням калорій та починається після заспокоєння болю в животі.
	Системна підтримка, рекомендації щодо лікування болю та рекомендації щодо госпіталізації у відділення інтенсивної терапії.	Системна підтримка, рекомендації щодо лікування болю та рекомендації щодо госпіталізації у відділення інтенсивної терапії.

Продовження табл. Ж. 3

	<p>Ретроградне ендоскопічне дослідження холедоуху при біліарному панкреатиті, холангіографія без папілосфінктеротомії за відсутності холангіту та обструкції холедоуху; планове ендоскопічне дронування жовчовивідних шляхів (пластиковий стент) при жовтяниці (папілосфінктеротомія та екстракція каменю після нормалізації загального стану хворого; за винятком пацієнтів із застряглим конкрементом сосочку, яким проводять папілотомію та стентування пластиковим стентом). Лапароскопічне дронування черевної порожнини не проводиться; при необхідності проводять лапароскопічну евакуацію панкреатичного асцити.</p>	<p>Ендоскопічна ретроградна холангіографія підтверджує наявність каменів; проводиться ендоскопічна папілосфінктеротомія; лапароскопічну установку дренажу в черевну порожнину проводять при наявності панкреатичного асцити.</p>
	<p>Катетер сечового міхура видаляється (або замінюється) через три дні.</p>	<p>Сечовий катетер видаляють на 7-10 день або замінюють (в залежності від клінічної ситуації).</p>

Продовження табл. Ж. 3

<p>Пізня стадія (> 1 тиждень після появи). Інвазивні процедури рекомендуються при ГП середнього та важкого ступеня: УЗД, МСКТ та лапароскопічна контрольована пункція; дренаж для накопичення рідини; некроектомія за допомогою лапароскопії або лапаротомія при інфекції ПЗ; VARD</p>	Знеболююча помпа для всіх пацієнтів, включно з епідуральною анестезією.	Знеболююча помпа для всіх пацієнтів, включно з епідуральною анестезією.
	Підігрійте внутрішньовенні рідини та використовуйте повітронагрівач.	Підігрійте внутрішньовенні рідини та використовуйте повітронагрівач.
	Уникнення надмірного внутрішньовенного введення рідини та контроль центрального венозного тиску.	Уникнення надмірного внутрішньовенного введення рідини та контроль центрального венозного тиску.

Продовження табл. Ж. 3

Післяопераційний догляд у відділенні інтенсивної терапії.	Лікування у відділенні інтенсивної терапії до стабілізації загального стану пацієнта.	Лікування у відділенні інтенсивної терапії до стабілізації загального стану пацієнта.
Післяопераційне лікування в хірургічному відділенні.	Знежирена дієта після переведення в палату - через назосюнальний зонд; теплі внутрішньовенні рідини; антибіотики; тривале знеболення.	Знежирена дієта після переведення в палату - через назосюнальний зонд; теплі внутрішньовенні рідини; антибіотики; тривале знеболення.
День 1	Почати активізацію, дихальні вправи; знежирена дієта після переведення в палату через назосюнальний зонд; внутрішньовенні рідини; антибіотики; тривале знеболення.	Почати активізацію, дихальні вправи; знежирена дієта після переведення в палату через назосюнальний зонд; внутрішньовенні рідини; антибіотики; тривале знеболення.
День 2	Розширити активізацію, дихальні вправи.	Розширити активізацію, дихальні вправи.
День 3	Видалення назогастрального зонда при виділеннях < 200 мл; вживати прозорі рідини через рот; катетер сечового міхура видалити; продовжуйте активізацію щонайменше чотири рази на день.	Продовжуйте активізацію щонайменше чотири рази на день; знежирене годування через назосюнальний зонд.

Продовження табл. Ж. 3

День 4	Оральний прийом традиційної дієти, тривала рухова активність та оцінка критеріїв тяжкості.	Дієта з низьким вмістом жиру через назоєюнальну трубку та оцінка критеріїв тяжкості.
День 5-10	Вимкніть еластомерний насос; видалити дренажні трубки, якщо немає панкреатичної нориці, і виділення < 200 мл на добу.	Видалення назогастрального зонда; катетер сечового міхура видалено; вимкніть еластомерний насос.
День 10-14	Відсутність температури більше 48 годин, нормальний рівень прокальцитоніну, розгляньте можливість переведення на подальше спостереження до лікаря в громаді; пацієнт здатний використовувати тверду їжу; у пацієнта спостерігається регулярне випорожнення.	Відсутність температури більше 48 годин, нормальний рівень прокальцитоніну: видалення дренажних трубок при відсутності панкреатичної нориці і виділеннях < 200 мл; Наявність лихоманки та підвищення рівня прокальцитоніну: заміна дренажних трубок на трубки меншого діаметру зі стоком 200 мл і більше;

Продовження табл. Ж.3

		<p>Вирішити питання про заміну антибіотиків після повторного МСКТ з контрастуванням та бактеріологічного дослідження виділень.</p> <p>Пацієнт може приймати тверду їжу.</p> <p>У хворого регулярний стілець.</p> <p>Пацієнт активний.</p>
<p><i>Примітка:</i> при погіршенні стану хворого всі терапевтичні заходи повторюють; виконувати повторні операції за показаннями; модифікувати антибіотикотерапію за результатами бактеріологічного дослідження.</p> <p>День повторній лапароскопії або лапаротомії вважається нульовим.</p>		

УКРАЇНА



СВІДОЦТВО

про реєстрацію авторського права на твір

№ 120483

Літературний письмовий твір «Використання модифікованого протоколу Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) для ведення пацієнтів із гострим панкреатитом різного ступеня тяжкості»

(вид, назва твору)

Автор(и) **Криворучко Ігор Андрійович, Бойко Валерій Володимирович, Гончаров Андрій Сергійович, Гончарова Наталя Миколаївна, Сивожелізов Андрій Володимирович, Колесник Варвара Петрівна, Свірено Павло Васильович**

(повне ім'я, псевдонім (за наявності))

Дата реєстрації 12 липня 2023 р.

В.о. директора
Державної організації
«Український національний
офіс інтелектуальної власності
та інновацій»



Ігор ПАРЕНЧУК


М.П.

АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор КНП «Дергачівська центральна лікарня»
Дергачівської міської ради Харківської області



БЕРЕЖНА С.Г.

(керівник медичної установи)

«6» червня 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження (метод профілактики, лікування, пристрій, форма організації праці та ін.):

Кістозні пухлини підшлункової залози: діагностика та хірургічне лікування

2. Ким та коли запропоновано (автори, найменування установи):

Гончарова Н.М., Тесленко С.М., Гончаров А.С., Нессонова М.М.

Харківський національний медичний університет Міністерства охорони здоров'я України, Харків, Україна

3. Джерело інформації (методичні рекомендації, інформаційний лист, звіт НДР, дисертації, монографії, з'їзди, конференції, семінари та ін.):

Український радіологічний та онкологічний журнал. 2023. Т. 31. No 1. С. 67–77

4. Місце впровадження (найменування лікувальної установи та дата початку впровадження):

КНП «Дергачівська центральна лікарня» Дергачівської міської ради Харківської області, 2023

Загальна кількість досліджень – 70

5. Результати застосування методу за період з 2015 по 2023 р.

Позитивні (кількість спостережень) – 70

Невизначені (кількість спостережень) – 0

Заперечні (кількість спостережень) – 0

6. Ефективність впровадження (скорочення тривалості перебування у стаціонарі, строків амбулаторного лікування, тимчасової непрацездатності, зниження інвалідності, летальності, економічний ефект, інші показники) - поліпшення результатів лікування хворих із кістозними пухлинами підшлункової залози, зниження післяопераційних ускладнень, летальності, економічний ефект.

7. Зауваження, пропозиції

Зауважень нема. Рекомендується до впровадження у практику охорони здоров'я.

Підпис

відповідальний за впровадження

Продовження додатку 3

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор КНП «Дергачівська центральна лікарня»
Дергачівської міської ради Харківської області

БЕРЕЖНА С.Г.

(керівник медичної установи)

« 8 » червня 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження (метод профілактики, лікування, пристрій, форма організації праці та ін.):

Застосування транскутанних пункційно-дренуючих утручань під контролем ультрасонографії при лікуванні хворих із кістозними утвореннями підшлункової залози

2. Ким та коли запропоновано (автори, найменування установи)

Гончаров А.С.

Харківський національний медичний університет Міністерства охорони здоров'я України, Харків, Україна

3. Джерело інформації (методичні рекомендації, інформаційний лист, звіт НДР, дисертації, монографії, з'їзди, конференції, семінари та ін.).

Харківська хірургічна школа. 2023. No 1-2 (118-119). С. 25-28.

4. Місце впровадження (найменування лікувальної установи та дата початку впровадження):

КНП «Дергачівська центральна лікарня» Дергачівської міської ради Харківської області, 2023

Загальна кількість досліджень – 42

5. Результати застосування методу за період з 2015 по 2023 р.

Позитивні (кількість спостережень) – 42

Невизначені (кількість спостережень) – 0

Заперечні (кількість спостережень) – 0

6. Ефективність впровадження (скорочення тривалості перебування у стаціонарі, строків амбулаторного лікування, тимчасової непрацездатності, зниження інвалідності, летальності, економічний ефект, інші показники) - поліпшення результатів лікування хворих із кістозними пухлинами підшлункової залози, зниження післяопераційних ускладнень, летальності, економічний ефект.

7. Зауваження, пропозиції

Зауважень нема. Рекомендується до впровадження у практику охорони здоров'я.

Підпис

відповідальний за впровадження

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор КНП «Дергачівська центральна лікарня»
Дергачівської міської ради Харківської області



БЕРЕЖНА С.Г.

(керівник медичної установи)

« 5 » червня 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження (метод профілактики, лікування, пристрій, форма організації праці та ін.):

Pancreatic Necrosis Infection as a Determinant of Multiple Organ Failure and Mortality in Acute Pancreatitis

2. Ким та коли запропоновано (автори, найменування установи): Igor A. Kryvoruchko, Valeriy V. Boyko, Massimo Sartelli, Yulia V. Ivanova, Denys O. Yevtushenko, Andriy S. Noncharov

Харківський національний медичний університет Міністерства охорони здоров'я України, Харків, Україна,

Department of Surgery, Macerata Hospital, Macerata, Italy

3. Джерело інформації (методичні рекомендації, інформаційний лист, звіт НДР, дисертації, монографії, з'їзди, конференції, семінари та ін.).

Pathogens 2023, 12, 428. <https://doi.org/10.3390/pathogens12030428>

<https://www.mdpi.com/journal/pathogens>

4. Місце впровадження (найменування лікувальної установи та дата початку впровадження):

КНП «Дергачівська центральна лікарня» Дергачівської міської ради Харківської області, 2023

Загальна кількість досліджень – 148

5. Результати застосування методу за період з 2015 по 2023 р.

Позитивні (кількість спостережень) – 148

Невизначені (кількість спостережень) – 0

Заперечні (кількість спостережень) – 0

6. Ефективність впровадження (скорочення тривалості перебування у стаціонарі, строків амбулаторного лікування, тимчасової непрацездатності, зниження інвалідності, летальності, економічний ефект, інші показники) - поліпшення результатів лікування хворих із панкреонекрозом, зниження післяопераційних ускладнень, летальності, економічний ефект.

7. Зауваження, пропозиції

Зауважень нема. Рекомендується до впровадження у практику охорони здоров'я.

Підпис

відповідальний за впровадження

Продовження додатку 3

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор КНП «Зміївська центральна районна
лікарня» Зміївської міської ради
Харківської області



ЛІСАК М.П.

(керівник медичної установи)

«25» червня 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження (метод профілактики, лікування, пристрій, форма організації праці та ін.):
Застосування транскутанних пункційно-дренуючих утручань під контролем ультрасонографії при лікуванні хворих із кістозними утвореннями підшлункової залози
2. Ким та коли запропоновано (автори, найменування установи):
Гончаров А.С.
Харківський національний медичний університет Міністерства охорони здоров'я України, Харків, Україна
3. Джерело інформації (методичні рекомендації, інформаційний лист, звіт НДР, дисертації, монографії, з'їзди, конференції, семінари та ін.).
Харківська хірургічна школа. 2023. No 1-2 (118-119). С. 25-28.
4. Місце впровадження (найменування лікувальної установи та дата початку впровадження):
КНП «Зміївська центральна районна лікарня» Зміївської міської ради Харківської області, 2023
Загальна кількість досліджень – 42
5. Результати застосування методу за період з 2015 по 2023 р.
Позитивні (кількість спостережень) – 42
Невизначені (кількість спостережень) – 0
Заперечні (кількість спостережень) – 0
6. Ефективність впровадження (скорочення тривалості перебування у стаціонарі, строків амбулаторного лікування, тимчасової непрацездатності, зниження інвалідності, летальності, економічний ефект, інші показники) - поліпшення результатів лікування хворих із кістозними пухлинами підшлункової залози, зниження післяопераційних ускладнень, летальності, економічний ефект.
7. Зауваження, пропозиції
Зауважень нема. Рекомендується до впровадження у практику охорони здоров'я.

Підпис

відповідальний за впровадження

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор КНП «Зміївська центральна районна
лікарня» Зміївської міської ради
Харківської області



ЛІСАК М.П.

(керівник медичної установи)

« 19 » червня 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження (метод профілактики, лікування, пристрій, форма організації праці та ін.):

Кістозні пухлини підшлункової залози: діагностика та хірургічне лікування

2. Ким та коли запропоновано (автори, найменування установи):

Гончарова Н.М., Тесленко С.М., Гончаров А.С., Нессонова М.М.

Харківський національний медичний університет Міністерства охорони здоров'я України, Харків, Україна

3. Джерело інформації (методичні рекомендації, інформаційний лист, звіт НДР, дисертації, монографії, з'їзди, конференції, семінари та ін.).

Український радіологічний та онкологічний журнал. 2023. Т. 31. No 1. С. 67–77

4. Місце впровадження (найменування лікувальної установи та дата початку впровадження):

КНП «Зміївська центральна районна лікарня» Зміївської міської ради Харківської області, 2023

Загальна кількість досліджень – 70

5. Результати застосування методу за період з 2015 по 2023 р.

Позитивні (кількість спостережень) – 70

Невизначені (кількість спостережень) – 0

Заперечні (кількість спостережень) – 0

6. Ефективність впровадження (скорочення тривалості перебування у стаціонарі, строків амбулаторного лікування, тимчасової непрацездатності, зниження інвалідності, летальності, економічний ефект, інші показники) - поліпшення результатів лікування хворих із кістозними пухлинами підшлункової залози, зниження післяопераційних ускладнень, летальності, економічний ефект.

7. Зауваження, пропозиції

Зауважень нема. Рекомендується до впровадження у практику охорони здоров'я.

Підпис 
відповідальний за впровадження

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор КНП «Зміївська центральна районна
лікарня» Зміївської міської ради
Харківської області



ЛИСАК М.П.

(керівник медичної установи)

«18» червня 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження (метод профілактики, лікування, пристрій, форма організації праці та ін.):

Pancreatic Necrosis Infection as a Determinant of Multiple Organ Failure and Mortality in Acute Pancreatitis

2. Ким та коли запропоновано (автори, найменування установи):

Igor A. Kryvoruchko, Valeriy V. Boyko, Massimo Sartelli, Yulia V. Ivanova, Denys O. Yevtushenko, Andriy S. Honcharov

Харківський національний медичний університет Міністерства охорони здоров'я України, Харків, Україна,

Department of Surgery, Macerata Hospital, Macerata, Italy

3. Джерело інформації (методичні рекомендації, інформаційний лист, звіт НДР, дисертації, монографії, з'їзди, конференції, семінари та ін.).

Pathogens 2023, 12, 428. <https://doi.org/10.3390/pathogens12030428>

<https://www.mdpi.com/journal/pathogens>

4. Місце впровадження (найменування лікувальної установи та дата початку впровадження):

КНП «Зміївська центральна районна лікарня» Зміївської міської ради Харківської області, 2023

Загальна кількість досліджень – 148

5. Результати застосування методу за період з 2015 по 2023 р.

Позитивні (кількість спостережень) – 148

Невизначені (кількість спостережень) – 0

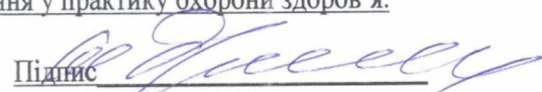
Заперечні (кількість спостережень) – 0

6. Ефективність впровадження (скорочення тривалості перебування у стаціонарі, строків амбулаторного лікування, тимчасової непрацездатності, зниження інвалідності, летальності, економічний ефект, інші показники) - поліпшення результатів лікування хворих із панкреонекрозом, зниження післяопераційних ускладнень, летальності, економічний ефект.

7. Зауваження, пропозиції

Зауважень нема. Рекомендується до впровадження у практику охорони здоров'я.

Підпис


 відповідальний за впровадження

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор КНП Мереш'янської міської ради
«Мереш'янська центральна районна лікарня»



ЧЕВЕРДА В.М.

(керівник медичної установи)

«20» 11

2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження (метод профілактики, лікування, пристрій, форма організації праці та ін.):

«Визначення діагностичного потенціалу методів дослідження при диференціації раку підшлункової залози та хронічного панкреатиту на засадах доказової медицини»

2. Ким та коли запропоновано (автори, найменування установи):

Гончарова Н.М., Криворучко І.А., Гончаров А.С., Нессонова М.М.

Харківський національний медичний університет Міністерства охорони здоров'я України, Харків, Україна

3. Джерело інформації (методичні рекомендації, інформаційний лист, звіт НДР, дисертації, монографії, з'їзди, конференції, семінари та ін.).

Український радіологічний та онкологічний журнал.2023;31(3):271-284.

4. Місце впровадження (найменування лікувальної установи та дата початку впровадження):

КНП Мереш'янської міської ради «Мереш'янська центральна районна лікарня», хірургічне відділення, 2024

Загальна кількість досліджень – 80

5. Результати застосування методу за період з 2015 по 2023 р.

Позитивні (кількість спостережень) – 80

Невизначені (кількість спостережень) – 0

Заперечні (кількість спостережень) – 0

6. Ефективність впровадження (скорочення тривалості перебування у стаціонарі, строків амбулаторного лікування, тимчасової непрацездатності, зниження інвалідності, летальності, економічний ефект, інші показники) - поліпшення результатів лікування хворих на утворення голівки підшлункової залози, зниження післяопераційних ускладнень, летальності, економічний ефект.

7. Зауваження, пропозиції

Зауважень нема. Рекомендується до впровадження у практику охорони здоров'я.

Підпис

відповідальний за впровадження

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор КНП Мереш'янської міської ради
«Мереш'янська центральна районна лікарня»



ЧЕВЕРДА В.М.

керівник медичної установи)

«06» 11 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження (метод профілактики, лікування, пристрій, форма організації праці та ін.):
Літературний письмовий твір наукового характеру «Визначення здатності візуалізаційних методів дослідження при диференційній діагностиці хронічного панкреатиту та раку підшлункової залози»
2. Ким та коли запропоновано (автори, найменування установи):
Криворучко І.А., Гончаров А.С., Гончарова Н.М., Нессонова М.М., Сивожелізов А.В., Колесник В.П., Свірепо П.В.
Харківський національний медичний університет Міністерства охорони здоров'я України, Харків, Україна
3. Джерело інформації (методичні рекомендації, інформаційний лист, звіт НДР, дисертації, монографії, з'їзди, конференції, семінари та ін.).
Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір №125759 від 17.04.2024 р.
4. Місце впровадження (найменування лікувальної установи та дата початку впровадження):
КНП Мереш'янської міської ради «Мереш'янська центральна районна лікарня», хірургічне відділення, 2024
Загальна кількість досліджень – 80
5. Результати застосування методу за період з 2015 по 2023 р.
Позитивні (кількість спостережень) – 80
Невизначені (кількість спостережень) – 0
Заперечні (кількість спостережень) – 0
6. Ефективність впровадження (скорочення тривалості перебування у стаціонарі, строків амбулаторного лікування, тимчасової непрацездатності, зниження інвалідності, летальності, економічний ефект, інші показники) - поліпшення результатів лікування хворих на утворення голівки підшлункової залози, зниження післяопераційних ускладнень, летальності, економічний ефект.
7. Зауваження, пропозиції
Зауважень нема. Рекомендується до впровадження у практику охорони здоров'я.

Підпис

відповідальний за впровадження

Продовження додатку 3

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

В.о. генерального директора
КНП Харківської обласної ради
«Обласна клінічна лікарня»



ВРАГОВ Р.С.

(керівник медичної установи)

«4» червня 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження (метод профілактики, лікування, пристрій, форма організації праці та ін.):

«Визначення діагностичного потенціалу методів дослідження при диференціації раку підшлункової залози та хронічного панкреатиту на засадах доказової медицини»

2. Ким та коли запропоновано (автори, найменування установи):

Гончарова Н.М., Криворучко І.А., Гончаров А.С., Нессонова М.М.

Харківський національний медичний університет Міністерства охорони здоров'я України, Харків, Україна

3. Джерело інформації (методичні рекомендації, інформаційний лист, звіт НДР, дисертації, монографії, з'їзди, конференції, семінари та ін.).

Український радіологічний та онкологічний журнал.2023;31(3):271-284.

4. Місце впровадження (найменування лікувальної установи та дата початку впровадження):

КНП Харківської обласної ради «Обласна клінічна лікарня», хірургічне відділення, 2024

Загальна кількість досліджень – 80

5. Результати застосування методу за період з 2015 по 2023 р.

Позитивні (кількість спостережень) – 80

Невизначені (кількість спостережень) – 0

Заперечні (кількість спостережень) – 0

6. Ефективність впровадження (скорочення тривалості перебування у стаціонарі, строків амбулаторного лікування, тимчасової непрацездатності, зниження інвалідності, летальності, економічний ефект, інші показники) - поліпшення результатів лікування хворих на утворення голівки підшлункової залози, зниження післяопераційних ускладнень, летальності, економічний ефект.

7. Зауваження, пропозиції

Зауважень нема. Рекомендується до впровадження у практику охорони здоров'я.

Підпис_

в.о. завідувача хірургічного відділення
Волченко О.В.

відповідальний за впровадження

Продовження додатку 3

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

В.о. генерального директора
КНП Харківської обласної ради
«Обласна клінічна лікарня»

ВРАГОВ Р.С.

(керівник медичної установи)

« 4 » червня 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження (метод профілактики, лікування, пристрій, форма організації праці та ін.):
«Кістозні пухлини підшлункової залози: діагностика та хірургічне лікування»
2. Ким та коли запропоновано (автори, найменування установи):
Гончарова Н.М., Тесленко С.М., Гончаров А.С., Нессонова М.М.
Харківський національний медичний університет Міністерства охорони здоров'я України, Харків, Україна
3. Джерело інформації (методичні рекомендації, інформаційний лист, звіт НДР, дисертації, монографії, з'їзди, конференції, семінари та ін.).
Український радіологічний та онкологічний журнал.2023;31(1):93-109.
4. Місце впровадження (найменування лікувальної установи та дата початку впровадження):
КНП Харківської обласної ради «Обласна клінічна лікарня», хірургічне відділення, 2024
Загальна кількість досліджень – 44
5. Результати застосування методу за період з 2009 по 2023 р.
Позитивні (кількість спостережень) – 44
Невизначені (кількість спостережень) – 0
Заперечні (кількість спостережень) – 0
6. Ефективність впровадження (скорочення тривалості перебування у стаціонарі, строків амбулаторного лікування, тимчасової непрацездатності, зниження інвалідності, летальності, економічний ефект, інші показники) - поліпшення результатів лікування хворих на кістозні пухлини підшлункової залози, зниження післяопераційних ускладнень, летальності, економічний ефект.
7. Зауваження, пропозиції
Зауважень нема. Рекомендується до впровадження у практику охорони здоров'я.

Підпис

в.о. завідувача хірургічного відділення
Волченко О.В.

відповідальний за впровадження

Продовження додатку 3

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

В.о. генерального директора
КНП Харківської обласної ради
«Обласна клінічна лікарня»

ВРАГОВ Р.С.

(керівник медичної установи)

« 1 » червня ____ 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження (метод профілактики, лікування, пристрій, форма організації праці та ін.):
Літературний письмовий твір наукового характеру «Визначення здатності візуалізаційних методів дослідження при диференційній діагностиці хронічного панкреатиту та раку підшлункової залози»
2. Ким та коли запропоновано (автори, найменування установи):
Криворучко І.А., Гончаров А.С., Гончарова Н.М., Нессонова М.М., Сивожелізов А.В., Колесник В.П., Свірепо П.В.
Харківський національний медичний університет Міністерства охорони здоров'я України, Харків, Україна
3. Джерело інформації (методичні рекомендації, інформаційний лист, звіт НДР, дисертації, монографії, з'їзди, конференції, семінари та ін.).
Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір №125759 від 17.04.2024 р.
4. Місце впровадження (найменування лікувальної установи та дата початку впровадження):
КНП Харківської обласної ради «Обласна клінічна лікарня», хірургічне відділення, 2024
Загальна кількість досліджень – 80
5. Результати застосування методу за період з 2015 по 2023 р.
Позитивні (кількість спостережень) – 80
Невизначені (кількість спостережень) – 0
Заперечні (кількість спостережень) – 0
6. Ефективність впровадження (скорочення тривалості перебування у стаціонарі, строків амбулаторного лікування, тимчасової непрацездатності, зниження інвалідності, летальності, економічний ефект, інші показники) - поліпшення результатів лікування хворих на утворення голівки підшлункової залози, зниження післяопераційних ускладнень, летальності, економічний ефект.
7. Зауваження, пропозиції
Зауважень нема. Рекомендується до впровадження у практику охорони здоров'я.

Підпис_

в.о. завідувача хірургічного відділення
Волченко О.В.

відповідальний за впровадження

Продовження додатку 3

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії
імені В.Т. Зайцева НАМН України»

Бойко В.В.

(керівник медичної установи)

« 14 » червня 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження (метод профілактики, лікування, пристрій, форма організації праці та ін.):
«Кістозні пухлини підшлункової залози: діагностика та хірургічне лікування»
2. Ким та коли запропоновано (автори, найменування установи):
Гончарова Н.М., Тесленко С.М., Гончаров А.С., Нессонова М.М.
Харківський національний медичний університет Міністерства охорони здоров'я України, Харків, Україна
3. Джерело інформації (методичні рекомендації, інформаційний лист, звіт НДР, дисертації, монографії, з'їзди, конференції, семінари та ін.).
Український радіологічний та онкологічний журнал.2023;31(1):93-109.
4. Місце впровадження (найменування лікувальної установи та дата початку впровадження): ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії імені В.Т. Зайцева НАМН України», відділення хірургії печінки та жовчовивідних шляхів, 2024
Загальна кількість досліджень – 44
5. Результати застосування методу за період з 2009 по 2023 р.
Позитивні (кількість спостережень) – 44
Невизначені (кількість спостережень) – 0
Заперечні (кількість спостережень) – 0
6. Ефективність впровадження (скорочення тривалості перебування у стаціонарі, строків амбулаторного лікування, тимчасової непрацездатності, зниження інвалідності, летальності, економічний ефект, інші показники) - поліпшення результатів лікування хворих на кістозні пухлини підшлункової залози, зниження післяопераційних ускладнень, летальності, економічний ефект.
7. Зауваження, пропозиції
Зауважень нема. Рекомендується до впровадження у практику охорони здоров'я.

Завідувач відділення хірургії печінки
та жовчовивідних шляхів,
д.мед.н., професор Р.М. Смачило

Підпис _____
відповідальний за впровадження

Продовження додатку 3

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії
імені В.Т. Зайцева НАМН України»

Бойко В.В.

(керівник медичної установи)

« 11 » червня 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження (метод профілактики, лікування, пристрій, форма організації праці та ін.):
Літературний письмовий твір наукового характеру «Визначення здатності візуалізаційних методів дослідження при диференційній діагностиці хронічного панкреатиту та раку підшлункової залози»
2. Ким та коли запропоновано (автори, найменування установи):
Криворучко І.А., Гончаров А.С., Гончарова Н.М., Нессонова М.М., Сивожелізов А.В., Колесник В.П., Свірепо П.В.
Харківський національний медичний університет Міністерства охорони здоров'я України, Харків, Україна
3. Джерело інформації (методичні рекомендації, інформаційний лист, звіт НДР, дисертації, монографії, з'їзди, конференції, семінари та ін.).
Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір №125759 від 17.04.2024 р.
4. Місце впровадження (найменування лікувальної установи та дата початку впровадження):
ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії імені В.Т. Зайцева НАМН України», відділення хірургії печінки та жовчовивідних шляхів, 2024
Загальна кількість досліджень – 80
5. Результати застосування методу за період з 2015 по 2023 р.
Позитивні (кількість спостережень) – 80
Невизначені (кількість спостережень) – 0
Заперечні (кількість спостережень) – 0
6. Ефективність впровадження (скорочення тривалості перебування у стаціонарі, строків амбулаторного лікування, тимчасової непрацездатності, зниження інвалідності, летальності, економічний ефект, інші показники) - поліпшення результатів лікування хворих на утворення голівки підшлункової залози, зниження післяопераційних ускладнень, летальності, економічний ефект.
7. Зауваження, пропозиції
Зауважень нема. Рекомендується до впровадження у практику охорони здоров'я.

Завідувач відділення хірургії печінки
та жовчовивідних шляхів,
д.мед.н., професор Р.М. СмачилоПідпис _____
відповідальний за впровадження

Продовження додатку 3

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії
імені В.Т. Зайцева НАМН України»

Бойко В.В.

(керівник медичної установи)

« 11 » червня 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження (метод профілактики, лікування, пристрій, форма організації праці та ін.):
«Визначення діагностичного потенціалу методів дослідження при диференціації раку підшлункової залози та хронічного панкреатиту на засадах доказової медицини»
2. Ким та коли запропоновано (автори, найменування установи):
Гончарова Н.М., Криворучко І.А., Гончаров А.С., Нессонова М.М.
Харківський національний медичний університет Міністерства охорони здоров'я України,
Харків, Україна
3. Джерело інформації (методичні рекомендації, інформаційний лист, звіт НДР, дисертації, монографії, з'їзди, конференції, семінари та ін.).
Український радіологічний та онкологічний журнал.2023;31(3):271-284.
4. Місце впровадження (найменування лікувальної установи та дата початку впровадження):
ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії імені В.Т. Зайцева НАМН України»,
відділення хірургії печінки та жовчовивідних шляхів, 2024
Загальна кількість досліджень – 80
5. Результати застосування методу за період з 2015 по 2023 р.
Позитивні (кількість спостережень) – 80
Невизначені (кількість спостережень) – 0
Заперечні (кількість спостережень) – 0
6. Ефективність впровадження (скорочення тривалості перебування у стаціонарі, строків амбулаторного лікування, тимчасової непрацездатності, зниження інвалідності, летальності, економічний ефект, інші показники) - поліпшення результатів лікування хворих на утворення голівки підшлункової залози, зниження післяопераційних ускладнень, летальності, економічний ефект.
7. Зауваження, пропозиції
Зауважень нема. Рекомендується до впровадження у практику охорони здоров'я.

Завідувач відділення хірургії печінки
та жовчовивідних шляхів,
д.мед.н., професор Р.М. Смачило

Підпис _____

відповідальний за впровадження

Продовження додатку 3

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор КНП «Чугуївська центральна лікарня ім. М.І.
Кононенка» Чугуївської міської ради
Харківської області



ГРУШКА В.Ю.

(керівник медичної установи)

«13» червня 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження (метод профілактики, лікування, пристрій, форма організації праці та ін.):
Pancreatic Necrosis Infection as a Determinant of Multiple Organ Failure and Mortality in Acute Pancreatitis
2. Ким та коли запропоновано (автори, найменування установи):
Valeriy V. Boyko, Massimo Sartelli, Yulia V. Ivanova, Denys O. Yevtushenko, Andriy S. Honcharov
Харківський національний медичний університет Міністерства охорони здоров'я України, Харків, Україна,
Department of Surgery, Macerata Hospital, Macerata, Italy
3. Джерело інформації (методичні рекомендації, інформаційний лист, звіт НДР, дисертації, монографії, з'їзди, конференції, семінари та ін.).
Pathogens 2023, 12, 428. <https://doi.org/10.3390/pathogens12030428>
<https://www.mdpi.com/journal/pathogens>
4. Місце впровадження (найменування лікувальної установи та дата початку впровадження):
КНП «Чугуївська центральна лікарня ім. М.І. Кононенка» Чугуївської міської ради Харківської області, 2023
Загальна кількість досліджень – 148
5. Результати застосування методу за період з 2015 по 2023 р.
Позитивні (кількість спостережень) – 148
Невизначені (кількість спостережень) – 0
Заперечні (кількість спостережень) – 0
6. Ефективність впровадження (скорочення тривалості перебування у стаціонарі, строків амбулаторного лікування, тимчасової непрацездатності, зниження інвалідності, летальності, економічний ефект, інші показники) - поліпшення результатів лікування хворих із панкреонекрозом, зниження післяопераційних ускладнень, летальності, економічний ефект.
7. Зауваження, пропозиції
Зауважень нема. Рекомендується до впровадження у практику охорони здоров'я.

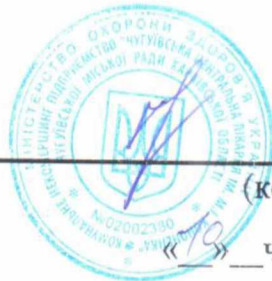
Підпис

відповідальний за впровадження

Продовження додатку 3

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор КНП «Чугуївська центральна лікарня ім. М.І.
Кононенка» Чугуївської міської ради
Харківської області



ГРУШКА В.Ю.

(керівник медичної установи)

«19» червня 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження (метод профілактики, лікування, пристрій, форма організації праці та ін.):
Застосування транскутанних пункційно-дренуючих утручань під контролем ультрасонографії при лікуванні хворих із кістозними утвореннями підшлункової залози
2. Ким та коли запропоновано (автори, найменування установи):
Гончаров А.С.
Харківський національний медичний університет Міністерства охорони здоров'я України, Харків, Україна
3. Джерело інформації (методичні рекомендації, інформаційний лист, звіт НДР, дисертації, монографії, з'їзди, конференції, семінари та ін.).
Харківська хірургічна школа. 2023. No 1-2 (118-119). С. 25-28.
4. Місце впровадження (найменування лікувальної установи та дата початку впровадження):
КНП «Чугуївська центральна лікарня ім. М.І. Кононенка» Чугуївської міської ради Харківської області, 2023
Загальна кількість досліджень – 42
5. Результати застосування методу за період з 2015 по 2023 р.
Позитивні (кількість спостережень) – 42
Невизначені (кількість спостережень) – 0
Заперечні (кількість спостережень) – 0
6. Ефективність впровадження (скорочення тривалості перебування у стаціонарі, строків амбулаторного лікування, тимчасової непрацездатності, зниження інвалідності, летальності, економічний ефект, інші показники) - поліпшення результатів лікування хворих із кістозними пухлинами підшлункової залози, зниження післяопераційних ускладнень, летальності, економічний ефект.
7. Зауваження, пропозиції
Зауважень нема. Рекомендується до впровадження у практику охорони здоров'я.

Підпис

відповідальний за впровадження

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор КНП «Чугуївська центральна лікарня ім. М.І.
Кононенка» Чугуївської міської ради
Харківської області



ГРУШКА В.Ю.

(керівник медичної установи)

«7» червня 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження (метод профілактики, лікування, пристрій, форма організації праці та ін.):

Кістозні пухлини підшлункової залози: діагностика та хірургічне лікування

2. Ким та коли запропоновано (автори, найменування установи):

Гончарова Н.М., Тесленко С.М., Гончаров А.С., Нессонова М.М.

Харківський національний медичний університет Міністерства охорони здоров'я України,
Харків, Україна

3. Джерело інформації (методичні рекомендації, інформаційний лист, звіт НДР, дисертації, монографії, з'їзди, конференції, семінари та ін.):

Український радіологічний та онкологічний журнал. 2023. Т. 31. No 1. С. 67–77

4. Місце впровадження (найменування лікувальної установи та дата початку впровадження):

КНП «Чугуївська центральна лікарня ім. М.І. Кононенка» Чугуївської міської ради
Харківської області, 2023

Загальна кількість досліджень – 70

5. Результати застосування методу за період з 2015 по 2023 р.

Позитивні (кількість спостережень) – 70

Невизначені (кількість спостережень) – 0

Заперечні (кількість спостережень) – 0

6. Ефективність впровадження (скорочення тривалості перебування у стаціонарі, строків амбулаторного лікування, тимчасової непрацездатності, зниження інвалідності, летальності, економічний ефект, інші показники) - поліпшення результатів лікування хворих із кістозними пухлинами підшлункової залози, зниження післяопераційних ускладнень, летальності, економічний ефект.

7. Зауваження, пропозиції

Зауважень нема. Рекомендується до впровадження у практику охорони здоров'я.

Підпис

відповідальний за впровадження

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор КНП «Чугуївська центральна лікарня ім.
М.І. Кононенка» Чугуївської міської ради
Харківської області

ГРУШКА В.Ю.

(керівник медичної установи)

«6» жовтня 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження (метод профілактики, лікування, пристрій, форма організації праці та ін.):
Літературний письмовий твір «Використання модифікованого протоколу Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) для ведення пацієнтів із гострим панкреатитом різного ступеня тяжкості»
2. Ким та коли запропоновано (автори, найменування установи):
Криворучко І.А., Бойко В.В., Гончаров А.С., Гончарова Н.М., Сивожелізов А.В., Колесник В.П., Свірепо П.В.
Харківський національний медичний університет Міністерства охорони здоров'я України, Харків, Україна
3. Джерело інформації (методичні рекомендації, інформаційний лист, звіт НДР, дисертації, монографії, з'їзди, конференції, семінари та ін.).
Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір №120483 від 12.07.2023 р.
4. Місце впровадження (найменування лікувальної установи та дата початку впровадження):
КНП «Чугуївська центральна лікарня ім. М.І. Кононенка» Чугуївської міської ради Харківської області, 2023
Загальна кількість досліджень – 37
5. Результати застосування методу за період з 2020 по 2023 р.
Позитивні (кількість спостережень) – 37
Невизначені (кількість спостережень) – 0
Заперечні (кількість спостережень) – 0
6. Ефективність впровадження (скорочення тривалості перебування у стаціонарі, строків амбулаторного лікування, тимчасової непрацездатності, зниження інвалідності, летальності, економічний ефект, інші показники) - поліпшення результатів лікування хворих на гострий панкреатит, зниження післяопераційних ускладнень, летальності, економічний ефект.
7. Зауваження, пропозиції
Зауважень нема. Рекомендується до впровадження у практику охорони здоров'я.

Підпис 
відповідальний за впровадження

Продовження додатку 3

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор КНП «Міська багатoproфільна
лікарня № 18» Харківської міської ради

Акименко А.В.

(керівник медичної установи)

«20» 06 2024 р.**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

1. Найменування пропозиції для впровадження (метод профілактики, лікування, пристрій, форма організації праці та ін.):
«Кістозні пухлини підшлункової залози: діагностика та хірургічне лікування»
2. Ким та коли запропоновано (автори, найменування установи):
Гончарова Н.М., Тесленко С.М., Гончаров А.С., Нессонова М.М.
Харківський національний медичний університет Міністерства охорони здоров'я України, Харків, Україна
3. Джерело інформації (методичні рекомендації, інформаційний лист, звіт НДР, дисертації, монографії, з'їзди, конференції, семінари та ін.).
Український радіологічний та онкологічний журнал.2023;31(1):93-109.
4. Місце впровадження (найменування лікувальної установи та дата початку впровадження): ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії імені В.Т. Зайцева НАМН України», відділення хірургії печінки та жовчовивідних шляхів, 2024
Загальна кількість досліджень – 44
5. Результати застосування методу за період з 2009 по 2023 р.
Позитивні (кількість спостережень) – 44
Невизначені (кількість спостережень) – 0
Заперечні (кількість спостережень) – 0
6. Ефективність впровадження (скорочення тривалості перебування у стаціонарі, строків амбулаторного лікування, тимчасової непрацездатності, зниження інвалідності, летальності, економічний ефект, інші показники) - поліпшення результатів лікування хворих на кістозні пухлини підшлункової залози, зниження післяопераційних ускладнень, летальності, економічний ефект.
7. Зауваження, пропозиції
Зауважень нема. Рекомендується до впровадження у практику охорони здоров'я.

Завідувач хірургічним відділенням, лікар
хірург вищої категорії, кандидат
медичних наук В.К. Хабусєв

Підпис

відповідальний за впровадження

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор КНП «Міська багатoproфільна лікарня № 18» Харківської міської ради

Акименко А.В.

(керівник медичної установи)

« 20 » 06 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження (метод профілактики, лікування, пристрій, форма організації праці та ін.):

«Визначення діагностичного потенціалу методів дослідження при диференціації раку підшлункової залози та хронічного панкреатиту на засадах доказової медицини»

2. Ким та коли запропоновано (автори, найменування установи):

Гончарова Н.М., Криворучко І.А., Гончаров А.С., Нессонова М.М.

Харківський національний медичний університет Міністерства охорони здоров'я України, Харків, Україна

3. Джерело інформації (методичні рекомендації, інформаційний лист, звіт НДР, дисертації, монографії, з'їзди, конференції, семінари та ін.).

Український радіологічний та онкологічний журнал.2023;31(3):271-284.

4. Місце впровадження (найменування лікувальної установи та дата початку впровадження):

ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії імені В.Т. Зайцева НАМН України», відділення хірургії печінки та жовчовивідних шляхів, 2024

Загальна кількість досліджень – 80

5. Результати застосування методу за період з 2015 по 2023 р.

Позитивні (кількість спостережень) – 80

Невизначені (кількість спостережень) – 0

Заперечні (кількість спостережень) – 0

6. Ефективність впровадження (скорочення тривалості перебування у стаціонарі, строків амбулаторного лікування, тимчасової непрацездатності, зниження інвалідності, летальності, економічний ефект, інші показники) - поліпшення результатів лікування хворих на утворення голівки підшлункової залози, зниження післяопераційних ускладнень, летальності, економічний ефект.

7. Зауваження, пропозиції

Зауважень нема. Рекомендується до впровадження у практику охорони здоров'я.

Завідувач хірургічним відділенням, лікар хірург вищої категорії, кандидат медичних наук В.К. Хабусев

Підпис

відповідальний за впровадження

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор КНП «Міська багатопрофільна
лікарня № 18» Харківської міської ради

Акименко А.В.

(керівник медичної установи)

« 29 » 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження (метод профілактики, лікування, пристрій, форма організації праці та ін.):
Літературний письмовий твір наукового характеру «Визначення здатності візуалізаційних методів дослідження при диференційній діагностиці хронічного панкреатиту та раку підшлункової залози»
2. Ким та коли запропоновано (автори, найменування установи):
Криворучко І.А., Гончаров А.С., Гончарова Н.М., Нессонова М.М., Сивожелізов А.В., Колесник В.П., Свірепо П.В.
Харківський національний медичний університет Міністерства охорони здоров'я України, Харків, Україна
3. Джерело інформації (методичні рекомендації, інформаційний лист, звіт НДР, дисертації, монографії, з'їзди, конференції, семінари та ін.).
Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір №125759 від 17.04.2024 р.
4. Місце впровадження (найменування лікувальної установи та дата початку впровадження):
ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії імені В.Т. Зайцева НАМН України», відділення хірургії печінки та жовчовивідних шляхів, 2024
Загальна кількість досліджень – 80
5. Результати застосування методу за період з 2015 по 2023 р.
Позитивні (кількість спостережень) – 80
Невизначені (кількість спостережень) – 0
Заперечні (кількість спостережень) – 0
6. Ефективність впровадження (скорочення тривалості перебування у стаціонарі, строків амбулаторного лікування, тимчасової непрацездатності, зниження інвалідності, летальності, економічний ефект, інші показники) - поліпшення результатів лікування хворих на утворення голівки підшлункової залози, зниження післяопераційних ускладнень, летальності, економічний ефект.
7. Зауваження, пропозиції
Зауважень нема. Рекомендується до впровадження у практику охорони здоров'я.

Завідувач хірургічним відділенням, лікар
хірург вищої категорії, кандидат медичних наук
В.К. Хабусєв

Підпис

відповідальний за впровадження

Онлайн сервіс створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

ПРОТОКОЛ

створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

Дата та час: 09:50:48 20.03.2025

Назва файлу з підписом: дисертація Гончаров А.С..pdf.asice

Розмір файлу з підписом: 13.5 МБ

Перевірені файли:

Назва файлу без підпису: дисертація Гончаров А.С..pdf

Розмір файлу без підпису: 14.4 МБ

Результат перевірки підпису: Підпис створено та перевірено успішно. Цілісність даних підтверджено

Підписувач: Гончаров Андрій Сергійович

П.І.Б.: Гончаров Андрій Сергійович

Країна: Україна

РНОКПП: 3527405274

Час підпису (підтверджено кваліфікованою позначкою часу для підпису від Надавача): 09:50:25 20.03.2025

Сертифікат виданий: "Дія". Кваліфікований надавач електронних довірчих послуг

Серійний номер: 382367105294AF9704000000DE21A000A7FCAA03

Тип носія особистого ключа: ЗНКІ криптомодуль ІІТ Гряда-301

Алгоритм підпису: ДСТУ 4145

Тип підпису: Кваліфікований

Тип контейнера: Підпис та дані в архіві (розширений) (ASiC-E)

Формат підпису: З повними даними ЦСК для перевірки (CAdES-X Long)

Сертифікат: Кваліфікований

Версія від: 2025.02.05 13:00