

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

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ПЕРЕРВА ЛЮДМИЛА ОЛЕКСАНДРІВНА

УДК: 616.37-006-089.87

ДИСЕРТАЦІЯ

**РОЗШИРЕНІ РЕЗЕКЦІЇ В ЛІКУВАННІ ХВОРИХ З
МІСЦЕВОРОЗПОВСЮДЖЕНИМИ ПУХЛИНАМИ
ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ**

14.01.03 «Хірургія»
(медичні науки)

Подається на здобуття наукового ступеня доктора наук

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

Науковий консультант:
Сидюк Андрій Володимирович,
доктор медичних наук,
старший дослідник

Київ – 2021

АНОТАЦІЯ

Перерва Л. О. Розширені резекції в лікуванні хворих з місцево-розповсюдженими пухлинами підшлункової залози. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.03 «Хірургія». – Державна установа «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова» НАМН України, Київ, 2021.

Дисертаційна робота присвячена проблемі хірургічного лікування хворих з місцеворозповсюдженими пухлинами підшлункової залози. Злоякісні пухлини підшлункової залози знаходяться на четвертому місці у світі по причині смерті, пов'язаної з раком. Кількість хворих в Україні з часом збільшується.

Незважаючи на удосконалення та розповсюдження сучасного діагностичного обладнання, рівень діагностики пухлин підшлункової залози залишається низьким. Лише у 10–20 % хворих на момент виявлення захворювання діагностується локальна пухлина, яка піддається стандартній хірургічній резекції. В зв'язку з локорегіонарним ростом та раннім системним розповсюдженням аденокарциноми підшлункової залози, локальна інвазія магістральних судин та прилеглих органів, наявність віддалених метастазів часто обмежують резектабельність пухлини. Більшість пацієнтів на момент діагностики мають місцеве розповсюдження пухлини з її інвазією в суміжні органи і (або) судини. Таким чином розширені резекції підшлункової залози, з резекцією уражених органів і (або) судин, є єдиним шансом на одужання цієї категорії пацієнтів або на довгострокове виживання.

Ще донедавна при інвазії пухлини в венозні або артеріальні судини пухлина вважалась нерезектабельною. З появою сучасних схем хіміотерапії, з застосуванням комбінованого лікування, з виконанням розширених резекцій підшлункової залози, змінилось відношення у світі до

місцеворозповсюджених пухлин. Однак, ризик виконання цих оперативних втручань залишається високим, кількість ускладнень та летальність збільшуються. На сьогоднішній день в світі продовжується дискусія щодо можливостей та доцільності виконання розширених радикальних резекцій у хворих з пухлинами підшлункової залози та органів периампулярної зони. Актуальним питанням на сьогоднішній день є не тільки визначення вірної хірургічної тактики лікування хворих з місцеворозповсюдженими пухлинами а і збільшення їх виживаності.

Таким чином, сучасний стан проблеми лікування хворих з місцеворозповсюдженими пухлинами підшлункової залози та периампулярної зони з виконанням розширених резекцій визначає актуальність і доцільність поглибленого її вивчення.

В роботі представлені дані аналізу результатів обстеження та лікування 645 пацієнтів з злоякісними пухлинами підшлункової залози та органів периампулярної зони, які перебували на лікуванні у відділі хірургії підшлункової залози та жовчовивідних проток ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова» НАМН України з 2009 по 2019 рр. Вік хворих коливався від 22 до 81 року, складаючи в середньому $(57,7 \pm 10,5)$ років. Серед хворих переважали чоловіки, яких було 358 (55,5 %), жінок – 287 (44,5 %). Всім 645 хворим були виконані радикальні оперативні втручання.

Для порівняння результатів виконання розширених та стандартних резекцій підшлункової залози всіх хворих було розділено на 2 групи. Основну групу склали 149 хворих, яким були виконані розширені резекції підшлункової залози, групу порівняння склали 496 хворих, яким були виконані стандартні резекції підшлункової залози.

Розширені резекції підшлункової залози були виконані у 149 (23,1 %) хворих: розширена панкреатодуоденальна резекція – у 82 (55,0 %) пацієнтів, розширені дистальні резекції – у 56 (37,6 %), розширені тотальні панкреатектомії – у 11 (7,4 %). Стандартні резекції підшлункової залози були

ними виконані у 496 (76,9 %) хворих: панкреатодуоденальні резекції – у 440 (88,7 %), дистальні резекції підшлункової залози – 48 (9,7 %), тотальні панкреатектомії – 8 (1,6 %).

Розширені резекції підшлункової залози з резекцією венозних судин з різними варіантами венозних реконструкцій були виконані у 101 хворого, з резекцією артеріальних судин – у 6 хворих, з комбінованою артеріо-венозною резекцією – у 3 хворих та у 39 з резекцією суміжних органів.

З метою оцінки, розробленого нами діагностично-лікувального алгоритму для хворих з місцеворозповсюдженими пухлинами підшлункової залози, ми проаналізували результати лікування хворих за два періоди. Основна група хворих була розподілена на 2 підгрупи: основна підгрупа – 76 хворих, які були проліковані за період 2015–2019 роки за, розробленим нами, діагностично-лікувальним алгоритмом, та підгрупа порівняння – 73 – хворих, за період 2009–2014 роки, які були проліковані за стандартними підходами. Підгрупи хворих були співставні за стадіями захворювання.

В роботі на основі аналізу результатів комплексного обстеження хворих з місцеворозповсюдженими пухлинами підшлункової залози докладно вивчено діагностичні можливості сучасних інструментальних методів дослідження на підставі чого створений діагностичний алгоритм комплексного обстеження даної категорії хворих, який дозволив отримати співпадіння радіологічного та патоморфологічного діагнозів у 98,8 % хворих та стадій онкологічного процесу у 89 % хворих та покращити рівень діагностики.

Ми розробили ряд нових методик виконання оперативних втручань на підшлунковій залозі, направлених на зниження кількості післяопераційних ускладнень: інтраопераційної крововтрати, розвитку неспроможності панкреатосюноанастомозу та утворення панкреатичної нориці. Ми розробили нові методики виконання панкреатодуоденальної резекції з інвазією пухлини в ворітну вену та в верхню брижову вену, які дозволяють виконувати венозні резекції на більш безпечному рівні без застосування венозних графтів. При

пухлинах лівого анатомічного сегменту підшлункової залози нами була впроваджена методика радикальної антеградної модульної дистальної резекції підшлункової залози зі спленектомією – RAMPS (radical antegrade modular pancreateosplenectomy), яка передбачає моноблочне видалення комплексу в межах фасціального футляру, для досягнення негативного ретроперитонеального краю резекції. Ми впровадили виконання розширеної дистальної резекції підшлункової залози з резекцією черевного стовбура, модифікована операція Appleby у хворих з розповсюдженням пухлини на черевний стовбур та загальну печінкову артерію. Нами розроблена та впроваджена методика виконання розширеної модифікованої лімфаденектомії з видаленням лімфатичних вузлів та нервових сплетінь навколо правого або лівого напівкола верхньої брижової артерії.

В роботі виконано порівняння найближчих та віддалених результатів виконання розширених резекцій підшлункової залози. За нашими даними лише тривалість оперативного втручання була достовірно довшою при виконанні розширених панкреатодуоденальних та дистальних резекцій підшлункової залози, але щодо інтраопераційної крововтрати, середньої тривалості лікування хворого в стаціонарі, кількості післяопераційних ускладнень та летальності, то достовірної різниці не було. Ускладнення виникли у 47 (46,5 %) хворих після розширених резекцій, з летальністю – 3,4 % та у 183 (36,9 %) після стандартних резекцій, з летальністю 2,6 %, без достовірної різниці ($\chi^2=3,3$, $p=0,07$ та $\chi^2=0,39$, $p=0,53$) відповідно.

Щодо венозних резекцій, ми порівняли кількість післяопераційних ускладнень в групі хворих після розширених резекцій підшлункової залози з резекцією венозних судин з кількістю післяопераційних ускладнень після стандартних резекцій. Ускладнення виникли у 47 (46,5 %) хворих після розширених резекцій з резекцією венозних судин, та у 183 (36,9 %) в групі хворих зі стандартними резекціями, достовірної різниці в кількості ускладнень не було ($\chi^2=3,3$, $p=0,07$). Вважаємо виконання венозних резекцій безпечними та можливими.

Стосовно артеріальних резекцій, то ускладнення після розширених резекцій підшлункової залози з резекцією артеріальних судин виникли у 7 (77,8 %) із 9 хворих, що склало 77,8 % та були достовірно вищими ($\chi^2=6,3$, $p=0,01$) в порівнянні зі стандартними резекціями, при яких ускладнення в післяопераційному періоді виникли у 183 (36,9 %) хворих. Летальність склала 11,1% при виконанні артеріальних резекцій та 2,6 % при стандартних, без достовірної різниці ($\chi^2=1,68$, $p=0,2$). Незважаючи на це ми вважаємо їх можливими у селективної категорії пацієнтів, так як вони збільшують виживаність хворих в порівнянні з паліативними оперативними втручаннями або з хіміотерапевтичним лікуванням.

Таким чином, ми прийшли до висновку, що розширені резекції підшлункової залози співставні зі стандартними резекціями, є можливими та безпечними і можуть широко застосовуватись в лікуванні хворих з місцеворозповсюдженими пухлинами підшлункової залози та периампулярної зони. Щодо віддалених результатів лікування, то достовірної різниці у виживаності хворих після розширених та стандартних резекцій не було. Отже, вважаємо розширені резекції онкологічно доцільними.

З метою визначення причин розвитку післяопераційних ускладнень та летальності, після виконання резекцій підшлункової залози, а також для розробки заходів щодо їх профілактики та покращення віддаленої виживаності були проаналізовані фактори ризику виникнення післяопераційних ускладнень та вивчено їх вплив на пацієнта.

Після проведення аналізу ми встановили, що наявність у хворого важкої супутньої патології, жовтяниці більше ніж 1 місяця, холангіта, підвищення в крові рівня АлАТ вище 300 Од/л, гіпербілірубінемії вище 400,0 мкмоль/л, проведення передопераційної біліарної декомпресії та інтраопераційна крововтрата більше ніж 400 мл достовірно впливають на підвищення рівня післяопераційних ускладнень.

Нами було проаналізовано вплив метаболічних факторів ризику, а також, вперше в Україні було проаналізовано вплив саркопенії на

виникнення післяопераційних ускладнень після резекційних оперативних втручань на підшлунковій залозі. За нашими даними індекс маси тіла, гіперглікемія, гіпоальбумінемія достовірно не впливали на кількість післяопераційних ускладнень. Однак, наявність у хворого саркопенії достовірно впливала як на виникнення загальної кількості післяопераційних ускладнень, так і на утворення панкреатичної нориці.

Враховуючи вищезазначене, нами була розроблена модифікована шкала ризику виникнення панкреатичної нориці, в якій ризик виникнення панкреатичної нориці оцінюється інтраопераційно. Також, ми включили в дану шкалу такий показник, як рівень фіброзу підшлункової залози, який оцінювався інтраопераційно патоморфологом при оцінці зрізу підшлункової залози на «чистоту зрізу» і за нашими даними корелював з розвитком післяопераційних панкреатичних нориць. На основі даної шкали ми розробили заходи, направлені на профілактику виникнення панкреатичної нориці.

Якщо при передопераційній комп'ютерній томографії у пацієнта виявляємо наявність саркопенії то в передопераційному періоді хворому рекомендуємо проводити передопераційну підготовку з призначенням спеціального харчування направлено на корекцію саркопенічного профіля.

За запропонованою тактикою, з використанням розробленої шкали, ми прооперували 114 хворих, яким була виконана панкреатодуоденальна резекція за період з 2018–2019 рр. з оцінкою ступеня ризику виникнення панкреатичної нориці та з застосуванням комплексу заходів по її профілактиці, в тому числі з диференційованим вибором способу формування панкреатоєюноанастомозу

Група порівняння склала 104 хворих, які були прооперовані в клініці з 2016 по 2017 рік і у яких не оцінювався ризик виникнення панкреатичної нориці, не враховували наявність саркопенії та ступеня фіброзу підшлункової залози і панкреатоєюноанастомоз виконувався в залежності від вподобань оперуючого хірурга. За нашими даними, розроблена система заходів,

дозволили нам достовірно знизити кількість виникнення клінічно значимої панкреатичної нориці з 22,1 до 11,4 % та кількість післяопераційних ускладнень з 44,2 до 30,7 % у хворих із злоякісними пухлинами голівки підшлункової залози та органів периампулярної зони після виконання панкреатодуоденальних резекцій.

Нами був розроблений діагностично-лікувальний алгоритм з застосуванням комплексного підходу до лікування хворих з місцеворозповсюдженими пухлинами підшлункової залози та периампулярної зони з застосуванням диференційованої лікувальної тактики з урахуванням факторів ризику, з застосуванням профілактичних заходів та нових хірургічних втручань, яку ми застосовували з 2015 року. Ми порівняли результати виконання розширених резекцій у 76 хворих з пухлинами підшлункової залози та периампулярної зони, яким були виконані радикальні оперативні втручання з застосуванням, розробленого нами, комплексного підходу та диференційованої лікувальної тактики за період 2015–2019 рр. та 73 хворих, які були проліковані за загальностандартними підходами за період 2009–2014 рр. Групи були співставні за кількістю хворих та основною патологією. Нам вдалося достовірно знизити кількість п/о ускладнень в основній групі з 47,9 до 31,6 % ($\chi^2=4,1$; $p=0,04$, $p<0,05$) та знизити летальність в основній групі з 5,5 до 1,3% .

За рахунок збільшення кількості розширених резекцій підшлункової залози, удосконалення тактики лікування, застосування методів прогнозування та заходів попередження виникнення післяопераційних ускладнень та летальності ми досягли збільшення медіани виживаності пацієнтів з місцево- розповсюдженими пухлинами голівки підшлункової залози з 15 до 22 місяців ($\chi^2=2,5$, $p=0,1$) та з пухлинами тіла-хвоста підшлункової залози з 15,5 до 25 місяців ($\chi^2=0,2$, $p=0,6$).

Ключові слова: розширені резекції підшлункової залози, місцево розповсюджені пухлини підшлункової залози, саркопенія.

Pererva L. O. Extended resections in treatment of patients with locally advanced pancreatic cancer. – Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Medical Sciences in specialty 14.01.03 «Surgery». – State Institution «O. O. Shalimov National Institute of Surgery and Transplantology» National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, 2021.

The work is devoted to the problem of surgical treatment of patients with locally advanced pancreatic tumors. Pancreatic cancer is the fourth leading cause of cancer-related death in the world. The number of patients in Ukraine is increasing annually.

Despite the improvement and spread of modern diagnostic tools, the level of diagnosis of pancreatic tumors remains low. Only 10–20 % of patients at the time of detection of the disease are diagnosed with a localized tumor, which undergoes standard surgical resection. Due to locoregional growth and early systemic spread of pancreatic adenocarcinoma, local invasion of main vessels and adjacent organs, at the presence of distant metastases often limit the resectability of the tumor. At time of diagnosis, most patients have a local spread of the tumor with its invasion into adjacent organs and (or) vessels. Thus, extended pancreatic resections, with resection of the affected organs and (or) blood vessels, are the only chance for recovery or for long-term survival for this of this category of patients.

Until recently, a tumor invaded venous or arterial vessels, was considered unresectable. The attitude of the medical community towards locally advanced tumors has changed with the advent of modern chemotherapy regimens, using combination therapy, and performing extended resections of the pancreas. However, the risk of performing extended pancreatectomy remains high; the number of complications and mortality are increasing. Possibilities and feasibility of performing extended radical pancreatic resections in patients with pancreatic and periampullary tumors is still the topic of much discussion. The topical issue

today is not only to determine the correct surgical tactics for the treatment of patients with locally advanced tumors but also to increase these patients survival.

Thus, the current state of the problem of treatment of patients with locally advanced pancreatic tumors and tumors of periampullary region with the performance of extended resections determines the relevance and feasibility of in-depth study.

The work presents data analysis of the results of examination and treatment of 645 patients with malignant tumors of the pancreas and periampullary area, who were treated in the Department of Pancreatic and bile ducts surgery State Institution «O. O. Shalimov National Institute of Surgery and Transplantology, National Academy of Medical Sciences of Ukraine 2009 to 2019. The age of patients ranged from 22 to 81 years, averaging $(57,7 \pm 10,5)$ years. The proportion of men prevailed among patients – 358 (55,5 %) vs women – 287 (44,5 %). All 645 patients underwent radical surgery.

Extended pancreatic resections were performed in 149 (23,1 %) patients: extended pancreatoduodenal resection – in 82 (55,0 %) patients, extended distal resection – in 56 (37,6 %), extended total pancreatectomy – in 11 (7,4 %). Standard resections of the pancreas were performed in 496 (76,9 %) patients: pancreatoduodenal resections – in 440 (88,7 %), distal pancreatic resections – in 48 (9,7 %), total pancreatectomy – 8 (1,6 %).

Extended pancreatic resections with resection of vein and with different variants of venous reconstruction were performed in 101 patients, with arterial resection – in 6 patients, with combined arterio-venous resection – in 3 patients and in 39 with resection of adjacent organs.

In order to evaluate our algorithm of diagnostic and treatment of patients with locally advanced pancreatic tumors, we analyzed the results of treatment of patients over two periods. The main group of patients was divided into 2 subgroups: the main subgroup – 76 patients who were treated over the period 2015–2019 by our developed diagnostic and treatment algorithm, and a subgroup of comparison – 73 – patients over the period 2009–2014, who were treated

according to standard approaches. Subgroups of patients were comparable by stages of the disease.

The diagnostic capabilities of modern instrumental research methods have been studied in detail on the basis of an analysis of the results of a comprehensive examination of patients with locally advanced pancreatic cancer. On its basis, a diagnostic algorithm for a comprehensive examinations of this category of patients was created, which made it possible to obtain a coincidence of radiological and pathomorphological diagnoses in 98,8% of patients and stages of the oncological process in 89% of patients and to improve the level of diagnosis.

We have developed a number of new methods of performing surgical pancreatic resections, aimed at reducing the number of postoperative complications: intraoperative blood loss, pancreatic fistula occurrence. We have developed new techniques for performing pancreatoduodenal resection with tumor invasion into the portal vein and superior mesenteric vein, which allow us to perform venous resections at a safer level without the use of venous grafts. For tumors of the left anatomical segment of the pancreas, we have introduced a technique of radical antegrade modular distal resection of the pancreas with splenectomy – RAMPS (radical antegrade modular pancreatosplenectomy), which involves monoblock removal of the complex within the fascial necrotic case for the fascial case. We performed an extended distal resection of the pancreas with resection of the celiac artery, a modified Appleby operation in patients with the spread of the tumor to the celiac trunk and the common hepatic artery. We have developed and implemented a method of performing extended modified lymphadenectomy with removal of lymph nodes and nerve plexuses around the right or left semicircle of the superior mesenteric artery.

The comparison of the nearest and distant results of performance of the extended pancreatic resections is done in the work. According to our data, only the duration of the operation was significantly longer when performing extended pancreatoduodenal and distal resection of the pancreas, but there was no significant difference in intraoperative blood loss, average length of hospital stay, the number

of postoperative complications and mortality. Complications occurred in 47 (46,5 %) patients after extended resections, with a mortality of 3,4 % and in 183 (36,9 %) after standard resections, with a mortality of 2,6 %, with no significant difference ($\chi^2=3,3$, $p=0,07$ and $\chi^2=0,39$, $p=0,53$), respectively.

Regarding resections of vein, we compared the number of postoperative complications in the group of patients after enlarged pancreatic resections with the resection of venous vessels with the number of postoperative complications after standard resections. Complications occurred in 47 (46,5 %) patients after extended resections with resection of vein, and in 183 (36,9 %) in the group of patients with standard resections, there was no significant difference in the number of complications ($\chi^2=3,3$, $p=0,07$). We consider the performance of venous resections safe and possible.

Regarding arterial resections, complications after extended pancreatic resections with resection of arterial vessels occurred in 7 (77,8 %) of 9 patients, which amounted to 77,8 % and were significantly higher ($\chi^2=6,3$, $p=0,01$) in comparison with standard resections, in which complications in the postoperative period occurred in 183 (36,9 %) patients. Mortality was 11,1 % when performing arterial resections and 2,6 % with standard, without significant difference ($\chi^2=1,68$, $p=0,2$). Nevertheless, we consider them possible in the selective category of patients, as they increase the survival of patients compared with palliative surgery or chemotherapy.

Thus, we concluded that extended pancreatic resections are comparable to standard resections, are possible and safe, and can be widely used in the treatment of patients with locally advanced pancreatic and periampullary tumors. Regarding the long-term results of treatment, there was no significant difference in the survival of patients after extended and standard resections. Therefore, we consider extended pancreatic resections to be expedient in treatment of this pathology.

In order to determine the causes of postoperative complications and mortality, after pancreatic resection, as well as to develop measures for their

prevention and improvement of long-term survival, risk factors for postoperative complications were analyzed and their impact on the patient was studied.

After analysis, we found out that severe comorbidities, jaundice during more than 1 month, cholangitis, elevated blood ALT levels above 300 U/l, hyperbilirubinemia above 400,0 $\mu\text{mol/l}$, preoperative biliary decompression and intraoperative blood loss more than 400 ml significantly affect the level of postoperative complications.

We analyzed the influence of metabolic risk factors, and for the first time in Ukraine we analyzed the influence of sarcopenia on the occurrence of postoperative complications after pancreatic resection. According to our data, body mass index, hyperglycemia, hypoalbuminemia did not significantly affect the number of postoperative complications. However, the presence of sarcopenia in the patient significantly affected both the occurrence of the total number of postoperative complications and the formation of pancreatic fistula.

Given the above, we have developed a modified score of pancreatic fistula risk, in which the risk of pancreatic fistula is assessed intraoperatively. Also, we included in this score such an indicator as the level of pancreatic fibrosis, which was assessed intraoperatively by a pathomorphologist when assessing the section of the pancreas for "resection margin" and according to our data correlated with the development of postoperative pancreatic fistulas. Based on this scale, we have developed measures to prevent pancreatic fistula.

If the patient is diagnosed with sarcopenia during preoperative computed tomography, then in the preoperative period the patient is recommended to undergo preoperative preparation with the appointment of a special diet aimed at correcting the sarcopenic profile.

According to the proposed tactics, using the developed score, we operated on 114 patients who underwent pancreatoduodenal resection for the period from 2018 to 2019 with an assessment of the risk of pancreatic fistula and using a set of measures for its prevention, including a differentiated formation of the pancreatojejunostomy.

The comparison group consisted of 104 patients who were operated on in the clinic from 2016 to 2017 without risk assessment of pancreatic fistula, present of sarcopenia, the degree of pancreatic fibrosis and pancreatojejunostomy was performed depending on the preferences of the surgeon. According to our data, the developed system of measures allowed us to reduce significantly the incidence of clinically significant pancreatic fistula from 22,1 to 11,4 % and the number of postoperative complications from 44,2 to 30,7 % in patients with pancreatic cancer and periampullary region after pancreatoduodenal resections.

We have developed a diagnostic and treatment algorithm using a comprehensive approach to the treatment of patients with locally advanced pancreatic tumors and tumors of periampullary region using differentiated treatment tactics taking into account risk factors, using preventive measures and new surgical interventions, which we used in 2015. We compared the results of extended resections in 76 patients with tumors of the pancreas and periampullary region, who underwent radical surgery using our integrated approach and differentiated treatment tactics for the period 2015–2019 and 73 patients who were treated for general standard approaches for the period 2009–2014. The groups were comparable in the number of patients and the main pathology. We managed to significantly reduce the number of postoperative complications in the main group from 47,9 to 31,6 % ($\chi^2=4,1$; $p=0,04$, $p<0,05$) and reduced mortality in the main group from 5,5 to 1,3 %.

By increasing the number of extended pancreatic resections, improving treatment tactics, predictive techniques and measures to prevent postoperative complications and mortality, we achieved an increase in the median survival of patients with locally advanced pancreatic head tumors from 15 to 22 months ($\chi^2=2,5$, $p=0,1$) and with tumors of the body-tail of the pancreas from 15.5 to 25 months ($\chi^2=0,2$, $p=0,6$).

Key words: extended pancreatic resections, locally advanced pancreatic tumors, sarcopenia.

Список публікацій здобувача:

Статті у наукових фахових виданнях України:

1. Копчак В. М., Хомяк І. В., Копчак К. В., Дувалко О. В., **Перерва Л. О.**, Борисов Б. В., Давиденко Н. Г. Порівняльна оцінка ефективності панкреатоентеростомії після панкреатодуоденальної резекції. *Хірургія України*. 2011. №1 (37). С. 23–26. *(Здобувачкою проведений статистичний аналіз клінічного матеріалу, оформлена стаття)*.

2. Бурий О. М., Терешкевич І. С., Щербина С. І., **Перерва Л. О.** Ендоскопічна ультрасонографія при кістозних захворюваннях підшлункової залози. *Український журнал малоінвазивної та ендоскопічної хірургії*. 2014. Т. 18. №2-3. С. 5–9. *(Здобувачкою вивчено діагностичні можливості ендоскопічної ультрасонографії в діагностиці кістозних захворювань підшлункової залози, проведено узагальнення матеріалу)*.

3. Копчак К. В., Хомяк І. В., Терешкевич І. С., Дувалко О. В., Ткачук О. С., **Перерва Л. О.**, Андронік С. В. Роль ендоскопічної ультрасонографії в діагностиці та лікуванні пухлинних утворень лівого анатомічного сегмента підшлункової залози. *Науковий вісник Ужгородського університету. Серія «Медицина»*. 2015. Вип. 1(51). С. 141–146. *(Здобувачкою вивчено діагностичні можливості ендоскопічної ультрасонографії в діагностиці пухлинних утворень лівого анатомічного сегмента підшлункової залози, проведено узагальнення матеріалу)*.

4. Захарцева Л. М., Копчак В. М., Дятел М. В., Пекур Е. А., Копчак К. В., **Перерва Л. А.**, Квасивка А. А. Солидно-псевдопапілярная неоплазия поджелудочной железы. *Онкология*. 2015. Т. 17. №2. С. 107–112. *(Здобувачкою проведено лікування хворих з солідно-псевдопапілярними пухлинами підшлункової залози та узагальнення матеріалу)*.

5. Копчак В. М., Копчак К. В., **Перерва Л. О.**, Дувалко О. В., Ханенко В. В., Давиденко Н. Г. Розширені резекції в лікуванні хворих із місцеворозповсюдженими пухлинами підшлункової залози та фактори ризику виникнення післяопераційних ускладнень. *Науковий вісник*

Ужгородського університету. 2018. Вип. 1(57). С. 75–82. *(Здобувачці належить ідея дослідження, здобувачем проаналізовано фактори ризику виникнення п/о ускладнень, виконано узагальнення матеріалу та написання статті).*

6. Копчак В. М., **Перерва Л. О.**, Хомяк І. В., Дувалко О. В., Ханенко В. В., Андронік С. В., Трачук В. І., Лінник С. В. Профілактика післяопераційних ускладнень у хворих після панкреатодуоденальних резекцій. Проблеми клінічної педіатрії. 2020. №3(49). С. 32–40. *(Здобувачці належить ідея методів профілактики післяопераційних ускладнень у хворих під час виконання панкреатодуоденальних резекцій).*

**Статті у наукових фахових виданнях України,
включених до міжнародних наукометричних баз даних:**

7. Копчак В. М., Усенко О. Ю., Хомяк І. В., **Перерва Л. О.** Діагностика та хірургічне лікування хворих з новоутвореннями великого сосочка дванадцятипалої кишки. Клінічна хірургія. 2006. № 9 (додаток). С. 119–121. *(Здобувачкою виконано узагальнення матеріалу, вивчено безпосередні результати лікування хворих з новоутвореннями великого сосочка дванадцятипалої кишки).*

8. Копчак В. М., Хомяк І. В., Дувалко А. В., Шевколенко Г. Г., **Перерва Л. О.** Новоутворення великого сосочка дванадцятипалої кишки. Сучасний погляд на проблему. Клінічна хірургія. 2007. № 9. С. 57–59. *(Здобувачкою проведено аналіз літератури, проведено узагальнення результатів).*

9. Копчак В. М., Костылев М. В., Егорова О. Н., Хомяк І. В., Дувалко А. В., Романив Я. В., **Перерва Л. А.** Применение препаратов-аналогов соматостатина в хирургической панкреатологии. Клінічна хірургія. 2008. № 1. С. 18–21. *(Здобувачкою проаналізовано безпосередні результати хірургічного лікування хворих з захворюваннями підшлункової залози, написано статтю).*

10. Копчак В. М., Копчак К. В., Ханенко В. В., Шевколенко Г. Г., **Перерва Л. А.** Диагностика и хирургическая тактика при кистозных опухолях поджелудочной железы. Клінічна хірургія. 2009. № 7–8. С. 75–76. *(Здобувачкою розроблено діагностичний алгоритм та лікувальну тактику у хворих з кістозними пухлинами підшлункової залози, виконано узагальнення результатів лікування хворих).*

11. Копчак К. В., Дувалко А. В., **Перерва Л. А.** Первый опыт лапароскопической дистальной резекции поджелудочной железы по поводу муцинозной цистаденомы. Клінічна хірургія. 2010. № 1. С. 56–57. *(Здобувачкою проведено оперативне втручання, написано статтю).*

12. Копчак В. М., Хомяк И. В., Копчак К. В., Дувалко А. В., Симонов О. М., **Перерва Л. О.**, Сердюк В. П., Борисов Б. В. Новые хирургические технологии в лечении злокачественных опухолей поджелудочной железы и периампулярной зоны. Український журнал хірургії. 2011. №5 (14). С. 76–82. *(Здобувачкою розроблені нові методики оперативних втручань у хворих зі злоякісними пухлинами підшлункової залози, проведено узагальнення матеріалу).*

13. Копчак К. В., Дувалко А. В., **Перерва Л. А.**, Давиденко Н. Г., Квасивка А. А., Сухачев С. В. Первый опыт лапароскопической no-touch панкреатодуоденальной резекции. Клінічна хірургія. 2013. № 9. С. 73–74. *(Здобувачкою проведено узагальнення матеріалу та написання статті).*

14. Копчак В. М., Копчак К. В., Хомяк І. В., Дувалко О. В., Андронік С. В., **Перерва Л. О.**, Ткачук О. С., Романів Я. В. Резекція підшлункової залози з використанням лапароскопічного доступу. Клінічна хірургія. 2013. № 11. С. 5–8. *(Здобувачкою виконано аналіз безпосередніх результатів лікування, написано статтю).*

15. Копчак В. М., Копчак К. В., Хомяк И. В., Дувалко А. В., Андроник С. В., **Перерва Л. А.** Хирургическое лечение кистозных опухолей поджелудочной железы. Український журнал хірургії. 2013. №3 (22).

С. 116–120. *(Здобувачкою проведено аналіз безпосередніх та віддалених результатів лікування хворих з кістозними пухлинами підшлункової залози).*

16. Копчак В. М., Копчак К. В., Хомяк І. В., Дувалко О. В., Андроник С. В., **Перерва Л. О.**, Шевколенко Г. Г., Давиденко Н. Г., Романів Я. В. Лапароскопічні технології в резекційній хірургії підшлункової залози. Вісник невідкладної і відновної медицини. 2013. Т. 14. №4. С. 465–467. *(Здобувачкою проаналізовано результати застосування лапароскопічних технологій при виконанні резекцій підшлункової залози, проведено узагальнення результатів).*

17. Копчак В. М., Хомяк І. В., Копчак К. В., Дувалко О. В., Андроник С. В., **Перерва Л. О.**, Сердюк В. П., Шевколенко Г. Г., Ханенко В. В. Порівняльна оцінка препаратів – аналогів соматостатину при оперативних втручаннях на підшлунковій залозі. Медицина невідкладних станів. 2013. №2(49). С. 37–40. *(Здобувачкою проведено порівняльну характеристику препаратів, вивчено безпосередні результати лікування хворих, оформлено статтю).*

18. Копчак В. М., Копчак К. В., Хомяк І. В., Дувалко О. В., **Перерва Л. О.**, Давиденко Н. Г., Романів Я. В. Післяопераційне знеболювання при виконанні резекційних оперативних втручань на підшлунковій залозі. Медицина неотложных состояний. 2015. №3(66). С. 84–86. *(Здобувачкою вивчено безпосередні результати лікування, написано статтю).*

19. Копчак В. М., Копчак К. В., Хомяк І. В., **Перерва Л. О.**, Дувалко О. В., Шевколенко Г. Г., Давиденко Н. Г., Андроник С. В., Скрипничук І. В. Виконання розширеної резекції підшлункової залози в лікуванні хворих з приводу її пухлин. Клінічна хірургія. 2017. №9. С. 5–9. *(Здобувачкою проаналізовано безпосередні та віддалені результати лікування хворих при виконанні розширених резекцій підшлункової залози, написано статтю).*

20. Копчак В. М., **Перерва Л. О.**, Хомяк І. В., Дувалко О. В., Шевколенко Г. Г., Давиденко Н. Г., Копчак К. В. Саркопенія як фактор прогнозування розвитку післяопераційних ускладнень у хворих з аденокарциномою підшлункової залози. Клінічна хірургія. 2018. № 11. С. 17–20. *(Здобувачці належить ідея роботи, проаналізовано вплив наявності саркопенії на безпосередні результати лікування, написано статтю).*

21. Копчак В. М., **Перерва Л. О.**, Дувалко О. В., Ханенко В. В., Шевколенко Г. Г., Андронік С. В. Методи профілактики виникнення ускладнень після панкреатодуоденальної резекції підшлункової залози. Клінічна хірургія. 2019. Т. 86. № 5. С. 3–7. *(Здобувачці належить ідея виконання профілактичних заходів щодо попередження розвитку післяопераційних ускладнень, проаналізовано результати застосування профілактичних заходів, проведено узагальнення результатів та написано статтю).*

22. Копчак В. М., Костилев М. В., **Перерва Л. О.**, Дувалко О. В., Ханенко В. В., Шевколенко Г. Г., Андронік С. В., Трачук В. І. Хірургічне лікування хворих з місцеворозповсюдженими пухлинами підшлункової залози. Шпитальна хірургія. 2020. №1 (89). С. 51–57. *(Здобувачкою проаналізовано результати лікування хворих з місцево розповсюдженими пухлинами підшлункової залози, оформлено статтю).*

23. Копчак В. М., Перерва Л. О., Дувалко О. В., Ханенко В. В., Шевколенко Г. Г., Андронік С. В. Місце розширених резекцій в лікуванні хворих з місцеворозповсюдженою аденокарциномою підшлункової залози. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2019. Т. 18. №2. С. 89–95. *(Здобувачкою проаналізовано безпосередні та віддалені результати виконання розширених резекцій підшлункової залози, проведено узагальнення результатів та написано статтю).*

Статті у наукових виданнях інших держав:

24. Kopchak V., Kopchak K., Duvalko O., Khomyak I., Kvasivka O., Andronik S., **Pererva L.**, Khanenko V., Zubkov O., Davidenko N., Romaniv Y. Laparoscopic No-Touch Pancreaticoduodenectomy. Journal of the pancreas. 2015. Vol. 16. №6. P. 586–590. *(Здобувачкою виконано узагальнення матеріалу, вивчено безпосередні результати лікування хворих, написано статтю).*

25. Kopchak V., Kopchak K., Ratushniuk A., Davidenko N., **Pererva L.**, Andronik S., Kvasivka O. Pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer in Jehovah's Witness using inferior pancreatoduodenal artery first approach. International research journal of surgery. 2014. Vol. 1(2). P. 005–008. *(Здобувачкою проведено огляд літератури, узагальнено та проаналізовано результати лікування хворих, написано статтю).*

26. Копчак В. М., Копчак К. В., Перерва Л. А., Хомяк И. В., Дувалко А. В., Андроник С. В., Скрипничук И. В. Современные аспекты хирургического лечения пациентов с опухолями поджелудочной железы. Международный научно-практический журнал Хирургия. Восточная Европа. 2017. Т. 6. №3. С. 429–437. *(Здобувачкою проведено огляд літератури, узагальнено та проаналізовано результати оперативного лікування хворих, написано статтю).*

27. **Pererva L.**, Kopchak V., Duvalko O., Trachuk V., Lynnyk S. Sarcopenia as a Predictor of Postoperative Complications and Pancreatic Fistula in Patients with Pancreatic Cancer. EC Gastroenterology and Digestive System. 2020. Vol. 7.6. P. 63–68. *(Здобувачкою проведено огляд літератури, узагальнено та проаналізовано найближчі та віддалені результати оперативного лікування хворих, написано статтю).*

Статті у інших наукових виданнях України:

28. Копчак В. М., Хомяк И. В., Дувалко О. В., Копчак К. В., **Перерва Л. О.** Возможности лапароскопической хирургии псевдокист подшлунковой железы. Хирургия Украины. 2010. №1(33). С. 68–72.

(Здобувачкою виконано аналіз та обробка клінічного матеріалу, оформлена стаття).

29. Копчак В. М., Ткачук О. С., Копчак К. В., Дувалко О. В., Хомяк І. В., **Перерва Л. О.**, Квасівка О. О., Андронік С. В., Шевколенко Г. Г., Ханенко В. В., Романів Я. В., Гребінь Р. М. Хірургічне лікування пухлин лівого анатомічного сегмента підшлункової залози. Клінічна хірургія. 2015. №4. С. 9–12. *(Здобувачкою проведено огляд літератури, підготовлено статтю до друку).*

30. Копчак В. М., **Перерва Л. О.**, Кондратюк В. А., Дувалко О. В., Ханенко В. В., Андронік С. В., Трачук В. І. Ендоваскулярні методики зупинки кровотечі після резекцій підшлункової залози. Харківська хірургічна школа. 2020. №1(100). С. 115–120. *(Здобувачкою проведено огляд літератури, узагальнено та проаналізовано найближчі результати лікування хворих після резекцій підшлункової залози, ускладнених кровотечею, написано статтю).*

31. Копчак В. М., Копчак К. В., Хомяк І. В., Дувалко О. В., Ткачук О. С., **Перерва Л. О.**, Андронік С. В. Роль лапароскопії в хірургічному лікуванні пухлин лівого анатомічного сегмента підшлункової залози. Одеський медичний журнал. 2015. №2(148). С. 83–86. *(Здобувачкою проведено підбір пацієнтів, статистична обробка та узагальнення результатів, підготовлено статтю до друку).*

Стаття у іншому науковому виданні інших держав:

32. Копчак К. В., Копчак В. М., Хомяк І. В., Дувалко А. В., Андронік С. В., **Перерва Л. А.**, Квасівка А. А., Копецкий В. І. Лапароскопические оперативные вмешательства при опухолях поджелудочной железы. Международный научно-практический журнал Хирургия. Восточная Европа. 2017. Т. 6. №3. С. 382–393. *(Здобувачкою проаналізовано результати виконання лапароскопічних оперативних втручань на підшлунковій залозі, підготовлено статтю до друку).*

Тези наукових доповідей:

33. Jaïs B., Rebours V., Malleo G., Salvia R., Kim M.-H., Ha Y., Marchegiani G., Castillo C. F., Jang J.-Y., Kim S.-W., Crippa S., Falconi M., Milanetto A. C., Sperti C., Ricci C., Casadei R., Delhaye M., Bernier B., Chiaro M. D., Segersvärd R., Gomatos I. P., Neoptolemos J., Huggett M., Oppong K., **Pererva L.**, Kopchak K., Osvaldt A. B., Campos V. J., Lévy P. Pancreatic serous cystadenoma related mortality is almost nil. 46st European Pancreatic Club Meeting, Southampton, UK, June 24–28, 2014: abstracts book. *Pancreatology*. 2014. № 14(3). P. O-09. *(Здобувачкою проведено огляд літератури, узагальнено та проаналізовано результати виконання оперативних втручань, підготовлено тези до друку).*

34. Kopchak V., Kopchak K., Khomyak I., Duvalko A., Cheverdiuk D., Vasiliev O., Zelinskiy A., **Pererva L.**, Andronik S. Implementation of no-touch Pancreaticoduodenectomy (PD). Single center 3-year experience. 44st European Pancreatic Club Meeting. Prague, Czech Republic. June 20–23, 2012: abstracts book. *Pancreatology*. 2012. №12. P. 59. *(Здобувачкою проаналізовано результати виконання оперативного втручання, написано тези до друку).*

35. Kopchak K., Kopchak V., Khomiak I., Duvalko O., Cheverdiuk D., Zelinskiy A., **Pererva L.**, Andronik S. 3-year experience of no-touch pancreaticoduodenectomy (PD). Single center experience. 10th World congress of International Hepato-Pancreato-Biliary Association. Paris, France, July 1–5, 2012: abstracts book. *HPB*. 2012. Jul. 14; Suppl. 2: P. 463. *(Здобувачкою проаналізовано результати виконання оперативного втручання, підготовлено тези до друку).*

36. Kopchak K., Kopchak V., Khomyak I., Duvalko O., **Pererva L.**, Andronic S. Early ligation of inferior pancreaticoduodenal artery does not decrease blood loss during pancreaticoduodenal resection. 45th Annual Meeting of the European Pancreatic Club, Zurich, Switzerland, June 26–29, 2013: abstracts book. *Pancreatology*. 2013. Vol. 13 (3). P. S46. *(Здобувачкою проаналізовано клінічний матеріал, написано тези до друку).*

37. Копчак К., Копчак В., Хомяк І., Дувако О., **Pererva L.**, Andronic S., Khomyak A. Laparoscopic pancreatic resections. 46th Combined EPC & IAP Meeting, Southampton, Great Britain, June 24–28, 2014: abstracts book. Pancreatology. 2014. №14 (3). P. S114. *(Здобувачкою проаналізовано клінічний матеріал, написано тези до друку).*

38. **Pererva L.**, Копчак В. М., Копчак К.В., Shevkolenko G. G. Surgical treatment of tumors, localized in left anatomical segment of the pancreas. 47th Annual Meeting of the European Pancreatic Club, Toledo, Spain, June 24–26, 2015: abstracts book. Pancreatology. 2015. Vol.15 (3), P. S73. *(Здобувачкою проаналізовано клінічний матеріал, написано тези до друку).*

39. **Pererva L.**, Копчак В., Копчак К., Хомяк І., Дувако А., Skrypnychuk I. Minimally invasive techniques in treatment of cystic lesions of the pancreas. 48th Annual Meeting of the European Pancreatic Club, Liverpool, UK, July 6–9, 2016: abstracts book. Pancreatology. 2016. Vol. 16(3). P. S93. *(Здобувачкою проаналізовано клінічний матеріал, написано тези до друку).*

40. Копчак В. М., Копчак К. В., **Pererva L. A.**, Хомяк І. В., Дувако А. В., Khanenko V. V., Kvasivka A. A., Andronik S. V. Laparoscopic no-touch pancreaticoduodenectomy. 24 th UEG Week. Vienna, Austria, October, 15–19 2016: abstracts book. United European Gastroenterology Journal. 2016. Vol. 4. P. A1–A156. *(Здобувачкою проаналізовано результати виконання лапароскопічних оперативних втручань, підготовлено тези до друку).*

41. **Pererva L. A.**, Копчак В. М., Копчак К. В., Хомяк І. В., Дувако О. В., Andronik S. V., Tkachuk O., Davydenko N., Khanenko V. V., Khanenko V. V., Skrypnychuk I. Extended surgery in patients with locally advanced pancreatic cancer. 49th Annual Meeting of the European Pancreatic Club, Budapest, Hungary, June 28 – July 01, 2017: abstracts book. Pancreatology. 2017. Vol.17 (3). P. S37. *(Здобувачкою проведено огляд літератури, узагальнено та проаналізовано результати виконання оперативних втручань, підготовлено тези до друку)*

42. Tkachuk O., Kopchak V., Kopchak K., Khomiak I., Duvalko O., **Pererva L.**, Andronik S., Khanenko V. The results of the diagnosis and surgical treatment of tumors, localized in left anatomical segment of the pancreas. 49th Annual Meeting of the European Pancreatic Club, Budapest, Hungary, June 28 – July 01, 2017: abstracts book. Pancreatology. 2017. Vol. 17(3). P. S52. *(Здобувачкою проведено огляд літератури, узагальнено та проаналізовано результати виконання оперативних втручань, підготовлено тези до друку).*

43. **Pererva L.**, Kopchak V., Kopchak K., Khomyak I., Duvalko A., Khanenko I., Andronik S., Skrypnychuk V. Extended pancreatectomy in patients with locally advanced pancreatic cancer. 12th Biennial E-AHPBA Congress, Mainz, Germany, May 23–26, 2017: abstracts book. Mainz, 2017. P. 114. *(Здобувачкою проведено огляд літератури, узагальнено та проаналізовано результати виконання оперативних втручань, підготовлено тези до друку).*

44. **Pererva L.**, Kopchak V., Khomiak I., Duvalko O., Andronik S., Davydenko N., Skrypnychuk I., Kopchak K. Sarcopenia is a predictor of complications following pancreatic resections for pancreatic adenocarcinoma. The jubilee meeting of the European Pancreatic Club, Berlin, June 13–16, 2018: abstracts book. Pancreatology. 2018. Vol. 18(4). P. S166–S167. *(Здобувачкою проаналізовано вплив саркопенії на результати виконання оперативних втручань, підготовлено тези до друку).*

45. Kopchak V. M., Kopchak K. V., **Pererva L. A.**, Khomyak I. V., Duvalko A.V., Andronik S.V. Extended Surgery in treatment of patients with pancreatic cancer. Abstract of the 13th World Congress of IHPBA, Geneva, Switzerland, September 4–7, 2018: abstracts book. Geneva, 2018. P. 00. *(Здобувачкою проведено огляд літератури, узагальнено та проаналізовано результати виконання оперативних втручань, підготовлено тези до друку).*

46. **Pererva L.**, Kopchak V., Khomyak I., Duvalko A., Davydenko N., Kopchak K. Sarcopenia as a predictor of complications after pancreatic resections in patients with pancreatic adenocarcinoma. UEG Journal of 26th UEG Week, Vienna, October 24–26, 2018: abstracts book. Vienna, 2018. P. A 581.

(Здобувачкою узагальнено та проаналізовано результати виконання оперативних втручань, підготовлено тези до друку).

47. **Pererva L.,** Kopchak V., Khomiak I., Duvalko O., Khanenko V., Shevkolenko H., Andronik S. Extended pancreatectomy in patients with pancreatic cancer. 51th Annual Meeting of the European Pancreatic Club, Bergen, Norway, June 26–29, 2019: abstracts book. *Pancreatology*. 2019. Vol. 19ю P. S126–127.

(Здобувачкою узагальнено та проаналізовано результати виконання оперативних втручань, підготовлено тези до друку).

48. **Pererva L.,** Kopchak V., Khomiak I., Duvalko O., Andronik S., Khanenko V., Trachuk V. Sarcopenia as a predictor of postoperative complications and surgical outcomes after pancreatic resections in patients with pancreatic cancer. 52th Annual Meeting of the European Pancreatic Club, Paris, France, July 1–3, 2020: abstracts book. *Pancreatology*. 2020. Vol. 20. P. S184. *(Здобувачкою узагальнено та проаналізовано результати виконання оперативних втручань, підготовлено тези до друку).*

49. **Pererva L.,** Kopchak V. Extended pancreatectomy in patients with pancreatic cancer. ESMO Congress, September 19–20, 2020: abstracts book. *Annals of Oncology*. 2020. Vol. 31(4). P. S951. *(Здобувачкою узагальнено та проаналізовано результати виконання оперативних втручань, підготовлено тези до друку).*

50. Копчак В. М., Копчак К. В., Хомяк І. В., Дувалко О. В., **Перерва Л. О.** Можливості лапароскопічної хірургії в лікуванні кістозної патології підшлункової залози. Актуальні питання невідкладної хірургії: Ювілейна науково-практична конференція з міжнародною участю присвячена 80-річчю зі дня заснування Інституту загальної та невідкладної хірургії АМН України та 80-річчю зі дня народження Заслуженого діяча науки і техніки України, Лауреата Державної премії України Володимира Терентійовича Зайцева, м. Харків, 1–2 квітня 2010 року: тези доповіді. Хірургічна перспектива. Всеукраїнський збірник наукових праць. 2010. №1.

С. 93–97. *(Здобувачкою узагальнено та проаналізовано результати виконання оперативних втручань, підготовлено тези до друку).*

51. Копчак В. М., Хомяк И. В., Копчак К. В., Дувалко А. В., Шевколенко Г. Г., **Перерва Л. О.**, Симонов О. М., Борисов Б. В. Профилактика ранних послеоперационных осложнений прямых оперативных вмешательств на поджелудочной железе. Актуальні проблеми клінічної хірургії: Щорічна науково-практична конференція з міжнародною участю, м. Київ, 26–27 травня 2011 року: тези доповіді. Клінічна хірургія. 2011. № 5. С. 26. *(Здобувачкою проаналізовано результати виконання оперативних втручань, підготовлено тези до друку).*

52. Копчак В. М., Хомяк И. В., Копчак К. В., Дувалко А. В., **Перерва Л. О.**, Симонов О. М., Сердюк В. П., Борисов Б. В. Radikальное хирургическое лечение злокачественных периампулярных новообразований. Сучасні технології в хірургії раку шлунково-кишкового тракту: Науково-практична конференція з міжнародною участю, м. Київ, 5–6 травня 2011 року: тези доповіді. Клінічна онкологія. 2011. Спеціальний випуск I. С. 36–39. *(Здобувачкою проаналізовано результати виконання оперативних втручань, підготовлено тези до друку).*

Патенти на корисну модель:

53. Копчак В. М., Дувалко О. В., Хомяк И. В., Копчак К. В., Зелінський А. І., **Перерва Л. О.** Патент на корисну модель №59801 Україна, МПК А61В 17/00. Спосіб мобілізації панкреатодуоденального комплексу при виконанні панкреатодуоденальної резекції; власник ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова» НАМН України № u201015517; заявлено 23.12.2010; опубліковано 25.05.2011. Бюл. №10. *(Здобувачкою запропоновано спосіб мобілізації панкреатодуоденального комплексу).*

54. Копчак В. М., Дувалко О. В., Хомяк И. В., Копчак К. В., Зелінський А. І., **Перерва Л. О.** Патент на корисну модель №59729 Україна,

МПК А61В 17/00. Спосіб хірургічного лікування злоякісних периампулярних новоутворень; власник ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова НАМН України»; № u201013676; заявлено 18.11.2010; опубліковано 25.05.2011. Бюл. №10. *(Здобувачкою запропоновано та виконано спосіб хірургічного лікування злоякісних периампулярних новоутворень).*

55. Копчак В. М., Дувалко О. В., Хомяк І. В., Копчак К. В., **Перерва Л. О.**, Зелінський А. І., Борисов Б. В. Патент на корисну модель №63481 Україна, МПК А61В 17/00. Спосіб виконання панкреатодуоденальної резекції; власник ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова НАМН України»; № u201103116; заявлено 17.03.2011; опубліковано 10.10.2011. Бюл. №19. *(Здобувачкою розроблено спосіб виконання панкреатодуоденальної резекції, зібрано клінічний матеріал, оформлено патент).*

56. Копчак В. М., Дувалко О. В., Хомяк І. В., Копчак К. В., **Перерва Л. О.**, Зелінський А. І., Борисов Б. В. Патент на корисну модель №63531 Україна, МПК А61В 17/00. Спосіб виконання панкреатодуоденальної резекції; власник ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова НАМН України»; № u201103482; заявлено 24.03.2011; опубліковано 10.10.2011. Бюл. №19. *(Здобувачкою запропонована методика, зібрано клінічний матеріал, проведено його аналіз, оформлено патент).*

57. Копчак В. М., Копчак К. В., Ратушнюк А. В., Хомяк І. В., Дувалко О. В., **Перерва Л. О.**, Квасівка О. О. Патент на корисну модель №95976 Україна, МПК А61В 17/00. Спосіб резекції пухлини голівки підшлункової залози з інвазією в ворітну вену; власник ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова НАМН України»; № u201408808; заявлено 04.08.2014; опубліковано 12.01.2015. Бюл. №1. *(Здобувачкою запропонована методика, зібрано клінічний матеріал, проведено його аналіз, оформлено патент).*

58. Копчак В. М., Дувалко О. В., Зубков О. О., Ратушнюк А. В., **Перерва Л. О.**, Хомяк А. І. Патент на корисну модель №111847 Україна, МПК А61В 17/00. Спосіб панкреатодуоденальної резекції з пухлинною інвазією верхньої брижової вени; власник ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова НАМН України»; № u201604805; заявлено 29.04.2016; опубліковано 25.11.2016. Бюл. №22. *(Здобувачкою запропоновано спосіб виконання панкреатодуоденальної резекції, зібрано клінічний матеріал, проведено його аналіз, оформлено патент).*

59. Копчак В. М., Копчак К. В., Дувалко О. В., **Перерва Л. О.**, Ханенко В.В., Мотельчук С.О. Патент на корисну модель №142726 Україна, МПК А61В5/00 А61В6/00. Спосіб прогнозування виникнення післяопераційних ускладнень після резекції підшлункової залози; власник ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова НАМН України»; № u201912021; заявлено 19.12.2019; опубліковано 25.06.2020. Бюл. №12. *(Здобувачкою запропонована методика прогнозування, зібрано клінічний матеріал, проведено його аналіз, оформлено патент).*

60. Кропельницький В. О., Тумасова К. П., **Перерва Л. О.**, Курдельчук О. О., Канцера І. В., Григорова І. В. Патент на корисну модель №143419 Україна, МПК А61В 10/00. Спосіб діагностики аденокарциноми ампули фатерового соска; власник ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова НАМН України»; № u202001499; заявлено 03.03.2020; опубліковано 27.07.2020. Бюл. №14. *(Здобувачкою запропонована методика, зібрано клінічний матеріал, проведено його аналіз, оформлено патент).*

61. Копчак В. М., Копчак К. В., Дувалко О. В., **Перерва Л. О.**, Ханенко В. В., Трачук В. І., Мотельчук С. О., Азадов П. А. Патент на корисну модель №142802 Україна, МПК А61В 10/00 А61В 17/00. Спосіб прогнозування ризику виникнення панкреатичної норичі після

панкреатодуоденальної резекції; власник ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова НАМН України»; № u202000601; заявлено 03.02.2020; опубліковано 25.06.2020. Бюл. №12. *(Здобувачкою запропоновано спосіб прогнозування ризику виникнення панкреатичної нориці після панкреатодуоденальної резекції, зібрано клінічний матеріал, проведено його аналіз, оформлено патент).*

ЗМІСТ

| | |
|---|-----|
| ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ | 32 |
| ВСТУП | 34 |
| РОЗДІЛ 1. СУЧАСНІ ПРИНЦИПИ ДІАГНОСТИКИ ТА ХІРУРГІЧОГО ЛІКУВАННЯ МІСЦЕВОРОЗПОВСЮДЖЕНИХ ПУХЛИН ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ (огляд літератури) | 42 |
| 1.1. Актуальність проблеми | 42 |
| 1.2. Діагностика пухлин підшлункової залози та периампулярної зони | 44 |
| 1.3. Лікування місцеворозповсюджених пухлин підшлункової залози та периампулярної зони | 56 |
| 1.4. Розширені резекції підшлункової залози з резекцією венозних судин | 62 |
| 1.5. Артеріальні резекції при виконанні розширених резекцій підшлункової залози | 65 |
| 1.6. Лімфаденектомія при виконанні розширених резекцій підшлункової залози | 74 |
| 1.7. Післяопераційні ускладнення після виконання оперативних втручань на підшлунковій залозі | 76 |
| 1.8. Оптимізація результатів виконання розширених резекцій підшлункової залози | 91 |
| 1.9. Фактори ризику виникнення післяопераційних ускладнень ... | 86 |
| 1.10. Критерії резектабельності пухлини | 98 |
| РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ. КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХВОРИХ | 103 |
| 2.1. Загальна характеристика хворих | 103 |
| 2.2. Методи дослідження | 111 |
| 2.3. Методи статистичної обробки даних | 117 |
| РОЗДІЛ 3. МЕТОДИ ПЕРЕДОПЕРАЦІЙНОЇ ДІАГНОСТИКИ ХВОРИХ З МІСЦЕВОРОЗПОВСЮДЖЕНИМИ ПУХЛИНАМИ | |

| | |
|---|-----|
| ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ | 121 |
| 3.1. Результати клінічного та лабораторного обстеження | 121 |
| 3.2. Інформативність інструментальних методів дослідження у хворих з пухлинами підшлункової залози та периампулярної зони | 131 |
| 3.3. Алгоритм передопераційної діагностики | 162 |
| РОЗДІЛ 4. ХІРУРГІЧНЕ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ З МІСЦЕВОРОЗПОВСЮДЖЕНИМИ ПУХЛИНАМИ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ | 166 |
| 4.1. Передопераційна підготовка та хірургічне лікування хворих .. | 166 |
| 4.2. Стандартні методики оперативних втручань | 166 |
| 4.2.1. Методики видалення панкреатодуоденального комплексу | 167 |
| 4.3. Розширені панкреатодуоденектомії | 183 |
| 4.4. Стандартні методики видалення лівого анатомічного сегменту підшлункової залози | 193 |
| 4.4.1. Передопераційне ведення хворих з саркопенією | 203 |
| 4.4.2. Післяопераційний перебіг | 204 |
| РОЗДІЛ 5. ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНІ УСКЛАДНЕННЯ, ЇХ ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКА | 207 |
| 5.1. Характеристика післяопераційних ускладнень | 207 |
| 5.2. Лікування післяопераційних ускладнень | 225 |
| 5.3. Профілактика виникнення п/о ускладнень у хворих після резекцій підшлункової залози | 236 |
| 5.4. Фактори ризику виникнення панкреатичної нориці та методи її профілактики | 252 |
| РОЗДІЛ 6. ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА СТАНДАРТНИХ ТА РОЗШИРЕНИХ РЕЗЕКЦІЙ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ | 267 |
| 6.1. Порівняльна характеристика найближчих результатів виконання стандартних та розширених резекцій підшлункової залози .. | 267 |
| 6.2. Віддалені результати виконання розширених та стандартних | |

| | |
|--|-----|
| резекцій підшлункової залози | 275 |
| 6.3. Порівняльна характеристика віддалених результатів лікування хворих із місцеворозповсюдженими пухлинами підшлункової залози за різні періоди | 283 |
| РОЗДІЛ 7. ДІАГНОСТИЧНО-ЛІКУВАЛЬНА ТАКТИКА | 287 |
| АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ | 297 |
| ВИСНОВКИ | 334 |
| СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ | 337 |
| ДОДАТОК 1. Список опублікованих праць | 375 |
| ДОДАТОК 2. Впровадження | 390 |

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

| | |
|-------|--|
| АлАТ | аланінамінотрасфераза |
| АсАТ | аспартатамінотрасфераза |
| ВБВ | верхньобрижова вена |
| ВВ | воротна вена |
| ВСДПК | великий сосочок дванадцятипалої кишки |
| ВППМП | внутрішньопротокова папілярно-муциозна пухлина |
| ГДА | гастродуоденальна артерія |
| ГПП | головна панкреатична протока |
| ДПК | дванадцятипала кишка |
| ДР | дистальна резекція |
| ЕГФДС | ендоскопічна гастрофібродуоденоскопія |
| ЕПСТ | ендоскопічна папілосфінктеротомія |
| ЕРХПГ | ендоскопічна ретроградна холангіопанкреатографія |
| ЕУС | ендоскопічна ультрасонографія |
| ЗЖП | загальна жовчна протока |
| КТ | комп'ютерна томографія |
| МРП | місцеворозповсюджена пухлина |
| МРТ | магніто-резонансна томографія |
| МРХПГ | магніто-резонансна панкреатохолангіографія |
| НПДА | нижня панкреатодуоденальна артерія |
| ПДР | панкреатодуоденальна резекція |
| ПЗ | підшлункова залоза |
| ППДР | пілорусзберігаюча панкреатодуоденальна резекція |
| ППЕС | повздожня панкреатоентеростомія |
| ПЕТ | позитронно-емісійна томографія |
| РЕО | рентгенендоваскулярна оклюзія |
| УЗД | ультразвукова діагностика |

| | |
|-------|---|
| ШКТ | шлунково-кишковий тракт |
| RAMPS | radical antegrade modular pancreateosplenectomy – радикальна антеградна модульна дистальна резекція підшлункової залози |

ВСТУП

Актуальність теми. Незважаючи на покращення рівня діагностики та лікування, злоякісні пухлини підшлункової залози залишаються на четвертому місці серед причин смерті, пов'язаної з раком у Європі, США та в Японії з 5річною виживаністю, навіть в високоспеціалізованих центрах, від 5 до 20 % (Buchler W., 2019; Hackert T., 2019; Claudio B., 2016; Strobel O., 2019; Takaori K. 2016; Ohtsuka T., 2014; Tanaka M., 2014; Wolfgang Ch., 2014; Zheng Z., 2019). В найближчому майбутньому протокова аденокарцинома підшлункової залози може стати на друге місце по причині смерті, пов'язаної з раком у світі. Згідно з даними Національного канцер-реєстру України в 2016 році зареєстровано 4314 нових випадків, що склало 11,9 на 100 тис. населення, померло 3549 хворих, а в 2018 році діагностовано 4476 випадків, що склало 12,5 на 100 тис. населення, померло 3455. Кількість хворих з часом збільшується (Федоренко З. П. та ін., 2016, 2018). Основними причинами несприятливого прогнозу є агресивна біологія пухлини з раннім її метастазуванням. Комбіноване лікування з хірургічним радикальним видаленням пухлини є єдиною можливістю на одужання або на довгострокове виживання пацієнтів із злоякісними пухлинами підшлункової залози та периампулярної зони (Копчак В. М. та ін., 2018; Cameron J. et al., 2018; Buchler M. W. et al., 2019; Bassi C. et al., 2019). Нажаль, лише 10–20 % всіх пацієнтів з аденокарциномою підшлункової залози мають локальну пухлину та піддаються хірургічній резекції (Mellon E. A. et al., 2016; Chiaro M. D. et al., 2018; Strobel O. et al., 2019; Grossberg A. J. et al., 2020). За статистикою у більшості (75–90 %) спостережень рак тіла та хвоста підшлункової залози виявляють уже в нерезектабельній стадії (Marchegiani G. Et al., 2016; Salvia R. et al., 2016; Копчак К.В. та ін., 2017). В зв'язку з локорегіонарним ростом та раннім системним розповсюдженням аденокарциноми підшлункової залози локальна інвазія магістральних судин та прилеглих органів, наявність віддалених метастазів часто обмежують резектабельність пухлини. Більшість пацієнтів на момент діагностики мають

віддалені метастази, а близько у 30 % хворих діагностують місцеворозповсюджені пухлини (Ferrone C. R. et al., 2015; Grossberg A. J. et al., 2020). Макроскопічна (R1) або, в ідеалі, мікроскопічна (R0) чистота зрізу пухлини вважається необхідною умовою для сприятливого виживання при злоякісних пухлинах підшлункової залози (Strobel O. et al., 2017; Nakert T. et al., 2018). Таким чином розширені резекції місцеворозповсюджених пухлин підшлункової залози є єдиною можливістю на їх радикальне лікування. Однак, серед хірургів-науковців продовжується дискусія щодо можливостей виконання розширених радикальних резекцій у хворих з пухлинами підшлункової залози та органів периампулярної зони, не визначено їх місце в арсеналі хірургічних методик лікування хворих з місцеворозповсюдженими пухлинами підшлункової залози. Ризик виконання цих оперативних втручань високий, потребує подальшого вивчення проблема ефективності розширених резекцій підшлункової залози при місцеворозповсюджених пухлинах та доцільності їх виконання.

Отже, сучасний стан проблеми виконання розширених резекцій у хворих з місцеворозповсюдженими пухлинами підшлункової залози та периампулярної зони визначає актуальність і доцільність поглибленого її вивчення. Незважаючи на досягнення в панкреатобіліарній хірургії, частота ускладнень після панкреатодуоденальних резекцій, навіть в спеціалізованих панкреатологічних центрах, залишається високою і складає 21–58 % (Marchegiani G., 2016; Beger H. G., 2018; Cameron J., 2018; Zheng H., 2019). Важливим фактором для аденокарциноми підшлункової залози є те, що післяопераційні ускладнення мають вплив на виживаність, беручи до уваги те, що загальний стан пацієнта в післяопераційному періоді впливає на своєчасне призначення хіміотерапії. Виникнення панкреатичних нориць, кровотеч, інфекційних ускладнень після оперативних втручань на підшлунковій залозі, можуть призводити до фатальних результатів. Таким чином, дуже важливо не тільки розпізнати та вилікувати ускладнення, а й покращити методи направлені на попередження розвитку післяопераційних

ускладнень перед оперативним втручанням (Копчак В. М., 2018). Здатність передбачити виникнення післяопераційних ускладнень у пацієнтів із злоякісними пухлинами підшлункової залози може потенційно покращити селекцію пацієнтів та покращити післяопераційні результати. Отже, розробка оптимальної діагностично-лікувальної програми з використанням розширених резекцій підшлункової залози, прогнозування та профілактика виникнення післяопераційних ускладнень є актуальними та насущними питаннями сучасної хірургічної панкреатології.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота є фрагментом наукової роботи Державної установи «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова» НАМН України на теми: «Удосконалити існуючі та розробити нові методи діагностики та лікування пухлин лівого анатомічного сегменту підшлункової залози» (номер державної реєстрації 0117U007504), «Розробити хірургічну тактику лікування хворих з місцеворозповсюдженими пухлинами підшлункової залози (номер державної реєстрації 0120U103622).

Мета та завдання дослідження. Мета дисертаційної роботи – поліпшення ефективності лікування хворих з місцеворозповсюдженими пухлинами підшлункової залози за рахунок розробки оптимальної діагностичної та лікувальної програми з використанням розширених резекцій підшлункової залози.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити наступні завдання:

1. Вивчити можливості різних візуалізуючих методів дослідження хворих з місцеворозповсюдженими пухлинами підшлункової залози та покращити рівень передопераційного стадіювання та оптимального планування лікувальної тактики.

2. Визначити роль та місце розширених резекцій підшлункової залози в лікуванні хворих з місцеворозповсюдженими пухлинами підшлункової залози.

3. Визначити роль та місце артеріальних та венозних резекцій при виконанні розширених оперативних втручань, визначити оптимальні варіанти судинних реконструкцій.

4. Розробити нові та удосконалити існуючі методики виконання розширених резекцій підшлункової залози.

5. Визначити фактори ризику виникнення специфічних ранніх післяопераційних ускладнень та летальності, розробити комплекс профілактичних заходів з метою їх попередження.

6. Визначити фактори, які є критерієм відмови від виконання розширених резекцій підшлункової залози та запропонувати тактику їх лікування.

7. Вивчити віддалені результати розширених резекцій підшлункової залози та визначити їх доцільність.

8. Розробити діагностично-лікувальний алгоритм у хворих з місцеворозповсюдженими пухлинами підшлункової залози.

Об'єкт дослідження – місцеворозповсюджені пухлини підшлункової залози.

Предмет дослідження – розширені резекції підшлункової залози.

Методи дослідження: клініко-лабораторне обстеження хворих з місцеворозповсюдженими пухлинами підшлункової залози, інструментальні методи (ультразвукове дослідження, ультразвукова доплерографія, комп'ютерна томографія, ендосонографія, магнітно-резонансна томографія, магнітно-резонансна панкреатохолангіографія). Статистичний аналіз одержаних результатів з використанням методів параметричної та непараметричної статистики.

Наукова новизна одержаних результатів. В роботі вирішується проблема діагностики та лікування хворих з місцеворозповсюдженими пухлинами підшлункової залози та периампулярної зони. На основі аналізу результатів комплексного обстеження хворих з місцеворозповсюдженими пухлинами підшлункової залози докладно вивчено діагностичні можливості

сучасних інструментальних методів дослідження на підставі чого створений діагностичний алгоритм комплексного обстеження даної категорії хворих.

В роботі на основі дослідження значної кількості клінічного матеріалу (645 хворих) та сучасних методів статистичної обробки одержаних даних, переконливо доведено можливість та необхідність широкого застосування розширених резекцій підшлункової залози в лікуванні хворих з місцеворозповсюдженими пухлинами підшлункової залози та периампулярної зони.

Для зниження кількості післяопераційних ускладнень, авторкою визначені фактори ризику виникнення післяопераційних ускладнень, опрацьований комплекс заходів щодо їх попередження.

Визначено вплив метаболічних факторів ризику на виникнення післяопераційних ускладнень, а саме саркопенії, та обґрунтовані покази до двохетапного лікування хворих з пухлинами підшлункової залози та периампулярної зони, направлених на нівелювання факторів ризику.

Розроблена оригінальна шкала прогнозування ризику виникнення післяопераційних панкреатичних нориць та запропоновані заходи їх профілактики, за рахунок застосування якої ми достовірно знизили кількість, як панкреатичної нориці так і кількість післяопераційних ускладнень.

Визначено роль та місце розширених резекцій підшлункової залози з резекцією магістральних артеріальних та венозних судин, обґрунтовані можливості їх виконання та онкологічна доцільність з визначенням оптимальних варіантів судинних реконструкцій.

Розроблена методика виконання панкреатодуоденальної резекції, направлена на зменшення інтраопераційної крововтрати (патент на корисну модель №63531), яка дозволила нам достовірно знизити інтраопераційну крововтрату. Розроблена методика виконання панкреатоєюноанастомозу, направлена на запобігання розвитку некрозу культі підшлункової залози з неспроможністю панкреатоєюноанастомозу (патент №63481), яка дозволила нам достовірно зменшити кількість післяопераційних панкреатичних нориць.

Визначена адекватна хірургічна тактика, спрямована на поліпшення як безпосередніх так і віддалених результатів лікування хворих з місцеворозповсюдженими пухлинами підшлункової залози, застосування якої дозволило нам достовірно зменшити кількість післяопераційних ускладнень та знизити летальність при виконанні розширених резекцій підшлункової залози.

Практичне значення одержаних результатів. Розроблені за сучасними принципами алгоритм клініко-інструментального обстеження хворих та лікувальна програма, що забезпечує збільшення частоти виконання радикальних оперативних втручань з приводу місцеворозповсюджених пухлин підшлункової залози.

Розроблений системний підхід до попередження ранніх післяопераційних ускладнень у хворих з місцеворозповсюдженими пухлинами підшлункової залози. Розроблено способи профілактики виникнення післяопераційних ускладнень (патенти на корисну модель №142726, №142802).

Розроблені та впроваджені нові методи оперативних втручань, що дозволяють зменшити частоту ранніх післяопераційних ускладнень, тяжкість інтраопераційної крововтрати, поліпшити якість життя хворих після операції.

Розроблені методики виконання панкреатодуоденальних резекцій з резекцією ворітної вени та верхньої брижової вени направлені на покращення можливостей виконання венозних резекцій та венозних реконструкцій з відновленням адекватного венозного кровотока (патенти на корисну модель №95976, №111847).

Впроваджений в клінічну практику оптимальний алгоритм виконання розширених резекцій підшлункової залози, визначені можливості виконання венозних та артеріальних резекцій з оптимальним визначенням судинних реконструкцій, визначені оптимальні методи виконання реконструктивного етапу панкреатодуоденальної резекції. Результати дослідження впроваджено в практичну роботу відділу хірургії підшлункової залози та жовчовивідних

проток Державної установи «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова» НАМН України, Київську міську клінічну лікарню №1, Київську міську клінічну лікарню №6, Закарпатську обласну клінічну лікарню імені А. Новака, комунальну установу «Одеський обласний клінічний медичний центр», Комунальне некомерційне підприємство «Міська клінічна лікарня № 2 імені професора О. О. Шалімова» Харківської міської ради.

Широке застосування в хірургічних спеціалізованих стаціонарах роблених авторкою тактичних підходів та методик оперативних втручань дозволить покращити результати лікування хворих з місцеворозповсюдженими пухлинами підшлункової залози та периампулярної зони.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійною працею автора. Здобувачка самостійно визначила мету і завдання дослідження, обрала методи дослідження, провела патентний пошук та вивчення літератури за темою, зібрала клінічний матеріал та проаналізувала його з використанням сучасних методів статистичної обробки. Викладені у роботі дані отримані здобувачкою особисто. Здобувачка особисто брала участь у виконанні більшості оперативних втручань, опрацювала та впровадила у клінічну практику оригінальні методи оперативних втручань, що підтверджено патентами України. Здобувачка самостійно розробила діагностичний та лікувальний алгоритми у хворих з місцеворозповсюдженими пухлинами підшлункової залози. Здобувачка проаналізувала та теоретично узагальнила результати проведених досліджень, обґрунтувала висновки та практичні рекомендації. У наукових роботах, опублікованих в співавторстві, здобувачці належить фактичний матеріал, її роль в цих роботах – провідна. Здобувачкою написані всі розділи дисертації, виконаний аналіз клінічного матеріалу та статистична обробка отриманих результатів.

Апробація результатів дисертації. Основні результати та положення дисертації було представлено на: XIII З'їзді онкологів та радіологів України (м. Київ, 2016 р.), XXIV З'їзді хірургів України присвяченому 100-річчю з дня народження академіка О. О. Шалімова (м. Київ, 2018 р.); Першому Галицькому хірургічному форумі «Інноваційні технології в хірургії» з нагоди 100-річчя з дня народження Юрія Теофіловича Коморовського (м. Тернопіль, 2020); 44st European Pancreatic Club (EPC) Meeting (Prague, Czech Republic, 2012); 45th Annual Meeting of the European Pancreatic Club (EPC) (Zurich, Switzerland, 2013); 46th Combined EPC & IAP Meeting (Southampton, Great Britain, 2014); 47 th meeting of the European pancreatic club (Toledo, Spain, 2015); 48th Annual Meeting of the European Pancreatic Club (Liverpool, UK, 2016); 24th UEG Week 2016 (Vienna, Austria, 2016); 49th Annual Meeting of the European Pancreatic Club (Budapest, Hungary, 2017); 12th Biennial E-AHPBA Congress (Mainz, Germany, 2017); 50th meeting of the European Pancreatic Club (Berlin, 2018); World congress of Internatiol Hepato-Pancreato-Biliary Association (Switzerland, Geneva, 2018); 49st European Pancreatic Club Meeting (Mainz, 2017); 50st European Pancreatic Club Meeting (Berlin, 2018); 51st European Pancreatic Club Meeting (Bergen, Norway, 2019); World congress of Internatiol Hepato-Pancreato-Biliary Association (Amsterdam, 2019); 52th European Pancreatic Club Meeting (Paris, France, 2020); 14th World Congress of the International Hepato-Pancreato-Biliary Association (Melbourne, Australia, 2020).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 61 наукова праця, з них 6 статей у наукових фахових виданнях України, 17 статей у наукових фахових виданнях України, включених до міжнародних наукометричних баз даних, 4 статті у наукових виданнях інших держав, 4 статті у інших наукових виданнях України, 1 стаття у іншому науковому виданні інших держав, 20 тез наукових доповідей, 9 патентів України на корисну модель.

РОЗДІЛ 1
СУЧАСНІ ПРИНЦИПИ ДІАГНОСТИКИ ТА ХІРУРГІЧНОГО
ЛІКУВАННЯ МІСЦЕВОРОЗПОВСЮДЖЕНИХ ПУХЛИН
ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ
(огляд літератури)

1.1. Актуальність проблеми

Незважаючи на покращення рівня діагностики та лікування, протокова аденокарцинома підшлункової залози залишається на четвертому місці серед причин смерті, пов'язаної з раком у Європі, США та в Японії з 5-річною виживаністю, навіть в високоспеціалізованих центрах, від 5 до 20 %. Кількість захворюваності поступово зростає. За даними багатьох авторів, в майбутньому вона може стати на друге місце по причині смерті пов'язаної з раком [1–7].

Хірургічне радикальне видалення пухлини в комбінації з хіміотерапією є єдиною можливістю на одужання або на довгострокове виживання пацієнтів із злоякісними пухлинами підшлункової залози. За даними багатьох авторів 5-річна виживаність залишається низькою і донедавна 5-річна виживаність в світових клініках була лише до 10 % [6–9]. Однак, на сьогодні автори деяких провідних світових центрів публікують дані про можливу 5-річну виживаність від 20 до 30 % при радикальному видаленні пухлини. W. Buchler та O. Strobel повідомляють про можливу медіану виживаності до 25 місяців та 5-річну виживаність близько 20 % за умови радикальної резекції. Згідно даних рандомізованого клінічного мультицентрового дослідження, медіана виживаності може сягати до 28,5 місяців у пацієнтів з резектабельними пухлинами і при проведенні ад'ювантної хіміотерапії [10, 11]. Дослідження в Сполучених Штатах Америки свідчать про 5-річну виживаність до 24,6 % у пацієнтів з радикальними резекціями на ранніх стадіях [12].

Згідно з даними Національного канцер-реєстру України у 2018 році загальна кількість випадків захворювання на рак підшлункової залози становила 4476, серед них 2347 чоловіків (52,4 %) та 2129 жінок (47,6 %). Захворюваність становила 6,7, чоловіків – 9,2, жінок – 4,9 (стандартизований показник, світовий стандарт). Загальна кількість померлих була 3455: чоловіків – 1900 (55,0 %), жінок – 1555 (45,0 %). Згідно зі стандартизованим світовим показником, смертність становила 5,1, серед чоловіків – 7,5, серед жінок – 3,5. У 2018 році 71,4 % (чоловіків – 73,3 %, жінок – 69,1 %) з числа вперше захворілих прожили менше 1 року [13].

В Україні в 2014 році загальна кількість випадків захворювання склала 4303, померло 3474 чоловіка, в 2016 році – 4314 випадків, померло 3549 чоловік, в 2017 році зареєстровано 4380 випадків, що склало 12,2 на 100 тис. населення, а в 2018 році вже 4476 випадків, померло 3457 чоловік. В 2018 році захворюваність склала 12,5 на 100 тис. населення. Тобто, кількість хворих з часом збільшується [14–16].

З факторів ризику виникнення пухлин підшлункової залози, за даними світової літератури, найбільше значення мають паління, наявність хронічного панкреатиту в анамнезі у близьких родичів або сімейний анамнез раку підшлункової залози, чоловіча стать, похилий вік, цукровий діабет, ожиріння, не перша група крові, професійне опромінення, дієта з високим вмістом жирів, м'яса та з низьким вмістом овочів, захворювання пародонта. Причина розвитку пухлин підшлункової залози є складною та багатofакторною, однак, паління та пухлинний анамнез у родичів є домінуючими. Близько 20 % пухлин спричинені палінням, а рак у курців переносить більше генетичних мутацій. Сімейний анамнез раку підшлункової залози є важливим фактором ризику захворювання, за даними світових авторів, приблизно 7–10 % хворих мали захворюваність на рак підшлункової залози у родині [1–12].

Близько 95 % випадків пухлин підшлункової залози походять із екзокринної частини і є аденокарциномами. Ці пухлини, зазвичай,

починаються у протоках підшлункової залози. Рідше, вони розвиваються із клітин, які утворюють панкреатичні ферменти і в цьому випадку їх називають ацинарними клітинними карциномами. Менш поширені види екзокринних пухлин – це аденосквамозні карциноми, плоскоклітинні карциноми, недиференційовані карциноми і недиференційовані карциноми з гігантськими клітинами [1–2].

Рак підшлункової залози (РПЗ) у більшості (до 80 %) хворих, як правило, локалізується в голівці органу, рідше – в тілі та хвості ПЗ. Ще рідше відзначають мультицентричну локалізацію пухлини, а також дифузний рак з ураженням всієї ПЗ [17–19]. До пухлин периапулярної зони відносять пухлини дванадцятипалої кишки (ДПК), дистального відділу загальної жовчної протоки, пухлини великого сосочка дванадцятипалої кишки: ампулярний рак, який починається в ампулі сосочка та часто розповсюджується на паренхіму голівки ПЗ [1–2, 17–20].

1.2. Діагностика пухлин підшлункової залози та периапулярної зони

Дуже важливим та актуальним питанням є діагностика пухлин підшлункової залози та периапулярної зони з максимально точним визначенням розповсюдженості процесу та оцінкою резектабельності для визначення адекватної тактики лікування.

На сьогоднішній день, проблемними залишаються питання діагностики пухлин підшлункової залози та органів периапулярної зони на ранніх стадіях. О. О. Шалімов ще в 1996 році писав, що широке застосування оперативних втручань при пухлинах підшлункової залози обмежено пізнім діагностуванням пухлин [17]. В 1987 році Гуджонсен, проаналізувавши світовий досвід 37000 оперативних втручань, з'ясував, що операбельні пацієнти були лише в 5–42 % випадків, в середньому в 11 %. Під час діагностування пухлини голівки ПЗ віддалені метастази мають 33 % хворих, а при пухлинах тіла-хвоста ПЗ – 75 % [17–19].

На теперішній час в світі, незважаючи на появу нових методів діагностики та покращення діагностичного обладнання, рівень виявлення пухлин на ранніх стадіях залишається низьким.

За даними літератури, за статистикою останніх років, прижиттєво пухлини розпізнають тільки у 15–76 % хворих, до операції діагностують у 8,5–50 %. Більшість пацієнтів на момент діагностики мають вже розповсюдженість пухлини і лише 10–20 % хворих мають локальну пухлину [17–23]. У більшості (75–90 %) спостережень рак тіла та хвоста підшлункової залози виявляють уже в нерезектабельній стадії [24–25]. Близько 50 % хворих мають віддалені метастази на момент діагностики [27]. У 80% хворих після успішної радикальної операції протягом перших 2 років виникає рецидив захворювання [26–29]. За даними М. Buchler лише у 10 % пацієнтів пухлина ПЗ може бути видалена, застосовуючи стандартні резекції залози, а 30 % пацієнтів мають місцеворозповсюджені пухлини, які потребують виконання розширених резекцій ПЗ, 60 % пацієнтів поступає з наявністю віддалених метастазів або у важкому загальному стані, що перешкоджає хірургічному видаленню пухлини [29–30]. Актуальним питанням на сьогоднішній день є покращення методів діагностики для максимального виявлення пухлин на ранніх стадіях.

За рахунок ранньої обструкції загальної жовчної протоки та порушення пасажу жовчі пухлини голівки ПЗ та периампулярної зони виявляються раніше, ніж пухлини лівого анатомічного сегменту підшлункової залози, і вони, як правило, мають кращий прогноз [21–24]. Рівень ранньої діагностики пухлин тіла та хвоста ПЗ вважають вкрай незадовільним, в зв'язку з відсутністю специфічних симптомів пухлини, а також систематизованих даних щодо клінічних проявів захворювання. В той же час, клініко–лабораторний моніторинг дозволяє оцінити ступінь вираженості симптомів та синдромів патологічного процесу та запідозрити наявність пухлини.

Стосовно лабораторної діагностики, то у хворих єдиним маркером для діагностики аденокарциноми ПЗ є СА 19-9, який продукується

епітеліальними клітинами пухлини. Чутливість даного маркера за даними літератури сягає 81 %, специфічність – 90 %. Приблизно у 10 % пацієнтів існує ризик виникнення негативних результатів [1, 4, 28].

У пацієнтів при виникненні типових симптомів онкомаркер СА 19-9 може допомогти підтвердити патологію, а також, допомогати в прогнозуванні перебігу захворювання та у виникненні рецидиву. Цей маркер може відображати результативність хіміотерапевтичного лікування. Однак, він не є пухлино-специфічним для злоякісних пухлин ПЗ і може підвищуватись при наявності пухлин іншої локалізації. Отже, його не рекомендовано застосовувати для скринінгу у безсимптомних пацієнтів, а також його нормальне значення не виключає наявність пухлини [20].

Важливим фактором є і ще те, що у пацієнтів з механічною жовтяницею та панкреатитом можуть виникати хибнопозитивні результати. За даними деяких авторів чутливість даного онкомаркера в діагностиці злоякісних пухлин ПЗ низька від 50 до 75 % зі специфічністю від 80 до 85 % та він не може чітко розрізняти наявність пухлини та хронічного панкреатиту. В той же час, за даними літератури, існує багато досліджень які демонструють кореляцію значення маркера між стадією захворювання та онкологічним результатом лікування [20–29].

C. Ferrone et al. показала, що післяопераційне зниження даного маркера є достовірним предиктором виживаності [30]. Деякі дослідження показали, що підвищення маркера більше ніж 130U/mL є предиктором нерезектабельності процесу і у цих пацієнтів слід розглядати можливість виконання діагностичної лапароскопії.

Отже, відсутність специфічних симптомів захворювання, достовірних лабораторних маркерів, диктує необхідність комплексного інструментального обстеження хворих.

Арсенал інструментальних методів дослідження, на сьогоднішній день, є дуже широким, проте, жодний з методів обстеження, за даними літератури,

не дозволяє стовідсотково дати інформацію про характер та розповсюдженість патологічного процесу.

Основна роль інструментальних методів дослідження хворих з пухлинами підшлункової залози та периампулярної зони полягає в постановці діагнозу, в оцінці резектабельності процесу та визначенні подальшої тактики лікування. На етапі доопераційного обстеження важливим фактором є не тільки визначення точної локалізації пухлини, а і оцінці її розповсюдження, зв'язку пухлини з навколишніми органами та судинами, а також, виявлення потенційних метастазів.

Одним із основних методів інструментального дослідження ПЗ протягом багатьох років залишається ультразвукова діагностика (УЗД). Виконання УЗД є першим етапом в діагностиці пухлин ПЗ та в визначенні причин виникнення скарг пацієнта, в появі абдомінального болювого синдрому або жовтяниці. Цей метод діагностики є неінвазивним, безпечним та економічно вигідним. При діагностиці пухлини ПЗ або панкреатодуоденальної зони при УЗД може визначатись гіпоехогенна ділянка, а також можуть візуалізовуватись непрямі ознаки пухлини, такі, як розширення головної панкреатичної протоки, розширення загальної жовчної протоки, котрі можуть вказувати про наявність пухлинного блоку [17–20].

Зазвичай, всі пухлини, як аденокарциноми, так і нейроендокринні пухлини визначаються при УЗД, як гіпоехогенна ділянка в тканині ПЗ. Діагностична точність УЗД в діагностиці пухлин ПЗ, за даними літератури, низька і складає лише 50–70 % [25-26]. За даними Н. Veger чутливість методу від 44 до 94 % [20]. Reiko Ashida з співавторами показали, що чутливість та специфічність трансабдомінального УЗД при злоякісних пухлинах ПЗ коливається від 75 до 89 % [31]. Наявність метеоризму часто обмежує діагностичну цінність методу, а також досвід та майстерність лікаря УЗД можуть лімітувати чутливість методу в діагностиці та стадіюванні пухлини. Щодо світових стандартів, то в останніх Національних рекомендаціях NCCN не згадується застосування УЗ дослідження в діагностиці та стадіюванні

пухлин ПЗ. Однак, за даними інших рекомендацій УЗД, як правило, є первинним та скринінговим методом обстеження з необхідністю подальшого виконання КТ та МРТ для більш точної діагностики [4, 5, 10, 20, 28, 29, 32].

Із впровадженням в клінічну практику спіральної мультидетекторної комп'ютерної томографії (КТ), візуалізація підшлункової залози суттєво покращилась. Комп'ютерна томографія, на сьогоднішній день, є одним із основних методів обстеження у хворих з патологією панкреатодуоденальної зони.

Обов'язковим в передопераційному обстеженні є виконання комп'ютерної томографії з внутрішньовенним контрастуванням контрастуванням та артеріальною реконструкцією. Мультидетекторні протоколи КТ для візуалізації підшлункової залози, як правило, включають багатофазні зображення з високою частотою зрізів та багатоплановою судинною реконструкцією.

При виконанні КТ можна формувати зображення зрізів в різних площинах, що дозволяє виконувати трьохвимірну реконструкцію зображення органів та судин. При виконанні КТ необхідно звертати увагу на стан паренхіми печінки, суміжних органів, регіонарних та віддалених лімфатичних вузлів, магістральних судин та на наявність віддалених метастазів.

На КТ пухлина визначається, як гіповаскулярна, гіподенсивна ділянка, котра характеризується слабким накопиченням контрастної речовини у порівнянні зі здоровою паренхімою ПЗ, як на ранній фазі КТ так і у відстрочену фазу.

Щодо даних літератури, то чутливість КТ в діагностиці пухлин ПЗ та периампулярної зони висока та сягає 89–90 %. За даними багатьох авторів КТ з внутрішньовенним контрастуванням стала вже стандартною процедурою в діагностиці пухлин ПЗ з високим рівнем чутливості та специфічності: 63–82 % та 92–100 % відповідно. М. Buchler з співавторами показав, що

чутливість КТ в діагностиці пухлин сягає від 84 до 100 % з специфічністю від 50 до 98 %, з точністю від 83 до 99 % [27, 33].

У пацієнта з діагностованою пухлиною ПЗ та периампулярної зони визначається її локалізація, характеристика доброякісності або злоякісності процесу, оцінюється розташування пухлини по відношенню до суміжних органів, а також інвазія пухлини в суміжні органи та судини з оцінкою резектабельності процесу.

При КТ виконується двофазна візуалізація. Перша фаза вважається паренхіматозною фазою для підшлункової залози, визначається приблизно через 35–50 с після початку введення контрастної речовини. Друга фаза оцінюється через 50–70 с після введення контрасту і визначається, як портальна венозна фаза. Пухлина підшлункової залози найкраще візуалізується під час першої фази контрастування. Метастази в печінку найкраще виявляють у другій фазі – портальній фазі контрастування. Зображення реконструюються з товщиною зрізу 0,625 або 1,25 мм. Зображення з більш частими зрізами можуть допомогти у багатопланових реконструкціях та в покращенні виявлення невеликих пухлин, супутніх вторинних ознак пухлин та ураження судин.

Аденокарциноми підшлункової залози, як правило, на КТ виглядають як гіподенсивні інфільтративні маси при паренхіматозній фазі підсилення ПЗ. Ці пухлини можуть давати затримку контрастування.

Вторинними ознаками пухлинного ураження, може бути втрата нормальної лобуляції паренхіми підшлункової залози, звуження головної панкреатичної протоки підшлункової залози або її обструкція з дилатацією протоки в лівому анатомічному сегменті ПЗ, при пухлинах правого анатомічного сегменту ПЗ, та атрофічні зміни паренхіми в дистальному відділі підшлункової залози.

КТ, також, застосовується для оцінки судинної інвазії. Важливим моментом при КТ є оцінка інвазії пухлини в магістральні судини з подальшим визначенням резектабельності процесу. С. Wolfgang та ін. описали систему

класифікації ураження пухлиною спленомезентеріального конфлюенса на основі передопераційної комп'ютерної томографії [34–35]. На основі залучення в пухлинний процес ворітної вени (ВВ), верхньої брижової вени (ВБВ) або портоспленомезентеріального конфлюенса, після виконання передопераційної томографії, можна оцінити ймовірність інвазії судин. Наприклад, коли ураження пухлиною судин перевищує 180 градусів, необхідність резекції судин можна передбачити з чутливістю 84 % та специфічністю 98 % [36]. У дослідженні 2012 року Springett et al., показали, що вірогідність виникнення інвазії судин становила до 40, 80 та 100 %, коли пухлина мала ≤ 180 градусів контакту, > 180 градусів контакту та 360 градусів контакту [37]. В цілому здатність КТ передбачити, чи потрібна резекція вен у всіх випадках приблизно 40 %, але це може бути значно важчим після неoad'ювантної хіміотерапії [36, 37]. Дослідження Lu та співавторів показали чутливість 84 % а специфічність до 98% при діагностиці судинної інвазії на КТ. Nakayama та ін. використовували критерії, встановлені Lu та співавторів, які базувались на визначенні ділянки контакту пухлини з артерією або веною, та встановили, що ці критерії мали позитивне прогностичне значення у 82,9 % при венозних інвазіях і лише 60 % в визначенні артеріальної інвазії. М'яка тканина, що оточує артерії, може бути віднесена до периартеріального фіброзу або атеросклеротичних змін. Lu та ін. запропонували використовувати критерії нерівності судинної стінки та звуження судин для прогнозування судинного ураження [38].

При інвазії пухлини в ворітну вену або портоспленомезентеріальний конфлюенс на КТ може виявлятися наявність нерівності контуру вени, звуження вени або її оклюзія. Ступінь контакту пухлини з магістральною судиною та ступінь огортання судини пухлиною є основними факторами в визначенні резектабельності пухлини. При наявності контакту пухлини з ворітною веною або з верхньою брижовою веною, при КТ необхідно визначити ступінь огортання судини пухлиною, яка визначається в градусах та визначити можливість виконання повної та безпечної венозної резекції з

подальшою реконструкцією (National Comprehensive Cancer Network 2019) [39].

За даними літератури в оцінці місця локалізації пухлини та її відношення до суміжних органів, а також, в оцінці судинної інвазії важливим є виконання КТ знімків в різних проекціях з наявністю аксіальних, сагітальних та фронтальних зрізів та виконання КТ ангіографії з 3D реконструкцією.

Дуже важливим, а в деяких випадках і надзвичайно складним питанням є диференційна діагностика злоякісних пухлин ПЗ, кістозних пухлин ПЗ та псевдотуморозного хронічного панкреатиту. Наявність кіст в ділянці пухлинного утворення, панкреатична гіпертензія може зустрічатись у всіх випадках і не є диференційно – діагностичною ознакою. Виявлення кальцинатів в проекції пухлини при злоякісному ураженні ПЗ зустрічається нечасто. У 95 % кальцинати свідчать про ХП, тобто, дана ознака має високу специфічність. Зазвичай дифузні кальцифікати в паренхімі ПЗ бувають при ХП. Однак, в деяких випадках, локальна наявність кальцинатів не виключає наявність пухлини ПЗ [39].

Методика КТ володіє значно більшою інформативністю в порівнянні з УЗД при діагностиці розповсюдження пухлини ПЗ на навколишні органи і структури, а також, у виявленні регіонарних метастазів. У вирішенні цього питання інформативність КТ оцінюється від 55 до 88 % [38, 39].

За деякими даними літератури УЗД і КТ є, все ж таки, взаємодоповнюючими методами дослідження і їх слід застосовувати разом, що дозволяє підвищити точність діагностики пухлинного ураження ПЗ до 90 % [13, 19, 23–25, 27, 36, 39].

Що стосується МРТ, то її здатність діагностувати злоякісні пухлини підшлункової залози покращилась з поліпшенням технології виконання та підвищенням частоти застосування МРТ. В діагностиці пухлин ПЗ при виконанні МРТ більш переважний аналіз T1–виважених зображень. При цьому, від ділянки підшлункової залози, яка уражена пухлиною, визначається сигнал низької інтенсивності та виявляється зона неправильної

форми, від якої відбивається гетерогенний сигнал, менш інтенсивний, ніж від незміненої паренхіми ПЗ. При розповсюдженні пухлини на парапанкреатичну клітковину відмічається гіперінтенсивний сигнал [4, 39, 40].

МРТ пропонує кілька корисних моментів для візуалізації підшлункової залози. Одне з них, це краще контрастування м'яких тканин, порівняно з КТ, перед введенням контрастної речовини. Іншим є можливість обстеження панкреатобіліарної системи неінвазивно, без введення контрастної речовини. МРПХГ може демонструвати біліарну систему та панкреатичну протокову систему. Типовою ознакою злоякісної пухлини на МРТ є гіпоінтенсивна ділянка на зображеннях T1 та гіперінтенсивна або ізоінтенсивна на зображеннях T2. Злоякісна пухлина на МРТ показує зменшене посилення в ранню фазу динамічної томографії та поступове підсилення в пізній фазі. Повідомляється, що МРТ при T1 зображенні із пригніченням візуалізації жирової тканини та з динамічним виконанням МРТ з гадолінієвим контрастуванням мають більші переваги в порівнянні з КТ при виявленні невеликих уражень [39].

Що стосується диференційної діагностики пухлин ПЗ та хронічного панкреатиту, то при виконанні МРТ, також, виникає багато питань. Для ХП характерна наявність низькоінтенсивного сигналу на T1 зображеннях, яке асоціюється з обструкцією біліарної або панкреатичної протокової системи.

Jenkins з співавторами не знайшли статистичної різниці в T1 та T2 зображеннях при хронічному панкреатиті та злоякісних пухлинах ПЗ [40–42].

Johnson and Outwater оцінили виконання МРТ з в/в гадолінієвим контрастуванням для диференційної діагностики ХП та злоякісних пухлин ПЗ підсумовуючи, що немає різниці між панкреатитом та пухлиною в часі та ступені контрастування [43]. Ichikawa et al. повідомили, що виконання МРПХГ може бути більш корисним для диференційної діагностики пухлин та ХП, а також про те, що виконання МРТ з контрастуванням може дати більше інформації, в порівнянні з КТ, про наявність локального розповсюдження

пухлини та артеріальну інвазію, за винятком наявності інвазії в венозні судини [39].

Стосовно МРТ, дані суперечливі. Sheridan та співавтори в своїх дослідженнях показують відсутність достовірної різниці в візуалізації пухлини між КТ та МРТ, але за їх даними МРТ є достовірно більш чутливою методикою в визначенні резектабельності процесу (87 проти 76 %, $P=0,02$) [45]. Nishiharu та співавтори показали, навпаки, достовірно більшу чутливість методики КТ в діагностиці як локалізації пухлини, так і її розповсюдження на суміжні органи та магістральні судини ($P<0.01$) [46].

Нещодавні деякі дослідження показали, що МРТ підшлункової залози може бути особливо цінною та має більшу чутливість в візуалізації субсантиметрових пухлин/метастазів у печінку, перитонеального карциноматозу та в виявленні незначних ознак судинної інфільтрації [43, 44, 46].

Однозначно не визначено роль МРТ в діагностиці та стадіюванні пухлин ПЗ та периаампулярної зони, в оцінці розповсюженості процесу та визначенні резектабельності.

Важливим моментом в визначенні тактики лікування є максимально достовірна діагностика наявності судинної інвазії та визначення анатомічної резектабельності пухлини, тому, актуальним на сьогодні є питання визначення найбільш чутливого методу в діагностиці місцеворозповсюджених пухлин.

Відносно новим методом дослідження є ендосонографія. На відміну від традиційного УЗД при виконанні ЕУС не перешкоджає метеоризм та глибина розташування структур, що вивчаються. Якість зображення, а також його інформативність можуть бути підвищені за допомогою внутрішньовенного контрастування, ендоскопічного доплеровського сканування та трьохмірної ендоультрасанографії [4, 45, 46]. У недавньому проспективному дослідженні при порівнянні КТ та ендосонографії, чутливість ЕУС була суттєво більшою, в порівнянні з КТ (98 проти 86 %, $p=0,012$) [20]. За даними деяких авторів

EUS перевершує КТ та МРТ, особливо для виявлення невеликих уражень підшлункової залози діаметром <2 см [20, 46]. Однак, щодо місцеворозповсюджених пухлин, то існують обмеження виконання даного методу при розповсюдженості процесу в ДПК з порушенням її прохідності або при інвазії пухлини в шлунок. За даними стандартів ESMO, метааналізу Nawaz Н., ендосонографія має обмежену цінність в діагностиці метастатичного ураження і найбільшою її перевагою є можливість виконання пункційних біопсій, що значно підвищує чутливість методу та допомагає в верифікації діагнозу [4].

Таким чином, потребує визначення місце ендосонографії в діагностичному алгоритмі місцеворозповсюджених пухлин ПЗ та периампулярної зони.

Для більш точної діагностики доброякісних і злоякісних пухлин ПЗ, також, визначення їх розповсюдженості та мультифокального ураження, застосовується перспективна комбінація радіоізотопного та променевого методів дослідження – позитронно-емісійна томографія (ПЕТ) із застосуванням флюородезоксиглюкози (ФДГ) у поєднанні з КТ (ПЕТ–КТ) [4, 20, 39, 46, 47].

Попередні дослідження повідомляють, що чутливість та специфічність ПЕТ КТ для виявлення злоякісних пухлин підшлункової залози складають від 71 до 100 % та від 64 до 90 % відповідно [39].

Однак, дані літератури наголошують, що при виконанні ПЕТ КТ слід пам'ятати про те, що при хронічному та гострому панкреатиті тканина ПЗ може накопичувати флюородезоксиглюкозу і інтерпретація дослідження може бути хибнопозитивною. Хибнонегативні результати ПЕТ КТ можуть бути при пухлинах менше ніж 1 см. Незважаючи на переваги методу, великі складнощі виникають під час диференціальної діагностики пухлин із локальними запальними змінами, що виникають на фоні хронічного панкреатиту. Існують певні обмеження в діагностиці злоякісних пухлин підшлункової залози, так як при хронічному та гострому панкреатиті може,

також, накопичуватись контраст в тканині ПЗ і це призводить до помилкових позитивних інтерпретацій на ПЕТ-візуалізації. Недоліком ПЕТ КТ є те, що чутливість дослідження у пацієнтів з наявністю гіперглікемії, як правило, нижче, ніж у пацієнтів з нормальним рівнем глюкози, так як підвищений рівень глюкози в сироватці крові призводить до зменшення споживання контрасту ФДГ в пухлинах [46].

В сумнівних випадках, метод повинен поєднуватися з іншими методами візуалізації. Важливою функцією ПЕТ КТ є те, що метод корисний для оцінки прогностичного значення розвитку захворювання та для моніторингу хіміотерапевтичного лікування пухлини. В літературі є відомості про можливість визначення при ПЕТ КТ ступеня злоякісності пухлини в залежності від інтенсивності накопичення контрастного препарату. Nakata з співавторами повідомили про те, що у пацієнтів з аденокарциномою ПЗ з низьким рівнем накопичення контрасту виживання довше ніж у пацієнтів з високим рівнем накопичення [43]. Maisey з співавторами повідомили про те, що відсутність накопичення контрасту через 1 місяць після хіміотерапії для карциноми ПЗ є показником покращення загального виживання [43]. Недоліками ПЕТ КТ є висока вартість обстеження, що обмежує його застосування в нашій країні.

Однак, за даними літератури, що стосується оцінки резектабельності пухлини, то ПЕТ не може замінити КТ. ПЕТ не дозволяє поставити топічний діагноз, тому його рекомендовано застосовувати тільки в поєднанні з КТ [47–50].

Стосовно ЕФГДС, то вона дозволяє оцінити наявність інвазії пухлини в шлунок або ДПК, а також виявити непрямі ознаки пухлини: деформацію та здавлення задньої стінки шлунку та ДПК з нерівністю та деформацією їх контурів. Хоча ЕФГДС не надає інформації щодо студіювання пухлини, за даними багатьох авторів, виконання ЕФГДС вважається обов'язковим методом діагностики в діагностичному алгоритмі та перед виконанням оперативного лікування пухлини. Щодо дуоденоскопії, то вона вважається

обов'язковим методом діагностики при підозрі на пухлину ВСДПК, дистального відділу загальної жовчної протоки або внутрішньопротокової папілярно-муцинозної пухлини ПЗ.

В той же час, незважаючи на появу сучасних діагностичних методів, складним залишається питання як диференційної діагностики різних типів пухлин ПЗ, а також, і передопераційного визначення резектабельності пухлини. За даними літератури серед пацієнтів, у яких за даними доопераційних обстежень пухлина підшлункової залози визнана резектабельною, у 8–35 % випадків інтраопераційно був діагностований канцероматоз або визначались віддалені метастази [45, 46]. За даними світових авторів та стандартів в сумнівних випадках рекомендовано виконувати діагностичну лапароскопію та лапароскопічне студіювання пухлини [50–52].

Таким чином, актуальним питанням є розробка чіткого діагностичного алгоритму діагностики місцеворозповсюджених пухлин ПЗ для покращення виявлення пухлин на ранніх стадіях та для максимально достовірної оцінки резектабельності процесу та визначення оптимальної тактики лікування.

1.3. Лікування місцеворозповсюджених пухлин підшлункової залози та периамулярної зони

Комбіноване лікування з хірургічним радикальним видаленням пухлини підшлункової залози є єдиним шансом на одужання та є найбільш важливим предиктором довготривалого виживання [2].

Нажаль, лише 30% всіх пацієнтів з аденокарциномою підшлункової залози мають локальну пухлину та піддаються хірургічній резекції [31]. В зв'язку з локорегіонарним ростом та раннім системним розповсюдженням аденокарциноми ПЗ локальна інвазія магістральних судин та прилеглих органів, наявність віддалених метастазів часто обмежують резектабельність пухлини. Мікроскопічна (R1) або, в ідеалі, (R0) чистота зрізу пухлини вважається необхідною умовою для сприятливого виживання при злоякісних

пухлинах ПЗ. Таким чином розширені резекції місцеворозповсюджених пухлин ПЗ, нерідко, є єдиною можливістю на їх радикальне лікування [24, 25, 30, 51-52].

З 2014 року, згідно даних International Study Group for Pancreatic Surgery (ISGPS) існує чітке визначення об'єму розширених резекцій ПЗ, які передбачають виконання стандартних резекційних втручань на ПЗ з додатковою резекцією уражених суміжних органів або судин. При місцеворозповсюджених пухлинах голівки ПЗ виконується розширена панкреатодуоденальна резекція, яка включає додаткову резекцію більш ніж антральної частини шлунку або дистальну половину шлунку, резекцію ободової кишки та (або) її брижі з прилеглими васкулярними структурами брижі поперечно ободової кишки (клубово-ободові, праві або середні ободові судини), резекцію тонкої кишки, ворітної вени (ВВ), верхньої брижової вени (ВБВ) та (або) нижньої брижової вени (НБВ), резекцію печінкової артерії, черевного стовбуру та (або) верхньої брижової артерії (ВБА), нижньої порожнистої вени (НПВ), правого наднирника, правої нирки та (або) її судин, печінки, ніжок діафрагми [30].

При місцеворозповсюджених пухлинах тіла або (та) хвоста ПЗ виконується розширена дистальна резекція, яка включає різні варіанти резекцій шлунку, резекцію ободової кишки та (або) її брижі з прилеглими васкулярними структурами брижі поперечно ободової кишки (середні або ліві ободові судини), резекцію тонкої кишки, ВВ, ВБВ та (або) НБВ, резекцію печінкової артерії, черевного стовбуру та (або) ВБА, НПВ, лівого наднирника, лівої нирки та (або) її судин, печінки, ніжок діафрагми.

При місцеворозповсюджених пухлинах з тотальним ураженням ПЗ виконується розширена тотальна панкреатектомія, яка включає додаткову резекцію більш ніж антральної частини шлунку або дистальної половини шлунку, резекцію ободової кишки та (або) її брижі з прилеглими васкулярними структурами брижі поперечно ободової кишки (клубово-ободові, праві, середні або ліві ободові судини), резекцію тонкої кишки, ВВ,

ВБВ та (або) НБВ, резекцію печінкової артерії, черевного стовбуру та (або) ВБА, НПВ, правого або лівого наднирника, правої або лівої нирки та (або) її судин, печінки, ніжок діафрагми [30].

До недавнього часу інвазія пухлини в магістральні судини була показником нерезетабельності. Розвиток хірургії, анестезіології та реаніматології, на теперішній час, робить можливими мультиорганні резекції, в тому числі, і при розповсюдженості пухлинного процесу на магістральні судини [37].

В той же час, відносно мала частота виконання резекції та реконструкції судин зумовлена тим, що в більшості хворих при цьому виявляють інші ознаки неоперабельності, зокрема, віддалені метастази, асцит та загальносоматичний стан хворого [24].

Все частіше в літературі з'являються дані про розширені панкреатодуоденальні та дистальні резекції підшлункової залози, а також, про розширені тотальні панкреатодуоденектомії, але не визначені чіткі покази та протипокази до виконання даних оперативних втручань. Не визначено роль та місце розширеної тотальної панкреатектомії в лікуванні хворих з тотальним ураженням підшлункової залози та інвазією пухлини в прилеглі органи та магістральні судини. Не визначені роль та місце артеріальних та венозних резекцій при виконанні розширених оперативних втручань, не визначені оптимальні варіанти судинних реконструкцій.

На сьогоднішній день в літературі є обмежена кількість рандомізованих досліджень порівняння стандартних та розширених панкреатектомій. Існує декілька досліджень де автори порівняли періопераційні результати лікування пацієнтів, які перенесли стандартні резекції підшлункової залози з тими, хто мав розширені панкреатектомії. За даними ретроспективного аналізу Buchler M.W. Hartwig W. при порівнянні результатів лікування 611 пацієнтів після розширених резекцій ПЗ з 1217 пацієнтами після стандартних резекцій показали, що кількість ускладнень після розширених резекцій була достовірно вищою: 42,7 % після розширених

резекцій, та 34,2 % після стандартних резекцій, щодо летальності, то летальність після розширених резекцій, також, була достовірно вищою (7,5 та 3,6 % відповідно). За даними цих порівнянь розширені резекції пов'язані з збільшенням тривалості операції, більшою крововтратою та довшим перебуванням у відділенні інтенсивної терапії та стаціонарі. При порівнянні розширеної та стандартної панкреатодуоденальної резекції при злоякісних пухлинах ПЗ Buchler M. W та співавтори показали достовірне зменшення виживаності хворих після розширених ПДР, при яких медіана виживаності склала 18,3 місяці з 5-річною виживаністю – 12 %, в той час, як після стандартних резекцій медіана виживаності склала 23,7 місяців з 5-річною виживаністю 19 %. Однак, вони наголошують на тому, що дані оперативні втручання можуть бути виконані для збільшення кількості радикально прооперованих хворих і, що благоприємний результат віддаленої виживаності може бути досягнутий у селективної групи пацієнтів [41].

Деякі автори в своїх роботах показали співставні результати виконання розширених та стандартних панкреатектомій, наголосивши, що розширені резекції мають виконуватись у селективних хворих [53].

Таким чином, питання доцільності виконання розширених резекцій ПЗ при місцеворозповсюджених пухлинах ПЗ та периампулярної зони є актуальним і зараз.

De Reuver зі співавторами проаналізували результати виконання 111 розширених та 66 стандартних панкреатектомій і показали відсутність достовірної різниці в рівні ускладнень та летальності [54].

Tze-Yi Lova з співавторами показали, що при розширених резекціях ПЗ достовірно збільшуються тривалість операції, крововтрата, час перебування у відділенні реанімації та інтенсивної терапії та тривалість післяопераційного перебування у стаціонарі, однак, достовірної різниці в рівні п/о ускладнень та летальності немає [56]. За їх даними післяопераційні ускладнення виникли у 60,0 % при розширених резекціях ПЗ, летальність склала 4,0 % в порівнянні з 46,2 % при стандартних резекціях ПЗ з летальністю 4,6 % ($p=0,1$ та $0,9$

відповідно). Щодо рівня важких п/о ускладнень ст. II та більше за Clavien Dindo, то достовірної різниці, також, не було (44,0 та 32,3 % відповідно, $p=0,21$). Рівень клінічно значимої панкреатичної нориці, також, достовірно не відрізнявся після стандартних та розширених оперативних втручань (12,0 та 13,8 %, відповідно $p=0,68$).

Останні дані літератури не показали достовірного збільшення кількості ускладнень та летальності при виконанні розширених резекцій ПЗ [11, 41, 57]. Таким чином, питання доцільності виконання розширених резекцій ПЗ при місцеворозповсюджених пухлинах ПЗ та периампулярної зони є актуальним і зараз з визначенням їх переваг та недоліків.

Результати багатьох досліджень демонструють відсутність різниці в довготривалій виживаності для пацієнтів з венозною або без венозної резекції, а також, в рівні післяопераційних ускладнень та летальності [53–57]. Однак, ризик виконання цих оперативних втручань залишається високим [57].

За даними літератури, лише у 20 % пацієнтів з аденокарциномою підшлункової залози може бути виконана радикальна резекція. Повна макроскопічна резекція вважається найважливішою умовою для сприятливого виживання при злоякісних пухлинах підшлункової залози [20, 26, 30, 52, 57].

При вирішенні питання, щодо виконання розширених резекцій ПЗ необхідно чітко оцінювати можливість виконання R0-R1 резекції.

У 2012 році, враховуючи відсутність ефективного нехірургічного лікування злоякісних пухлин підшлункової залози, Gillen et al. опублікував систематичний огляд для оцінки переваг резекції R2 порівняно з паліативною хірургією у пацієнтів з нерезектабельними пухлинами підшлункової залози. Резекції R2 були пов'язані зі збільшенням кількості ускладнень, летальності, збільшення тривалості перебування у лікарні. Достовірної різниці в виживанні хворих виявлено не було: 8,2 місяці при резекції R2 та 6,7 місяців

при шунтуючих операціях з обхідними анастомозами. Автори дійшли висновку, що резекція R2 не може бути рекомендована [59].

В 2014 році, міжнародна дослідницька група хірургії підшлункової залози (ISGPS) говорить про те, що розширена панкреатектомія при місцеворозповсюджених пухлинах ПЗ може виконуватись, при можливості досягнення макроскопічної чистоти зрізу. Хоча розширена панкреатектомія пов'язана з збільшенням кількості післяопераційних ускладнень, віддалене виживання буде кращим порівняно з паліативною хірургією або паліативною хіміотерапією [41].

Незважаючи на використання оптимальних методів резекції, більшість видалених пухлин мають ракові клітини по краю резекції на відстані до 1 мм в одній або в декількох поверхнях зразка [60–64]. Tol та ін. порівняли паліативні оперативні втручання з резекцією R1 та R2 в ретроспективному дослідженні, яке включало 402 пацієнта з аденокарциномою підшлункової залози при місцеворозповсюджених пухлинах. Хоча кількість ускладнень зросла при R1 та R2 резекціях, летальність була співставною в обох групах. Кількість післяопераційних ускладнень становила 52 % в групі хворих з резекцією R1, 73 % з резекцією R2 та 34 % при виконанні обхідних анастомозів. Криві виживання показали значну достовірну різницю між резекціями R1 та R2 ($P=0,009$) та R1 і обхідними анастомозами ($P<0,001$). Різниця в виживаності не було помічено між резекціями R2 та при виконанні обхідних анастомозів ($P=0,35$). Підводячи висновки, автори припускають, що R1 резекція може бути виконана, незважаючи на збільшення кількості п/о ускладнень, враховуючи її переваги у виживанні пацієнтів в порівнянні з виконанням обхідних анастомозів, але лише у ретельно відібраних пацієнтів [65, 66].

За даними світового панкреатологічного центру в Хейдельберзі R- статус резекції безпосередньо впливає на виживаність: при виконанні радикальної резекції пухлини з негативним краєм резекції R0 – негативний край резекції 1 мм або більше 1 мм, можна досягти 5-річної виживаності до

37,7 %, а з R1 (негативний край резекції менш ніж 1 мм) – 30,1 %, з медіанами виживаності 41,6 місяців та 27,5 відповідно. Для пухлин лівого анатомічного сегмента 5 річна виживаність при R0 – 62,4 місяці при R1 – 24,6, а п'ятирічна виживаність 52,6 та 16,8 % відповідно [67, 68].

1.4. Розширені резекції підшлункової залози з резекцією венозних судин

З останніми досягненнями в хірургії, а також в хіміотерапії результати лікування пацієнтів з раком підшлункової залози значно покращились. Протягом останнього десятиріччя були досягнуті успіхи в критеріях резектабельності, з переходом на більш агресивні хірургічні втручання для досягнення чистого краю резекції. Результати багатьох досліджень демонструють відсутність різниці в довготривалій виживаності для пацієнтів з венозною або без венозної резекції, а також, в рівні післяопераційних ускладнень та летальності [69–72]. Концепція лікування граничнорезектабельних пухлин ПЗ на користь резекції пухлини з резекцією верхньої брижової вени або порталльної вени, була визнана як безпечна процедура з 1990-х років [17–18]. Ще О. О. Шалімов в 1996 році, підсумовуючи результати виконання 540 панкреатодуоденальних резекцій (в тому числі 29 – з резекцією венозних судин) починаючи з 1976 року, зробив висновок, що при наявності венозної інвазії, пухлина є нерезектабельною лише при неможливості відновити адекватний венозний кровоток після венозної реконструкції [17].

Вперше про панкреатодуоденальну резекцію з резекцією ВБВ повідомив Moore et al. у 1951 році, а через рік William Vincent McDermott після виконання панкреатодуоденальної резекції з резекцією верхньої брижової вени, моноблочно з комплексом, вперше сформував портокавальний анастомоз [58]. Вперше про резекцію ворітної вени в Японії було повідомлено в 1963 році [72].

З покращенням хірургічної техніки та періопераційного лікування пацієнтів з пухлинами підшлункової залози, відновилась цікавість до судинних резекцій у пацієнтів з ізольованим ураженням ВБВ або ВВ. Значна кількість досліджень свідчить про те, що панкреатодуоденальна резекція з резекцією венозних судин може бути виконана безпечно з співставною кількістю ускладнень в порівнянні зі стандартною панкреатодуоденальною резекцією [69-74]. Останні дослідження показали, що виживаність та віддалені результати після виконання панкреатодуоденальної резекції з резекцією венозних судин співставна з виживаністю після стандартних панкреатодуоденальних резекцій [11].

В 1965 році в журналі *Анали хірургії* Bernard Sigel повідомив про свій досвід заміщення дефекту ворітної вени після резекції голівки підшлункової залози венозним аутоотрансплантатом [75].

Багато світових досліджень, опублікованих ще в 1990 роках довели доцільність виконання венозних резекцій (ВВ, ВБВ та портоспленомезентеріального конфлюєнса) при злоякісних пухлинах підшлункової залози в збільшення при цьому збільшенні частоти негативного краю резекції в порівнянні зі стандартними резекціями ПЗ та з не хірургічним, паліативним лікуванням [76].

Дані цих досліджень продемонстрували доцільність виконання венозних резекцій, можливість виконання венозних резекцій без реконструкцій, під час панкреатектомії, при злоякісних пухлинах підшлункової залози. Це допомогло досягти статусу резекції R0 та потенційну довгострокову виживаність. Дуже важливо, за даними авторів, проводити передопераційну мультидисциплінарну оцінку стану хворого і відбір пацієнтів для розширеної резекції. Вони наголошують про важливість оцінки венозного колатерального кровотока в передопераційному періоді та в максимальному збереженні венозних колатералей.

Методика, що дозволяє виконати радикальну резекцію при значному вrostанні пухлини в спленомезентеріальний конфлюєнс – це моноблочна

резекція всього правого сегменту ПЗ та самого конфлюенса з послідуною судинною реконструкцією без попередньої спроби видалення пухлини шляхом виконання бокової резекції спленомезентеріального конфлюенса [39, 48]. Tseng J.F. запропонував класифікацію основних типів судинної реконструкції, котрі застосовуються при резекції ділянки спленомезентеріального конфлюенса [77–78].

Багато авторів не приділяє уваги реконструкції кровотока по селезінковій та нижній брижовій вені, перев'язуючі селезінкову вену, відновлюючи кровоток лише по ВБВ та ВВ, виконуючи реконструкцію кінець в кінець, за допомогою заплати або ауто-венозного графта (часто з внутрішньої яремної вени). В той же час, Misuta K. прийшов до висновку, що вибір варіанту судинної реконструкції повинен залежати від типу впадіння НБВ та типу кровотока в селезінковій вені після накладання затискачів [79].

Beger H. підкреслює важливість збереження кровотока по НБВ та селезінковій вені при найбільш розповсюдженому типі формування портоспленомезентеріального конфлюенса, так як це є залогом формування адекватних колатералей при тромбозі графту, використаного для реконструкції [20]. Таким чином, відмова від реконструкції селезінкової вени має бути чітко обоснованою та прийняття такого рішення має бути адекватно зваженим для запобігання гемодинамічних порушень. Основний стовбур ВБВ формується шляхом злиття двох гілок першого порядку: верхньої тонкокишкової та здухвиннотостокішкової вени. Наявність пухлинної інвазії гілок ВБВ першого порядку потребує використання особливих технічних підходів. Katz Matthew при наявності пухлинної інвазії в одну із гілок при прохідності другої пропонує виконувати венозну резекцію без пластики. Якщо є інвазія в зону злиття гілок, то необхідно виконувати анастомоз між інтактною частиною стовбура ВБВ та здухвиннотостокішкової веною, верхню тонкокишкову вену можна лігувати, без пластики [80]. Особливе значення при прийнятті рішення щодо

резекції без реконструкції має впевненість хірурга щодо наявності адекватних колатералей та нормальної прохідності селезінкової вени.

Отже, визначення можливих безпечних варіантів венозних реконструкцій при виконанні розширених резекцій є актуальним питанням.

1.5. Артеріальні резекції при виконанні розширених резекцій підшлункової залози

Необхідність виконання артеріальних резекцій є суперечливою на теперішній час, так як вони асоціюються з високим ризиком виникнення післяопераційних ускладнень та високою летальністю. Багато авторів показують значні переваги у виживаності хворих в порівнянні з паліативними оперативними втручаннями, при яких медіана виживаності складає лише 6–8 місяців [81, 82]. За даними багатьох авторів розширені резекції ПЗ, незважаючи на збільшення кількості ускладнень та летальності, мають значні переваги над паліативними оперативними втручаннями [29, 81–85].

Артеріальні резекції не рекомендовано виконувати як стандартне оперативне втручання, але, вважається, що вони можуть виконуватись у селективної групи пацієнтів. З появою нових мультимодальних лікувальних підходів, виконання артеріальних резекцій стало можливим, так як лише повне видалення пухлини є єдиною можливістю досягти довготривалої виживаності пацієнта [86–87].

Резекції черевного стовбура та верхньої брижової артерії періодично виконували з 1970-х рр. у селективних пацієнтів, але це все ще вважається екстраординарним підходом [88–89].

Вершиною успіху на той час була, запропонована Joseph Gerald Fortner в 1973 году, регіонарна панкреатектомія. В оригінальному описі регіонарна панкреатектомія виконувалась у двох варіантах: при першому виконувалась тотальна панкреатектомія з резекцією панкреатичного сегменту ворітної вени з судинним анастомозом та з розширеною лімфаденектомією в

воротах печінки, в ділянці черевного стовбура та верхньої брижової артерії. При другому варіанті оперативне втручання доповнювалось резекцією верхньобрижової артерії, печінкової артерії або черевного стовбура, висіченням фасції Герота, лімфаденектомією в воротах правої нирки, по ходу нижньої порожнистої вени та аорти [87]. Післяопераційна летальність при цьому склала 16,6–18 %, 5-ти річне виживання не спостерігали в жодному випадку. Висока післяопераційна летальність та відсутність продовження життя пацієнтів в післяопераційному періоді заставили відмовитись від цього виду втручання [17, 18].

Інфільтрація печінкової артерії, черевного стовбура, верхньої брижової артерії може вважатися як біологічний симптом агресивності пухлини. Хоча, останнім часом, контакт пухлини з даними судинами менш ніж на 180° розглядається як гранична резектабельність пухлини, згідно консенсусу ISGPS, і резекція рекомендується, якщо її технічно можна виконати, але після неoad'ювантної хіміотерапії [30].

Що стосується хірургічного підходу, то слід розмежовувати резекцію та реконструкцію черевного стовбура та печінкової артерії, як її найважливішої гілки, та резекції / реконструкції верхньої брижової артерії. Обидві процедури технічно можливі і вимагають чіткого рівня хірургічного досвіду, а також міждисциплінарного підходу при передопераційній діагностиці та лікуванні післяопераційних ускладнень. В деяких випадках при виконанні артеріальних резекцій реконструкція артерій не потрібна, наприклад, під час дистальної панкреатектомії з резекцією черевного стовбура або при наявності аберантної правої або лівої печінкової артерії [84, 85]. Сегментарна резекція загальної печінкової артерії може розглядатись при ізольованому ураженні артерії, зазвичай, в ділянці відходження гастродуоденальної артерії. В цій ділянці можливе формування анастомозу між загальною та власною печінковою артерією. В деяких випадках можливе застосування графту з великої підшкірної вени.

Крім того, за даними деяких авторів в деяких випадках можна уникнути виконання артеріальних резекцій, незважаючи на підозру інвазії, шляхом розсічення адвентиції відповідної артерії, в місті імовірної інвазії, особливо після неoad'ювантної хіміотерапії, яка все частіше проводиться при граничнорезектабельних та місцеворозповсюджених пухлинах [89].

Отже, необхідне чітке визначення в яких випадках артеріальні резекції можливі з подальшим покращенням довготривалої виживаності пацієнтів.

Щодо резекції верхньої брижової артерії, то вона знаходиться в безпосередньому контакті з лімфатичною тканиною та нервовими сплетіннями, що пов'язані з підшлунковою залозою [83]. Резекція верхньої брижової артерії є рідкісною процедурою і, за даними літератури, існує невелика кількість досліджень. Усі автори показали, що резекція ВБА технічно можлива, щодо відновлення кровотоку, то воно забезпечувалось, найчастіше, з застосуванням графта з великої підшкірної вени, однак кількість ускладнень залишається високою, а онкологічні результати є не переконливими. Докази на користь артеріальних резекцій обмежені невеликими, переважно ретроспективними серіями досліджень [81, 82]. Одне з недавніх ретроспективних досліджень з 13 пацієнтів, котрим була виконана резекція печінкової артерії або ВБА, показало що 1/3 хворих прожила більше ніж 2 роки [88].

Невелика серія досліджень в Японії із 23 пацієнтів, які перенесли резекцію підшлункової залози з артеріальною реконструкцією, описали 91 % резекцію R0 з нульовою смертністю та з прогнозованою 5-річною виживаністю 42 %. Це вражаючі цифри, але зосереджені на селективній групі пацієнтів з дистальними пухлинами підшлункової залози.

Більшість з опублікованих досліджень роблять висновок, що артеріальна інвазія – це протипоказання до резекції, оскільки існує висока кількість п/о ускладнень з високою імовірністю резекції R1 та з сумнівними перевагами у виживанні. Опубліковані серії випадків показують, що резекція технічно можлива але кількість ускладнень залишається високою з

непереконливим онкологічним результатом у зв'язку з обмеженою кількістю доказів. За даними поточного огляду літератури, узагальнюючого 13 ретроспективних досліджень, які включали 70 опублікованих випадків, результати підкреслюють складність цієї хірургічної процедури, яка, зазвичай, виконувалась в поєднанні з резекцією портовенозних судин, що призвело до середньої крововтрати до 6,6 літрів, тривалості роботи понад 12 годин з летальністю 20 %. Медіана виживання при цьому склала 11 місяців, що, загалом, не підтримує виконання цих оперативних втручань, так як застосовуючи сучасну мультиагентну хіміотерапію можна досягати подібних результатів виживання з паліативними втручаннями.

Незважаючи на ці не обнадійливі результати, потрібно підкреслити, що раніше всі дослідження повідомляли про пацієнтів в епоху перед появою нових схем ХТ. З появою сучасних режимів неад'ювантної та ад'ювантної хіміотерапії виживання пацієнтів може бути набагато кращим.

Світові дані останніх років показують, все ж таки, переваги виконання розширених резекцій з резекцією артеріальних судин над паліативними операціями, але у селективної група пацієнтів [90, 91].

Резекція з чистим краєм резекції (R0 статус резекції) асоціюється з кращою виживаністю та віддаленими результатами у пацієнтів з пухлинами підшлункової залози. Протягом останнього десятиріччя досягнення передопераційної хіміотерапії та променевої терапії злоякісних пухлин підшлункової залози призвели до розширення показів до хірургічного лікування.

За даними Marco Del Chiaro та співавторів, опублікованих в 2018 році, радикальні резекції підшлункової залози з артеріальними резекціями показали переваги над паліативними хірургічними втручаннями у пацієнтів з протоковою аденокарциномою підшлункової залози. Всі хворі були прооперовані в Каролінській Університетській клініці з 2008 по 2017 рік, розцінені доопераційно, як граничнорезектабельні або нерезектабельні та мали стадією T4M0 з наявністю артеріальної інвазії в магістральні судини,

підтверджену при лапаротомії. Всі хворі отримували неоад'ювантну хіміотерапію. Резекції підшлункової залози з артеріальними судинами були виконані у 34 пацієнтів (резекція печінкової артерії або черевного стовбура – у 31, резекція верхньої брижової артерії – у 3 хворих), паліативні втручання – у 39. За їх даними не було достовірної різниці в рівні післяопераційних ускладнень (38,2 та 25,6 % відповідно) та в летальності (2,9 та 2,6 % відповідно). Стосовно віддалених результатів, то 1, 3 та 5 річна виживаність була, також, достовірна більшою у групі хворих з артеріальними резекціями (63,7, 23,4 та 23,4 %) в порівнянні з паліативними оперативними втручаннями (41,7, 3,2 та 0 %), але автори наголошують, що артеріальні резекції можуть виконуватись у селективної групи хворих [81].

Отже, виконання артеріальних резекцій може бути індивідуалізованим варіантом резекції у високоселективних пацієнтів з мультидисциплінарним онкологічним підходом, але тоді, коли хірург і досвід центру можуть дозволити виконувати цю процедуру на безпечному рівні [81–88].

Резекція черевного стовбура та загальної печінкової артерії більш виправдані та виконуються більш часто.

За даними M. Buchler, Thilo Hackert та співавторів резекції черевного стовбура та загальної печінкової артерії виконуються частіше ніж ВБА. В доступній літературі повідомляється про 200 пацієнтів з резекцією даних судин. Рівень ускладнень сягає до 40%, а летальність від 0 до 35%. За даними літератури онкологічний результат може бути співставним з стандартною дистальною резекцією та довгострокова виживаність також, але вважається, що артеріальна резекція це не стандартна процедура та може бути виконана лише у окремої групи пацієнтів.

Для відновлення кровотоку по загальній печінковій артерії частіше за все використовують велику підшкірну вену або внутрішню яремну вену. Можливе використання селезінкової артерії або її інтерпозиції. Основний ризик після печінкової артеріальної реконструкції – це порушення артеріальної печінкової перфузії, що може викликати гострий характер

проблеми в післяопераційному періоді, такі як ішемія печінки, некроз та послідуєчі інфекційні ускладнення з високою летальністю.

Враховуючи всі дані автори роблять висновок, що артеріальні резекції можливі, але у високоселективних пацієнтів та можуть бути виконані безпечно висококваліфікованим досвідченим хірургом у високоспеціалізованому центрі [29, 41, 53, 55] .

Найбільший всеоб'ємлюючий метааналіз виконання резекцій підшлункової залози з резекцією артерій опублікував Mollberg та ін. (2011), який підтверджує високу кількість ускладнень та високу смертність при хірургічних втручаннях з артеріальними резекціями [84].

Метааналіз Mollberg, узагальнюючий артеріальні резекції, який включав 26 досліджень (опублікованих з 1977 до 2010 року) з 366 пацієнтами з артеріальними резекціями та 2243 – без артеріальних резекцій показав, що ускладнення виникли у 53,6 % хворих, летальність склала 11,8 %, що було достовірно вище ніж при стандартних резекціях. Однак 1-річна виживаність була достовірно вищою ніж при виконанні паліативних оперативних втручань [84].

Переваги виконання артеріальних резекцій показані в основному при пухлинах лівого анатомічного сегмента ПЗ, при інвазії пухлини в черевний стовбур або загальну печінкову артерію при виконанні модифікованої операції Еппелбі (“modified Appleby”). Вперше артеріальні резекції в абдомінальній хірургії були представлені Lyon H. Appleby в 1953 році, він виконав резекцію черевного стовбура при виконанні тотальної гастректомії та дистальної панкреатектомії при місцеворозповсюдженому раку шлунка. Пізніше артеріальні резекції були виконані Fortner, як другий тип регіонарної панкреатектомії [84]. В 1976 році Nimura вперше застосував цю операцію при пухлині тіла-хвоста підшлункової залози [96]. В 1991 році Nishinuma змодельював операцію Appleby, виконавши її зі збереженням шлунку. Завдяки чому йому вдалося покращити нутритивний статус в післяопераційному періоді та якість життя пацієнта зі злякисною пухлиною тіла-хвоста

підшлункової залози після виконання радикальної резекції підшлункової залози з резекцією черевного стовбура. Ця операція стала називатися модифікованою операцією Appleby [86, 87–90, 96]. В літературі ця операція ще називається дистальною резекцією підшлункової залози з моноблочною резекцією черевного стовбура [96].

Численні серії випадків визнали цю процедуру виправданою з точки зору хірургічного та онкологічного результату, який майже відповідає стандартним підходам, в достовірному підвищенні резекцій з негативним краєм R0 та в покращенні післяопераційної виживаності, а також в покращенні якості життя хворих, так як ця методика дозволяє зменшити больовий синдром, пов'язаний з розповсюдженням пухлини та периневральною інвазією [86, 93–94, 96].

За даними більшої серії досліджень, що включає більше 10 пацієнтів ця операція може виконуватись зі смертністю від 0 до 7 % з кількістю ускладнень до 50 %. Медіана виживаності у цих дослідженнях становить від 10 до 25 місяців [86, 90–95]. Існують дослідження які показують, навіть, співставну виживаність у пацієнтів після розширеної дистальної резекції з резекцією черевного стовбура в порівнянні зі стандартними дистальними резекціями [96].

Декілька досліджень показали збільшення кількості ускладнень асоційованих з резекцією черевного стовбура, але без збільшення летальності. За їх даними, частіше за все, із ускладнень є виникнення панкреатичної нориці та ішемічної гастропатії [96, 98–100]. Однак, результат даного метааналізу показав відсутність достовірної різниці в летальності, кількості ускладнень, 1-, 2- та 3- річної виживаності, з кількістю R0 резекцій у 73%, при виконанні ДР з резекцією черевного стовбура [96]. В дослідженні Baumgartner всі пацієнти, що отримували неoad'ювантну терапію, мали високий відсоток R0 резекцій та медіану виживаності більш ніж 2 роки, що значно більше в порівнянні з паліативними операціями [96, 97, 98].

За даними Toru Nakamura, опублікованих в 2016 році, при виконанні модифікованих операцій Еппелбі у 80 хворих, медіана виживаності склала 30,9 місяців, а 1-, 2- та 5- річна виживаність була 81,1, 56,9 та 32,7 %. Вони, також, показали достовірні переваги виживаності хворих після неoad'ювантної хіміотерапії в порівнянні з первинним хірургічним втручанням, з досяганням 5-річної виживаності до 78,8 %, в той час, як без хіміотерапії – 26,7 % [86]. Це дуже обнадійливі дані, незважаючи на те, що ускладнення III ст. за класифікацією Clavien-Dindo виникли у 33 (41,3 %) хворих. Панкреатична нориця виникла у 47 (57,5 %) пацієнтів, а летальність склала 5 % [54].

За даними літератури було проведено 6 досліджень, які показали достовірне збільшення 1- та 2- річної виживаності пацієнтів при виконанні артеріальних резекцій в порівнянні з паліативним не хірургічним лікуванням, без хірургічного лікування пацієнти мали гірший прогноз. Е. Такака з співавторами, ще в 2011 році, показав покращення якості життя у хворих після виконання дистальної резекції ПЗ з резекцією черевного стовбура в зменшенні больового синдрому в порівнянні з паліативною допомогою. Але автори акцентують увагу на необхідності розробки факторів ризику, котрі можуть прогнозувати розвиток післяопераційних ускладнень та летальності [87, 98].

Останній систематичний огляд узагальнив результати 19 досліджень, які включали до 240 пацієнтів. Хоча в деяких публікаціях рівень ускладнень сягав до 100 %, летальність була 3,5 %, радикальна резекція була виконана у 75 % пацієнтів з медіаною виживаності 14 місяців. З застосуванням мультимодального підходу з (нео-) ад'ювантною терапією, описується збільшення медіани виживаності, а, також, у відповідних дослідженнях спостерігається довготривале виживання [86–92].

На відміну від цих даних, інша група авторів проаналізували результати лікування пацієнтів з 20 центрів, що включали 68 пацієнтів. Даний аналіз показав високу частку мульти-вісцеральних дистальних

резекцій ПЗ з резекцією черевного стовбура, а також комбінації з резекцією порталної вени та виявив несподівану 90-денну летальність 16,4 % переважно через ішемічні ускладнення.

Ці дані показують, що артеріальні резекції в хірургії пухлин ПЗ – навіть при дистальній панкреатектомії припускають ризик розвитку важких післяопераційних ускладнень і їх слід виконувати лише в спеціалізованих центрах після ретельного відбору пацієнтів для уникнення несприятливих наслідків [99, 100]

Отже, враховуючи різні можливості для виконання артеріальних резекцій та реконструкцій, має бути визначений загальний консенсус для співставності та адекватної оцінки післяопераційних результатів. За даними M. Buchler, Claudio Bassi, Marco Del Chiaro, Thilo Hackert та багатьох інших авторів, при виконанні артеріальних резекцій з послідуною артеріальною реконструкцією має бути виконана тотальна панкреатектомія для уникнення розвитку післяопераційної панкреатичної норіці з можливим виникненням аррозії артеріальних судин [81, 83, 84, 87, 99, 100–103].

При підозрі на артеріальну інвазію при граничнорезектабельних пухлинах немає загальних рекомендацій, однак, останнім часом рекомендується проводити неоад'ювантну хіміотерапію першим етапом. Однак, рішення щодо артеріальних резекцій приймається індивідуально в кожному конкретному випадку. Після неоад'ювантної хіміотерапії рішення щодо резектабельності може бути складним, важко диференціювати фіброз з пухлинною тканиною. У всіх випадках після регресії пухлини та після стабілізації процесу вважається, що лапаротомія має бути обов'язковою.

Таким чином, щодо виконання артеріальних резекцій, то артеріальні резекції на сьогодні не є стандартними процедурами, їх виконання можливе з значними перевагами над паліативними оперативними втручаннями. Необхідні подальші дослідження щодо переваг та недоліків, щодо безпечності та мінімізації ризиків виникнення ускладнень, а також щодо

селекції та визначенні пацієнтів які можуть бути придатними для виконання цих важких оперативних втручань.

1.6. Лімфаденектомія при виконанні розширених резекцій підшлункової залози

Важливим моментом благоприємного результату лікування хворих з місцеворозповсюдженими пухлинами ПЗ та периампулярної зони є адекватний об'єм лімфаденектомії. Незважаючи на постійні зусилля та подальшого вдосконалення виконання лімфаденектомії та дослідження груп лімфатичних вузлів, дискусія щодо масштабів лімфаденектомії під час резекцій підшлункової залози досі залишається відкритою.

Beger H., et all. (2004) пропонували у хворих на рак підшлункової залози та панкреатодуоденальної зони виконувати розширену лімфодисекцію у зв'язку з частим (біля 30 %) метастазуванням пухлини в лімфатичні вузли інтрааортокавального простору, вздовж верхньої брижової артерії. При цьому результати п'ятирічного виживання хворих після розширених лімфодисекцій були співставні з результатами стандартного об'єму з більшою кількістю післяопераційних ускладнень. Розширена лімфаденектомія супроводжувалась збільшенням тривалості операції та тривалості перебування хворого в стаціонарі [104]. За даними Nguyen T. C., et all. (2003) виконання розширеної лімфаденектомії не порушувало якість життя хворого у віддаленому післяопераційному періоді. За даними Yeo C. J. та співавторів (2002) операція не збільшувала, в порівнянні із стандартною, інтраопераційну крововтрату та необхідність в гемотрансфузії. В той же час, автори вказують, що ретроперитоніальні лімфатичні вузли вражаються лише у 15 % хворих, при цьому не спостерігається ізольованого лімфогенного метастазування в ретроперитоніальні лімфатичні вузли. За їх даними розширена лімфаденектомія була пов'язана із вищими рівнями ранніх післяопераційних ускладнень і не подовжувала тривалість життя хворих в післяопераційному періоді.

В 2014 році Міжнародна дослідницька група по хірургії підшлункової залози опублікувала міжнародний консенсус, щодо стандартних об'ємів лімфаденектомії, необхідних для досягнення адекватного об'єму резекції підшлункової залози при її злоякісних пухлинах [104].

В своїй роботі M. Buchler, O. Strobel «Оптимізація результатів хірургії злоякісних пухлин підшлункової залози» стосовно лімфаденектомії говорять, про те, що при виконанні розширених резекцій підшлункової залози для видалення первинної пухлини з розширеною лімфаденектомією необхідно пам'ятати та оцінювати ризики виникнення важких післяопераційних ускладнень. Стосовно останніх даних та метааналіза рандомізованих досліджень, опублікованих Bobby V. M. Dasari в 2015 році, розширена лімфаденектомія не впливає на виживаність, однак, кількість післяопераційних ускладнень менше після стандартної лімфаденектомії. За даними мета аналізу 5 рандомізованих контрольованих досліджень, опублікованих Lorenzo A. Orci, медіана виживаності пацієнтів з розширеною лімфаденектомією та зі стандартною була співставною, а також у підгрупах з позитивними та негативними лімфатичними вузлами. Автори роблять висновок, що розширена лімфаденектомія має негативний вплив на пацієнтів [105, 106].

Однак, за даними Warschkow та співавторів «The more the better — lower rate of stage migration and better survival in patients with retrieval of 20 or more regional lymph nodes in pancreatic cancer: a population-based propensity score matched and trend SEER analysis», опублікованих в журналі *Pancreas* 46, 648–657 (2017), видалення більшої кількості регіонарних лімфатичних вузлів призводить до більшої загальної виживаності [107]. В дане дослідження було включено 7685 пацієнтів із США, котрим були виконані резекції ПЗ з приводу злоякісних пухлин 1–2 стадії за період 2004 та 2011 років. В дослідженні встановили, що видалення більше ніж 20 л. в. в порівнянні з видаленням 11–19 лімфатичних вузлів асоціюється з поліпшенням загальної виживаності пацієнтів в незалежності від того є вони негативними або

позитивними, що вказує на кращу виживаність при адекватній лімфаденектомії. Наявність цих даних демонструє залежність між збільшенням кількості уражених л.в. та зниженням загальної виживаності. Дані результати призвели до оновлення системи TNM стадіювання пухлин ПЗ в 2017 році з включенням двох категорій N1 та N2 в залежності від уражених л.в. по відношенню до видалених [108–110].

Отже, питання виконання адекватного об'єму лімфаденектомії при виконанні розширених резекцій підшлункової залози є актуальним і на сьогодні.

1.7. Післяопераційні ускладнення після виконання оперативних втручань на підшлунковій залозі

Найбільш важливими недоліками резекційних оперативних втручань на підшлунковій залозі є висока частота післяопераційних ускладнень. Не дивлячись на досягнуті успіхи та різке зниження рівня післяопераційної летальності у провідних світових клініках, за останнє десятиріччя, рівень післяопераційних ускладнень залишається високим. Левову частку цих ускладнень займають панкреатогенні, пов'язані з формуванням панкреатодигестивного анастомозу. Панкреатоентероанастомози залишаються «ахілесовою п'ятою» хірургії підшлункової залози.

Частота ускладнень після панкреатодуоденальних резекцій, навіть, в спеціалізованих панкреатологічних центрах залишається високою і складає 21–54 % [110–120]. У пацієнтів з зниженою масою тіла та порушеним нутритивним статусом частота післяопераційних ускладнень збільшується до 88 % [121].

Найбільш розповсюдженими серед ранніх післяопераційних ускладнень після резекцій ПЗ є панкреатична норія, післяопераційний гастростаз, нагноєння післяопераційної рани та кровотеча. В більшості випадків ці ускладнення успішно лікуються при виконанні комплексу консервативних заходів, пункцій них або ендоскопічних методик лікування.

Необхідність повторного оперативного втручання виникає приблизно у 2–4 % пацієнтів з ускладненим післяопераційним перебігом. Летальність при цьому збільшується до 8–67 % випадків [29, 32, 34, 38].

Найбільш частим та небезпечним ускладненням після резекцій ПЗ є післяопераційна панкреатична нориця, котра може призводити до розвитку життєвонебезпечних ускладнень таких як кровотеча, важких інфекційних ускладнень, перитоніту, сепсису [121–123].

Стосовно виконання панкреатодуоденальних резекцій, для попередження розвитку панкреатичної нориці, багато авторів пропонують удосконалити реконструктивний етап ПДР анастомозуючи куксу підшлункової залози з шлунком, але, стосовно останніх мультицентрових світових досліджень, панкреатична нориця виникає приблизно у 20 % хворих після ПДР і немає достовірної різниці в зменшенні кількості панкреатичної нориці при виконанні панкреатогастроанастомозу або панкреатоєюноанастомозу [124].

Існує багато методик формування панкреатоєюноанастомозу, деякі автори для зменшення частоти утворення панкреатичних нориць намагались виконувати прецизійний термінолатеральний панкреатоєюноанастомоз, інвагінувати куксу в кінець тонкої кишки, вшивати куксу підшлункової залози в окрему петлю тонкої кишки з додатковим укриванням кукси кишковою стінкою, проводити медикаментозну профілактику, однак частота утворення нориць залишається високою [122]. За даними збірної статистики частота недостатності панкреатоентероанастомоза практично не залежала від методики його формування [125].

Розбіжності в поглядах різних авторів та відсутність стандартного підходу до формування панкреатикодигестивного анастомозу свідчить про недостатнє вивчення вищезазначеного питання та про необхідність його подальшої розробки.

На сьогоднішній день описано більше 200 модифікацій ПДР, продовжується вдосконалення хірургічної техніки. Ґрунтуючись на

загальноприйнятому визначенні, підтвердженому великим практичним досвідом багатьох хірургів про те, що найкращі результати будь-якої операції отримує автор методики. N.J. Lygidakis et all. (1986) пропонують кожному хірургу використовувати свій оригінальний метод.

Для запобігання розвитку панкреатичної нориці після дистальної резекції ПЗ, розроблені різні варіанти пересічення залози з різними методиками обробки культі ПЗ. Однак, стосовно даних світових рандомізованих досліджень, післяопераційна панкреатична нориця після дистальних резекцій виникає у 20 % хворих і ні методика пересічення підшлункової залози, ні методика обробки культі ПЗ не впливають на частоту розвитку нориці [126–128].

Специфічним ускладненням у пацієнтів з панкреатодуоденальною резекцією з резекцією та реконструкцією портоспленомезентеріального венозного сегмента є тромбоз вени в зоні анастомозу, що зустрічається за даними літератури до 4% випадків.

В переважній більшості випадків тромбоз вдається розрішити шляхом виконання комплексу консервативних заходів, чому сприяє розвиток колатерального венозного кровотоку. Лише у випадках перев'язки колатералей під час оперативного втручання та локалізації тромбу в ворітній вені показано оперативне втручання в об'ємі тромбектомії та повторної венозної реконструкції, створенні додаткових порто-кавальних анастомозів [129–131]. Актуальним питанням є розробка методик венозних резекцій для зниження ризику утворення венозних тромбозів.

Одним з частих ускладнень при виконанні панкреатодуоденальної резекції є стійкий післяопераційний гастростаз, який зустрічається за даними літератури у 13–70 % пацієнтів [129, 131]. Дане ускладнення призводить до необхідності тривалої назогастральної інтубації, проведення парентерального або череззондового харчування, що, в свою чергу, збільшує тривалість перебування хворого в стаціонарі [Beger HG 2008, Neoptolemos J. P., 2010, Tani M., 2006., Шалимов С.А., 2007].

У літературі з'явилися дані про можливість зниження рівня післяопераційного гастростазу шляхом впровадження методу післяопераційної реконструкції, особливістю якого є формування попередуободового дуоденоєюноанастомозу [18, 32, 134, 182].

Наявність післяопераційного гастростазу визначають за загальноприйнятими критеріями консенсусних рекомендацій міжнародної дослідницької групи хірургії підшлункової залози (ISGPS): післяопераційний гастростаз визначають як неможливість перейти до звичайної дієти протягом першого післяопераційного тижня з необхідністю тривалої назогастральної інтубації або необхідністю встановлення зонда для харчування в післяопераційному періоді.

У літературі проводиться активна дискусія про можливі причини післяопераційного гастростазу і методи його профілактики. Можливим чинником, що впливає на ризик розвитку післяопераційного гастростазу, є методика реконструкції шлунково-кишкового тракту [133–134]. При цьому, формування дуоденоентероанастомозу в попередуободовому положенні супроводжується зниженням рівня післяопераційного гастростазу. Даний факт був підтверджений і в проспективному рандомізованому дослідженні Tani M. et al. (2006), за даними якого попередуободове положення дуоденоєюноанастомозу знижувало ризик розвитку гастростазу.

Інші автори вказують на те, що попередуободова реконструкція не зменшує ризик розвитку післяопераційного гастростазу.

У літературі також дискутується можливий вплив інших післяопераційних ускладнень, особливо з боку кукси підшлункової залози, на розвиток післяопераційного гастростазу [18, 29]. При цьому запальний процес у зоні, анатомічно близької до дуодено-або гастроентероанастомозу, є на думку авторів провідною причиною розвитку післяопераційного гастростазу, а попередуободова реконструкція дозволяє відмежувати куксу підшлункової залози з панкреатоентероанастомозом від шлунку і кукси

дванадцятипалої кишки. Необхідні подальші дослідження для запобігання розвитку даного ускладнення.

Одним із рідкісних але тяжких ускладнень в ранньому та пізньому післяопераційному періоді є кровотеча. Частота цього ускладнення за даними літератури складає біля 3 %, але майже у 30 % хворих важка кровотеча закінчується летально. Кровотеча є основною причиною повторних оперативних втручань у 3–15 % хворих [135, 136]. Причиною кровотечі, частіше за все, є існуюча недостатність панкреатикодигестивного або білідигестивного анастомозів, що призводить до підтікання панкреатичного соку або жовчі, а також наявність інших гнійно- септичних ускладнень.

За даними International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS) постпанкреатектомічні кровотечі розподіляються на ранні (до 24 годин після оперативного втручання) та пізні (після 24 годин). Ранні пострезекційні кровотечі пов'язані з технічними невдачами та проблемами під час операції і потребують негайного повторного оперативного втручання. Виникнення пізніх кровотеч, частіше за все, пов'язано з арозією артерій, найчастіше культу гастродуоденальної артерії, після підтікання панкреатичного соку з культу підшлункової залози [136].

Ендоваскулярне лікування полягає в емболізації артерії, яка була джерелом кровотечі або виконання стентування. Ендоваскулярна зупинка кровотечі, за даними літератури, призводить до ефективного гемостазу в 80–100 % пацієнтів з летальністю достовірно меншою в порівнянні з пацієнтами після оперативних втручань. Roulin et al. опублікували дані де показали достовірне збільшення летальності після лапаротомій в порівнянні з ендоваскулярним гемостазом, після якого рівень летальності склав 22 % в порівнянні з 47 %, підтримуючи таким чином ендоваскулярні втручання.

Можлива тактика лікування цього ускладнення включає виконання селективної ангіографії з емболізацією судини, що кровоточить, або відкрите хірургічне втручання [32, 80, 135, 136]. За даними de Castro SM (2005) ургентне хірургічне втручання із зупинкою кровотечі є найбільш

прийнятною тактикою у цього контингенту хворих. Щодо останніх світових даних, єдиним ефективним заходом по лікуванню післяопераційних ускладнень є доступність інтервенційної радіології в клініці протягом 24 годин з можливістю виконання емболізації або стентування судини, яка є джерелом кровотечі [135, 136].

Серед післяопераційних ускладнень у віддаленому періоді велику увагу приділяють утворенню виразок гастроентероанастомозу після стандартних ПДР та тотальних ПДР. За даними літератури це ускладнення зустрічається приблизно у 12 % пацієнтів (Safioleas MC., 2005). Серед основних причин виникнення цього ускладнення називають неадекватний об'єм резекції шлунку, що призводить до дисбалансу регулюючих механізмів, пов'язаних з дією таких гормонів як гастрин та секретин; підвищена нервова активність блукаючого нерва; збільшення секреторної активності кукси шлунку, пов'язане, з одного боку, зменшенням панкреатичної активності, а з іншого боку віддаленням місця впадіння панкреатичного протока від шлунку.

Важливим п/о ускладненням після резекційних оперативних втручань є лімфорей, котра часто є причиною затримки хворого в стаціонарі та відтермінування хіміотерапії.

Отже, актуальним питанням на сьогодні є розробка заходів щодо передбачення виникнення ускладнень та їх попередження.

Розвиток хірургії дозволив знизити післяопераційну летальність з 1960-х років з 12–50 до 0–38 % за більш сучасними даними. За даними О. О. Шалімова, завдяки удосконаленню хірургічної тактики, покращенню періопераційного лікування, удосконаленню критерій відбору пацієнтів та підготовки хворих досягнуто зниження летальності з 18,7 %, за даними 1976 року, до 5,3 % за період 1992–1995 років [18].

При цьому в великих спеціалізованих світових клініках летальність після ПДР сягала також до 5 % Шалимов С.А., 1985; Beger H.G. et al., 1996, Nakano K. Et al., Tanaka S. Et al., Yeo C.J., 2002, Wagle P.K., 2001, Beger H.G.

2004, de Castro 2004, Aranha-2, Schmidt CM., 2004, Yoon Y., 2005, Oliverius M, 2010, Шалимов С.А., 2007, Domínguez-Muñoz, 2007, H. Beger 2008).

Виконання розширених оперативних втручань з резекцією ураженого венозного судинного сегмента за даними літератури не збільшило рівня післяопераційної летальності. Так за даними системного аналізу 1967 панкреатодуоденальних резекцій з резекцією портоспленомезентеріального венозного конfluence післяопераційна летальність склала 3,1 % [10]. Стосовно летальності при виконанні артеріальних резекцій, то в світі, все ж таки, суперечливі дані. Деякі автори показують високу післяопераційну летальність у цій групі хворих, деякі, навпаки, показують співставну летальність з летальністю при стандартних оперативних втручаннях, отже, це питання потребує подальшого вивчення.

1.8. Оптимізація результатів виконання розширених резекцій підшлункової залози

За останніми даними літератури підхід до граничнорезектабельних пухлин має бути диференційованим. При граничнорезектабельних пухлинах з венозною інвазією вважається, що слід виконувати оперативне лікування з моноблочним видаленням комплексу при наявності можливості виконання венозної резекції з відновленням венозного кровотока [28, 42, 43–45]. Однак, стосовно останніх досліджень та рекомендацій Американського суспільства клінічних онкологів, рекомендується проведення неoad'ювантної терапії перед хірургічною резекцією [43]. Останні дані NCCN 2019 року, також рекомендують проводити неoad'ювантну терапію хворим з граничнорезектабельними пухлинами ПЗ [46].

Згідно даних (ISGPS 2014) неoad'ювантна хіміотерапія приблизно у 30% пацієнтів може призводити до регресії пухлини, збільшення показників резектабельності у нерезектабельних пацієнтів.

Загалом, у разі щільного прилягання пухлини до артерії або при інфільтрації пухлиною стінки артерії, питання проведення неoad'ювантної

хіміотерапії слід розглядати для досягнення кращого локального контролю над пухлиною та досягнення R0 резекції. Використовуючи ці підходи, після неoad'ювантної хіміотерапії, за даними літератури, у 33-50% нерезектабельних хворих можна виконати R0 радикальну резекцію співставну за результатами зі стандартними резекціями [137].

За останніми даними літератури, розширені панкреатектомії, які включають резекції сусідніх органів або судинних структур з комбінованою хіміотерапією та з неoad'ювантним хіміотерапевтичним лікуванням, дозволяють досягти повної резекції місцеворозповсюджених пухлин [O. Strobel]. Місцеворозповсюджена пухлина може бути резектабельною, якщо вдається досягти макроскопічно негативного краю резекції, при відсутності віддалених метастазів і якщо після реконструкції магістральної вісцеральної судини або після її пересічення забезпечується адекватна перфузія збережених органів [22].

Таким чином, актуальним питанням є визначення чіткої концепції щодо лікування хворих з місцеворозповсюдженими пухлинами підшлункової залози з визначенням кращої тактики лікування.

Для покращення результатів лікування хворих з місцеворозповсюдженими пухлинами ПЗ повинні бути визначені пацієнти з високим ступенем ризику для виконання розширених оперативних втручань. Необхідно визначити фактори ризику виникнення специфічних ранніх післяопераційних ускладнень. Має бути визначена онкологічна доцільність виконання розширених резекцій ПЗ та визначені фактори, які є критерієм відмови хворим у яких ризик операційного втручання перевищує потенційну користь.

Багато авторів вказують на велике значення рівня хірургічного центру, хірурга та можливості забезпечення мультидисциплінарного підходу до лікування хворого.

W. Buchler, O. Strobel, J. Neoptolemos в своїй роботі «Оптимізація результату в хірургії злоякісних пухлин підшлункової залози» запропонували

виділяти фактори ризику виникнення післяопераційних ускладнень та летальності: фактори пов'язані з пацієнтом (вік, ожиріння, супутня патологія), фактори пов'язані з пухлиною (інвазія в судини та суміжні органи) та наголосили про велике значення такого фактору, як досвід хірургічного центру та хірурга в цілому. Підсумовуючи результати світових рандомізованих досліджень, таких як ESPAC -4 та JASPAC-01, де середній вік хворих складає 65-66 років відповідно, вік хворого не є достовірним прогностичним фактором для виживаності. Вони говорять про те, що старший вік хворого не може бути відмовою в оперативному втручанні і необхідно оцінювати всі фактори ризику, які пов'язані з пацієнтом, з хворобою та з рівнем хірургічного центру. Akimasa Nakaо в книзі «The Pancreas: An Integrated Textbook of Basic Science, Medicine, and Surgery, Third Edition. Edited by Hans G. Beger, Andrew L. Warshaw, Ralph H. Hruban, Markus W. Buchler, Markus M. Lerch, John P. Neoptolemos, 2018» наголосив, що вік хворого достовірно не впливає на летальність, а Kimura W. ,проаналізувавши результати лікування 8575 хворих до 70 років та після 70 років, показав, що достовірної різниці в рівні летальності в двох групах не було. Цікавими є, також, дані, щодо безпечного виконання панкреатодуоденальної резекції в маргінальних групах хворих, в тому числі у хворих старечого віку. За даними Oliverius M, et al., 2010 летальність серед даної групи хворих при виконанні радикальних резекційних втручань становить 6,6 % з рівнем ускладнень 28 %, що співставно з результатами в групах хворих молодшого віку.

Все частіше в літературі з'являються дані про важливість виконання даних оперативних втручань в профільних клініках. Благоприємних результатів вдалося досягти за рахунок створення великих спеціалізованих центрів хірургії підшлункової залози з великим потоком профільних пацієнтів [138, 139]. Також визначним фактором в зниженні летальності у високоспеціалізованих центрах є фактор кваліфікації хірурга, який за даними літератури складає 55 % від ефективності високоспеціалізованого центру (Topal B., 2007, Balzano G, 2008, Lyadov V.K., 2010).

Протягом усіх часів хірурги намагаються покращити методики виконання оперативних втручань на ПЗ з метою досягнення негативного краю резекції для покращення віддалених результатів лікування хворих.

Для ліквідації таких недоліків класичної дистальної резекції ПЗ зі спленектомією, як недостатній анатомічно не обґрунтований об'єм лімфаденектомії і значна кількість резекцій з позитивним ретроперитональним краєм Strasberg в 2003 розробив методику виконання радикальної антеградної модульної дистальної резекції ПЗ зі спленектомією (RAMPS) для лікування хворих зі злоякісними пухлинами тіла та хвоста ПЗ. Існує два варіанти цієї методики: RAMPS anterior (передня RAMPS) і RAMPS posterior (задня RAMPS). Відмінністю цих операцій є границя резекції в ретроперитонеумі – для anterior RAMPS це передня поверхня лівого наднирника і фасції Герота, при виконанні posterior RAMPS лівий наднирник видаляється єдиним блоком з органомкомплексом, а границя резекції в ретроперитонеумі проходить від наднирника і фасції Герота. При виконанні RAMPS верхньою межею резекції є діафрагма, а нижньою – верхній край лівої ниркової вени. За даними літератури негативний ретроперитонеальний край був отриманий у 91 % випадків, 5-річне виживання складає 26 %, медіана виживання – 21 міс [62–65].

В 2005 р. про розробку аналогічної технології повідомив Hirota. На відміну від Strasberg він позиціонує її як NTIT DP (No-Touch Isolation Technique in Distal Pancreatectomy) – no-touch дистальна резекція ПЗ зі спленектомією. До переваг цієї нової технології Hirota відносить значне зменшення частоти виявлення метастазів в печінку у віддалені строки після операції[63]. Заочеревинна лімфодисекція важко здійснюється при стандартній дистальній резекції ПЗ і, ймовірно, може сприяти дисемінації пухлини. У власному аналізі Paul Trottmann, порівнюючи результати виконання традиційних дистальних резекцій із RAMPS, приходять до висновку, що виконання RAMPS за рахунок видалення достовірно більшої кількості лімфатичних вузлів та

навколишніх тканин дозволяє отримати кращий прогноз щодо віддалених наслідків при співставних ранніх періопераційних результатах. Для покращення результатів лікування хворих з місцево розповсюдженими пухлинами ПЗ мають бути визначені оптимальні методики виконання розширених дистальних резекцій ПЗ.

Останнім часом в світовій літературі з'явилися публікації щодо високої частоти виявлення периневральної інвазії пухлин ПЗ та про важливість адекватної нейродисекції при виконанні розширених резекцій ПЗ.

За даними M. Buchler, I. Esposito, одною із основних проблем виконання панкреатодуоденальної резекції є висока частота R1 резекцій по краю верхньої брижової артерії, і за їх даними від 51 до 93 % резекцій підшлункової залози при злоякісних пухлинах виконуються з позитивним R1 статусом [140]. В той же час існує ряд досліджень щодо великої кількості ускладнень при виконанні надмірної лімфо- та нейродисекції навколо верхньої брижової артерії.

Таким чином, мають бути визначені оптимальні методики виконання розширених резекцій ПЗ для досягнення негативного краю резекції та оптимізації хірургічного та онкологічного результату.

1.9. Фактори ризику виникнення післяопераційних ускладнень

Протягом останніх десятиріч поліпшення оперативної техніки та періопераційного лікування хворих з пухлинами підшлункової залози призвело до покращення результатів лікування зі зниженням рівня післяопераційних ускладнень та летальності. В високоспеціалізованих центрах світу відмічається зниження летальності до рівня меншого ніж 5 %. Незважаючи на значне зниження післяопераційної смертності, рівень післяопераційних ускладнень залишається високим до 40–60 % [2,3]. Важливим фактором для злоякісних пухлин підшлункової залози є те, що виникнення післяопераційних ускладнень має вплив на виживаність, так як загальний стан пацієнта в післяопераційному періоді впливає на своєчасне

призначення хіміотерапії [1–3]. Виникнення панкреатичних нориць, кровотеч, інфекційних ускладнень після оперативних втручань на підшлунковій залозі, можуть призводити до відтермінування проведення хіміотерапії. Таким чином, дуже важливо не тільки розпізнати та вилікувати ускладнення, а й покращити методи направлені на попередження розвитку післяопераційних ускладнень [1–4, 6, 20, 121].

За даними літератури на періопераційні результати та на післяопераційний прогноз лікування впливає багато факторів.

З 1989 року у світі стало відомо про такий показник нутритивного статусу пацієнта, як саркопенія. Саме у 1989 році Irwin Rosenber (Ірвін Розенбер) запропонував термін "саркопенія" (грецький "sarx" або м'язи + "penia" або втрата), щоб описати зниження м'язової маси, пов'язаної з віком [141-143]. Саркопенія з тих пір була визначена як втрата скелетної м'язової маси і сили, що відбувається з віковими змінами.

За даними Світової Асоціації з Саркопенії та кахексії, саркопенія це стан, який фокусується на втраті м'язової тканини, м'язової маси та функції [142]. За даними Kim T.N. та співавторів саркопенія – це дегенеративна втрата маси скелетних м'язів, котра піддається кількісній оцінці з використанням аксіальних зрізів при КТ шляхом вимірювання площі великого поперекового м'яза на рівні третього поперекового хребця та вимірюванні щільності м'язової тканини [146]. Саркопенія – це об'єктивне субклінічне кількісне визначення нутритивного статусу харчування пацієнта та рівня фізичної підготовленості.

Саркопенія розглядається як синдром, що характеризується генералізованою втратою скелетної м'язової маси та сили, що часто спостерігається у онкохворих. Саркопенія включає як зменшення кількості м'язевих тканин, так і внутрішньом'язову жирову інфільтрацію, яку було визначено як потенційний фактор в зниженні м'язової сили та якості. Зниження якості м'язів, також, було визначено як негативний прогностичний фактор при пухлинних захворюваннях.

Ряд досліджень показали, що саркопенія має вплив не тільки на виникнення післяопераційних ускладнень у хворих після резекцій підшлункової залози, а й на утворення післяопераційної нориці та може асоціюватись з неблагоприємним прогнозом у пацієнтів з аденокарциномою підшлункової залози [140–146].

Результати останніх досліджень виявили значну кореляцію між саркопенією та незадовільними результатами в різних видах операцій, включаючи резекцію пухлин підшлункової залози [147].

Із патогенезу впливу саркопенії на сьогодні відомо, що скелетні м'язи та жирова тканина вважаються секреторними органами. Міоцити продукують міокіни, адипоцити продукують адипокіни (цитокіни). Вісцеральний жир функціонально відрізняється від підшкірного жиру в виробленні цитокінів. Накопичення вісцерального та внутрішньом'язового жиру підвищує рівень прозапальних цитокінів з якими асоціюється хронічне запалення та канцерогенез [127]. Адипокіни і міокіни впливають на імунну систему і підвищення кількості вісцерального жиру та зниження скоротливої функції м'язів є причиною порушення імунної функції організму в цілому [126–128]. Таким чином, втрата м'язової маси та наявність внутрішньом'язової жирової інфільтрації є предикторами поганого виживання пацієнтів.

Крім того, останні дослідження показали, що вісцеральне ожиріння пов'язане, також, з стеатозом підшлункової залози, а збільшення жиру в тканині підшлункової залози змінює мікросередовище і посилює поширення пухлини [153, 154].

За даними вищевказаних авторів, наявність саркопенії тісно пов'язана з післяопераційною смертністю та рецидивами пухлин після резекційних оперативних втручаннях на підшлунковій залозі.

Отже, оцінка структури паренхіми підшлункової залози та її зв'язок із прогнозом лікування злоякісних пухлин підшлункової залози повинні бути метою майбутніх досліджень.

За даними Toshimi Kaido, Yuhei Hamaguchi, Atsushi Kobayashi ефективність передопераційної нутритивної терапії покращує результати лікування [155].

Ще одне нещодавнє дослідження повідомило про вплив фізичних тренувань на наявність саркопенії та вісцерального ожиріння [37]. Підтримуюча нутритивна терапія, зосередження уваги на харчуванні та фізичних навантаженнях позитивно впливає для хворих на злоякісні пухлини підшлункової залози, особливо в період неoad'ювантної хіміотерапії, яка є гарним шансом отримати цю підтримуючу терапію.

Поряд з пухлинно-специфічними прогностичними факторами, передопераційна оцінка саркопенічного профілю може бути корисною для стратифікації ризику та прийняття клінічних рішень щодо лікування хворих на злоякісні пухлини підшлункової залози.

Існує багато методик визначення саркопенії за допомогою КТ. За даними літератури, розрахунок HUAC та TPI – є мірою ступеня саркопенії, яка є значним фактором розвитку післяопераційних ускладнень після резекцій підшлункової залози при аденокарциномі ПЗ. Ці значення є факторами, специфічним для пацієнта, які можна легко отримати при передопераційній діагностиці [149–151]. З огляду на легкість з якою можна отримати показники HUAC та TPI у хворого можна визначити наявність саркопенії та її зв'язок з безліччю ускладнень. Наявність саркопенії може широко використовуватися у прогнозуванні виникнення ускладнень, а також потенційно може впливати на тактику лікування пацієнтів, покращити селекцію пацієнтів для виконання резекцій підшлункової залози, прийняття рішень щодо ад'ювантної та неoad'ювантної терапії. Timothy M. Pawlik в своїй роботі для визначення саркопенії застосовував показник загальної площі правого та лівого великого поперекового м'яза та співвідношення загального їх об'єму на рівні третього поперекового хребця до зросту. Peter Peng та співавтори описали вимірювання саркопенії використовуючи Total Psoas Index (TPI), які вимірювали площу правого та лівого великого

поперекового м'яза на рівні третього поперекового хребця і співвідносили її до зросту пацієнта. Savita Joglekar та співавтори [151] визначали саркопенію, також, в залежності від показників TPI, використовуючі ще щільність м'язів в одиницях Хаунсфілда, розраховуючи ще значення HUAC.

За даними літератури наявність саркопенії показало вплив не тільки на виникнення післяопераційних ускладнень, а й на специфічний результат лікування пухлин підшлункової залози з використанням мультимодальної протипухлинної терапії [156–158].

За даними Debora Basile та співавторів пацієнти із злоякісними пухлинами підшлункової залози мають численні фактори ризику такі як саркопенія, втрата маси скелетних м'язів, що може призводити до більшої токсичності лікування, зменшення реакції на протипухлинну терапію порушення якості життя і гіршого прогнозу [159].

В своїй роботі Yusuke Kurita та співавтори показали, що загальна виживаність у пацієнтів з пухлинами підшлункової залози після радикального лікування та хіміотерапії була достовірно нижче у пацієнтів з саркопенією [160].

У пацієнтів з саркопенією відмічалась гематологічна токсичність хіміотерапії. За їх даними, саркопенія є незалежним фактором неблагоприємного прогнозу у пацієнтів із злоякісними пухлинами підшлункової залози, які отримували хіміотерапію за схемою FOLFIRINOX, тоді як високий індекс жирової тканини та саркопенічне ожиріння прогнозували важку гематологічну токсичність.

P. Peng (2012) в своїй роботі показав, що саркопенія, навіть, асоціюється з підвищеним ризиком летальності протягом 3 років на 60% [162].

Показники передопераційного прогнозу розвитку ускладнень, доопераційна оцінка наявності саркопенії можуть бути важливими факторами у визначенні тактики лікування хворих з пухлинами ПЗ та периампулярної зони.

Отже, здатність передбачити виникнення післяопераційних ускладнень у пацієнтів з аденокарциномою підшлункової залози може потенційно покращити селекцію пацієнтів та покращити післяопераційні результати. Особливо це актуально при лікуванні хворих з граничнорезектабельними пухлинами. Пацієнти з високим ризиком можуть отримувати неoad'ювантну терапію при граничнорезектабельних пухлинах, отримуючи одночасно терапію для покращення саркопенічного профілю перед хірургічним втручанням (нормалізація харчування та фізичні вправи) [149–160].

Метааналіз Ioannis Mintziras та співавторів, що включав дані результатів одинадцяти досліджень (1 проспективного та 10 ретроспективних) із 2297 пацієнтів показав, що саркопенія була суттєво пов'язана з гіршою загальною виживаністю пацієнтів з злоякісними пухлинами підшлункової залози, як після радикальних резекцій так і після паліативних оперативних втручань [163].

Частота основних ускладнень, за їх даними, становила від 8,6 до 33,9 %. Панкреатичні нориці (ступіню В та ст. С) коливались від 8,3 до 17,8 %. Саркопенічне ожиріння було незалежним предиктором основних післяопераційних ускладнень після резекцій підшлункової залози, а також, за їх даними, у хворих з саркопенією кількість клінічно значимих панкреатичних нориць була значно вищою [164–169].

За даними Tosei Takagi та співавторів саркопенія є об'єктивним та достовірним передопераційним предиктором виникнення післяопераційних інфекційних ускладнень після резекцій підшлункової залози [128]. Згідно їх дослідження, саркопенія, передопераційне біліарне дренування, крововтрата, м'яка підшлункова залоза є достовірними факторами ризику виникнення післяопераційних інфекційних ускладнень.

Joglekar et al. на основі результатів лікування 118 пацієнтів показали, що саркопенія була незалежним фактором ризику виникнення III ст. ускладнень за класифікацією Clavien-Dindo, що у хворих з саркопенією збільшувався період перебування у відділенні інтенсивної терапії, була

більша частота виникнення гастростазу, інфекційних ускладнень, шлунково-кишкових, легеневих та серцевих ускладнень [170].

Аналогічно, N. Amiri та співавтори відмітили кореляцію між наявністю саркопенії та післяопераційними ускладненнями на основі даних лікування 763 пацієнтів [171].

В той же час, як Joglekar та ін повідомили про відсутність кореляції між саркопенією та частотою виникнення панкреатичної нориці, Y. Nishida з співавторами підкреслили, що передопераційно визначена наявність саркопенії була незалежним фактором ризику для виникнення післяопераційної клінічнозначимої панкреатичної нориці ст. В та ст. С. після панкреатодуоденальних резекцій [175, 176].

Однак існують і інші суперечливі дані. В журналі Панкреатологія був опублікований мета аналіз в який було включено 13 досліджень, у тому числі 3608 пацієнтів. За результатами даного метааналізу спостерігалось значне збільшення середньої тривалості післяопераційного перебування хворих в стаціонарі (середня різниця в 0,73 дня, ДІ: 0,06–1,40, P = 0,033), але не було відмінностей у післяопераційних результатах, у тому числі у виникненні клінічнозначимої післяопераційної панкреатичної нориці, гастростазу, післяопераційних скупчень жовчі, інфекційних ускладнень, та в кількості загальних ускладнень [177–179].

За їх даними передопераційно визначена саркопенія була пов'язана з тривалим перебуванням хворого в стаціонарі після резекцій підшлункової залози. Однак, саркопенія не була значущим негативним прогностичним фактором розвитку післяопераційних ускладнень.

Отже, ці дані потребують подальших досліджень.

Панкреатична нориця є важким ускладненням після панкреатодуоденальної резекції. Незважаючи на удосконалення хірургічної техніки та періопераційного лікування рівень виникнення післяопераційної панкреатичної нориці залишається високим 13–36 % [180]. За даними літератури існує декілька факторів, які пов'язані з виникненням

панкреатичної нориці в післяопераційному періоді: щільність залишкової культі підшлункової залози та діаметр головної панкреатичної протоки. Є припущення, щодо того, що макроскопічно нормальна підшлункова залоза має м'яку консистенцією та не розширену головну панкреатичну протоку зі збереженням екзокринної частини підшлункової залози. Це має деякі технічні труднощі в формуванні панкреатоеюноанастомозу та підвищення кількості продукуючого панкреатичного соку, при збереженій та нормально функціонуючій екзокринній частині ПЗ [181, 182].

Отже, одним з найбільш широко визнаних факторів ризику розвитку панкреатичної нориці є м'яка паренхіма підшлункової залози. Дослідження Timothy M. Pawlik та багатьох інших авторів довели, що при м'якій структурі залози достовірно збільшується ризик виникнення післяопераційної панкреатичної нориці. Існує декілька досліджень, які вивчали структуру ПЗ після операції та її зв'язок з виникненням панкреатичної нориці в післяопераційному періоді [183].

За даними Fernando Leal Pereira and all. Correlation analysis between post-pancreatoduodenectomy pancreatic fistula and pancreatic histology, наявність фіброзу ПЗ та розширеної головної панкреатичної протоки зменшують частоту виникнення панкреатичної нориці [184]. За даними багатьох досліджень, післяопераційні ускладнення, неспроможність панкреатоеюноанастомоза та формування панкреатичної нориці, частіше виникають при м'якій підшлунковій залозі, ніж при щільній [185]. Таким чином, текстура підшлункової залози є важливим прогностичним фактором в розвитку післяопераційних ускладнень після резекцій підшлункової залози, але на сьогоднішній день ефективних методів профілактики розвитку панкреатичної нориці не існує.

На основі міжнародного консенсусного визначення п/о панкреатичної нориці були розроблені шкали по оцінці ризику виникнення панкреатичної фістули. На даний час в світі відомо декілька шкал прогнозування ризику виникнення післяопераційної панкреатичної нориці, котрі враховують, як

передопераційні так і інтраопераційні фактори ризику. Шкалою, яка враховує інтраопераційну оцінку консистенції підшлункової залози є шкала ризику панкреатичної нориці (Fistula Risk Score), що була запропонована Mark Callery та представлена в 2011 році на 97 Конгресі Американських хірургів в Сан Франциско. Дана шкала включає в себе оцінку щільності паренхіми підшлункової залози (щільна або м'яка), діаметр головної панкреатичної протоки, морфологічну характеристику пухлини, об'єм інтраопераційної крововтрати. Дані показники є достовірними факторами ризику виникнення післяопераційної панкреатичної нориці. Однак, показник щільності ПЗ оцінюється хірургом суб'єктивно при інтраопераційній пальпації ПЗ і при запаленні підшлункової залози щільність тканини може змінюватись, що спонукає до пошуку об'єктивної оцінки щільності залози.

У світі існують і декілька інших шкал для інтраопераційної оцінки ризику виникнення панкреатичної нориці (M. Callery 2013, T. H. Mungroop 2019, Y. Ryu 2019). Hironori Hayashi (2020) опублікував дослідження по порівняльній характеристиці трьох відомих шкал ризику та наголосив на тому, що важливим моментом є об'єктивна достовірна оцінка структури культі підшлункової залози. У всіх відомих шкалах ступінь структури щільності залози хірурги визначають пальпаторно під час операції і цей показник оцінюється суб'єктивно і при запаленні підшлункової залози щільність тканини може змінюватись, що спонукає до пошуку об'єктивної оцінки щільності залози [186–189].

Щільність паренхіми ПЗ виникає за рахунок змін її морфологічної структури та розвитку фіброзу. Фіброз підшлункової залози (десмоплазія) виявляється як при хронічному панкреатиті (CP), так і при аденокарциномі підшлункової залози. Панкреатичні зірчасті клітини (PSC) несуть відповідальність за розвиток десмоплазії при обох захворюваннях. Патофізіологічно, десмопластичні зміни нормальної паренхіми ПЗ призводить до екзокринної та ендокринної недостатності залози. Текстура підшлункової залози визначається комбінацією її жирової інфільтрації та

фіброзних змін паренхіми ПЗ. Розвиток фіброзної тканини та зменшення вмісту жиру пов'язано з більш твердою текстурою підшлункової залози. Щільна підшлункова залоза має високу здатність до утримування швів. При щільній ПЗ, за рахунок розвитку фіброзу та зменшення кількості продукуючих панкреатичний секрет залоз, зменшується кількість продукуючого підшлункового соку. Отже підтікання панкреатичного соку в післяопераційному періоді та утворення панкреатичних нориці буде менше у хворих з щільною залозою. Визначення щільності ПЗ пальпаторно, під час операції, є суб'єктивним. Дуже часто щільність ПЗ може бути за рахунок її запальних змін.

Таким чином, дуже важлива інтраопераційна об'єктивна оцінка рівня фіброзу паренхіми ПЗ для визначення ризику виникнення панкреатичної нориці в післяопераційному періоді. Важливим фактором є те, що панкреатична нориця, може призводити до появи подальших важких життєвонебезпечних ускладнень, таких як абсцес черевної порожнини та інші інфекційні ускладнення, сепсис та кровотеча (Knaebel et al., 2005). Сепсис та кровотечі після панкреатодуоденальної резекції пов'язані з смертністю від 20 до 40 % [188, 190].

На сьогоднішній день в хірургії підшлункової залози проводяться різні спроби знизити післяопераційну частоту виникнення нориць підшлункової залози. Вважається, що пацієнтам з високим ризиком виникнення панкреатичної нориці слід застосовувати всі доступні методи та стратегії для мінімізації ризику.

Здатність передбачити виникнення післяопераційних ускладнень у пацієнтів з аденокарциномою підшлункової залози може потенційно покращити селекцію пацієнтів та покращити післяопераційні результати, а пацієнти з саркопенією можуть отримувати терапію для покращення саркопенічного профілю перед хірургічним втручанням (спеціалізоване імунне харчування та фізичні вправи) [189–210]. В світі розробляються різні спроби знизити частоту виникнення панкреатичних нориць в

післяопераційному періоді. Перш за все, це розробка різних методик формування панкреатоеюноанастомозів з покращенням техніки та застосуванням панкреатичних стентів.

Pessaux та автори запропонували використання зовнішнього дренажа головної панкреатичної протоки з метою зниження ризику виникнення панкреатичної нориці. Його проспективні мультицентрові рандомізовані дослідження показали достовірне зниження кількості виникнення панкреатичної нориці з 42 до 26 % ($p=0,034$) [190]. Аналогічні результати підтвердив Motoi з співавторами. Однак, ці дані неоднозначні і не розроблено єдиного консенсусу по мінімізації ризиків виникнення панкреатичної нориці.

До модифікацій хірургічної техніки було додано застосування Октреотиду (аналог соматостатину), який інгібує панкреатичну секрецію для зменшення частоти нориць підшлункової залози [200]. Однак, нещодавній систематичний огляд та мета-аналіз привели до висновку, що немає достовірних доказів того, що аналоги соматостатину призводять до вищої швидкості закриття панкреатичних нориць (порівняно з іншими способами лікування [188]). За даними обзору Cochrane, який включає результат лікування 2200 пацієнтів, системне застосування аналогів соматостатину в інтраопераційному та післяопераційному періоді може зменшити загальну кількість нориць та пов'язаних з нею ускладнень, але він не впливає на зменшення кількості клінічнозначимих панкреатичних нориць та на загальну летальність.

Близько ніж у 70 % пацієнтів при пухлинах голівки ПЗ та периампулярної зони виникає обструкція загальної жовчної протоки з розвитком механічної жовтяниці. В рутинній практиці хірургів при виникненні такого ускладнення є застосування ендобіліарного стента. Однак, за даними багато центрових досліджень довели, що передопераційна біліарна декомпресія не покращує результат лікування та асоціюється з підвищенням кількості післяопераційних ускладнень. Отже, є необхідність в переглядах показань до застосування біліарної декомпресії в передопераційному періоді.

Таким чином, дуже важливим в панкреатобіліарній хірургії є розробка діагностично-лікувального алгоритму з мультидисциплінарним індивідуалізованим підходом до кожного окремого пацієнта. Актуальним питанням є розробка методик оцінки ризику виникнення панкреатичної нориці після панкреатодуоденальних резекцій та засобів профілактики виникнення панкреатичної нориці [126, 127].

Вже стандартом стало проведення ад'ювантної терапії після резекцій ПЗ з приводу зляжкісних пухлин, але відносно недавно з'явилися дані щодо рекомендацій проведення неoad'ювантної терапії при зляжкісних пухлинах підшлункової залози. На сьогодні рекомендовано проведення неoad'ювантної хіміотерапії при граничнорезектабельних та місцеворозповсюджених пухлинах ПЗ. За даними NCCN 2019 року всі граничнорезектабельні пухлини підлягають проведенню неoad'ювантної хіміотерапії, якщо дозволяє загальний стан пацієнта. Цікавим фактом є те, що після проведення неoad'ювантної хіміотерапії може змінитись, навіть, статус резектабельності і місцеворозповсюджені нерезектабельні пухлини можуть стати резектабельними у 60 % пацієнтів [211–213].

Дані Torgeson A. та співавторів, опубліковані в журналі Cancer 2017; показали порівняльну характеристику результатів лікування 8680 пацієнтів з місцеворозповсюдженими пухлинами підшлункової залози. Стосовно цих даних, то кращим шансом на виживання є хірургія після неoad'ювантної хіміотерапії, яка достовірно покращує загальну виживаність (без хірургічної резекції загальна виживаність 10,6 місяців в порівнянні з резекціями ПЗ, після яких виживаність склала 22 місяці).

Метааналіз Suker M. Та співавторів, опублікований в Lancet Oncol 2016; навів дані 13 нерандомізованих досліджень 355 пацієнтів за період 1994–2015 рр та показав, що не було жодної смерті пацієнта, пов'язаної з токсичністю хіміотерапії, що оперативне втручання було виконано у 28 % пацієнтів з нерезектабельними місцеворозповсюдженими пухлинами з

виконанням R0 резекції у 78,4 %, медіана виживаності після резекцій склала 24,2 місяці.

За даними Johns Hopkins University з аналізом лікування 415 пацієнтів з нерезектабельними пухлинами ПЗ при місцеворозповсюджених злоякісних пухлинах ПЗ, оперативне втручання після неоад'ювантної хіміотерапії було виконано у 20 % пацієнтів з медіаною виживаності після резекцій 35,3 місяців, в той час, як в групі хворих без резекцій ПЗ медіана виживаності склала 16,2 місяці [212].

Нещодавно, з'явилися дані щодо переваг проведення неоад'ювантної хіміотерапії при резектабельних пухлинах ПЗ (NCCN 2019), однак не існує чітких рекомендацій кому із пацієнтів з резектабельним процесом показано виконання першим кроком хірургічної резекції, а кому проведення неоад'ювантної хіміотерапії [214–225].

Стосовно даних літератури, у пацієнтів з граничнорезектабельними пухлинами ПЗ після неоад'ювантної хіміотерапії значно покращуються результати лікування з збільшенням безрецидивної та загальної виживаності, без достовірного впливу на періопераційні результати: час операції, крововтрату, тривалість стаціонарного лікування. Достовірно, також, після проведення НАХТ не підвищується кількість ускладнень в післяопераційному періоді, кількість виникнення панкреатичної нориці та загальна летальність.

Отже, все це потребує подальших досліджень з визначенням чіткої тактики лікування хворих з місцево розповсюдженими пухлинами ПЗ.

1.10. Критерії резектабельності пухлини

Хірургія підшлункової залози істотно змінилася протягом останніх років, стала поширеною більш агресивна хірургічна тактика і підходи до резекції вийшли за межі стандартних процедур, включаючи судинну та мультівісцеральну резекцію. Радикальна резекція з наступною ад'ювантною

хіміотерапією залишається єдиним варіантом лікування аденокарциноми пухлини підшлункової залози з можливістю довготривалого виживання.

Останнім часом в світі все більше даних про покращення результатів лікування хворих з гранично резектабельними пухлинами ПЗ після проведення їм неoad'ювантної хіміотерапії.

За останніми даними NCCN 2019 при гранично-резектабельних пухлинах з підозрою на артеріальну інвазію або з підозрою на значну венозну інвазією рекомендовано першим етапом лікування проводити неoad'ювантну хіміотерапію та виконувати радикальне оперативне втручання після закінчення хіміотерапії, активно обговорюється проведення неoad'ювантної хіміотерапії при резектабельних пухлинах.

Отже, гранично резектабельна аденокарцинома підшлункової залози (BR-PDAC), яка нещодавно була визначена Міжнародною дослідницькою групою для хірургії підшлункової залози (ISGPS), стала суперечливою проблемою щодо виконання резекції підшлункової залози першим етапом, або виконання неoad'ювантного лікування з послідуною резекцією. Таким чином передопераційна діагностична точність визначення резектабельності PDAC є ключовим моментом в діагностиці.

Покращення рентгенологічного обладнання та діагностичних можливостей інструментальних методів діагностики дозволило покращити оцінку можливості виконання радикальної резекції пухлини з негативним краєм, котра, зазвичай, оцінювалась хірургом під час виконання лапаротомії. І хірургічні, і рентгенологічні критерії резектабельності в даний час ґрунтуються лише на анатомічних критеріях. На практиці рішення про те, чи пропонується пацієнтові резекція пухлини, не ґрунтується виключно на анатомічних критеріях. Біологічна поведінка раку є важливим моментом який стане більш значимим з поглибленим вивченням геномної структури пухлини (геномічні дослідження дадуть цінну інформацію про підгрупи PDAC з різною біологічною поведінкою) від якої залежить місцева інвазія та розвиток метастазів. Ще одним важливим моментом у прийнятті рішення про

доцільність резекції є здатність пацієнта перенести хірургічне втручання. Тому все частіше в літературі говорять не тільки про анатомічні критерії резектабельності.

Світова асоціація панкреатологів (International Association of Pancreatology) розробила визначення граничнорезектабельності пухлин, яке ґрунтується не тільки на анатомічних даних (A), а, також, на біологічних (B) та на даних загального стану пацієнта (Conditional – C).

Біологічні критерії резектабельності були вперше опубліковані в 2008 році, але вони не були включені в інші визначення граничнорезектабельних пухлин.

Оригінальними біологічними критеріями є наявність можливої метастатичної хвороби, підвищення онкомаркера СА 19-9 більше ніж 500 Units per ml, наявність метастазів в регіонарні лімфатичні вузли, діагностованих на ПЕТ КТ, або завдяки біопсії з л. в.

Фактор загального стану пацієнта (C) включає дані про загальний стан пацієнта за даними Східної онкологічної групи ESOG. Всі пацієнти при резектабельності пухлини по анатомічним критеріям вважаються граничнорезектабельними якщо загальний стан пацієнта більше 2 або дорівнює 2 за системою ESOG [79]. Також визначення резектабельності по загально-соматичному критерію (C) включає наявність у пацієнта високих ризиків виникнення післяопераційних ускладнень чи смертності, через фактори, що пов'язані з загальним станом пацієнта та наявність супутньої патології. Ці критерії застосовуються навіть тоді, коли резекція з негативним краєм (R0) може бути виконана за даними доопераційних методів обстеження та після оцінки хірургічної анатомічної резектабельності [52–54].

Згідно досліджень Katz зі співавторами в 2008 та Dr. Tzeng et al., в 2012 Dr. Tzeng et al., in 2012 коли рівень доопераційного Са 19-9 становив >1000 ОД/мл у пацієнтів з анатомічно резектабельною аденокарциномою ПЗ або були підтверджені, завдяки біопсії, регіонарні метастази в лімфатичні

вузли, у 20 з 41 (46,3 %) пацієнтів розвинулися метастази після неoad'ювантної хіміотерапії та / або променевої терапії. У пацієнтів, які мали анатомічно резектабельну ПДАК з вираженою супутньою патологією або високий бал за системою ECOG (ECOG=2 або ECOG>2), віддалені метастази були виявлені у 10 з 36 (27%) пацієнтів після неoad'ювантної терапії, що означає, що у цих пацієнтів були потенційні метастази і ці пацієнти не були придатними для виконання оперативного втручання першим етапом [International consensus on definition and criteria of borderline resectable pancreatic ductal adenocarcinoma 2017].

Стосовно даних Всесвітньої Асоціації панкреатологів (IAP), для граничнорезектабельних пухлини не тільки по анатомічним, але і по біологічним, загальносоматичним факторам, проведення неoad'ювантної хіміотерапії перед резекцією має переваги [199].

За даними Всесвітнього консенсусу по визначенні граничнорезектабельної злоякісної пухлини ПЗ, також вважається, що існує можливість поліпшити критерії загального стану пацієнта [52].

Недавнє керівництво Клінічної практики Американського товариства клінічної онкології (ASCO) включило біологічні та загальносоматичні критерії в визначення гранично-резектабельної пухлини (BR-PDAC). Вони вказують на те, що неoad'ювантна терапія рекомендована пацієнтам із злоякісними пухлинами ПЗ, у яких радіографічно запідозрена але не доведена екстрапанкреатична розповсюдженість захворювання, а загальний стан і наявність супутніх захворювань, не дозволяють в даний час виконувати оперативне втручання, або рівень СА 19-9 (більш ніж 1000 U/ml), що свідчить про дисемінацію хвороби.

Таким чином, перед визначенням тактики лікування пацієнта, дуже важливо знати не тільки анатомічне розповсюдження пухлини з визначенням анатомічної резектабельності, а і знати про біологічні показники пухлини та про загальний стан організму вцілому, що є дуже важливим при вирішенні питання щодо планування виконання розширених резекцій ПЗ.

Проблема діагностики та хірургічного лікування хворих з місцеворозповсюдженими пухлинами підшлункової залози потребує подальшого поглибленого вивчення, а розвиток сучасних медичних технологій відкриває нові можливості і перспективи в вирішенні цієї проблеми.

Отже, лікування хворих з місцеворозповсюдженими пухлинами ПЗ потребує мультимодального підходу з розробкою чітких концепцій лікування та чіткої лікувальної тактики. Дуже важливим в отриманні благоприємного хірургічного та онкологічного результату є вчасна оцінка факторів ризику виконання оперативного втручання та вибір оптимальної лікувальної програми для кожного окремого пацієнта

РОЗДІЛ 2
МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ.
КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХВОРИХ

2.1. Загальна характеристика хворих

В основу даної роботи покладено результати обстеження та лікування хворих з пухлинами підшлункової залози та органів периампулярної зони, які перебували на лікуванні у відділенні хірургії підшлункової залози та жовчовивідних проток ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова» НАМН України з 2009 по 2019 рр.

Проаналізовано 645 історій хвороби 645 пацієнтів з пухлинами підшлункової залози та периампулярної зони, яким були виконані радикальні оперативні втручання. Серед всіх хворих чоловіків було 358 (55,5 %), жінок – 287 (44,5 %). Вік хворих коливався від 22 до 81 року, складаючи в середньому (57,7±10,5) років. Розподіл хворих за віком та статтю наведений в таблиці 2.1.

Таблиця 2.1

Розподіл хворих за віком та статтю

| Вік, роки | Кількість хворих | | | | | |
|-------------|------------------|------|-------|------|-------|------|
| | чоловіки | | жінки | | разом | |
| | абс. | % | абс. | % | абс. | % |
| До 30 | 1 | 0,2 | 10 | 1,5 | 11 | 1,7 |
| 30–39 | 16 | 2,5 | 13 | 2,0 | 29 | 4,5 |
| 40–49 | 48 | 7,4 | 43 | 6,7 | 91 | 14,1 |
| 50–59 | 118 | 18,3 | 85 | 13,2 | 203 | 31,5 |
| 60–69 | 134 | 20,8 | 111 | 17,2 | 245 | 38,0 |
| 70 і більше | 41 | 6,3 | 25 | 3,9 | 66 | 10,2 |
| Всього ... | 358 | 55,5 | 287 | 44,5 | 645 | 100 |

Із наведених даних видно, що у всіх вікових групах відзначалася перевага чоловіків над жінками, це може пояснюватись демографічними особливостями патології підшлункової залози та периампулярної зони. Подавляюча більшість 568 (88,0 %) хворих належала до осіб працездатного віку, що підтверджувало соціальну значимість даної проблеми.

Вікова структура групи госпіталізованих хворих з переважанням осіб віком старше 50 років зумовлювала значну кількість хворих з супутньою патологією в даній групі. У 223 (34,6 %) хворих на момент госпіталізації відмічали одне чи декілька супутніх захворювань. Наявність супутньої патології зумовлювала як тяжкість стану хворих, так і, в деяких випадках, впливала на лікувальну тактику. Дані про характер і поширеність супутньої патології представлені в таблиці 2.2.

Таблиця 2.2

Характер та частота виявлення супутньої патології у досліджуваних хворих

| Супутня патологія | Кількість хворих | |
|---|------------------|------|
| | абс. | % |
| Захворювання серцево–судинної системи | 68 | 30,5 |
| Захворювання дихальної системи | 8 | 3,6 |
| Захворювання печінки, підшлункової залози та жовчовивідних проток | 32 | 14,4 |
| Захворювання шлунково-кишкового тракту | 37 | 16,6 |
| Хвороби сечостатевої системи | 6 | 2,7 |
| Ожиріння | 17 | 7,6 |
| Цукровий діабет | 36 | 16,1 |
| Інші ендокринологічні захворювання (захворювання щитоподібної залози) | 8 | 3,6 |
| Пухлини іншої локалізації | 9 | 4,0 |
| Інші (ревматоїдний поліартерит, епілепсія), захворювання опорно-рухової системи | 2 | 0,9 |
| Разом... | 223 | 100 |

Серед пухлин іншої локалізації діагностовано синхронний рак лівої нирки в 1 хворої, синхронний рак правої нирки – в 1 хворої, аденома лівого наднирника та пухлина хвоста підшлункової залози – у 3 хворих, оперований рак сечового міхура – у 3 хворих, оперований рак лівої нирки у хворої з пухлиною хвоста ПЗ – у 1 хворої. У 156 хворих діагностовано одне супутнє захворювання або захворювання однієї системи органів; у 67 хворих було виявлено супутню патологію 2–х та більше систем органів, що значно ускладнювало передопераційну корекцію змін, викликаних супутніми розладами. Всі хворі госпіталізовані в плановому порядку. Хірургічне лікування проведено всім хворим. Розподіл хворих за основним захворюванням представлено в таблиці 2.3.

Таблиця 2.3

Розподіл хворих за основним захворюванням

| Основне захворювання | Кількість спостережень | |
|---|------------------------|------|
| | абс. | % |
| Пухлини ПЗ | 457 | 70,9 |
| Пухлини ВСДПК | 151 | 23,4 |
| Пухлини дистального відділу загальної жовчної протоки | 33 | 5,1 |
| Пухлини ДПК | 4 | 0,6 |
| Разом ... | 645 | 100 |

Ускладнений перебіг основного захворювання був у 490 (75,9 %) хворих із 645. Механічна жовтяниця виникла у 301 хворого, стеноз ДПК з розвитком субкомпенсованої дуоденальної непрохідності виник у 161 хворого, у 28 хворих були періодичні шлунково-кишкові кровотечі з розвитком анемії.

Розподіл хворих за локалізацією пухлини підшлункової залози представлений в таблиці 2.4.

Розподіл хворих за локалізацією пухлини при стандартних резекціях ПЗ був такий: пухлини голівки ПЗ були у 257 хворих, пухлини тіла-хвоста ПЗ – у 48 хворих, тотальне враження залози було у 8 хворих, пухлини ВСДПК – у 151 хворих та пухлина дистального відділу загальної жовчної протоки – у 32 хворого.

Розподіл хворих з місцеворозповсюдженими пухлинами за локалізацією пухлини було таке: пухлини голівки ПЗ були у 77 хворих, пухлини тіла-хвоста ПЗ – у 56 хворих, тотальне ураження залози було у 11 хворих, пухлини ВСДПК – у 4 хворих та пухлина дистального відділу загальної жовчної протоки – у 1 хворого.

Таблиця 2.4

Розподіл хворих за локалізацією пухлини підшлункової залози

| Основне захворювання | Локалізація пухлини | | | | |
|-----------------------------|---------------------|-----------|------------|-------------|----------|
| | голівка | перешийок | тіло-хвіст | Ураження | |
| | | | | комбіноване | Тотальне |
| Пухлини підшлункової залози | 334 | – | 104 | – | 19 |

Стандартні резекції виконані у 496 (76,9 %): панкреатодуоденальні резекції – у 440 (88,7 %), дистальні резекції ПЗ – 48 (9,7 %), тотальні панкреатектомії – 8 (1,6 %).

Розширені резекції ПЗ були виконані у 149 (23,1 %) хворих: розширена панкреатодуоденальна резекція – у 82 (55,0 %) пацієнтів, розширені дистальні резекції – у 56 (37,6%), розширені тотальні панкреатектомії – у 11 (7,4 %).

Для порівняння результатів виконання розширених та стандартних резекцій підшлункової залози всіх хворих було розділено на 2 групи. Основну групу склали хворі з розширеними резекціями підшлункової залози –

149 хворих, групу порівняння – 496 хворих, після виконання стандартних резекцій підшлункової залози.

Основна група хворих була розподілена на 2 підгрупи: основна група – 76 хворих, які були проліковані за період 2015–2019 роки за, розробленим нами, діагностично-лікувальним алгоритмом та група порівняння – 73 – хворих, за період 2009–2014 роки, які були проліковані за стандартними підходами. Підгрупи хворих були співставні за стадіями захворювання. Стадія ІВ (Т2N0M0) була у 20 хворих основної підгрупи та у 15 хворих підгрупи порівняння ($\chi^2=0,7$, $p=0,41$), стадія ІА (Т3N0M0) – 42 хворих основної підгрупи та у 51 – підгрупи порівняння ($\chi^2= 3,4$, $p=0,06$), стадія ІВ (Т1-3N1M0) – 7 хворих основної підгрупи та у 5 – підгрупи порівняння ($\chi^2=0,28$, $p=0,59$), стадія ІІІ (Т1-4N2M0) – 7 хворих основної підгрупи та у 2 – підгрупи порівняння ($\chi^2= 0,7$, $p=0,59$).

Пізня діагностика та несвоєчасне звернення хворих по медичну допомогу зумовило той факт, що нерідко хворі звертались із запущеними стадіями, з інвазією пухлини в суміжні органи і (або) судини.

Розподіл хворих по тривалості захворювання від появи перших симптомів до госпіталізації в спеціалізоване відділення таблиця 2.5.

Таблиця 2.5.

Розподіл хворих по тривалості захворювання

| Тривалість захворювання | Кількість спостережень | % |
|-------------------------|------------------------|-------|
| До 1 місяця | 307 | 47,7 |
| 1–3 місяці | 293 | 45,4 |
| 3 місяці – 1 рік | 28 | 4,3 |
| Більше 1 року | 17 | 2,6 |
| Всього | 645 | 100 % |

В своїй роботі ми користувались міжнародною класифікацією пухлин ПЗ American Joint Committee on Cancer (AJCC) для злоякісних пухлин підшлункової залози за системою TNM 8-мого видання 2017 року [56,189].

Розподіл хворих за стадією захворювання на момент звернення в хірургічний стаціонар наведено в таблиці 2.6.

Таблиці 2.6

Розподіл хворих за стадією захворювання

| Стадія захворювання | Кількість спостережень | % |
|---------------------|------------------------|------|
| 1-ша стадія | 98 | 15,2 |
| 2-га стадія | 487 | 75,5 |
| 3-тя стадія | 60 | 9,3 |
| Всього | 645 | 100 |

Дані, наведені в таблиці 2.6, свідчать про те, що 9,3 % хворих були прооперовані з 3-ою стадією захворювання. Це приблизно співпадає з кількістю хворих, госпіталізованих в пізні терміни від початку захворювання (більше 3 міс.).

Серед 17 хворих, госпіталізованих в термін пізніше 1 року від початку захворювання 3-тя стадія захворювання діагностована у 15 (88,2 %). Отже, саме рання діагностика відразу після виникнення симптоматики захворювання є критерієм, що визначає резектабельність процесу. У 8 (47 %) із 17 хворих були віддалені метастази в лімфатичні вузли інтраартокавального простору, діагностовані післяопераційно після патогістологічного дослідження. Гістологічний тип пухлини визначено у всіх хворих із злоякісним ураженням ПЗ та периампулярної зони. Основним гістологічним типом злоякісних пухлин була аденокарцинома, яка діагностована у 552 (85,6 %) хворих. Серед цих хворих високодиференційовану аденокарциному діагностовано у 51 хворого (9,2 %), помірнодиференційовану – у 452 (81,9 %), низькодиференційовану – у 49 (8,9 %) хворих. Злоякісні нейроендокринні пухлини діагностовано у 46 (8,3 %) хворих.

Рідкі типи пухлин ПЗ та периампулярної зони були діагностовані у 24 хворих: у 4 хворих з пухлинами ВСДПК, у 2 хворих з пухлинами тіла та

хвоста ПЗ, у 3-х хворих з тотальним ураженням ПЗ та у 15 хворих з пухлинами голівки ПЗ.

Серед 151 хворого зі зляжисними пухлинами ВСДПК, аденокарциному ВСДПК діагностовано – у 140 (92,7 %), муцинозну аденокарциному діагностовано у 7 (4,6 %) випадках. У 1 (0,66 %) хворого діагностовано перстневидноклітинну карциному, у 1 (0,66 %) хворого гастро-інтестінальну стромальну пухлину, у 1 (0,66 %) хворого залозисто-плоскоклітинний рак, у 1 (0,66%) хворого внутрішньопротокову папілярно-муцинозну пухлину. Із 343 хворих з пухлинами голівки ПЗ у 4 хворих було діагностовано залозистий плоскоклітинний рак, у 1 хворої була діагностована зляжисна кавернозна лімфангіома, у 1 хворої лімфоцитарна лімфосаркома, у 1 хворої – гастростромальна інтестінальна пухлина та у 8 хворих була діагностована внутрішньопротокова папілярно-муциозна пухлина.

Розподіл хворих за гістологічним типом пухлини представлено в таблиці 2.7.

Із 103 хворих з пухлинами тіла-хвоста ПЗ у 1 хворої була діагностована зляжисна гемангіоперицитома, у 1 хворої – залозисто-плоскоклітинний рак, у 2 хворих було метастатичне ураження ПЗ пухлиною нирки (світло-клітинною карциномою). Із 11 хворих з тотальним ураженням ПЗ у 1 хворої, також, було метастатичне ураження ПЗ світло-клітинною карциномою, у 3 хворих – внутрішньопротокова папілярно-муциозна пухлина. У 33 хворих з захворюванням дистального відділу загальної жовчної протоки було діагностовано аденокарциноми різного ступеня диференціації.

Із 149 хворих з місцеворозповсюдженими пухлинами ПЗ та периампулярної зони аденокарциноми різного ступеня диференціації були діагностовано у 124 (83,2 %) хворих. У 8 (5,4 %) хворих діагностовано зляжисні нейроендокринні пухлини, у 5 (3,36 %) хворих діагностовано зляжисні внутрішньо-протокові папілярно-муциозні пухлини, у 3 (2,01 %) муцинозну цистаденокарциному, у 2 (1,34 %) недиференційовану зляжисну пухлину, у 1 (0,67 %) метастаз світлоклітинної карциноми, у 1 (0,67 %)

гемангіоперицитому, у 3 (2,01 %) залозисто-плоскоклітинний рак, у 1 (0,67 %) – злоякісну шванному, у 1 (0,67 %) – злоякісну пролімфоцитарну лімфому. Всі гістологічні типи пухлин підшлункової залози є дуже агресивними з схильністю до швидкого розповсюдження на суміжні органи та судини.

Таблиці 2.7

Розподіл хворих за гістологічним типом пухлини

| Гістологічний тип пухлини | Кількість пацієнтів | % |
|---|---------------------|------|
| Аденокарцинома | | |
| а) високодиференційована | 51 | 7,9 |
| б) помірнодиференційована | 452 | 70,1 |
| в) низькодиференційована | 49 | 7,6 |
| Недиференційовані пухлини | 2 | 0,3 |
| Злоякісні нейроендокринні пухлини | 46 | 7,1 |
| Цистаденокарцинома | 15 | 2,33 |
| Злоякісні ВПМП | 12 | 1,88 |
| Залозисто-плоскоклітинна карцинома | 6 | 0,9 |
| Псевдопапілярно-солідна злоякісна пухлина | 1 | 0,16 |
| Перстневидноклітинна карцинома ВСДПК | 1 | 0,16 |
| Метастаз гіпернефроїдного раку | 3 | 0,5 |
| – Неепітеліальні пухлини | | |
| Лімфоцитарна лімфосаркома | 1 | 0,16 |
| Злоякісна пролімфоцитарна лімфома | 1 | 0,16 |
| Злоякісна гемангіоперицитома | 1 | 0,16 |
| Злоякісна фіброзна гістіоцитома | 1 | 0,16 |
| Злоякісна шваннома | 1 | 0,16 |
| Гастроінтестинальна стромальна пухлина | 2 | 0,3 |
| Разом... | 645 | 100 |

2.2. Методи дослідження

В доопераційному періоді пацієнтам виконували обстеження в наступному обсязі: клінічні та лабораторні дослідження, УЗД, езофагогастрофібродуоденоскопія, комп'ютерна томографія. За необхідністю виконували магнітно-резонансну томографію, ендоскопічну ультрасонографію, доплерографію, додаткові дослідження з приводу супутньої патології та ускладнень. Загальноклінічне обстеження мало на меті виявити симптоми, характерні для пухлинного ураження підшлункової залози та органів панкреатодуоденальної зони, звертали увагу на тривалість захворювання, наявність та характер супутньої патології, з'ясовували час та характер перенесених раніше хірургічних втручань.

Лабораторні дослідження включали загальні аналізи крові та сечі, коагулограму, біохімічне дослідження крові: вміст загального білка – за методом біуретової реакції, білкові фракції – методом електрофорезу на папері, вміст білірубину – калориметричним діазометодом (за Ієндрашиком), активність трансаміназ методом Райтмана-Френкеля (спектрофотометрія), лужної фосфатази методом Боданської, амілази – методом Каравея. Вказані дослідження проведені всім хворим. Також досліджували вміст онко-маркера СА 19-9. Комплекс доопераційного обстеження включав електрокардіографічне обстеження в стандартних відведеннях, оглядову рентгенографію органів грудної та черевної порожнин.

УЗД органів черевної порожнини вважали скринінговим методом. Дослідження виконували з використанням ультразвукових апаратів AU-530, AU-4 Idea, Technos MPX – розробник OTE BIOMEDICA (Італія); ALOKA ECHO CAMERA SSD-630, SSD-1400 – розробник Aloka, (Японія), укомплектованих конвексними та лінійними датчиками з різними частотними характеристиками (3,5–5 МГц). Всі прилади забезпечували проведення дослідження в режимі «реального» часу, що дозволяло чітко візуалізувати рухомі органи та досліджувати їх структуру. Два останніх сканери оснащені

спеціалізованими лінійними пункційними датчиками 3,5 МГц, з бічним прорізом, для виконання інвазивних втручань.

УЗД при вивченні патології підшлункової залози виконували за загальноприйнятою методикою сонографічних досліджень: суворо натще, після 2–3 денної ферментної підготовки. Дослідження проводили в положенні хворого на спині чи на лівому боці. Вивчали стан печінки, жовчних протоків, підшлункової залози, отримували дані про характер супутньої патології органів черевної порожнини. Прямою сонографічною ознакою пухлини ВС ДПК вважали наявність вогнища ураження в проекції ВДС за умови чіткої візуалізації незміненої цибулини дванадцятипалої кишки та голівки підшлункової залози. До непрямих ознак відносили розширення загальної жовчної протоки, внутрішньопечінкових жовчних проток, збільшення розмірів жовчного міхура, розширення головної панкреатичної протоки (у випадках спільної ампули), гастро- та дуоденостаз.

Сонографічною ознакою пухлини дистального відділу загальної жовчної протоки вважали наявність ознак біліарної гіпертензії з розширенням внутрішньо печінкових та позапечінкових жовчних проток, з наявністю зони звуження ЗЖП, збільшення у розмірах жовчного міхура. До непрямих ознак, також, відносимо розширення головної панкреатичної протоки (у випадках спільної ампули).

Сонографічною ознакою пухлини підшлункової залози є наявність вогнища ураження в проекції підшлункової залози. До непрямих ознак, при пухлинах голівки підшлункової залози, відносимо розширення загальної жовчної протоки, внутрішньопечінкових жовчних проток, збільшення розмірів жовчного міхура, розширення головної панкреатичної протоки до місця її обструкції пухлиною. Також звертали увагу на ураження регіонарних лімфатичних вузлів, метастази в печінку, деформацію магістральних судин. Про метастатичне ураження лімфатичних вузлів робили висновок у випадку наявності наступних ознак: кругле або овальне гомогенне гіпоехогенне

утворення розміром більше 10 мм з чіткими краями. Метод простий у використанні і практично не має протипоказань.

З метою черезшкірно-черезпечінкового дренивання під УЗД контролем використовували холангіостомний набір, що включав голку Chiba 16-18 J, проволочний провідник, пластиковий дилататор-буж для формування ходу в м'яких тканинах, дренажну трубку. Дренування проводили за наступною методикою: після фармакологічної премедикації під місцевим знеболенням в місці планованого дренивання під контролем УЗД виконували пункцію малої (субсегментарної) жовчної протоки, після отримання жовчі через голку в жовчну протоку заводили дротяний провідник до перешкоди. Голка видалялась. Проводили бужування ходу навколо провідника в м'яких тканинах до печінки. По провіднику проводили в жовчне дерево дренажну трубку. Провідник видалявся. Після отримання по дренажу відтоку жовчі та після контрольного УЗД, що дозволяє визначити місце розташування дренажу, останній фіксується до шкіри.

Ендоскопічне дослідження шлунку, ДПК, та при труднощах диференційної діагностики – ЕРПХГ проводили за допомогою дуоденоскопів з боковою оптикою “IF-1T” та “IF-1T10” фірми “Olympus” (Японія) з діаметром робочого каналу 1,7 мм, з використанням електронно-оптичного перетворювача “Telesax” (Угорщина). Дослідження проводили суворо натще, в положенні хворого на лівому боці, після попередньої анестезії задньої стінки глотки. Проводили огляд слизової шлунку та ДПК, особливу увагу звертали на розмір та структуру ВДС. При необхідності дослідження доповнювали біопсією чи лікувальними маніпуляціями: ЕПСТ, СХДС, ЕБД. Ознаками злоякісного новоутворення ВДС при дуоденоскопічному обстеженні вважали наявність розростань щільної ригідної тканини в області ВДС, що часто мають зовнішній вигляд „цвітної капусти”, кровоточить при контакті. Про імовірний доброякісний характер процесу свідчило наявність новоутворення в області ВДС щільно- еластичного, з чіткими рівними краями.

При виконанні ЕРПХГ в якості контрастної речовини використовували 76 % розчин верографіна чи 75 % розчин уротраста. Комп'ютерну рентгеномографію проводили з використанням апарату "Somatom-CR" фірми "Siemens" (Німеччина). На плівках отримували зображення внутрішніх органів в поперечному зрізі із заданим інтервалом глибини зрізів.

Мультидетекторну комп'ютерну томографію проводили на апараті GE Light Speed Pro 16. Використовували методику подвійного контрастування з використанням МІР-режиму та виконанням 3D реконструкції. Сканування виконували при колімації рентгенівського випромінювання 2,5 та товщині реконструкції 5 мм. Потім проводили реконструкцію по 1,25 мм. Протокол включав нативне дослідження та дослідження з контрастним підсиленням. Для підсилення використовували неіонний контрастний препарат, що вводили автоматичним ін'єктором зі швидкістю 3 мл/с в кількості 100 мл. Затримка початку сканування для отримання артеріальної фази визначалась автоматично по програмі Volus tracking. В середньому вона складала 20 с від початку введення контрастного препарату. Венозну фазу отримували на 40 с від закінчення артеріальної фази. На плівках отримували зображення внутрішніх органів в поперечному зрізі із заданим інтервалом глибини зрізів.

МРТ проводили на магніто-резонансному томографі Magnetom Vision Plus фірми Siemens (Німеччина) з напруженням магнітного поля 1,5 Тесла з використанням катушки для всього тіла. За необхідності використовували режим панкреатохолангіографії з отриманням сильно зважених за T2 зображень з наступною тримірною реконструкцією (3D).

Ендоскопічну ультрасонографію проводили як з метою верифікації діагнозу, так і для визначення рівня інвазії пухлини та наявності регіонарного метастазування. Протипоказаннями для проведення дослідження вважали вкрай-тяжкий, або агонуючий стан хворого, наявність органічної непрохідності верхніх відділів шлунково-кишкового тракту. Дослідження проводили апаратом GF-UM20 фірми OLYMPUS з радіальним датчиком, в

режимі 7,5–12 МГц, глибиною penetрації ультразвукових хвиль від 1 до 12 см.

Ендоскопічну ультрасонографію при вивченні патології панкреатодуоденальної зони виконували наступною методикою. Ендоскопічну ультрасонографію проводили після попереднього виконання ЕГФДС. Премедикація перед дослідженням включає препарати, що знижують саливацію (платифілін, атропін, метацин), спазмолітики (но-шпа, папаверин) і седативні засоби (діазепам, седуксен, реланіум). Застосування глибокої седації для адекватного виконання ЕУС потрібне тільки у виняткових випадках, особливо при медикаментозно неконтрольованому вираженому блювотному рефлексі. Дослідження починали після адекватної місцевої анестезії глотки 10 % розчином лідокаїну на лівому бічному положенні пацієнта. Ехоендоскопом заводили в стравохід аналогічно як при гастроскопії. Коли апарат знаходився в нижній третині стравоходу, ендоскопічний режим зображення переключали на ультразвуковий. Проводили сканування підшлункової залози: з шлунку оглядаючи хвіст і тіло залози, з ДПК – голівку. При виконанні ультрасонографії вивчали стан печінки, жовчних проток, підшлункової залози, отримували дані про характер супутньої патології органів черевної порожнини. Окремо звертали увагу на розмір пухлини, характеристики її структури, співвідношення з сусідніми органами, наявність септ, пристінкових розростань, кальцифікатів, стан паренхіми підшлункової залози, не ураженої кістозним утворенням, та ГПП, рівень інвазії при злоякісних новоутвореннях, ураження регіонарних лімфатичних вузлів.

При плануванні проводити неoad'ювантну хіміотерапію у хворих з граничнорезектабельними або з нерезектабельними пухлинами виконували біопсію пухлини під контролем ендосонографії або під час дуоденоскопії з послідуєчим морфологічним дослідженням матеріалу. Діагностичні пункції або біопсії під контролем ЕУС виконували наступним чином. Ехоендоскопом локалізували найближче місце прилягання кістозного утворення до стінки

шлунку чи ДПК. Визначали безсудинну ділянку (доріжку для проходження голки). В інструментальний канал ехоендоскопа заводили ендоскопічну пункційну голку діаметром 19–22 G. Локалізували на екрані дистальний кінець голки, від нього і до середини утвору визначаючи відстань в сантиметрах. На проксимальній частині голки (рукоятці) за допомогою фіксатора встановлювали визначену відстань для запобігання більш глибокого проникнення голки. Рукоятку опускали до фіксатора, в цей час на екрані визначали дистальну частину голки, розміщену в порожнині кістозного утворення. З голки видаляли стилет, до рукоятки приєднували шприц зі створеним вакуумом. Отриманий вміст направляли на необхідні дослідження.

Черезшкірні черезпечінкові ендобіліарні втручання під рентгенологічним контролем та черезшкірно- черезпечінкову холангіографію виконували на ангиографічних апаратах фірми Siemens “Tridoros 5 S” та “Tridoros Optimatic”. Для візуалізації жовчних проток використовували рентген-контрастні речовини: 76 % розчин верографіна чи 75 % розчин уротраста. Виконували черезшкірну черезпечінкову холангіографію голкою Chiba. З метою оцінки стану спланхнічного кровообігу і внутрішньоорганного кровотоку підшлункової залози проводили динамічне ультразвукове дуплексне сканування на апараті TECHNOS MDX (Esaote, Італія) з використанням електронного конвексного датчика частотою 3,5–5,0 МГц. Дослідження проводили строго натще. В артеріальних судинах визначали показники пікової систолічної та діастолічної швидкості кровотоку, індекси пульсації і опору. У венозних судинах оцінювали максимальну, середню та об'ємну швидкість кровотоку протягом одного дихального циклу.

З метою інтраопераційної діагностики наявності чи відсутності лімфогенного метастазування проводили негайне гістологічне дослідження всіх збільшених лімфатичних вузлів, або ретропанкреатичної клітковини та клітковини печінково-дванадцятипалої зв'язки з лімфоїдною тканиною у випадку відсутності візуального збільшення лімфатичних вузлів. З метою

інтраопераційного визначення радикальності проведеного резекційного оперативного втручання проводили обов'язкове патоморфологічне дослідження на „чистоту зрізу” тканини підшлункової залози та загальної жовчної протоки. Остаточний висновок про характер та розповсюдження патологічного процесу робили після планового патоморфологічного дослідження видаленої пухлини. З метою визначення морфологічного типу пухлини при нерезектабельних пухлинах підшлункової залози та органів панкреатодуоденальної зони, проводили патоморфологічне дослідження метастазів, що було технічно легше, при відсутності віддаленого метастазування проводили біопсію пухлини.

Оцінку віддалених результатів проводили на основі відповідей онкологічних диспансерів, повторних звернень хворих, та анкетування хворих. Оцінку якості життя хворих проводили за індексом Karnofsky, який визначали під час анкетування хворих. В спеціалізовану анкету включали запитання, що відповідали бальній оцінці вищезазначеної шкали.

2.3. Методи статистичної обробки даних

Отримані дані було комп'ютеризовано та зведено в загальну базу даних. Для уточнення потенційних факторів ризику виникнення післяопераційних ускладнень застосовували методи математичної обробки даних. Наявність зв'язку між зазначеними факторами і частотою ускладнень вивчали за допомогою аналізу таблиць часток і пропорцій з застосуванням критерію відповідності хі-квадрат [30]. Нульова гіпотеза полягала в тому, що рівень частоти ускладнень не залежить від значення факторів, що вивчалися. Розрахунки проводили за формулою Брандта-Снедекера для таблиць типу 2xk за формулою:

$$\chi^2 = n^2 / m(n-m) \cdot [\sum_{i=1}^k (m_i^2/n_i - m^2/n)],$$

де: χ^2 – розрахункове значення критерію відповідності, n – загальна кількість хворих, m – кількість хворих у яких в розвилися ускладнення.

Розрахункове значення χ^2 порівнювали із табличним значенням, взятим з (k-1) ступенем свободи і заданим рівнем значимості. В разі, якщо розрахункове значення було більше табличного, то нульова гіпотеза відкидалась, і приймалась гіпотеза про наявність вірогідного зв'язку між фактором, що вивчався і частотою виникнення ускладнень.

Достовірність різниці між середніми кількісними значенням двох вибірок визначали за коефіцієнтом Стьюдента (t) [29]. Якщо вибірки були незалежними і мали різні об'єми, обчислення t мало певні особливості.

При цьому отримане значення критерію t порівнювали не з табличним, а з розрахованим t' , яке є середнім зваженим двох значень табличних t, які відповідають ступеням свободи кожної вибірки. t' обчислювали за наступною формулою:

$$t' = \frac{S^2_X t_{q,v,x} + S^2_Y t_{q,v,y}}{S^2_X + S^2_Y}$$

Різниця між середніми двох неоднорідних вибірок була достовірною, якщо $t \geq t'$.

З метою з'ясування тісноти взаємозв'язку між показниками двох вибірок визначали коефіцієнти кореляції r та коефіцієнт рангової кореляції Спірмена r. При вивченні розбіжностей по ряду клінічних показників, що були отримані шляхом проведення експертних оцінок використовували непараметричний критерій Вілкоксона для незалежних сукупностей.

Для оцінки найближчих результатів хірургічного лікування ми користувались показниками госпітальної летальності, а також відсотком хворих із ускладненим перебігом.

Віддалені результати вивчали при повторних зверненнях хворих, за допомогою даних диспансерних оглядів хворих за місцем проживання, а також за інформацією, отриману при контрольному опитуванні хворих та їх родичів по телефону. Віддалені результати вивчено у 374 (58 %) хворих.

Для оцінки віддалених результатів лікування користувались показниками 1-, 3-, та 5-ти річного виживання, які обчислювали за

допомогою процедури Каплана-Майєра [31]. Обчислення актурального показника тривалості життя хворих розраховували за формулою:

$$S(t) = \prod (1 - d_t/n_t),$$

де: d – число об'єктів для яких настав критичний вихід на момент часу t ; n_t – число об'єктів, що перебували під спостереженням на момент часу t .

Порівняння кривих виживання проводили з використанням лорангового критерію LR, який розраховували за формулою:

$$LR = \frac{\sum (D_i - E_i)^2}{\text{Var}(D_i - E_i)}$$

де D_i – сума всіх критичних подій, що настали для i -ї групи; E_i – сума всіх очікуваних критичних подій для i -ї групи; $\text{Var}(D_i - E_i)$ – оцінка дисперсії для i -ї групи.

За нульову приймали гіпотезу про те, що розбіжності між кривими виживання статистично не значущі. У випадку, якщо значення лорангового критерію було вище критичного значення розподілення χ^2 при числі ступіней свободи 1 та заданому рівні значимості α , то нульова гіпотеза відхиляється та приймається альтернативна, про наявність статистичної достовірності різниці між кривими виживання.

Всі розрахунки проводились за допомогою програм: MS Excel, GraphPad Prism 7, Osirix 9.

Для аналізу ризику виникнення ускладнень було використано метод побудови моделей логістичної регресії. Для кількісної оцінки ступеню впливу факторної ознаки розраховувався показник відношення шансів (ВШ) та його 95 % вірогідні інтервали (95 % ВІ). Якість моделей оцінювалася за площею під кривою операційних характеристик (AUC – Area under the ROC curve), розраховувалися показники чутливості, специфічності тесту, прогностичності його позитивного та негативного результату, розраховувалися 95% ВІ показників. При порівнянні прогностичності тестів

використано метод порівняння ROC-кривих (Receiver Operating Characteristic Curve).

Основні положення розділу 2 опубліковані в роботах автора: [232], [246].

РОЗДІЛ 3

МЕТОДИ ПЕРЕДОПЕРАЦІЙНОЇ ДІАГНОСТИКИ ХВОРИХ З МІСЦЕВОРОЗПОВСЮДЖЕНИМИ ПУХЛИНАМИ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ

3.1. Результати клінічного та лабораторного обстеження

Зміст комплексу діагностичних заходів у хворих з пухлинами підшлункової залози та периампулярної зони визначався основним захворюванням, наявністю його ускладнень та їх тяжкістю, а також загальносоматичним станом хворого і тяжкістю супутньої патології. Неблагоприятний прогноз для пухлин ПЗ пов'язаний з пізньою маніфестацією хвороби і появою симптомів захворювання вже на пізніх стадіях, особливо це стосується пухлин тіла та хвоста ПЗ.

Клінічне та лабораторне обстеження було проведено всім 645 хворим з пухлинами ПЗ та периампулярної зони.

У переважній більшості випадків клінічна картина була неспецифічною і не дозволяла чітко встановити діагноз. Клінічна картина складалася, часто, із симптомів, котрі виникали внаслідок компресії пухлиною суміжних органів та ускладнень, що з'являлись внаслідок того.

Основна група симптомів була представлена болем, дискомфортом в животі, симптомами інтоксикації – слабкістю, анорексією, нудотою, схудненням. При компресії сусідніх органів та анатомічних структур виникали симптоми, пов'язані з цим, наявність яких залежала від розмірів пухлини та її локалізації. При компресії органів ШКТ або при інвазії пухлини в шлунок та ДПК виникали симптоми високої часткової кишкової непрохідності – нудота, блювота, схуднення.

При компресії системи ворітної вени, або інвазії пухлини в ворітну вену виникали симптоми портальної гіпертензії – розширення венозних колатералей (вен стравоходу, шлунка, гемороїдальних вен), кровотечі із

вищезгаданих варикознорозширених вен, що супроводжувались анемією різного ступеня тяжкості, нудотою, анорексією, загальною слабкістю.

При компресії жовчовивідних шляхів виникали симптоми механічної жовтяниці: пожовтіння шкіри і склер, свербіж, потемніння сечі, посвітління калу, інтоксикація. В залежності від ступеня компресії симптоми могли носити інтермітуючий характер, чи бути стабільно прогресуючими. У випадках приєднання інфекційного компонента виникала клініка холангіту – підвищення температури тіла до фебрильних цифр з ознобами та значним потовиділенням.

У випадках локалізації пухлини в ділянці голівки або тіла підшлункової залози могла виникати компресія вірсунгової протоки. При компресії вірсунгової протоки, що розвивалась повільно, виникали симптоми зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози – порушення дефекації у вигляді поносів чи закріпів, здуття живота, порушення трофіки у вигляді схуднення. Аналогічні симптоми зовнішньосекреторної недостатності з'являлись при заміщенні значної частини паренхіми підшлункової залози патологічним процесом. У випадку розвитку швидкої компресії головної панкреатичної протоки пухлиною виникали приступи гострого болю, що мали оперізуючий характер з іррадіацією в спину, підлопаточні зони грудної клітини, в плечі. Біль погано купувався аналгетичними препаратами.

При пухлинах голівки ПЗ та периампулярної зони біль найчастіше локалізувався в епігастральній ділянці або в правому підребер'ї, мав незначну інтенсивність та переміжний характер. Сильний постійний біль найчастіше зустрічався у хворих з розповсюдженими пухлинами з компресією суміжних органів, при інвазії пухлини в черевний стовбур та нервові ганглії. Втрату маси тіла спостерігали у хворих з obturacією просвіту ДПК у хворих з розповсюдженими пухлинами та у хворих з вираженою і тривалою зовнішньосекреторною недостатністю підшлункової

залози. При декомпенсованій obturaції просвіту дванадцятипалої кишки у хворих виникали скарги на нудоту, що супроводжувалась блюванням.

Серед інших симптомів захворювання пацієнти відмічали свербіж шкіри, анорексію, здуття живота, відчуття печії чи гіркоти у роті, порушення дефекації у вигляді закріпів чи проносів.

Клінічні прояви пухлин великого сосочка дванадцятипалої кишки (ВСДПК) та дистального відділу загальної жовчної протоки були подібними.

Першими симптомами, котрі виникали у хворих з пухлинами великого сосочка ДПК та дистального відділу ЗЖП була поява жовтяниці шкіри та склер, котра виникла у 164 (86,3 %) хворих із 190. У 64 (46,7 %) хворих, особливо на ранніх стадіях пухлинного процесу, жовтяниця мала переміжний характер і проходила після консервативної терапії, що погіршувало якість діагностики.

При появі обструкції жовчовивідних проток інколи першим симптомом захворювання були озноби з гіпертермією, які виникли у 62 (32,6 %) хворих, що свідчило про наявність холангіту. Втрата ваги тіла виникла у 48 (30,4 %) хворих. Дискомфорт в епігастральній ділянці виник лише у 63 (33,2 %) хворих і виникав на ранніх стадіях захворювання. Больовий синдром відмічався у 97 (51,0 %) хворих і, часто, виникав вже при розповсюдженні пухлини на голівку ПЗ. У 30 (15,8 %) хворих взагалі не було ні дискомфорту в епігастрії, ні больового синдрому. Загальна слабкість виникла у 89 (46,8 %) хворих, втрата ваги – у 49 (25,8 %).

У деяких випадках у хворих з пухлинами ВСДПК першим симптомом захворювання була поява ознак шлунково-кишкової кровотечі з наявністю темного стільця та анемії, які були діагностовані у 28 (17,8 %) хворих із 157, що свідчило про наявність кровотечі з пухлини.

У хворих з пухлинами дистального відділу ЗЖП частіше за все першим симптомом була, також, жовтяниця шкіри та склер, яка виникла у 28 (84,8 %) із 33 хворих, гіпертермія з оздобами виникла у 23 (69,7 %) хворих із 34.

Серед інших симптомів захворювання пацієнти відмічали свербіж шкіри, нудоту, анорексію, блювоту.

Дуже важливим фактором при виникненні механічної жовтяниці є диференційна діагностика холедохолітіазу та захворювання дистального відділу загальної жовчної протоки або ВСДПК.

Дуже часто при захворюванні дистального відділу загальної жовчної протоки або при захворюванні ВСДПК холедохолітіаз виникає вторинно, в зв'язку з порушенням пасажу жовчі по жовчовивідним протокам та застою жовчі в протоковій системі. Часто хворим в таких випадках діагностують холедохолітіаз, виконують папілосфінктеротомію, літоекстракцію з встановленням ендобіліарного стенту. При наявності стенту діагностика пухлин цієї зони стає вкрай важкою і пухлина діагностується пізно, часто коли вже є проростання пухлини в голівку ПЗ або пухлина поширюється на ДПК з виникненням вже інших симптомів, таких як нудота, дискомфорт в епігастрії або рвота, при виникненні дуоденальної непрохідності або при непрохідності антрального відділу шлунка. Особливістю пухлин голівки-гачка підшлункової залози є те, що вони часто розповсюджуються на верхню брижову вену та на верхню брижову артерію і хворі, після ендобіліарного стентування, часто звертаються за допомогою вже при наявності інвазії пухлини в верхню брижову артерію, коли процес вже є нерезектабельним.

Появу вторинного холедохолітіазу на фоні пухлини дистального відділу загальної жовчної протоки демонструє наступний клінічний випадок.

Хвора С. поступила на лікування з діагнозом: ЖКХ. Холедохолітіаз. Механічна жовтяниця. Холангіт.

Із анамнезу захворювання відомо, що хвора захворіла гостро після переїдання, коли з'явилися різкі болі в епігастрії, правому підребер'ї, жовтяниця. Хвора звернулась за допомогою в районну лікарню за місцем проживання, де встановлено діагноз: ЖКХ. Холедохолітіаз. Гострий панкреатит. Хворій було виконано папілосфінктеротомію та ендобіліарне стентування пластиком стентом.

При поступленні в нашу клініку у хворої були скарги на дискомфорт в епігастрії, періодичну гіпертермію, озноби.

При поступленні в клінічному аналізі крові відмічали підвищення ШОЕ до 35 мм/год. В біохімічному аналізі крові відмічали незначне підвищення рівня загального білірубіну до 31,1 мкмоль/л, АЛАТ до 93 (норма 10–41) та АСАТ – до 66 (норма 10–40), та підвищення рівня глюкози до 9,4 ммоль/л.

За даними УЗД у хворої виявлено збільшення печінки. Внутрішньопечінкові протоки розширені не були, однак загальна жовчна протока була 1,2 см, в його просвіті візуалізувався ендобіліарний стент. Змін підшлункової залози не було, залоза була однорідна, ущільнена: голівка залози була 4 см в діаметрі, тіло залози – 1,8 см, хвіст – 2,6 см.

За даними КТ ОЧП, яка була виконана після стентування, у хворої були виявлені ознаки гострого панкреатиту, наявності ендобіліарного стенту та ознаки гепатозу.

Для проведення диференційної діагностики гострого панкреатиту з компресією загальної жовчної протоки, холедохолітазу та пухлини дистального відділу загальної жовчної протоки хворій виконано дуоденоскопію з видаленням стенту. Після видалення стенту виконано МРПХГ на якій було діагностовано захворювання дистального відділу загальної жовчної протоки.

В зв'язку з гострим холангітом хворій виконано повторно ендобіліарне стентування, як перший етап лікування злоякісної пухлини перед виконанням радикального оперативного втручання.

Таким чином, тільки через 1 місяць після початку хвороби хворій було виконано радикальне оперативне втручання: пілорусзберігаючу панкреатодуоденальну резекція і було втрачено багато часу. Післяопераційно діагноз було підтверджено. При патоморфологічному дослідженні виявлена аденокарцинома дистального відділу загальної жовчної протоки, G 2, панкреато-біліарного типу з інвазією паренхіми підшлункової залози та

периневральною інвазією. Отже, операція була виконана, коли вже було розповсюдження процесу на суміжні органи та вже була периневральна інвазія, що погіршує віддалений прогноз захворювання.

Наступний приклад демонструє, що скарги при пухлинах дистального відділу загальної жовчної протоки неспецифічні і часто можуть бути подібними на скарги при холедохолітазі. При діагностиці пухлини ніби то на початковій стадії ми бачимо вже розповсюдження процесу на підшлункову залозу з периневральною інвазією.

Клінічними проявами пухлин голівки ПЗ були, частіше за все, поява жовтяниці шкіри та склер, котра виникла у 301 (87,5 %) хворого із 344. Больовий синдром виник у 284 (82,5 %) хворих, біль найчастіше локалізувався в епігастрії та мезогастрії, мав тупий, ниючий характер.

Загальна слабкість виникла у 250 (72,7 %) хворих. Втрату ваги тіла відмічали 307 (89,2 %) хворих. У 213 (61,9 %) хворих були скарги на втрату апетиту. При компресії пухлиною ДПК або шлунка виникали симптоми шлунково-кишкової непрохідності, такі як нудота, яка виникла у 131 (38,0 %) хворого та рвота, появу якої відмічали 76 (22,0 %) хворих.

Що стосується місцеворозповсюджених пухлин голівки ПЗ, то хворі частіше за все скаржились, також, на появу жовтяниці шкіри та склер, яка виникла у 79 (94,0 %) хворих із 84.

Больовий синдром виник у 72 (85,7 %) хворих, біль також найчастіше локалізувався в епігастрії та мезогастрії, мав тупий ниючий характер, часто з іррадіацією в поясничний відділ хребця. Посилення інтенсивності болю деякі хворі відмічали вночі.

При інвазії пухлини в ДПК з виникненням обструкції її просвіту у пацієнтів відмічалась рвота, яка виникла у 18 (21,4 %) хворих із 84, у 26 (30,9 %) виникла нудота. У 12 (14,3 %) хворих виникла клініка високої тонко-кишкової непрохідності, хворі потребували передопераційної підготовки, їм було встановлено зонд для ентерального харчування, при

повній непрохідності встановлювали додатково зонд в шлунок для декомпресії.

При інвазії пухлини в брижу товстого кишківника або в товстий кишківник специфічних симптомів, які б свідчили про наявність інвазії, хворі не відмічали.

При інвазії пухлини в ВВ, ВБВ або портоспленомезентеріальний конфлюєнс специфічних симптомів хворі, також, не спостерігали.

Якщо порівняти виникнення больового синдрому при пухлинах голівки ПЗ та периапулярної зони, то у хворих з місцеворозповсюдженими пухлинами голівки ПЗ больовий синдром виникав частіше і мав більш інтенсивний характер та погано знімався знеболюючими препаратами.

Із 84 хворих з місцеворозповсюдженими пухлинами голівки ПЗ больовий синдром виник у 72 (85,7 %) хворих при пухлинах голівки без розповсюдження на суміжні органи больовий синдром виник у 184 (70,8 %).

Отже, наявність вираженого больового синдрому може свідчити про розповсюдженість процесу.

Схуднення, також, частіше виникало у хворих з місцеворозповсюдженими пухлинами голівки. Так, схуднення виникло у 76 (90,5 %) хворих із 84 з місцеворозповсюдженими пухлинами голівки ПЗ та у 231 (88,8 %) з локалізованими пухлинами голівки ПЗ.

Появу загальної слабкості відмічали 79 (94,0 %) хворих з місцево розповсюдженими пухлинами, що було також вище ніж при локалізованих пухлинах голівки ПЗ, при яких слабкість виникла у 171 (65,7 %) хворих.

Таким чином, немає специфічних симптомів, які б характеризували розповсюдженість процесу.

Що стосується клінічних проявів пухлин тіла та хвоста ПЗ, то вони неспецифічні і різноманітні, часто проявляються коли пухлина вже має великі розміри або є наявність інвазії в суміжні органи. Встановити точний діагноз на основі одної лише клінічної картини вкрай важко, особливо на ранніх стадіях захворювання.

Якщо при пухлинах голівки ПЗ та ВСДПК або при пухлинах дистального відділу ЗЖП першим симптомом захворювання є жовтяниця, то при пухлинах лівого анатомічного сегменту ПЗ жовтяниця виникає лише при тотальному ураженні залози з інвазією або компресією загальної жовчної протоки та виникненню механічного блоку жовчовивідних шляхів.

Найчастіше у хворих пухлинами тіла та хвоста ПЗ відмічався больовий синдром, який виник у 88 (85,4 %) хворих із 103.

Локалізація болю, також, була неспецифічною. Біль у лівому підребер'ї виник лише у 26 (29,5 %) хворих. Так, біль без чітко визначеної локалізації, у верхніх поверхах живота відмічали 32 (36,4 %) пацієнта. В епігастральній ділянці біль локалізувався у 30 (34,1 %) хворих. Характер болі був, також, різний. У більшості хворих больовий синдром був постійним, деякі пацієнти відмічали посилення інтенсивності больового синдрому після їжі, вночі, або без будь яких причин.

На ранніх стадіях захворювання, біль міг проявлятися у вигляді дискомфорту, носив тупий ниючий характер, поступово посилюючись по мірі прогресування хвороби. Пізніше больовий синдром набував, як правило, постійного характеру. Із 88 хворих з больовим синдромом 46 (52,3 %) хворих відмічали іррадіацію болю в поясничний відділ хребця.

Чітко простежувалась тенденція до наростання больового синдрому на фоні прогресування пухлинного процесу та поширенням його на сусідні органи.

Так всі хворі з розповсюдженням пухлини на черевний стовбур та з периневральною інвазією скаржилися на виражений больовий синдром в поясничному відділі хребця, котрий погано знімався знеболюючими протизапальними препаратами.

Загальна слабкість виникла у 94 (91,2 %) хворих.

В деяких випадках першим симптомом пухлин тіла та хвоста ПЗ була вперше діагностована гіперглікемія в біохімічному аналізі крові, яка була

виявлена у 19 (18,4 %) хворих з пухлинами тіла-хвоста ПЗ і яка спонукала для проведення додаткових методів обстеження та діагностиці пухлини.

Часто хворі відмічали схуднення без особливих причин або вони це пов'язували зі зниженням апетиту, нудотою. Схуднення виникло у 98 (95,1 %) хворих.

Схуднення могло бути пов'язане з компресією головної панкреатичної протоки з наростанням ознак зовнішньосекреторної недостатності ПЗ. Часто у таких пацієнтів тривалий час лікували хронічний панкреатит з зовнішньосекреторною недостатністю ПЗ. Із хворих з пухлинами тіла та хвоста ПЗ у 14 (13,6 %) хворих пухлина виникла на фоні хронічного панкреатиту і була діагностована випадково при виконанні КТ.

Інші диспептичні симптоми при пухлинах тіла та хвоста ПЗ зустрічались значно рідше: нудота виникла – у 17,32 % хворих; рвота – у 3,03 %; розлади випорожнень – у 6,93 % пацієнтів.

Нудота і рвота могли виникати внаслідок компресії пухлиною шлунка, їх наявність була відмічена у 18 (17,5 %) пацієнтів.

Стосовно хворих з тотальним ураженням ПЗ, то основними скаргами був больовий синдром, який виник у 17 (89,5 %) хворих. Механічна жовтяниця виникла у 9 (47,4 %) хворих із 19. Загальну слабкість відмічали 17 (89,5 %) хворих, а схуднення – 18 (94,7 %) хворих.

Скарги у хворих з пухлинами підшлункової залози та периампулярної зони неспецифічні і, часто виникають вже при розповсюдженні процесу, тому дуже важливим є виконання інструментальних методів дослідження при появі перших симптомів захворювання.

Специфічних скарг, які б могли характеризувати розповсюдження пухлини на суміжні органи ми не виявили. Про розповсюдженість процесу лише може свідчити наявність вираженого больового синдрому, який важко знімається знеболюючими протизапальними препаратами та потребує введення наркотичних засобів. Також, про інвазію пухлини в ДПК може свідчити наявність рвоти та ознаки високої тонкокишкової непрохідності.

Клініко-лабораторне обстеження

Всім пацієнтам, без винятку, з пухлинами підшлункової залози та периампулярної зони виконували загальний аналіз крові з визначенням швидкості осідання еритроцитів, визначення рівня білка в сироватці крові, альбуміну, загального білірубіну та його фракцій, холестерину, активності аланінамінотрансферази (АлАт) і аспартатамінотрансферази (АсАт), сечовину крові, креатиніну, концентрації глюкози, амілази. Перед операцією у хворих виконували дослідження крові на наявність СА 19-9. Всім хворим виконували загальний аналіз сечі.

В лабораторних аналізах у хворих частіше за все відмічали підвищення ШОЕ від 20 до 56 мм/год, яке було виявлено у 363 (56,3 %) хворих.

У хворих з пухлинами ВСДПК або при пухлинах голівки ПЗ з інвазією в ДПК або шлунок в кл. ан. кр. могли відмічати зниження гемоглобіну та еритроцитів, яке було виявлено у 110 (21,9 %) хворих.

У деяких хворих відмічали лейкоцитоз, в основному це були хворі у котрих виникли симптоми холангіту. Так лейкоцитоз був виявлений у 118 (22,1 %) хворих із 534 з пухлинами голівки ПЗ та периампулярної зони.

При наявності механічної жовтяниці з біліарною гіпертензією у хворих відмічали підвищення рівня загального білірубіну, АЛАТ, АСАТ.

В біохімічному аналізі крові підвищений вміст білірубіну було відмічено у 474 випадках (73,5 %).

Про характер змін функції печінки свідчила підвищена активність амінотрансфераз. Так активність аланін амінотрансферази була підвищена у 432 (91,1 %) хворих із 474 з ознаками механічної жовтяниці, аспартат амінотрансферази – у 423 хворих (89,2 %).

Рівень протромбінового індексу коливався в межах від 28 до 113 %, середнє його значення склало $87,4 \pm 14,1$ %, що свідчило про порушення системи гемостазу, пов'язані з механічною жовтяницею та печінковою недостатністю.

Внаслідок компресії пухлиною протокової системи ПЗ у хворих в біохімічному аналізі крові могло відбуватись підвищення рівня амілази, яке було відмічено у 48 (7,4 %) хворих.

Таким чином, специфічної клініко-лабораторної симптоматики пухлин ПЗ та периампулярної зони немає.

Дуже важливою є необхідність ретельного збору анамнезу з подальшим дообстеженням пацієнтів при виявленні тих чи інших симптомів захворювання або появою змін в лабораторних дослідженнях. Проведення ретельного лабораторного обстеження дозволить оцінити наявність факторів ризику виникнення післяопераційних ускладнень, а також дасть можливість провести необхідну передопераційну підготовку.

Для оцінки резектабельності пухлини та визначення тактики лікування необхідно проводити інструментальне дослідження з застосуванням візуалізуючих методів діагностики.

3.2. Інформативність інструментальних методів дослідження у хворих з пухлинами підшлункової залози та периампулярної зони

Завданням інструментальних методів обстеження було встановлення остаточного діагнозу, та, по можливості, визначення стадії захворювання, наявності його ускладнень, наявності та вираженості супутньої патології, а, також, оцінка стану органів та систем. Серед завдань інструментальної діагностики, також, окреме значення приділяли передопераційному визначенню анатомічних особливостей пацієнта, особливо судинної анатомії.

План інструментального обстеження варіював в залежності від характеру основного захворювання та загального стану пацієнта.

Порівняльна оцінка використання візуалізуючих методів обстеження наведена в таблиці 3.1.

Серед методів інструментальних досліджень найбільш широко застосовували метод УЗД, який було проведено у 643 (99,7 %) спостережень. УЗД допомагало візуалізувати та топічно діагностувати пухлину, визначити

її співвідношення з тканиною підшлункової залози, оцінити стан її паренхіми та протокової системи, також визначали наявність чи відсутність механічного блоку жовчних шляхів та рівень блоку. За допомогою УЗД визначали наявність та характер супутньої патології гепатопанкреатодуоденальної зони, а також отримували інформацію про стан органів черевної порожнини та заочеревинного простору. В деяких випадках на УЗД визначали наявність метастатичного ураження печінки та лімфатичних вузлів.

Таблиця 3.1

Використання візуалізуючих методів обстеження у хворих з пухлинами підшлункової залози

| Метод обстеження | Кількість обстежень у хворих |
|------------------|------------------------------|
| УЗД | 643 (99,7%) |
| КТ | 608 (94,3%) |
| МРТ | 78 (12,1%) |
| ЕУС | 132 (20,5%) |
| Дуоденоскопія | 56 (8,7%) |

УЗД виконано у 643 пацієнтів з пухлинами ПЗ та периампулярної зони. Серед 643 проведених досліджень, діагноз встановлено у 477 (74,2 %) пацієнтів. У 166 (25,8 %) пацієнтів пухлину при виконанні УЗД не візуалізовано. Чутливість методу склала 74,2 %.

При наявності пухлини ПЗ або панкреатодуоденальної зони при УЗД визначалась наявність гіпоехогенної ділянки в тканині ПЗ або в проекції ПЗ (рис. 3.1), також, виявляли непрямі ознаки пухлини, такі, як розширення головної панкреатичної протоки, розширення загальної жовчної протоки, котрі свідчили про наявність механічного блоку.

УЗД було виконано всім 188 хворим з пухлинами ВСДПК, ДПК та дистального відділу загальної жовчної протоки при поступленні в стаціонар. Під час УЗД пухлину виявлено лише у 119 (63,3%) хворих. Із них, при розповсюдженні пухлини на голівку ПЗ, часто виявляли наявність пухлини

голівки ПЗ, яку було виявлено у 18 (18,4%) хворих, а після операції по результату патоморфологічного дослідження був встановлений діагноз пухлини ВСДПК.



Рис. 3.1. Візуалізація гіпоехогенного утворення в проекції голівки ПЗ у хворого з злоякісною пухлиною голівки ПЗ.

Частіше за все виявляли вторинні ознаки хвороби: розширення внутрішньопечінкових та позапечінкових жовчних шляхів, які були виявлені у 127 (67,5 %) хворих. У 57 (30,3 %) хворих було виявлено лише розширення головної панкреатичної протоки.

У 11 (5,8 %) пацієнтів на етапі первинної діагностики було діагностовано холедохолітиаз, за місцем проживання хворим було виконано папілосфінктеротомію, стентування загальної жовчної протоки, а при стентуванні загальної жовчної протоки візуалізація пухлини погіршувалась і у 9 (4,5%) хворих при УЗД в просвіті загальної жовчної протоки було виявлено лише стент.

У 35 (18,6%) хворих патології при УЗД виявлено не було.

Чутливість методу в діагностиці пухлин ВСДПК, ДПК та дистального відділу загальної жовчної протоки низька і складає 63,3 %.

Із 643 виконаних УЗД при пухлинах голівки ПЗ УЗД виконано у всіх 334 хворих. Діагноз встановлено у 261 (78,1 %) хворого у них були виявлені як прямі ознаки пухлини – наявність гіпоехогенного утворення в ПЗ або її проекції, так і вторинні: обрив ГПП, наявність ознак біліарної або протокової панкреатичної гіпертензії. Із 261 досліджень УЗД лише вторинні ознаки пухлини виявлені у 26 (9,9 %) хворих.

У 73 (21,9 %) хворих візуалізувати пухлину на УЗД не вдалося.

Із них у 15 (4,5 %) із 334 було діагностовано хронічний панкреатит. У 8 (2,4 %) із 334 хворих було діагностовано захворювання ВСДПК. У 11 (3,3 %) хворих із 334 було діагностовано лише портальну гіпертензію, наявність якої дозволяла нам запідозрити наявність пухлини. У 4 (1,2 %) хворих діагностовано холедохолітіаз при цьому на УЗД загальна жовчна протока в ретродуоденальному або інтрапанкреатичному відділі візуалізувалася у вигляді ехогенного тяжу з наявністю конкрементів, котрі, вірогідно, утворилися вторинно на фоні обструкції протоки пухлиною.

Таким чином, чутливість методу УЗД в діагностиці пухлин голівки склала 78,1 %, діагноз вірно було встановлено у 261 хворого із 334.

Достовірність методу УЗД в діагностиці пухлин голівки ПЗ склала 80,5 % (достовірно позитивних – 261 відповідь, достовірно негативних 277 із 643, хибнопозитивних – 21, так як пухлина була виявлена у 282 хворих).

Специфічність методу склала 83,6 % (достовірно позитивних відповідей було 261, достовірно негативних – 277, всіх досліджень 643).

Щодо діагностики пухлин ПЗ лівого анатомічного сегменту, то пухлини даної локалізації були діагностовані у 102 хворих. При УЗД діагноз було вірно встановлено у 91 хворого. При УЗД було виявлено гіпоехогенне утворення в проекції тіла-хвоста ПЗ (рис. 3.2).

Чутливість методу склала 89,2%. Чутливість методу в діагностиці тотального ураження ПЗ склала 25,0%, тотальне ураження залози було діагностовано у 2 хворих із 8 хворих з даною патологією.

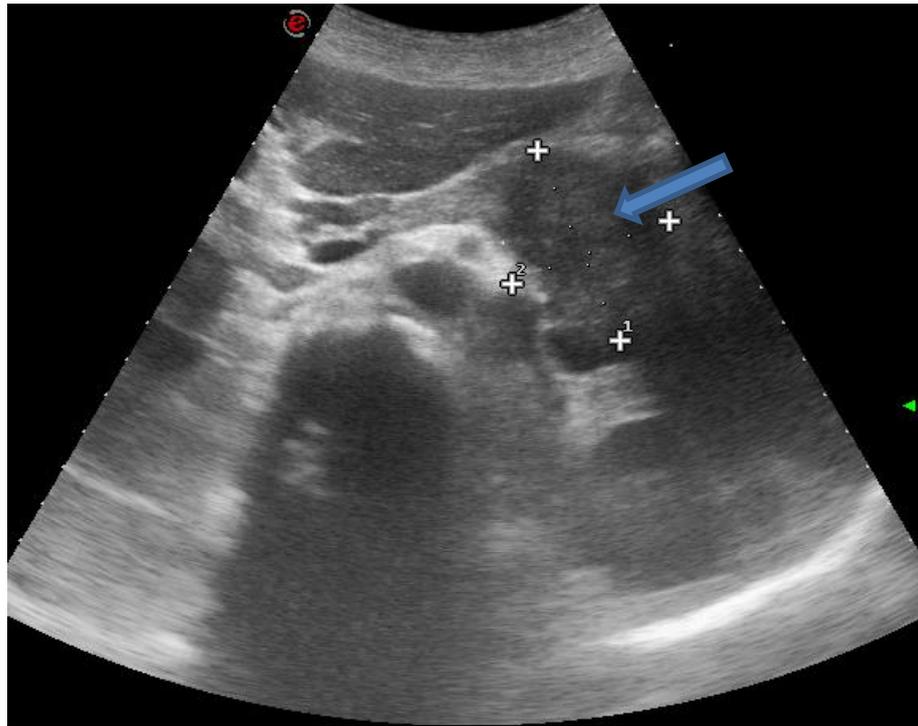


Рис. 3.2. Гіпоехогенне утворення в проекції хвоста ПЗ у хворого з злоякісною пухлиною хвоста ПЗ.

Щодо пухлин підшлункової залози та пухлин периампулярної зони, то чутливість методу ультразвукової діагностики склала 74,2 % (477 із 643).

Стосовно діагностики місцеворозповсюджених пухлин, то УЗД було виконано у всіх 149 хворих з місцеворозповсюдженими пухлинами. При виконанні УЗД діагноз було вірно встановлено у 28 хворих, чутливість методу склала лише 18,8 %. Діагноз місцеворозповсюджених пухлин по УЗД було встановлено у 42 хворих, але у 14 був хибнопозитивний результат.

Достовірність методу УЗД в діагностиці місцеворозповсюджених пухлин склала 79 % (достовірно позитивних відповідей було 28, достовірно негативних було 480). Специфічність методу склала 97,2 % (достовірно негативних відповідей було 480, хибнопозитивних – 14).

По УЗД інвазію в магістральні судини діагностовано у 24 із 105 хворих у яких інтраопераційно була виявлена інвазія пухлини в магістральні артеріальні та венозні судини. Чутливість УЗД в визначенні судинної інвазії склала 22,8 % і є також низькою.

Метод УЗД є низькочутливим у визначенні типу пухлини, в визначенні її стадії, в диференційній діагностиці між пухлинами дистального відділу загальної жовчної протоки, захворюванням ВСДПК та холедохолітазом.

УЗД є низькочутливою в діагностиці місцеворозповсюджених пухлин. Інформативним діагностичним методом у хворих з підозрою на пухлину ВСДПК є дуоденоскопія.

Дуоденоскопію виконано у 56 (30,4 %) хворих з пухлинами ВСДПК або дистального відділу загальної жовчної протоки. Показаннями для проведення обстеження були наявність ознак механічної жовтяниці без підтвердження наявності холедохолітазу, підозра на пухлину ВСДПК, дистального відділу загальної жовчної протоки або внутрішньопротокова папілярно-муциозна пухлина (ВПМП).

Дуоденоскопія є важливим методом в проведенні диференційної діагностики пухлин ВСДПК та ВПМП підшлункової залози.

Характерними симптомами наявності ВПМП центрального типу є специфічний симптом «бичачого ока» – зіяння великого сосочка ДПК з виділенням слизу (рис. 3.3).



Рис. 3.3. Злоякісна ВПМП центрального типу. Симптом «бичачого ока».

Обмеженням для проведення дослідження вважали тяжкий стан хворого, наявність механічної непрохідності верхніх відділів ШКТ, стан після операцій на верхніх відділах ШКТ після проведеної реконструкції.

Серед інших інструментальних методів обстеження у 37 (33,0 %) хворих, з ураженням пухлиною судин, використали доплерографічну діагностику судин черевної порожнини та заочеревинного простору з метою визначення можливої інвазії пухлиною магістральних судин, визначення прохідності магістральних артеріальних та венозних судин та для оцінки ризику виконання резекційного оперативного втручання. У 24 (64,9 %) хворих були виявлені ознаки порушення прохідності артеріальних та венозних судин, зміни швидкості кровотока, що дозволило запідозрити судинну інвазію пухлини, або компресію пухлиною даної судини, отримані дані були підтверджені інтраопераційно.

ЕГФДС виконано у 373 пацієнтів як з приводу основного діагнозу так і з приводу супутньої патології. Специфічними ознаками пухлинної патології, що визначали при дослідженні, були симптоми компресії шлунка та ДПК, також ознаки інвазії пухлини у шлунок або ДПК у хворих із злоякісними новоутвореннями.

В діагностиці місцеворозповсюджених пухлин тіла та хвоста ПЗ ЕФГДС допомагала в визначенні наявності інвазії пухлини в шлунок. При пухлинах голівки – виявити наявність інвазії пухлини в шлунок або ДПК з визначенням ступеня стенозу просвіту.

Комп'ютерна томографія органів черевної порожнини була виконана у 608 (94,3 %) хворих. КТ дозволяла візуалізувати патологічний процес в підшлунковій залозі та вивчити розповсюдження патологічного процесу на суміжні органи та судини, визначити передопераційно особливості анатомії органів панкреатодуоденальної зони, особливості кровопостачання у кожного пацієнта, що дозволяло планувати методики виконання оперативного втручання на передопераційному етапі.

При виконанні КТ ми звертали увагу на наявність новоутворення, його розміри, розташування, а також на характеристики головної панкреатичної протоки, наявність ознак біліарної та панкреатичної гіпертензії, рівень міліарного та панкреатичного блоку.

Пухлина на КТ визначалась, як гіповаскулярна гіподенсивна ділянка котра характеризувалась слабим накопиченням контрастної речовини (рис. 3.4).

З метою диференційної діагностики звертали увагу на стан паренхіми підшлункової залози, характеристики суміжних органів.

Вторинними ознаками пухлинного ураження, котрі зустрічалися у обстежуваних хворих, були втрата нормальної лобуляції паренхіми підшлункової залози, звуження головної панкреатичної протоки або її обструкція з дилатацією протоки в лівому анатомічному сегменті ПЗ при пухлині в голівці залози та атрофічні зміни паренхіми в дистальному відділі підшлункової залози (рис. 3.5).



Рис. 3.4. КТ з виявленням гіподенсивної ділянки в голівці ПЗ у хворого зі злоякісною пухлиною голівки ПЗ.



Рис. 3.5 КТ з наявністю непрямих ознак пухлини голівки ПЗ з розширенням ГПП в ділянці тіла та хвоста ПЗ.

Непрямою ознакою пухлини голівки ПЗ, дистального відділу ЗЖП та ВСДПК було розширення жовчовивідних проток з наявністю їх обструкції в супрадуоденальній або інтрапанкреатичній частині (рис. 3.6, рис. 3.7)



Рис. 3.6. КТ з наявністю непрямих ознак пухлини голівки ПЗ з розширенням ЗЖП в супрадуоденальному відділі.

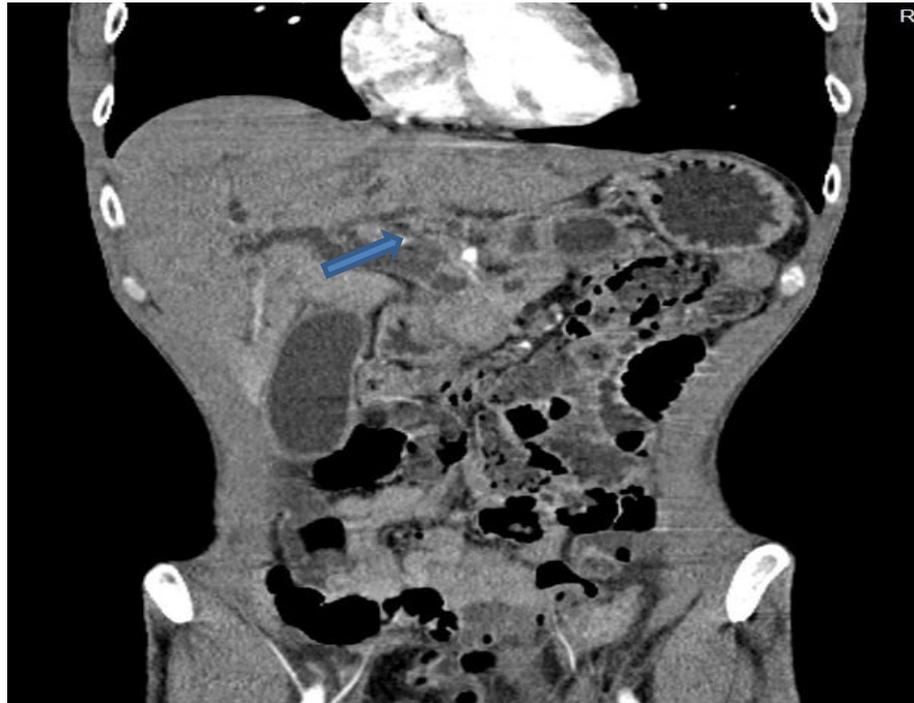


Рис. 3.7. КТ фронтальна проекція з наявністю непрямих ознак пухлини голівки ПЗ: розширення ЗЖП вище місця оклюзії.

У 84 (13,8 %) хворих були виявлені лише непрямі ознаки пухлини – наявність біліарної гіпертензії з блоком на рівні голівки ПЗ, ВСДПК або дистального відділу загальної жовчної протоки.

Важливим моментом є проведення диференційної діагностики пухлини ПЗ з хронічним панкреатитом або з наявністю пухлини на фоні хронічного панкреатиту. Так, у 8 (1,3 %) хворих, до поступлення в наш інститут при КТ були виявлені кальцинати в ПЗ, що було розцінено, як хронічний панкреатит з відповідним призначенням консервативної терапії та пізньою діагностикою злоякісного процесу. При дообстеженні у цих хворих було діагностовано злоякісну пухлину (рис. 3.8, рис. 3.9).

Із обстежених нами хворих із злоякісними пухлинами ПЗ, 7 хворих поступило в стаціонар із діагнозом хронічний панкреатит. Їм були виконані оперативні втручання на ПЗ із-за розвинених ускладнень: механічної жовтяниці та субкомпенсованого стенозу ДПК. Післяопераційно у 4 хворих було діагностовано пухлину голівки ПЗ, у 2 хворих ВПМП та у 1 хворого

пухлину ВСДПК.



Рис. 3.8. КТ ОЧП. Пухлина голівки ПЗ з кальцинатом по периферії.

У одного хворого зляквісна пухлина, помірно-диференційована аденокарцинома, утворилась на фоні фіброзно-дегенеративного кальцинозного панкреатиту. Із анамнезу захворювання відомо, що хворому раніше було виконано Операцію Фрея. При післяопераційному патоморфологічному дослідженні було діагностовано: фіброзно-дегенеративний кальцинозний панкреатит, множинний кальциноз. При повторному зверненні через 4 роки у хворого діагностовано помірно-диференційовану аденокарциному голівки підшлункової залози з множинним метастатичним ураженням печінки, асцитом (рис. 3.9).

Отже, наявність кальцинатів не виключає зляквісний процес в ПЗ.

В деяких випадках при обстеженні діагностують вже розповсюдженість процесу на суміжні органи, на шлунково-кишковий тракт з компресією та обструкцією останнього.

У 6 хворих при КТ виявлено компресію пухлиною ДПК з появою ознак дуоденальної непрохідності, у 2-х із цих хворих була декомпенсована дуоденальна непрохідність (рис. 3.10).

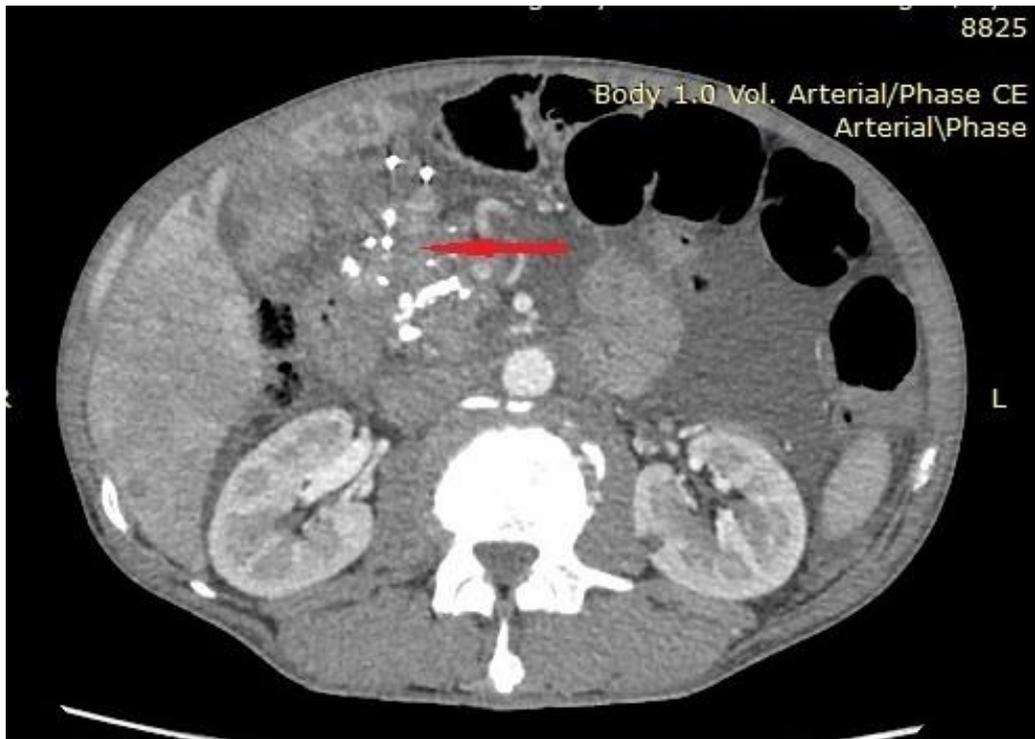


Рис. 3.9. КТ ОЧП. Пухлина голівки ПЗ з множинними кальцинатами, метастатичним ураженням печінки.

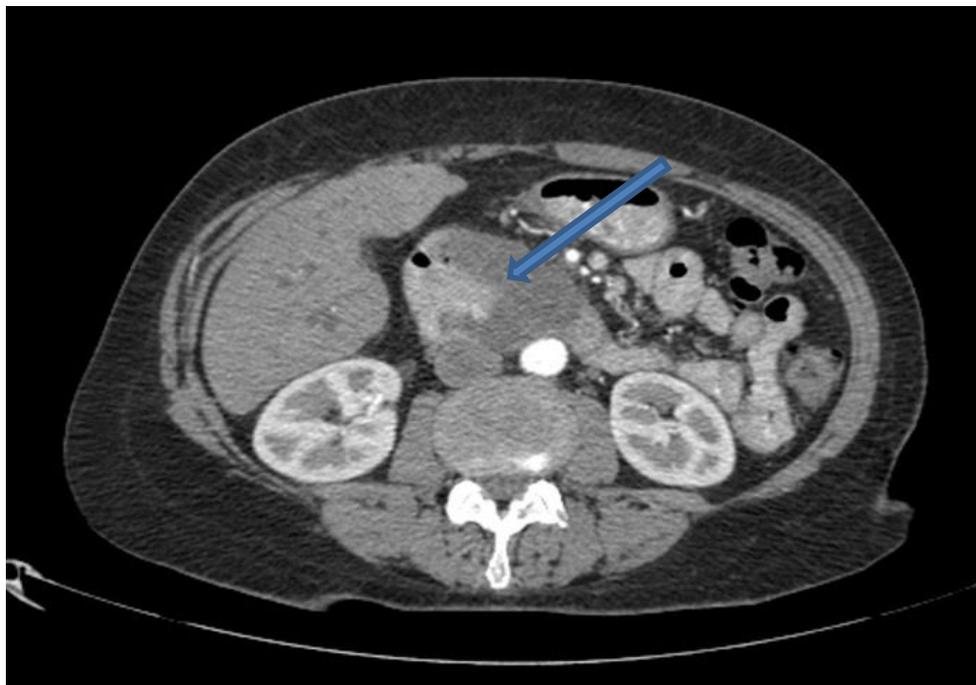


Рис. 3.10 КТ пухлина голівки ПЗ з інвазією в ДПК.

Важливим моментом при КТ є виявлення місцеворозповсюджених пухлин з оцінкою інвазії пухлини в магістральні судини та з визначенням

резектабельності процесу (рис. 3.11). Дуже важливим є виконання та оцінка КТ у всіх проекціях: аксіальній, фронтальній та сагітальній з візуалізацією всіх фаз контрастування (рис. 3.12–3.15).



Рис. 3.11. КТ ОЧП Пухлина тіла ПЗ з інвазією в загальну печінкову артерію та селезінкову артерію з наявністю такої КТ- ознаки, як деформація контуру судини.

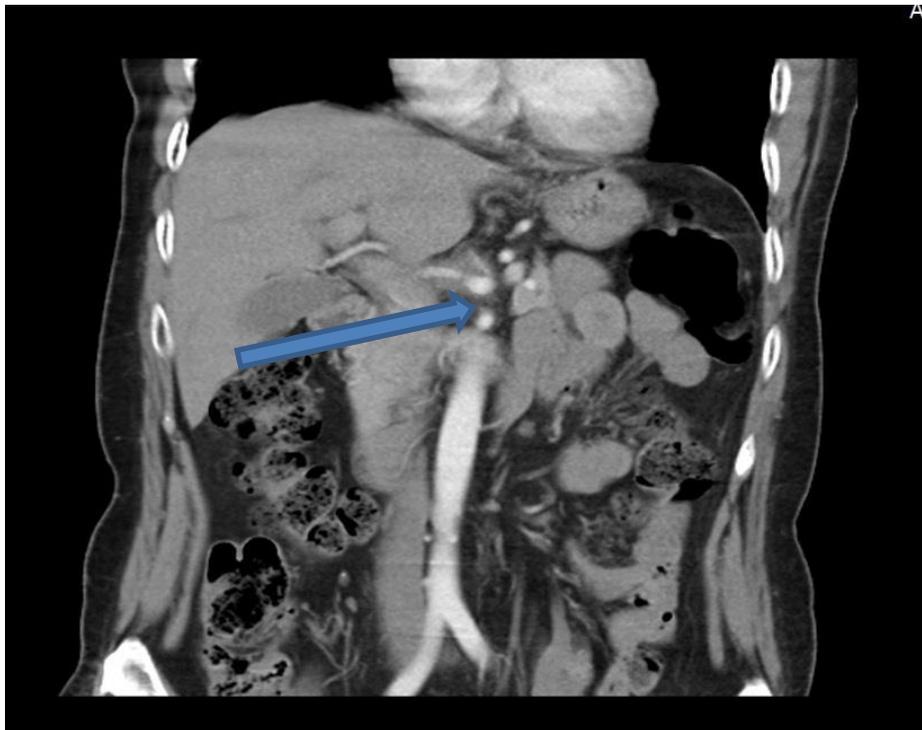


Рис. 3.12. КТ ОЧП фронтальна проекція. Пухлина тіла ПЗ з інвазією в загальну печінкову артерію та ліву шлункову артерію.



Рис. 3.13. КТ Місцеворозповсюджена пухлина тіла ПЗ з інвазією в черевний стовбур, сагітальна проекція. Виявлення деформації контуру черевного стовбура з звуженням його просвіту.



Рис. 3.14. КТ ОЧП, аксіальна проекція: пухлина голівки ПЗ з інвазією в загальну печінкову артерію.

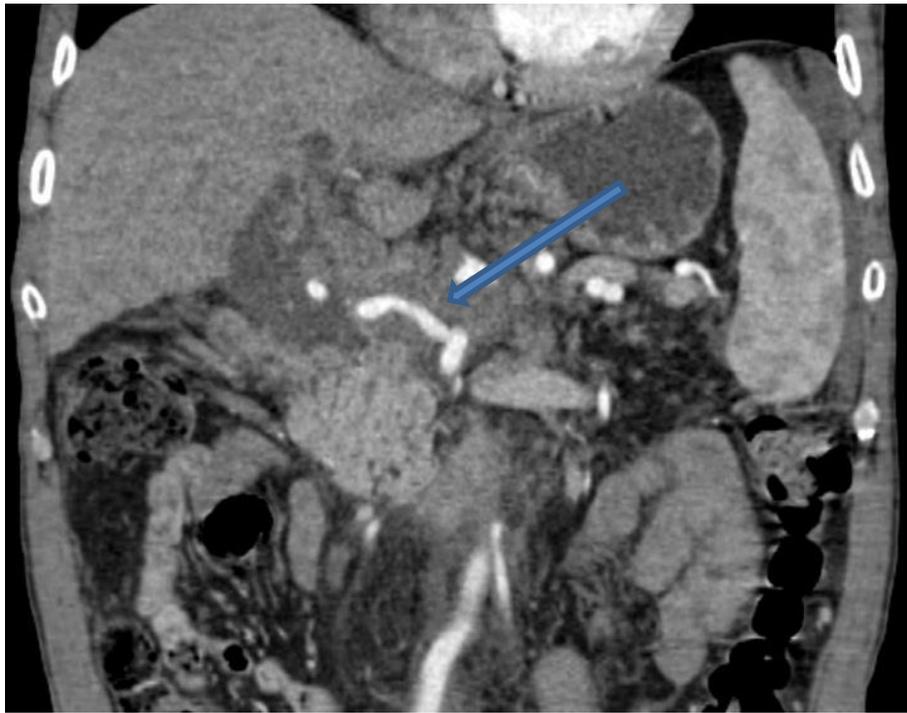


Рис. 3.15. КТ фронтальна проекція. Пухлина голівки ПЗ з інвазією пухлини в загальну печінкову артерію.

У 3 хворих була діагностована артеріальна інвазія по КТ. У 1 хворого інтраопераційно дані підтвердились.

В венозну фазу контрастування ми оцінюємо наявність інвазії пухлини в венозні судини, наявність компресії пухлиною магістральних вен, виявляємо ступінь огортання пухлиною вени, наявність деформації її контуру. На знімку (рис. 3.16) ми бачимо контакт пухлини з ворітною веною на 180° та наявність деформації контуру вени з звуженням її просвіту. Ці ознаки свідчать про граничнорезектабельний процес.

Із 104 обстежених хворих з діагностовано інтраопераційно інвазією пухлини в венозні судини післяопераційно за даними патоморфологічного дослідження інвазія була підтверджена у 48 (46,1%) хворих.

Про важливість оцінки всіх зрізів свідчить наступний приклад (рис. 3.17–3.18).

На знімку (рис. 3.17) ми бачимо контакт пухлини з ворітною веною менше ніж 180° окружності без деформації контуру вени. Пухлину за даними аксіальних зрізів можна визначити резектабельною.

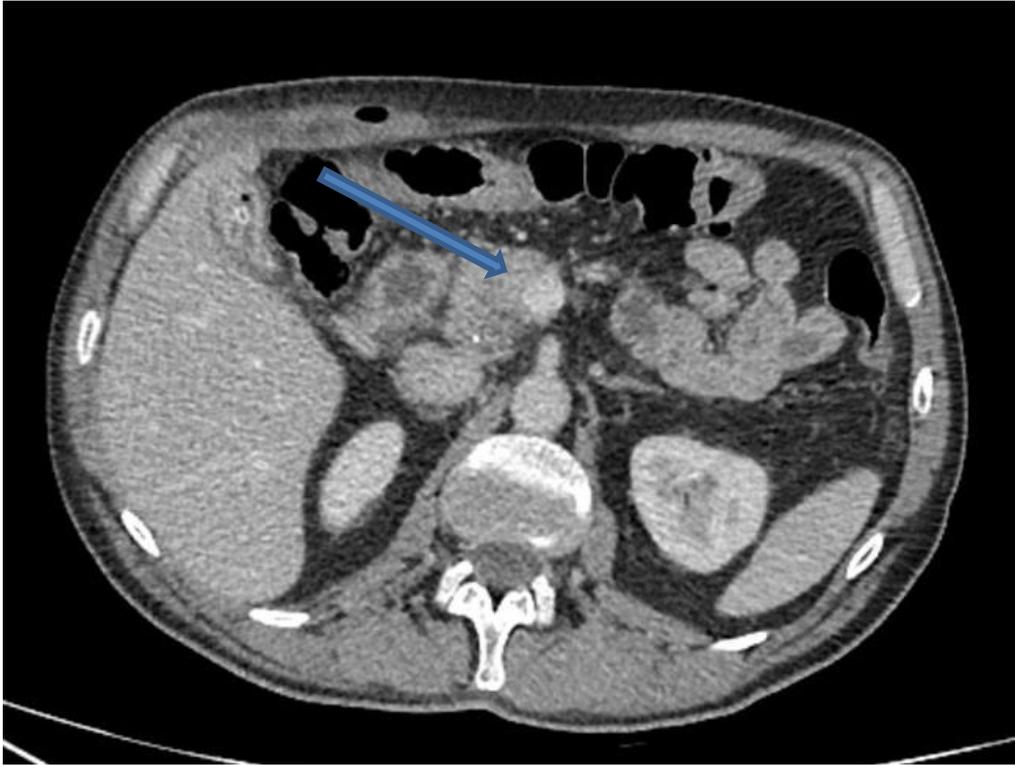


Рис. 3.16. КТ ОЧП, аксіальна проекція, венозна фаза контрастування.

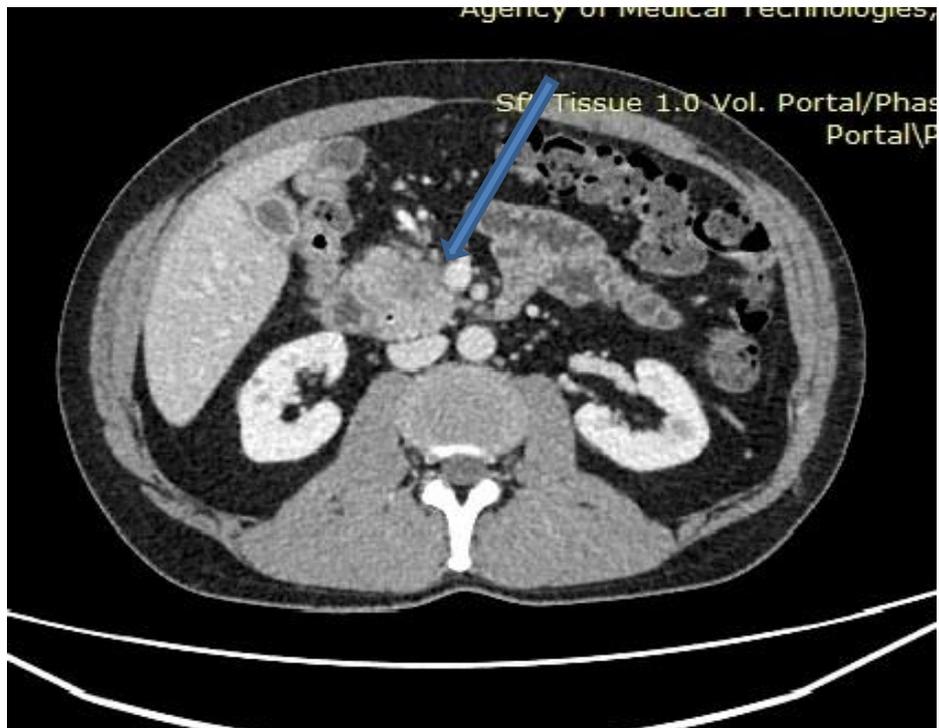


Рис. 3.17. КТ ОЧП, венозна фаза контрастування. Резектабельна пухлина голівки ПЗ з інвазією пухлини в ВВ. На даному фото є контакт пухлини з ворітною веною менше ніж на 180° .

Але на фронтальних зрізах портальної фази ми бачимо контакт пухлини з проксимальними інтестинальними гілками ВБВ (рис. 3.18) та пухлину визнано нерезектабельною.



Рис. 3.18. КТ портальна фаза, фронтальний зріз. Пухлина голівки ПЗ з інвазією пухлини в проксимальні гілки ВБВ.

При наявності вторинного метастатичного ураження пухлину вважаємо нерезектабельною (рис. 3.19).

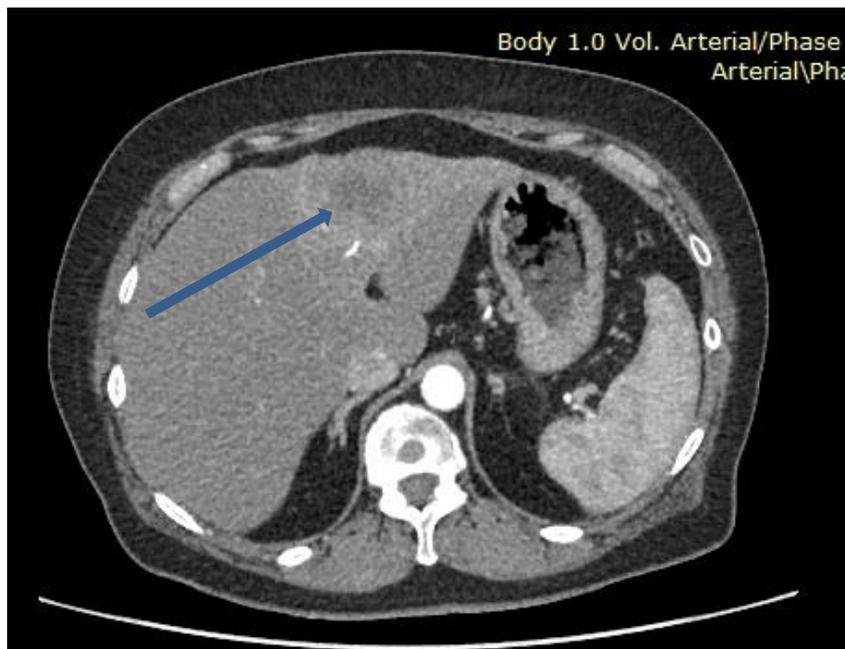


Рис. 3.19. КТ, артеріальна фаза. Нерезектабельна пухлина ПЗ з метастазом в ліву долю печінки.

Наявність ендобіліарного стенту ускладнює візуалізацію пухлини та діагностику її розповсюдженості. Так у 23 (4,8 %) хворих із 480 хворих з пухлинами голівки, ВСДПК та ДВХ при КТ було виявлено лише наявність стенту. Одній хворій було видалено стент та виконано повторну КТ, що дало змогу діагностувати пухлину дистального відділу загальної жовчної протоки з розповсюдженням пухлини на підшлункову залозу.

У 4-х хворих були виявлені вторинні ознаки пухлини – наявність біліарної гіпертензії з блоком на рівні голівки, ВСДПК або дистального відділу загальної жовчної протоки.

У 4 (0,66 %) хворих при КТ, патології виявлено не було. Їм були виконані панкреатодуоденальні резекції, так як в біохімічному аналізі крові виявлено ознаки механічної жовтяниці та запідозрено пухлину ПЗ. Післяопераційно патоморфологічне дослідження виявило наявність злоякісних пухлин (у 2 хворих було захворювання дистального відділу загальної жовчної протоки, у 1 хворого – пухлина ВСДПК та у 1 хворого – пухлина голівки ПЗ).

Для визначення чутливості, достовірності та специфічності методу було проаналізовано 608 КТ хворих з патологією підшлункової залози та периампулярної зони.

Остаточна пухлина ПЗ та периампулярної зони була діагностована у 578 хворих, по КТ діагноз було встановлено у 563 хворих, а вірно встановлено у 559 хворих. У 19 хворих був хибнонегативний результат.

Із 19 хворих у яких був діагностований хибнонегативний результат: у 8 хворих з пухлинами ПЗ був діагностований хронічний панкреатит, а у 2 хворих із злоякісними кістозними пухлинами ПЗ були діагностовані доброякісні цистаденоми, у 9 хворих виявлено лише ендобіліарний стент.

Після виконання ендобіліарного стентування візуалізація пухлини стає вкрай важкою. У хворих у котрих був встановлений ендобіліарний стент візуалізації пухлини на КТ не було.

Чутливість методу КТ в діагностиці пухлин ПЗ та периампулярної зони склала 96,7 %.

Всього при КТ пухлину ПЗ та периампулярної зони було діагностовано у 563 хворих із них у 4 був хибнопозитивний результат, насправді злоякісної пухлини не було, а по КТ була діагностована злоякісна пухлина. Із них у 2 хворих на КТ діагностовано кістозні злоякісні пухлини, а остаточний діагноз був цистаденоми ПЗ, а у 2 хворих було діагностовано пухлину ПЗ, а виявився хронічний панкреатит.

Достовірно негативна відповідь була у 26 хворих (всіх досліджень КТ було 608, злоякісна пухлина ПЗ та периампулярної зони остаточно була діагностована у 578 хворих, хибнопозитивних відповідей було 4).

Достовірність методу склала 96,2 % (достовірно позитивні відповіді (559) та достовірно негативні відповіді (26) віднесені до загальної кількості досліджень – 608).

Специфічність методу склала 86,7% (достовірно негативні відповіді (26) віднесені до загальної кількості хворих без певної патології, як достовірно негативних (26) так і хибно позитивних (4)).

Отже, чутливість методу в діагностиці пухлин ПЗ та периампулярної зони склала 96,7 %, достовірність 96,2 %, специфічність 86,7 %.

Щодо діагностики місцеворозповсюджених пухлин, то при місцеворозповсюджених пухлинах КТ було виконано у 140 хворих із 578 виконаних КТ у хворих із злоякісними пухлинами ПЗ та периампулярної зони.

Місцеворозповсюджені пухлини були вірно діагностовані по КТ у 107 хворих. Чутливість методу КТ в діагностиці місцеворозповсюджених пухлин ПЗ та периампулярної зони склала 76,4 %. У 33 хворих був хибнонегативний результат.

Всього на КТ місцеворозповсюджені пухлини були виявлені у 119 хворих, таким чином у 12 хворих був хибнопозитивний результат, було виявлено інвазію пухлини в суміжні органи, а інтраопераційно наявність

інвазії виключили, було лише щільне прилягання пухлини до венозних судин з компресією пухлиною венозної судини.

Достовірно негативний результат був у 456 хворих (608-140-12).

Достовірність методу склала 92,6% (563/608).

Специфічність методу склала 97,4% (456/468).

В основному при КТ була виявлена інвазія пухлини в магістральні венозні судини: ВБВ, ВВ та НПВ.

Щодо інвазії в артеріальні судини, то при КТ діагностиці виявити її складніше, важко відрізнити щільне прилягання пухлини до артерії від інвазії. Дуже часто ми отримуємо хибнонегативні результати. Про це може свідчити наступний приклад (рис. 3.15).

У хворої при проведенні КТ була діагностована пухлина перешийка ПЗ з компресією загальної печінкової артерії. Інтраопераційно ми діагностували інвазію пухлини в загальну печінкову артерію, яка розповсюджується на спільну печінкову артерію та на гастродуоденальну артерію. Пухлина була визнана нерезектабельною.

Інвазія пухлини в магістральні судини була виявлена інтраопераційно та підтверджена у 9 хворих, котрим були виконані артеріальні резекції. При виконанні передопераційної комп'ютерної томографії артеріальна інвазія була діагностована у 8 хворих. Чутливість КТ в діагностиці артеріальної інвазії склала 88,9 % (8 із 9).

Всього по КТ артеріальна інвазія була діагностована у 21 хворого, тобто у 12 хворих був хибнопозитивний результат.

Достовірно негативний результат був у 119 хворих (кількість обстежених по КТ хворих з місцеворозповсюдженими пухлинами (140) без хворих у яких артеріальна інвазія була насправді (9) та без хворих у яких діагноз був хибно позитивним (12)). Достовірність методу склала 90,7 %.

Специфічність методу в діагностиці артеріальної інвазії склала 90,8 % (119/119+12).

Щодо діагностики місцеворозповсюджених пухлин з інвазією в венозні судини (ВВ, ВБВ, НПВ), то із 140 обстежених на КТ хворих остаточно, післяопераційно, венозна інвазія діагностована у 104 хворих. За даними КТ достовірно венозна інвазія була виявлена у 88 хворих. Чутливість методу склала 84,6 %. Всього по КТ венозну інвазію виявили у 104, а насправді інвазія підтвердилась у 88 хворих, тобто у 16 хворих був хибнонегативний результат.

У 3 хворих на КТ була виявлена венозна інвазія, а насправді її не було, тобто у 3 хворих був хибнопозитивний результат. Достовірно негативний результат був у 33 хворих (140-104-3). Достовірність методу склала 86,4 % ((33+88)/140). Специфічність методу склала 91,7 % (33/36). Отже чутливість КТ в діагностиці місцеворозповсюджених пухлин нижче ніж в діагностиці локальних пухлин. Чутливість, достовірність та специфічність КТ в діагностиці венозних інвазій вища в порівнянні з діагностикою артеріальних інвазій. Метод КТ в діагностиці пухлин ПЗ та периампулярної зони показав себе високочутливим та високоспецифічним з високим рівнем достовірності.

МРТ з використанням режиму панкреатохолангіографії виконано у 78 пацієнтів з підозрою на пухлини підшлункової залози, дистального відділу загальної жовчної протоки або з наявністю механічної жовтяниці та біліарної гіпертензії. При МРТ пухлина візуалізувалась у вигляді гіпоінтенсивного утворення на T1 зображеннях, з подавленням сигналу від жирової тканини та гіперінтенсивного або ізоінтенсивного утворення на T2.

Серед 78 хворих пухлина голівки та периампулярної зони була остаточно діагностована післяопераційно у 71 хворого. При виконанні МРТ діагноз пухлини голівки ПЗ та пухлин периампулярної зони вірно встановлено у 63 хворих, а всього по МРТ діагноз пухлини встановлено у 68 хворих.

У 5 був хибнопозитивний результат. Помилково діагностовано пухлини у 5 хворих. В 1 пацієнтки з тератомою підшлункової залози були виявлені ознаки муцинозної цистаденоми (мономакрокіста з пристінковими

розростаннями та септами), у пацієнта з дермоїдом була проведена помилкова диференційна діагностика з ВПМП змішаного типу, у 3 хворих була доброякісна цистаденома. У 3 хворих був хибнонегативний результат.

При МРТ у всіх пацієнтів отримана чітка візуалізація протокової системи підшлункової залози та позапечінкових жовчовивідних проток. При виконанні МРТ користувались тими ж критеріями, що і при КТ, додатково визначаючи характеристику протокової системи печінки та підшлункової залози. Відношення пухлини з протоковою системою визначали при проведенні МРХПГ. Характерні ознаки пухлинної патології підшлункової залози, що визначали при проведенні МРТ, показані на рисунках 3.17–3.18. Чутливість методу склала 80,8 %, достовірність – 89,7 %, специфічність – 58,3 %. В той же час, патологія, при якій були вказані невірні діагнози є рідкісною і рідко діагностується передопераційно без застосування методів інвазивної діагностики. Стосовно діагностики судинної інвазії, то МРТ показала нижчу точність, специфічність та достовірність в порівнянні з КТ. Із 78 хворих із інвазією пухлини в венозні або артеріальні судини, котрим було виконано МРТ, судинну інвазію виявлено у 21 хворого. Чутливість методу склала 26,9 %. Метастатичне ураження на МРТ було виявлено у 14 хворих (рис. 3.20).

Із них на КТ метастази були виявлені лише у 12 хворих.

Інтраопераційно метастази у печінку були виявлені у 16 хворих та підтверджені патоморфологічно.

Чутливість методу МРТ в виявленні метастазів 87,5 %, а КТ – 75,0 %. Для більш інформативної оцінки пухлини, наявності метастатичних вогнищ у печінці виконували МРТ з DWI. При даному режимі метастатичні вогнища виявлялись як ділянки з підвищенням інтенсивності сигналу, при в/в контрастуванні визначалось інтенсивне накопичення контрастного препарату в артеріальну фазу: при невеликих ділянках відмічалось рівномірне накопичення контрасту, великі ділянки контрастувались більш інтенсивно по периферії.

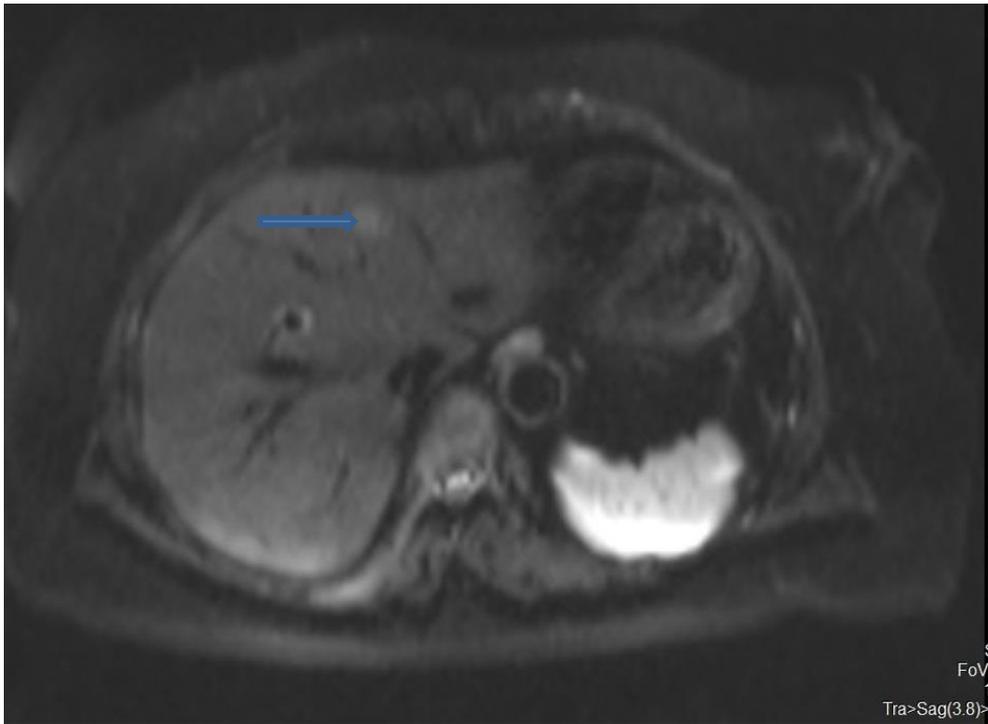


Рис. 3.20. МРТ. Метастаз пухлини ПЗ в печінку.

Для проведення диференційної діагностики вогнищевої патології печінки у 12 хворих було виконано МРТ з DWI режимом. МРПХГ виконано у 94 хворих з захворюванням ВСДПК, дистального відділу загальної жовчної протоки, голівки ПЗ, у хворих з кістозними пухлинами ПЗ.

МРПХГ виконували пацієнтам для візуалізації протокової системи печінки та підшлункової залози, при виникненні механічної жовтяниці для визначення рівня блоку пухлиною протокової системи та визначенням причини блоку. МРПХГ виконували при підозрі на холедохолітіаз, для проведення диференційної діагностики з пухлинами дистального відділу загальної жовчної протоки та з пухлинами підшлункової залози (рис. 3.21).

У пацієнтів з пухлинами голівки ПЗ при МРТ виявляли протяжне звуження загальної жовчної протоки, частіше всієї її інтрапанкреатичної частини (рис. 3.22).

При тотальному ураженні залози у 6 хворих із 19 було діагностовано злоякісні ВПМП). При центральному типі ВПМП на МРТ було візуалізовано тотальне розширення ГПП.

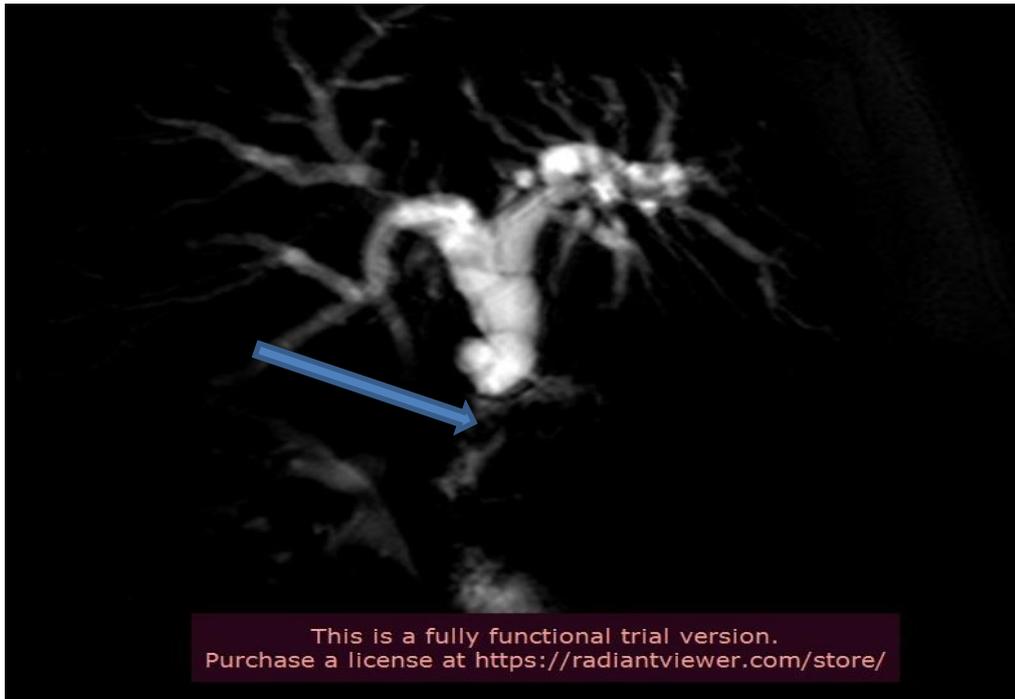


Рис. 3.21. МРПХГ Злоякісна пухлини дистального відділу загальної жовчної протоки.

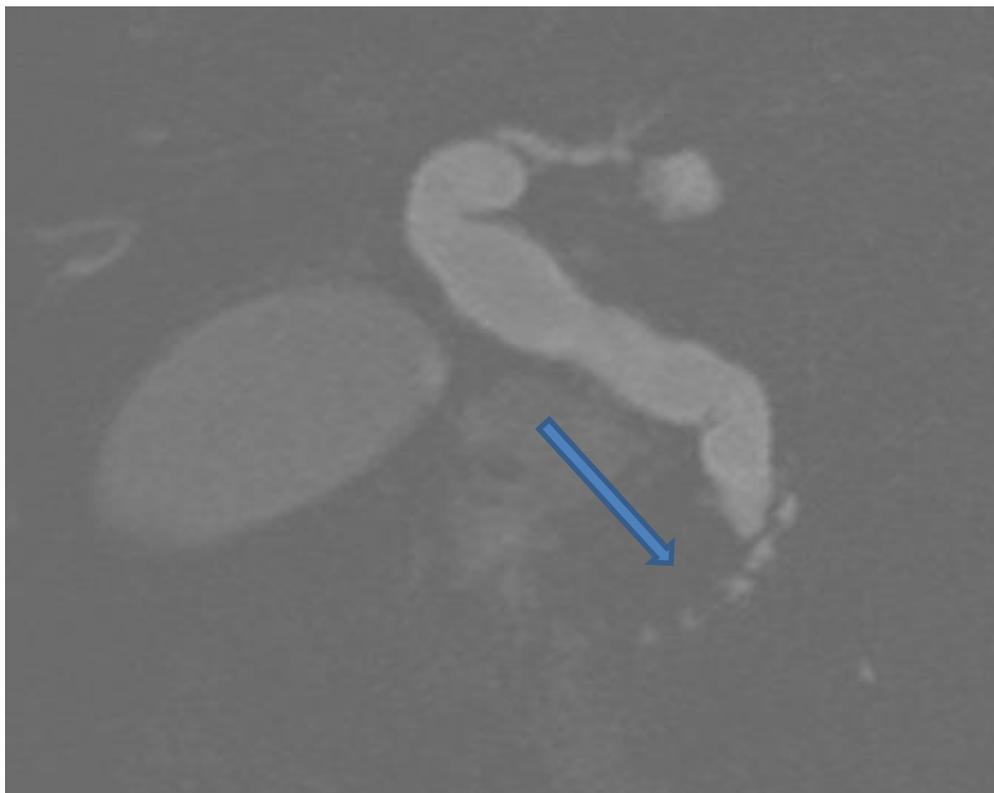


Рис. 3.21. МРПХГ Пухлина голівки ПЗ. Визначається звуження загальної жовчної протоки в інтрапанкреатичному відділі.

При боковому типі – на МРТ було виявлено розширення бокових панкреатичних протоків з наявністю кістозних компонентів. При МРПХГ ми виконували трьохмірну реконструкцію жовчовивідних проток, що допомогало в оцінці та візуалізації пухлини (рис. 3.22). При МРПХГ діагноз пухлинної патології вірно встановлено у 86 хворих. Чутливість методу склала 91,5 %.

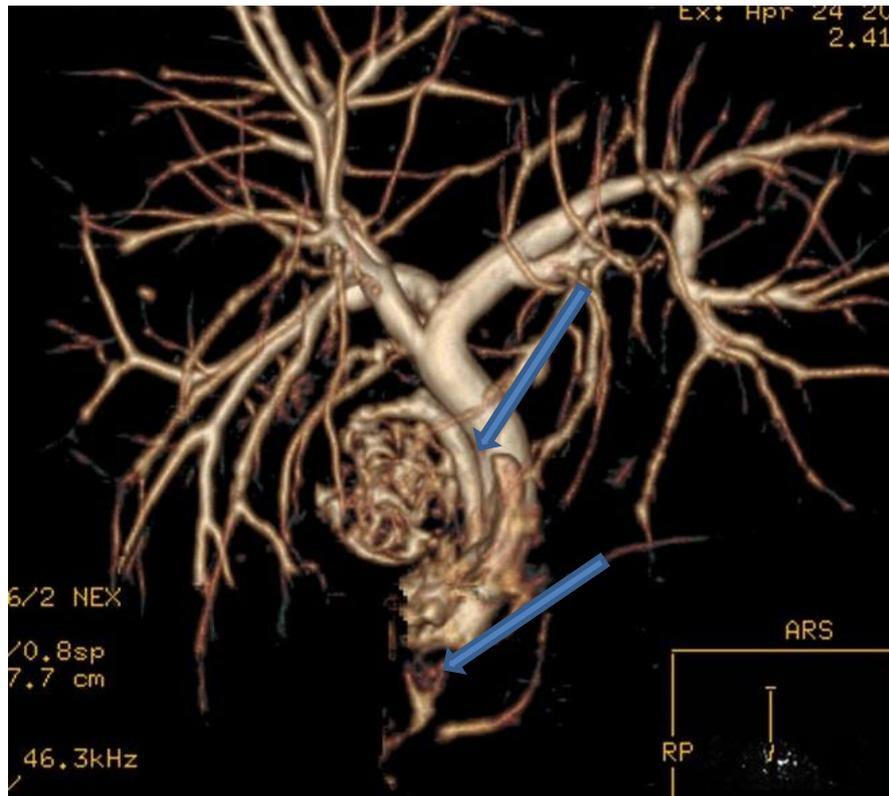


Рис. 3.22. МРПХГ трьохмірна реконструкція. Пухлина дистального відділу загальної жовчної протоки.

З метою остаточної верифікації діагнозу, визначення передопераційно стадії процесу у 132 хворих з пухлинами ПЗ та периапулярної зони виконували ЕУС (рис. 3.23). За допомогою ЕУС передопераційно визначали наявність та локалізацію пухлини, її відношення до сусідніх органів, отримували інформацію щодо рівня інвазії пухлини та ураження регіонарних лімфатичних вузлів при злоякісних новоутвореннях. Стосовно ендоскопічної ультрасонографії (ЕУС), то при її виконанні, пухлини ПЗ визначаються, як

неоднорідні щільні ділянки з нерівними межами та виглядають гіпоехогенними в порівнянні з нормальною паренхімою ПЗ.

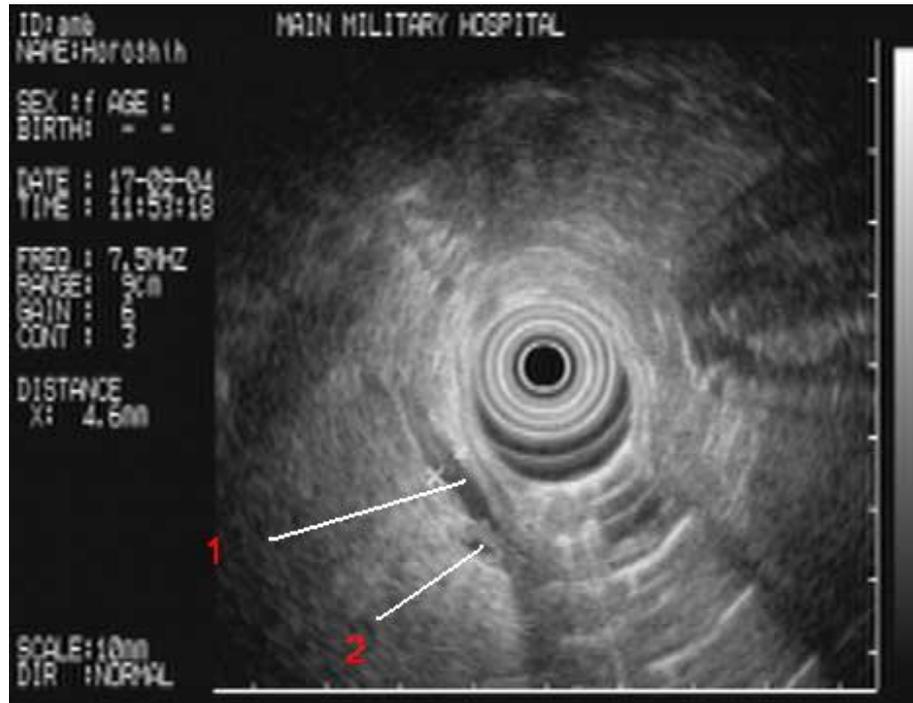


Рис. 3.23. Ендоскопічна ультрасонограма. Варіант норми. На рисунку позначені загальна печінкова протока (1) та головна панкреатична протока (2).

За допомогою ЕУС передопераційно визначали наявність та локалізацію пухлини, її відношення до сусідніх органів, отримували інформацію щодо рівня інвазії пухлини та ураження регіонарних лімфатичних вузлів. Стосовно ендоскопічної ультрасонографії (ЕУС), то при її виконанні, пухлини ПЗ визначаються, як неоднорідні щільні ділянки з нерівними межами та виглядають гіпоехогенними в порівнянні з нормальною паренхімою ПЗ. Метод дозволяв оглянути інші органи черевної порожнини та отримати інформацію про наявність супутньої патології. ЕУС давав можливість отримувати деталізоване зображення пухлини (рис. 3.24) та її інвазію в суміжні органи, визначити характеристики структури пухлини, наявність в ній кістозного компоненту (рис. 3.25), що забезпечувало додатковою інформацією для диференційного діагнозу. ЕУС дозволяла виконати біопсію пухлини з послідуочим патоморфологічним та

імуногістохімічним дослідженням (за необхідністю) з діагностичною метою та перед проведенням неoad'ювантної хіміотерапії.

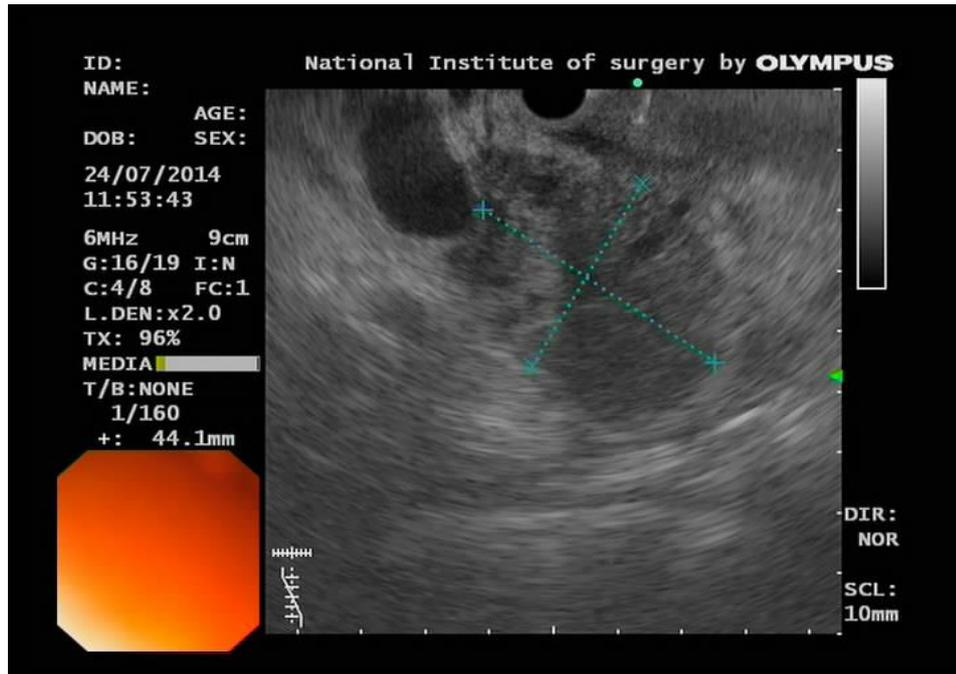


Рис. 3.24. Ендосонографія. Пухлина тіла ПЗ.

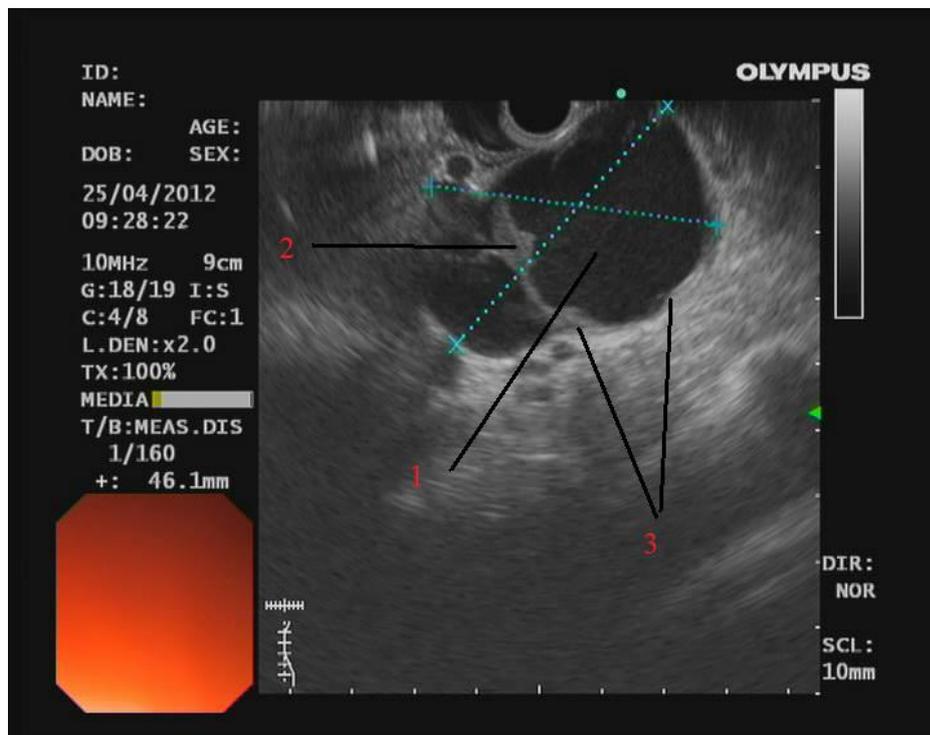


Рис. 3.25. Ендоскопічна ультрасонограма. Муцинозна цистаденокарцинома хвоста підшлункової залози. На рисунку позначені цистаденома (1) з внутрішньопорожнинними септами (2) та пристінковими розростаннями (3).

Ендосонографію виконали у 132 пацієнтів з пухлинами підшлункової залози та периампулярної зони або з підозрою на пухлини. Пухлини ПЗ та периампулярної зони діагностовано у 124 хворих. Діагноз пухлини ПЗ та периампулярної зони по ЕУС достовірно встановлено у 119 хворих, а всього діагноз був встановлений у 124 хворих. Із 122 – у 3 пацієнтів з хронічним панкреатитом було помилково встановлено діагноз пухлини підшлункової залози. Загальна достовірність методу склала 93,9 %. Чутливість методу в діагностиці пухлин склала 95,9 %, специфічність – 62,5 %.

За допомогою ЕУС виконували біопсії пухлин голівки та периампулярної зони у хворих з неуточненим діагнозом.

Діагностичні біопсії виконані у 56 пацієнтів з пухлинами підшлункової залози та у 7 – з псевдокістою при підозрі на пухлину. У 54 хворих діагноз підтвердився, чутливість склала 96,4 %.

Таким чином, вважаємо, що клініко-лабораторне обстеження є першою неодмінною ланкою комплексного обстеження хворих. Воно дозволяє визначити основні симптоми захворювання, його тривалість, наявність ускладнень пухлини підшлункової залози та периампулярної зони, наявність супутньої патології, дозволяє визначити характер та кількісні прояви змін лабораторних показників у хворого.

Скринінговим інструментальним методом діагностики вважаємо УЗД. В нашому дослідженні метод показав себе низькочутливим та високо-специфічним в діагностиці пухлинної патології підшлункової залози. Цей метод є також зручним, доступним та безпечним.

В той же час комплексне клініко-лабораторне дослідження з використанням УЗД є достатнім для великої кількості пацієнтів з пухлинами, у яких діагноз вдається встановити вже на цьому етапі.

Враховуючи низьку загальну чутливість та достовірність УЗД в діагностиці захворювань панкреатобіліарної зони, основним методом інструментальної діагностики хворих з даною патологією ми вважаємо КТ, яке обов'язково виконуємо з внутрішньовенним підсиленням. Для

візуалізації судинної анатомії та визначення наявності інвазії пухлини в магістральні судини з подальшим визначенням резектабельності процесу виконуємо КТ в режимі ангиографії з 3D реконструкцією.

Отже при КТ необхідно оцінити зовнішній вигляд новоутворення з визначенням є воно гіподенсивним, ізоденсивним або гіперденсивним, найбільший розмір новоутворення, локалізацію (правий або лівий анатомічний сегмент ПЗ, праворуч або ліворуч від ВБВ), нерівність контуру ГПП, її звуження або обрив з наявністю постстенотичного розширення, а також визначити рівень обструкції біліарного дерева та його постстенотичне розширення.

При контакті венозної судини з пухлиною визначається наявність нерівності контуру судини її звуження або розширення, ознаки тромбозу та розвиток венозних колатералей.

Необхідно обов'язково оцінити ступінь контакту пухлини з судиною, до 180° або більше 180° , протяжність контакту, ураження сегментарних вен та можливість виконання венозної реконструкції.

При контакті з магістральними артеріями необхідно визначити також ступінь контакту пухлини з артерією, до 180° або менше, протяжність контакту, ураження сегментарних артерій та оцінити варіант анатомії артеріальних судин.

Відношення пухлини до артеріальних та венозних судин дає змогу оцінити резектабельність процесу

При КТ необхідно оцінити наявність утворень в печінці, перитоніальних вузлів або вузлів на сальнику, наявність рідини в черевній порожнині, оцінити стан лімфатичних вузлів та визначити розповсюдження пухлини на інші органи та наявність віддалених метастазів.

Доопераційне студіювання пухлини з визначенням резектабельності процесу є дуже важливим, так як в залежності від резектабельності визначається подальша тактика лікування. Важливим моментом є визначення гранично-резектабельної пухлини з вирішенням питання про виконання

хірургічного лікування першим етапом або проведення неoad'ювантної хіміотерапії, як першого етапу комплексного лікування хворого.

Ми провели статистичне порівняння чутливості УЗД та КТ в діагностиці новоутворень підшлункової залози та периампулярної зони. Чутливість КТ в діагностиці пухлин склала 559 (96,7 %) із 578; чутливість методу УЗД в діагностиці пухлин підшлункової залози була значно меншою і склала лише 477 (74,2 %) з 643. Різниця була статистично достовірною ($\chi^2=124,9$, $P<0,0001$).

Метод КТ показав себе високочутливим, високоспецифічним та високодостовірним методом в діагностиці як локальних пухлин ПЗ та периампулярної зони так і місцеворозповсюджених пухлин, який дозволяє визначити не тільки наявність інвазії пухлини в суміжні органи, але і визначити ступінь судинної інвазії та визначити резектабельність пухлини. КТ дозволяє оцінити лімфатичні вузли та виявити їх метастатичне ураження.

При підозрі на наявність вогнищевої патології печінки або наявності віддалених метастазів в черевній порожнині додатковим методом дослідження вважаємо МРТ. В нашому дослідженні МРТ показала себе більш чутливою в порівнянні з КТ в діагностиці вогнищевої патології печінки і може розглядатись як додатковий до КТ метод діагностики. Слід зазначити і те, що МРПХГ дозволяє оцінити анатомію біліарного дерева та протокової системи ПЗ. Отже, МРТ може бути корисною в оцінці вогнищевої патології печінки, в діагностиці кістозних пухлин ПЗ та для вивчення анатомії протокової системи печінки та ПЗ.

З метою диференційної діагностики пухлин великого сосочка ДПК, ВПМН, пухлин дистального відділу загальної жовчної протоки, пухлин голівки ПЗ в складних діагностичних випадках, вважаємо, що в алгоритм доцільно включати дуоденоскопію, ендосонографію та МРТ з режимом панкреатохолангіографії.

ЕРПХГ може бути цінним методом обстеження пацієнтів з наявністю біліарної гіпертензії з підозрою на пухлину, але з непідтвердженою

пухлиною при УЗД та КТ, та також може застосовуватись при диференційній діагностиці пухлини з холедохолітіазом та з хронічним панкреатитом.

За наявності підозри на судинну інвазію вважаємо необхідним проводити доплерографічне дослідження судин черевної порожнини з визначенням доопераційних показників кровотоку перед плануванням виконання судинних резекцій.

Ендосонографія забезпечує отримання додаткової інформації про локалізацію та розповсюдженість пухлини, а також дозволяє виконати біопсію пухлини.

Складні діагностичні випадки є показанням до виконання діагностичних пункцій, біопсій, як черезшкірних, під контролем УЗД, так і під контролем ендосонографії. Подальше патоморфологічне дослідження дозволяє достовірно встановити діагноз в передопераційному періоді.

При підозрі на наявність віддалених метастазів виконуємо ПЕТ КТ.

Всі інші методи обстеження в нашому дослідженні мали допоміжне значення і використовувались для оцінки супутньої патології та інших проявів основного захворювання.

Впровадження сучасного алгоритму передопераційної діагностики дозволило нам достовірно покращити результати передопераційної діагностики хворих з пухлинами підшлункової залози та периампулярної зони.

Комплексне використання візуалізуючих методів дослідження у хворих з місцеворозповсюдженими пухлинами підшлункової залози дозволило нам отримати співпадіння радіологічного та патоморфологічного діагнозів у 98,8% хворих та провести вірне передопераційне стадіювання пухлин у 89 % хворих.

3.3. Алгоритм передопераційної діагностики

Вищезазначені дані дозволили нам створити діагностичний алгоритм для хворих з пухлинами підшлункової залози та периампулярної зони (рис. 3.26).

Всім пацієнтам зі скаргами на дискомфорт та біль в епігастрії, правому та лівому підребер'ї, на слабкість, схуднення, печію, нудоту, метеоризм, жовтушність шкіри та склер, закрепи, поноси необхідно обов'язково виконувати УЗД органів черевної порожнини. УЗД є обов'язковим методом дослідження у пацієнтів з вперше виявленою гіперглікемією. Так як цей метод є зручним, доступним та безпечним.

Після УЗД при підозрі на наявність пухлини, або коли є ознаки біліарної гіпертензії або протокової гіпертензії підшлункової залози обов'язковим методом діагностики є комп'ютерна томографія з внутрішньовенним контрастуванням.

Вважаємо, що КТ необхідно виконувати і у пацієнтів з наявністю вищеописаних скарг, при підозрі на наявність пухлини, навіть якщо при УЗД патології не виявлено.

КТ необхідно виконувати всім хворим у котрих після УЗД був встановлений діагноз хронічний панкреатит, хронічний холецистит при неефективності консервативної терапії.

Щодо лабораторних методів обстеження, то обов'язковими методами вважаємо: визначення СА 19-9, загального білірубіну, печінкових проб, креатиніну, сечовини, глюкози, рівня загального білка та альбуміну, виконання коагулограми.

Слід зазначити, що печінкові проби та СА 19-9 слід виконувати після біліарної декомпресії, безпосередньо перед виконанням оперативного втручання.

Із інструментальних методів дослідження обов'язковими вважаємо: УЗД ОЧП; Мультиспіральну КТ органів черевної порожнини із

внутрішньовенним підсиленням не пізніше ніж за 4 тижні до операції; КТ ОМТ, КТ ОГП.

Виконання КТ ОГП та КТ ОМТ є обов'язковими у пацієнтів з вперше діагностованою пухлиною ПЗ та периампулярної зони.

Ендоскопічну ендосонографію необхідно виконувати при необхідності підтвердження локалізації пухлини або її інвазії в суміжні органи, якщо необхідно виконати біопсію пухлини при диференційній діагностиці з хронічним панкреатитом, але слід пам'ятати про те, що негативна біопсія не виключає наявності злоякісної пухлини.

Необхідність виконання ПЕТ КТ слід обговорювати тільки після виконання КТ у пацієнтів з високим ризиком для візуалізації екстрапанкреатичних метастазів. Фтордезоксиглюкозо-позитронно-емісійну томографію / КТ (FDG-PET / CT) необхідно проводити і тим пацієнтам, яким раніше було проведено лікування з приводу раку (операція, променева терапія або системна терапія). Виконання ПЕТ-КТ не виключає виконання КТ.

МРТ органів черевної порожнини із DWI режимом необхідно виконувати при підозрі на вогнищеве ураження печінки та при невизначених утвореннях в печінці, а також при підозрі на наявності пухлини дистального відділу загальної жовчної протоки або при холедохолітазі, коли не можливо виключити наявності пухлини.

ЕРХПГ виконуємо при розгляданні питання про біліарну декомпресію та постановку стента. При наявності холедохолітазу необхідно завжди виключати пухлину. Постановка ендобіліарного стенту при холедохолітазі має виконуватись тільки після виключення наявності пухлини.

При резектабельній пухлині і при підозрі на наявності канцероматозу з дрібними метастатичними ураженнями очеревини та сальника слід виконувати лапароскопію з лапароскопічним студіюванням пухлини для вирішення подальшої тактики лікування.

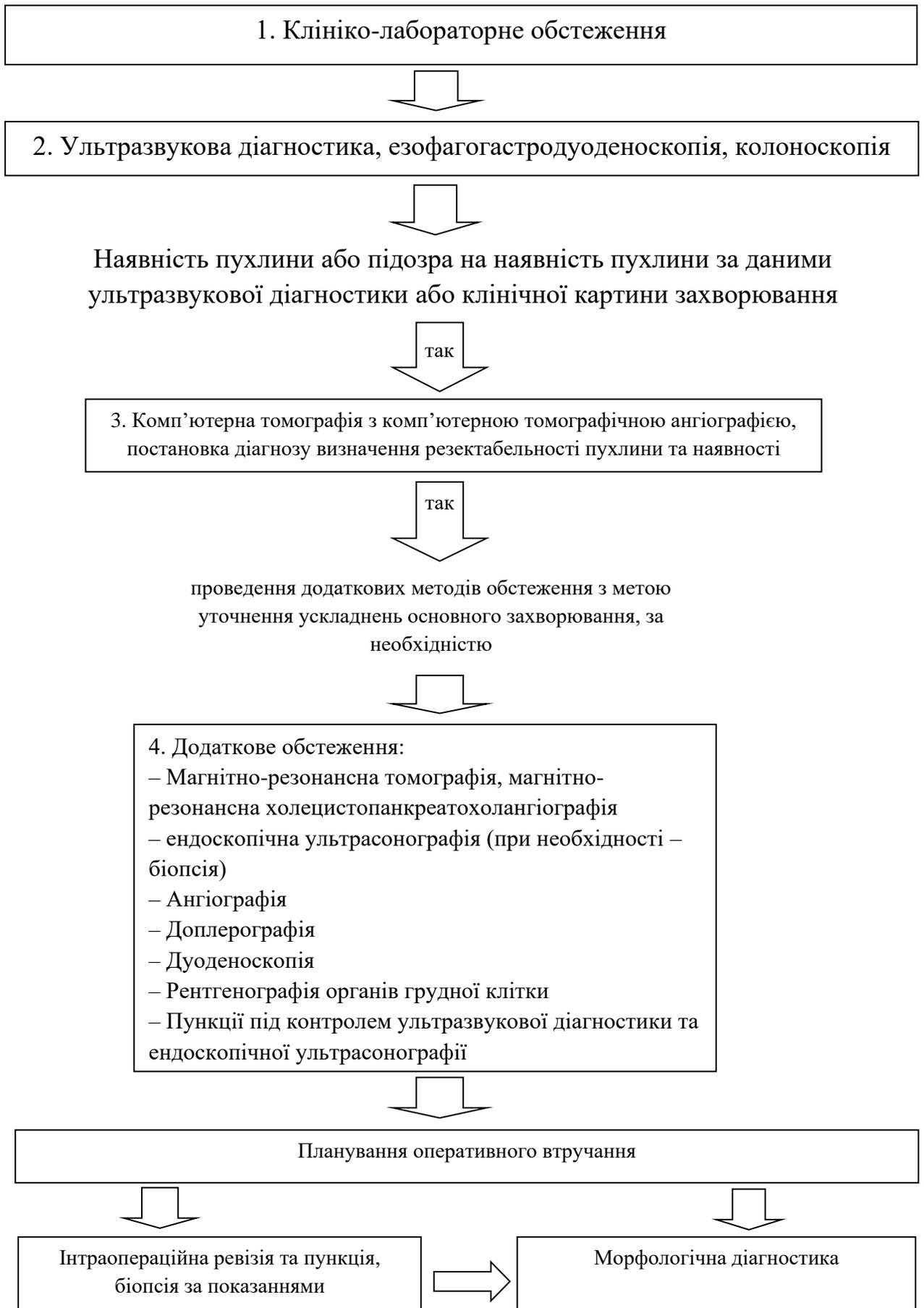


Рис 3.26. Діагностичний алгоритм у хворих з пухлинами ПЗ.

Вважаємо, що КТ не завжди може достовірно підтвердити артеріальну інвазію. Остаточно визначити наявність інвазії можна тільки інтраопераційно.

При наявності інвазії пухлини в ВБА, пухлину вважаємо нерезектабельною. Для визначення резектабельності процесу на першому етапі операції на початку хірургічного втручання виконуємо різні варіанти первинного доступу до ВБА з визначенням наявності інвазії до мобілізації комплексу та пересічення гастродуоденальної артерії. При відсутності інвазії продовжуємо оперативне втручання.

Впровадження сучасного алгоритму передопераційної діагностики дозволило нам достовірно покращити результати передопераційної діагностики хворих з пухлинами підшлункової залози та периампулярної зони.

Комплексне використання візуалізуючих методів дослідження у хворих з місцеворозповсюдженими пухлинами підшлункової залози дозволило нам отримати вірний діагноз у 98,8 % хворих та провести вірне передопераційне стадіювання пухлин у 89,0 % обстежених хворих.

Основні положення розділу 3 опубліковані в роботах автора: [229], [230], [231], [234], [235], [237], [260], [287].

РОЗДІЛ 4

ХІРУРГІЧНЕ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ З МІСЦЕВОРОЗПОВСЮДЖЕНИМИ ПУХЛИНАМИ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ

4.1. Передопераційна підготовка та хірургічне лікування хворих

Основною метою передопераційної підготовки хворих з пухлинами підшлункової залози та периампулярної зони є зменшення ризику розвитку післяопераційних ускладнень та післяопераційної летальності.

З цією метою нами проводилась корекція порушень гомеостазу, нормалізація порушень метаболічних процесів, викликаних самим захворюванням та його ускладненнями, а також супутніми захворюваннями. Об'єм доопераційної терапії визначався тяжкістю та давністю основного захворювання та викликаних ним порушень функцій організму.

Особливу увагу ми приділяли хворим з саркопенією. Враховуючи те, що саркопенія як за даними останніх світових досліджень, так і за нашими даними є фактором розвитку післяопераційних ускладнень, всім хворим з саркопенією проводили передопераційну підготовку.

Хворі у котрих при передопераційному обстеженні була діагностована саркопенія, отримували додаткове харчування для покращення саркопенічного профілю.

4.2. Стандартні методики оперативних втручань

Традиційним об'ємом оперативного втручання при локалізації пухлини в межах правого анатомічного сегменту ПЗ (голівка та гачок підшлункової залози), великого сосочка ДПК, дистального відділу загальної жовчної протоки були панкреатодуоденальна резекція (ПДР) та (або) пілорусзберігаюча панкреатодуоденальна резекція (ППДР). При виконанні цих оперативних втручань в стандартному об'ємі рівень пересічення підшлункової залози був по перешийку залози. При додатковому

розповсюдженні пухлинного процесу на перешийок або тіло підшлункової залози виконували субтотальну ПДР з пересіченням залози медіальніше перешийку на рівні переходу тіло-хвіст.

4.2.1. Методики видалення панкреатодуоденального комплексу

При пухлинах вентрального зачатку ПЗ, пухлинах дистального відділу ЗЖП та пухлинах ВСДПК, без проростання пухлини в гепатодуоденальну зв'язку та в пілоричний відділ шлунку виконували пілорусзберігаючу ПДР за Traverso. При пухлині, яка походила з дорзальної частини голівки ПЗ, при розповсюдженні пухлини на гепатодуоденальну зв'язку та на пілоричний відділ шлунку виконували панкреатодуоденальну резекцію за Whipple.

Панкреатодуоденальна резекція за Whipple була виконана у 415 (64,3%) хворих.

1. Стандартну панкреатодуоденальну резекцію за Whipple починали з мобілізації ДПК за Кохером. Потім виконували скелетезацію правої частини шлунково–печінкової зв'язки та гепатодуоденальної зв'язки, мобілізацію та виділення загальної печінкової артерії, загальної жовчної протоки та ворітної вени. Виділяли та брали на трималку стовбур гастродуоденальної артерії у її устя. Всі структурні елементи гепатодуоденальної зв'язки окремо брали на трималки. Жовчний міхур мобілізували, пересікали міхурову артерію і виділяли жовчний міхур від ложа, залишаючи його на міхуровій протоці. Завершували лімфаденектомію гепатодуоденальної зв'язки, зміщуючи тканини до комплексу.

Після оголення передньої поверхні голівки залози брижу поперечної ободової кишки відтягували донизу, розсікали парієтальну очеревину вздовж нижнього краю підшлункової залози, зміщуючи вліво й донизу корінь брижі поперечної ободової кишки. Мобілізували нижньо-горизонтальну частину ДПК шляхом розсічення безсудинної тканини між зовнішньою поверхнею її та брижею поперечної ободової кишки. Розсікали очеревину вздовж нижнього краю підшлункової залози. Обходили перешийок залози між його

задньою поверхнею та верхньою брижовою веною, визначаючи відношення пухлини до верхньобрижової та ворітної вени, ступінь ретроперитонеальної інфільтрації. Під перешийок підводили тримачі. Гастродуоденальну артерію пересікали та перев'язували. Шлунок пересікали на межі між верхньою 1/3 та нижньою 1/3. Лімфатичні вузли по ходу печінкової артерії разом із клітковиною зміщували до підшлункової залози. Загальну жовчну протоку пересікали в супрадуоденальному відділі, вище впадіння міхурової протоки, при цьому лімфатичні вузли й клітковину в нижній частині гепатодуоденальної зв'язки зміщували до голівки залози. При інфільтрації пухлиною гепатодуоденальної зв'язки жовчну протоку пересікали як можна вище. ДПК повністю видаляли із пересіченням її зліва від верхніх брижових судин на відстані 10–15 см за зв'язкою Трейтца й дистальну куксу її закривали апаратними швами. Наступним кроком пересікали підшлункову залозу. Рівень пересічення залежав від розповсюдженості пухлини по залозі, стандартно, пересічення виконували по перешийку залози. По краю пересіченої підшлункової залози накладали гемостатичні шовкові шви. Обробляли зв'язку гачкоподібного відростка підшлункової залози. Типово окремо мобілізували верхньобрижову вену та зону портоспленомезентеріального конфлюєнса. Вену обережно відводили вліво, розсікали першу та другу порцію нервових сплетінь навколо ВБА, видаляючи їх, до оголення передньої стінки верхньобрижової артерії. Артерію брали на окрему трималку, після чого розсікали м'які тканини позаду від артерії до стінки аорти. Пересікали нижню панкреатодуоденальну артерію в місці її формування. Після цього весь гастропанкреатодуоденальний комплекс видаляли у фасціальному футлярі разом з фасцією Трейтца. Проводили лімфаденектомію. Оглядали ложе органів, що видалили, виконували остаточний гемостаз дрібних судин.

2. Пілорусзберігаюча ПДР (ППДР) за Traverso – Longmire була виконана у 107 (16,6%). Відмінністю даної методики від попередньої є те, що мобілізацію і видалення панкреатодуоденального комплексу проводили із

збереженням шлунку та проксимальної частини ДПК. ДПК пересікали за допомогою апарата Proximate на відстані 3–5 см від пілоруса. Зберігали артеріальні та венозні судини шлунку та початкової частини ДПК.

Окрім стандартних методик, з метою покращення віддалених результатів хірургічного лікування хворих із злоякісними новоутвореннями ВСДПК та дистального відділу загальної жовчної протоки, діагностованих доопераційно, а також у хворих з підозрою на злоякісний процес в голівці ПЗ ми застосували методику no-touch ПДР, яка передбачає відсутність пальпації пухлини з метою запобігання розповсюдженню пухлинних клітин в кров'яне русло. Мобілізацію ДПК виконували на останньому етапі мобілізації комплексу, після перев'язки та пересічення всіх артеріальних та венозних судин.

3. Методика No-touch ПДР була виконана у 123 (23,6 %) хворих.

Дана методика була розроблена Hirota з метою запобігання збільшення частоти появи метастазів у печінку при тракції голівки ПЗ з пухлиною та ДПК під час виконання першого етапу ПДР – мобілізації ДПК за Кохером. Дана методика передбачає виконання мобілізації ДПК за Кохером на завершуючому етапі мобілізації панкреатодуоденального комплексу після перев'язки всіх артерій та вен, лімфатичних протоків та пересічення зв'язки гачкоподібного відростку.

Відмінністю даної методики від стандартної ПДР та ППДР є те, що мобілізацію ДПК за Кохером не проводили до етапу повної мобілізації комплексу від шляхів венозного відтоку, тобто перев'язки всіх дрібних гілок від комплексу до верхньобрижової вени та ворітної вени. Видалення панкреатодуоденального комплексу проводили шляхом реверсивної кохеризації (мобілізації зліва направо), або прямої кохеризації вже як останнього етапу видалення комплексу.

Реконструктивний етап

Ми виконували реконструктивний етап на одній петлі тонкої кишки за Child, що включав мобілізацію сегмента тонкої кишки від місця її

пересічення та по чергове накладання анастомозів з мобілізованим сегментом (рис. 4.1). Сегмент кишки проводили через окреме вікно брижі товстої кишки і формували анастомози у позадубодовому положенні. Першим формували панкреатоеюноанастомоз кінець в кінець або кінець в бік в залежності від розмірів кукси підшлункової залози, діаметра головної панкреатичної протоки та діаметра тонкої кишки. Другим накладали гепатикоеюноанастомоз кінець в бік з мобілізованим сегментом (рис. 4.1). Відстань між анастомозами визначалась так, щоб фіксуючи петлю тонкої кишки не створювати натяг на анастомози. Останнім формували гастроентероанастомоз або дуоденоентероанастомоз кінець в бік для відновлення цілісності шлунково-кишкового тракту. Гастроентероанастомоз або дуоденоентероанастомоз формували на відстані 60–80 см від гепатикоеюноанастомозу для мінімізації потрапляння шлункового вмісту в зону гепатикоеюноанастомозу.

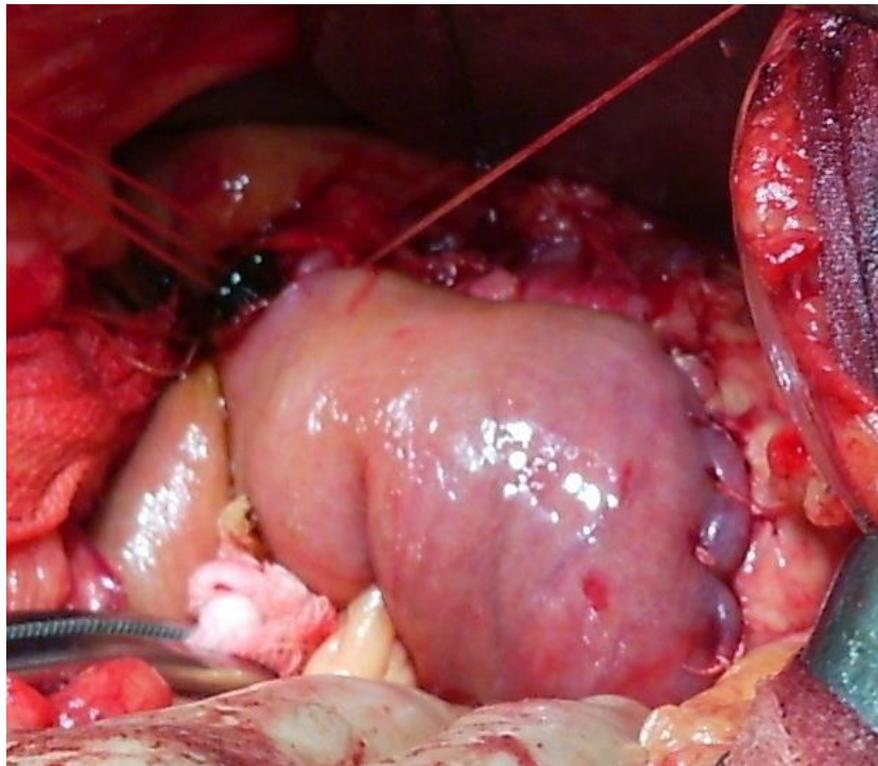


Рис. 4.1. Реконструктивний етап. Формування всіх анастомозів на одній петлі за Child. Етап формування гепатикоеюноанастомоза.

З метою профілактики післяопераційного гастростазу ми виконували реконструктивний етап за Child, відмінністю якого було формування гастроентеро – чи дуоденоентероанастомозу (в залежності від варіанту видалення комплексу) в попередубодовому положенні. Інші анастомози виконували традиційно у позадубодовому положенні.

З метою вибору найбільш оптимальної методики виконання панкреатоєюноанастомозу нами проведено дослідження різних варіантів формування панкреатоєюноанастомозів.

Виконуючи реконструктивний етап панкреатодуоденальної резекції ми застосовували різні варіанти формування панкреатоєюноанастомозів.

Методики панкреатоентероанастомозів

1. Позаслизова панкреатоентеростомія на зовнішньому дренажі (ГПП). Дану методику виконували наступним чином. До кукси підшлункової залози підводили петлю тонкої кишки. Кишку фіксували до заднього краю кукси залози окремими швами атравматичними нитками PDS. В ГПП вводили на 3–5 мм вглиб тонкий еластичний катетер діаметром, відповідним до діаметру ГПП з формуванням торцевого отвору та бічного отвору для відтоку панкреатичного соку. Катетер фіксували до паренхіми підшлункової залози 2 швами атравматичними нитками PDS 4.0 так, щоб загерметизувати ГПП навколо катетера. Розсікали серозний та м'язовий шари кишки на 2–3 см так, щоб зберегти цілісність слизового шару в місці де кишка була фіксована до підшлункової залози. Дренаж ГПП викладали на місце розрізу кишки. Навколо дренажу кишку ушивали, підхоплюючи розсічені раніше краї, окремими вузловими швами. Шви та катетер на відстані 2–3 см додатково перитонізували окремими серо-серозними швами. Кишку додатково фіксували до переднього краю кукси підшлункової залози. Катетер виводили через черевну стінку через окрему контрапертуру та фіксували до шкіри. В післяопераційному періоді в таких випадках контролювали дебіт панкреатичного соку по зовнішньому дренажу ГПП. Дренаж видаляли після проведення контрольної чредренажної панкреатографії не раніше ніж через

1 міс після оперативного втручання за умови, що контраст при чрездренажній панкреатографії потрапляє в порожнину кишки.

Дана методика анастомозу була сформована у 38 (7,3 %) хворих, клінічно значима післяопераційна панкреатична нориця ст. В та ст. С виникла у 13 (34,2 %) хворих.

2. Інвагінаційний панкреатоєюноанастомоз. Відмінністю методики від попередньої було те, що кишку розсікали на весь просвіт і внутрішній ряд швів формували з краєм зрізу підшлункової залози (рис. 4.2–4.3).

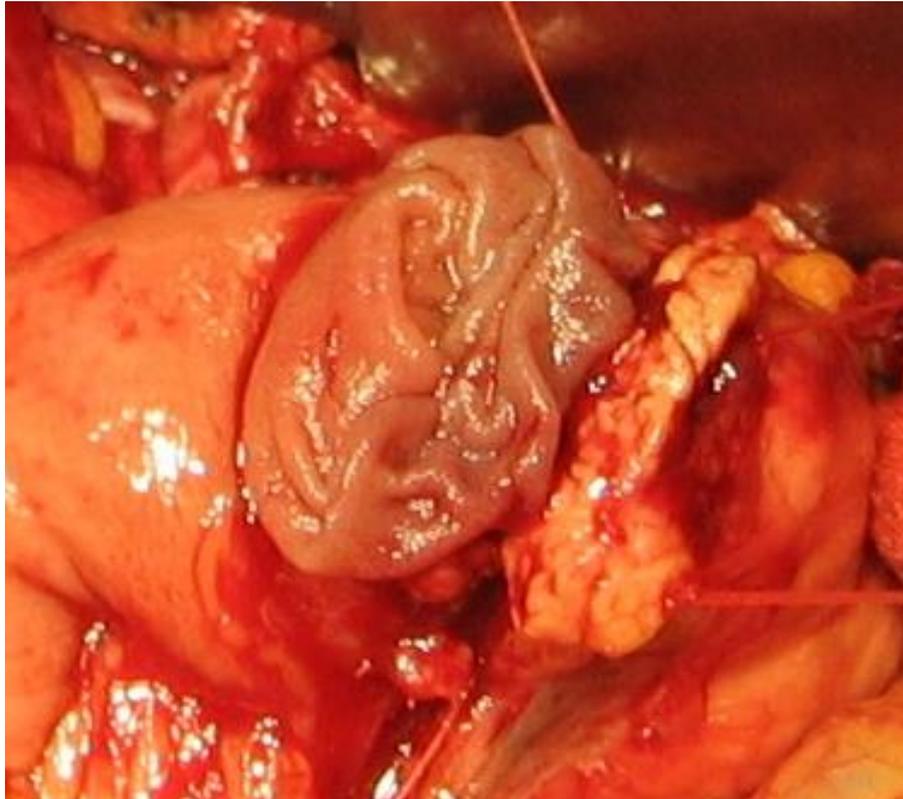


Рис. 4.2. Етап формування інвагінаційного панкреатоєюноанастомозу.

Інвагінаційний панкреатоєюноанастомоз виконано у 146 (27,9 %) хворих, клінічно значима панкреатична нориця ст. В та ст. С виникла у 36 (24,7 %) хворих.

3. Дуктоєюнальний панкреатоєюноанастомоз. Методику виконували наступним чином. Окремими атравматичними швами PDS 3.0–5.0 формували двохрядний панкреатоєюноанастомоз кінець в бік, при цьому внутрішній ряд

швів формували між слизовою оболонкою кишки та слизовою оболонкою ГПП (рис. 4.4).

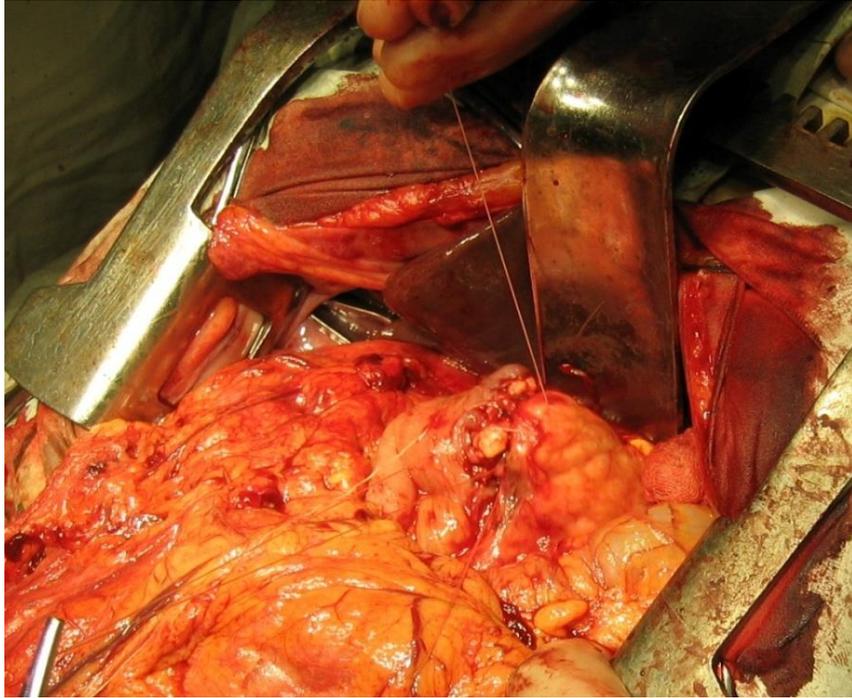


Рис. 4.3. Зовнішній вигляд завершеного інвагінаційного панкреатоєюноанастомозу.

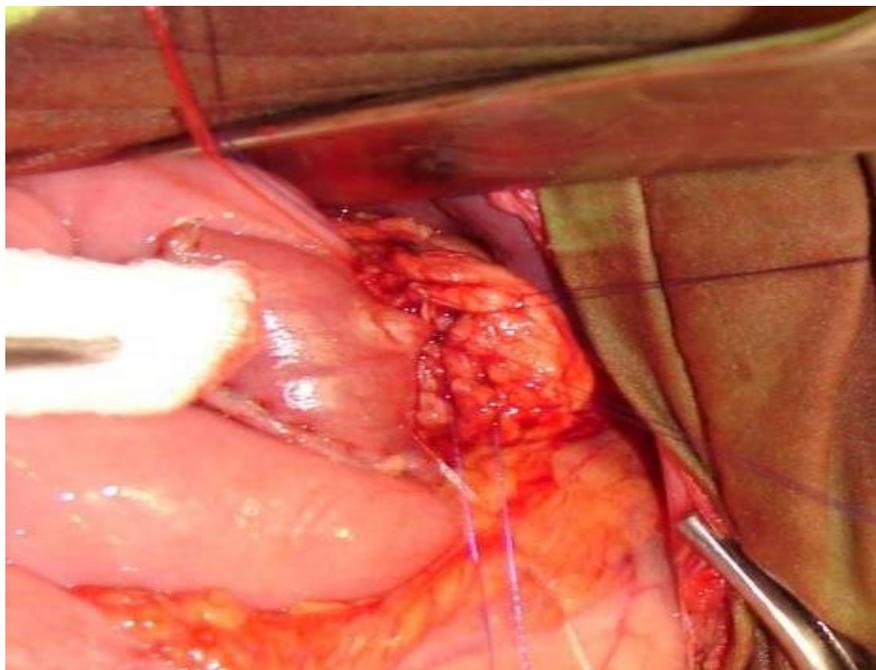


Рис. 4.4. Етап формування дуктоєюнального панкреатоєюноанастомозу.

Дана методика була виконана у 203 (38,9 %) пацієнтів, клінічно значима панкреатична нориця ст. В та ст. С виникла у 34 (16,7 %) хворих.

4. Двохрядний панкреатоєюноанастомоз. Відмінністю методики від попередньої було те, що кишку розсікали на довжину, відповідну ширині зрізу кукси підшлункової залози, а внутрішній ряд швів формували між слизовою оболонкою кишки та краєм зрізу кукси залози.

Даний тип анастомозу було сформовано у 91 (17,4 %) хворого, клінічно значима післяопераційна панкреатична нориця ст. В та ст. С виникла у 21 (23,1 %) хворого.

5. Повздожня панкреатоєюностомія. Методику виконували у випадках необхідності інтраопераційної ревізії ГПП. Головну панкреатичну протоку розсікали вздовж. Формували двухрядний анастомоз бік в бік окремими вузловими швами, фіксуючи зовнішній ряд до підшлункової залози, а внутрішній до слизової оболонки головної панкреатичної протоки.

Даний тип анастомозу виконано у 6 (1,1 %) хворих, панкреатична нориця ст. В. виникла у 1 (17,0 %) хворого.

Ми, також, вивчали можливості зниження рівня післяопераційних ускладнень та ранньої післяопераційної летальності шляхом формування панкреатоентероанастомозу з додатковим зовнішнім дрениванням головної панкреатичної протоки.

Для запобігання розвитку післяопераційного панкреатиту та панкреатичної нориці ми почали застосовувати методику формування панкреатоєюноанастомозу з зовнішнім дрениванням головної панкреатичної протоки через просвіт петлі тонкої кишки з якою формували панкреатоєюноанастомоз.

6. Панкреатоєюностомія з зовнішнім дрениванням ГПП. При виконанні панкреатоєюностомії з зовнішнім дрениванням ГПП ми формували дуктоєюнальний панкреатоєюноанастомоз кінець в бік. Першим етапом візуалізували ГПП з визначенням її діаметра (рис. 4.5).

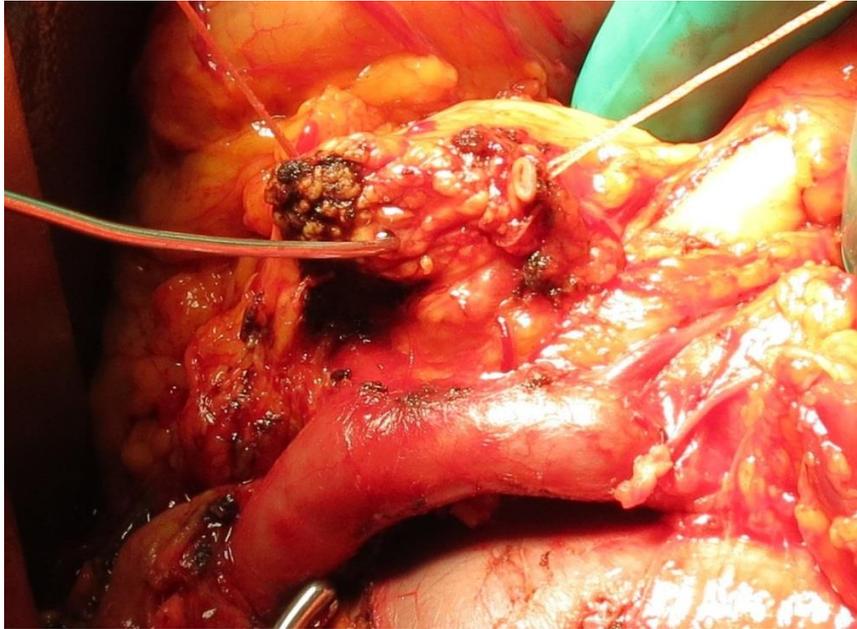


Рис. 4.5. Візуалізація ГПП з визначенням її діаметра.

Після цього накладали перший ряд серо-серозних швів між підшлунковою залозою та кишкою.

Перед формуванням передньої губи анастомозу в ГПП вводили на 3–5 мм вглиб тонкий еластичний катетер діаметром, відповідним до діаметру ГПП з формуванням торцевого отвору та бічного отвору для відтоку панкреатичного соку. Катетер фіксували до паренхіми підшлункової залози 1 або 2 швами атравматичними нитками PDS 4.0. (рис. 4.6).

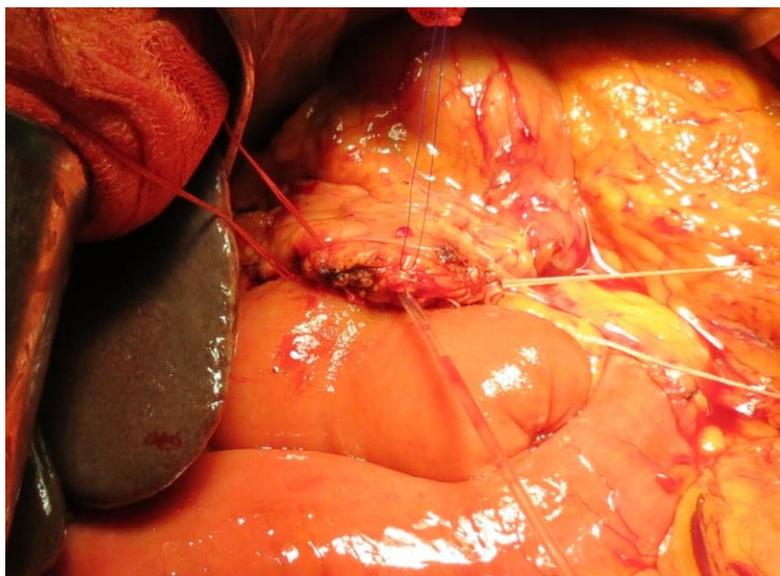


Рис. 4.6. Фіксація дренажу в ГПП до паренхіми залози з формуванням касетного шва.

Наступним кроком формували отвір у кишці (рис. 4.7) через який катетер проводили через петлю кишки (рис. 4.8) і виводили назовні на відстані 10–20 см від панкреатоентероанастомозу (рис. 4.9).

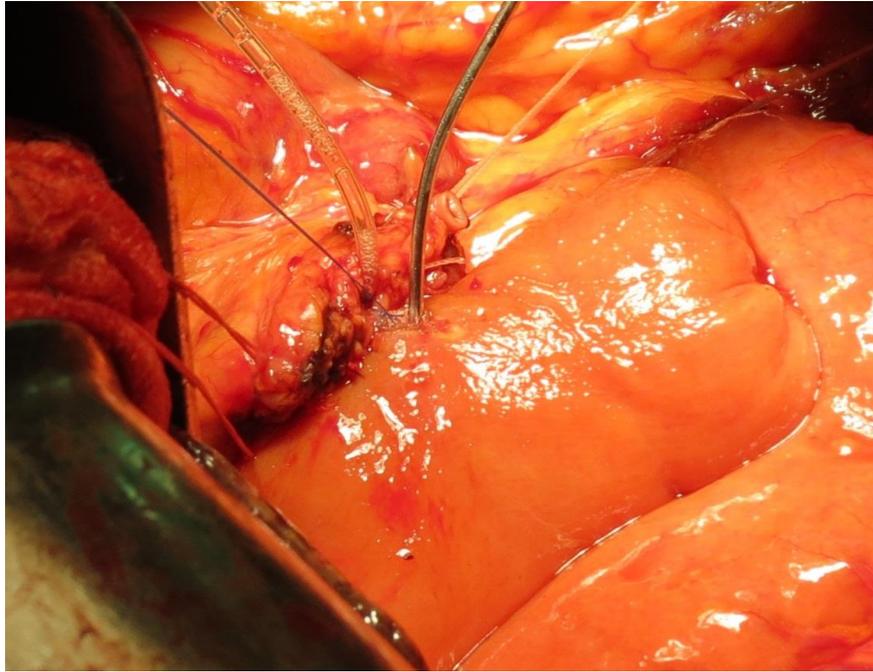


Рис. 4.7. Формування отвору у кишці

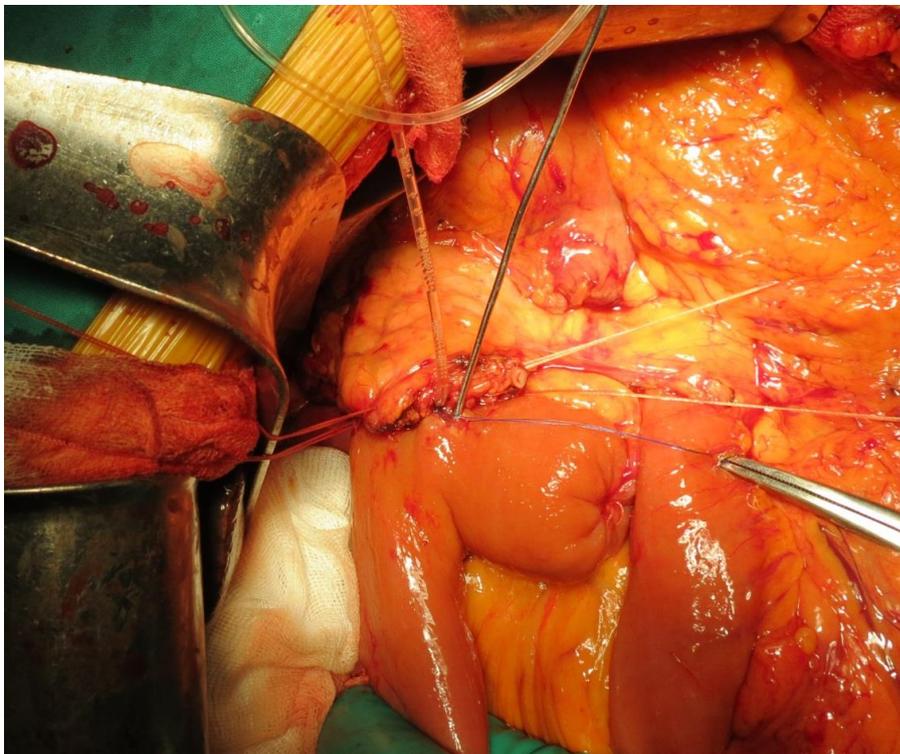


Рис. 4.8. Проведення дренажу через просвіт кишки.

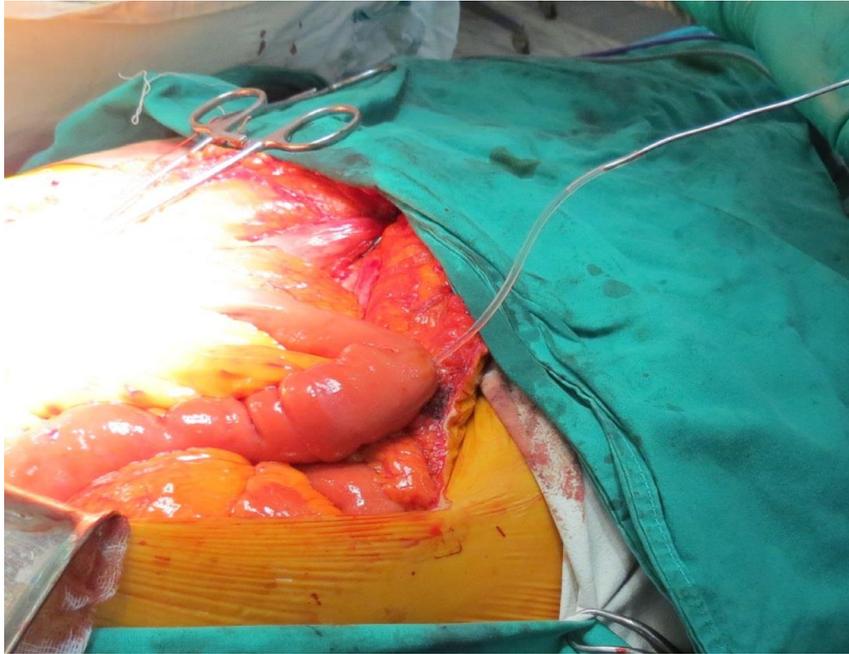


Рис. 4.9. Виведення дренажу назовні.

Отвір в кишці закривали кисетним швом з наступним формуванням 4–5 серо-серозних швів за Вітцелем. Катетер виводили через окрему контрапертуру в черевній стінці та фіксували до парієтальної очеревини передньої черевної стінки та до шкіри.

В післяопераційному періоді контролювали дебіт панкреатичного соку по зовнішньому дренажу ГПП. Дренаж видаляли після проведення контрольної чрездренажної панкреатографії не раніше ніж на 14-ту післяопераційну добу (рис. 4.10).

Коли після виконання чрездренажної панкреатографії вдосконалюємось, що контраст повністю потрапляє в кішківник, зовнішній дренаж головної панкреатичної протоки можна видаляти.

Даний тип анастомозу було сформовано у 38 хворих. Післяопераційна панкреатична нориця ступеню В сформувалась у 5 (13,2 %) хворих, нориці ступеню С не було в жодному випадку.

З метою вибору найбільш ефективного ПСА нами проведено аналіз частоти виникнення п/о панкреатичної нориці.

Найбільш ефективним виявився інвагінаційний дуктосюнальний анастомоз, панкреатична нориця утворилась у 14,3% хворих та

панкреатоєюноанастомоз з зовнішнім дрениванням головної панкреатичної протоки, при якому панкреатична нориця виникла у 5 (13,1%) хворих.

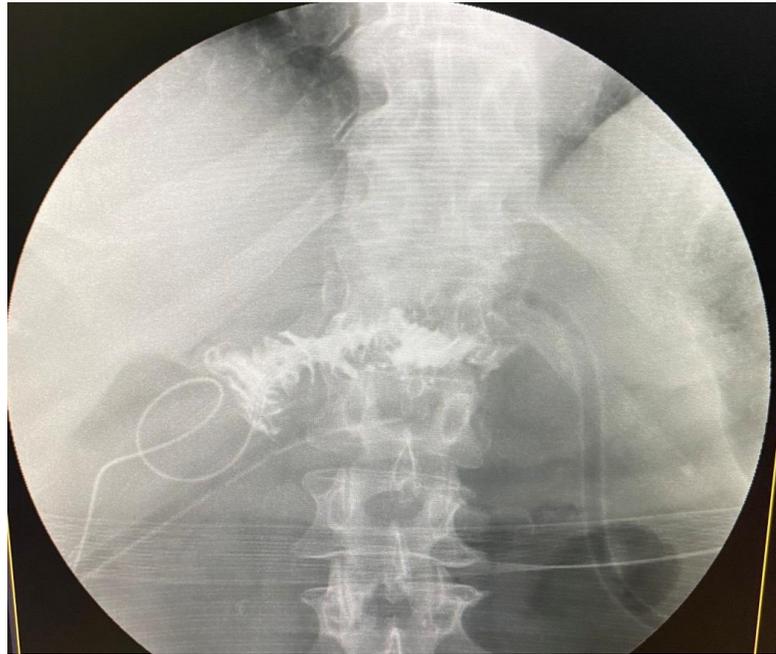


Рис. 4.10. Рентгенограма, чрездренажна панкреатографія.

З метою профілактики розвитку ранніх післяопераційних ускладнень нами розроблені нові методики оперативних втручань на які отримано патенти на винаходи.

1. Спосіб хірургічного лікування злоякісних периампулярних новоутворень (патент на корисну модель 59729 від 25.05.11). Для запобігання дисемінації пухлинних клітин при мобілізації панкреатодуоденального комплексу та покращенню віддалених результатів лікування нами було розроблено методику хірургічного лікування злоякісних периампулярних новоутворень з перев'язкою всіх венозних судин панкреатодуоденального комплексу на першому етапі операції.

Дана методика включає виконання панкреатодуоденальної резекції з мобілізацією дванадцятипалої кишки та видаленням панкреатодуоденального комплексу, але спочатку перев'язуються та пересікаються всі венозні судини панкреатодуоденального комплексу, а потім мобілізують дванадцятипалу кишку в напрямку від брижових судин направо, як останній етап видалення панкреатодуоденального комплексу. Перев'язка всіх венозних судин на

першому етапі з послідуючою мобілізацією ДПК від брижових судин направо на останньому етапі видалення панкреатодуоденального комплексу попереджає дисемінацію пухлинних клітин до ворітної вени, яка відбувається при мобілізації ДПК за Кохером та тракції за комплекс при його мобілізації, і тим самим забезпечує профілактику виникнення метастазів у печінці в п/о періоді.

За даною методикою було прооперовано 122 хворих.

Для профілактики виникнення гастростазу та неспроможності дуоденоєюноанастомозу, для можливості залишити більш довгу частину ДПК, так як вона має дуже важливе значення в процесі травлення, нами розроблена методика ППДР зі збереженням гастродуоденальної артерії.

2. Спосіб мобілізації панкреатодуоденального комплексу при виконанні панкреатодуоденальної резекції (патент на корисну модель 59801 від 25.05.11). Нами розроблена та впроваджена методика виконання панкреатодуоденальної резекції зі збереженням гастродуоденальної артерії, яка включає послідовне виділення та пересічення судин, що кровопостачають панкреатодуоденальний комплекс, методика відрізняється від стандартної методики виконання панкреатодуоденальної резекції тим, що після виділення стовбура гастродуоденальної артерії, пересікають тільки верхні передню та задню панкреатодуоденальні артерії в місці їх відходження зі збереженням самого стовбура гастродуоденальної артерії, її пілоричних гілок та правої шлунково-сальникової артерії (рис. 4.12). Вважається, що пересічення гастродуоденальної артерії в деяких випадках може призводити до різкого погіршення кровопостачання кукси ДПК і може викликати такі важкі післяопераційні ускладнення, як неспроможність дуоденоєюноанастомозу та тривалий гастростаз.

За даним способом було прооперовано 15 хворих. Післяопераційні ускладнення виникли у 2 (13,3 %) хворих. Із 212 хворих, прооперованих за стандартними методиками післяопераційні ускладнення виникли у 38 (17,%) хворих, кількість ускладнень була недостовірно більшою

($\chi^2=0,2$; $p=0,65$). У 3 хворих ускладнення були пов'язані з дуоденоєюноанастомозом. У одного хворого в післяопераційному періоді на протязі двох тижнів виник виражений гастростаз, у другого хворого був тривалий гастростаз до 1 місяця, у третього хворого виникла неспроможність дуоденоєюноанастомозу, що потребувала виконання повторного оперативного втручання.

Принциповим при виконанні методики вважаємо збереження пілоричних гілок. Для цього не проводимо мобілізацію гастродуоденальної артерії від пілоруса. Вважаємо цю методику виправданою з метою максимального збереження кровопостачання воротаря та початкового відділу дванадцятипалої кишки, що дозволяє безпечно зберегти більшу куку початкового відділу ДПК.

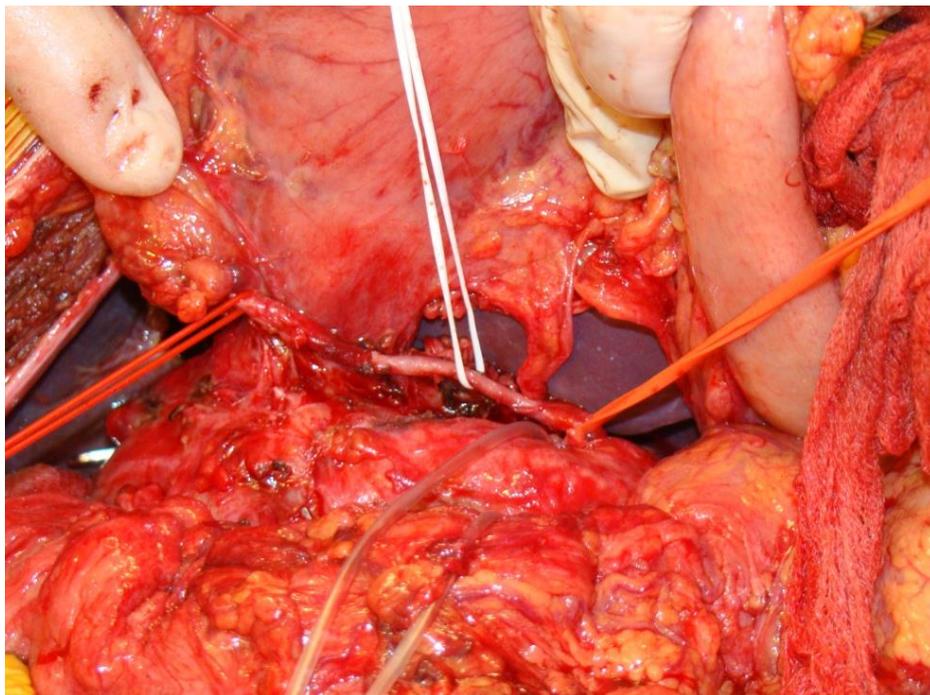


Рис. 4.11. Пілорусзберігаюча no-touch ПДР (ППДР) з збереженням гастродуоденальної артерії.

Фактором, що достовірно впливає на розвиток післяопераційних ускладнень є об'єм інтраопераційної крововтрати. Ми розробили методику мобілізації та видалення панкреатодуоденального комплексу, направлену на зменшення інтраопераційної крововтрати.

3. Спосіб виконання панкреатодуоденальної резекції» (патент на корисну модель 63531 від 10.10.11). Дана методика передбачає виконання панкреатодуоденальної резекції з первинним виділенням та пересіченням нижньої панкреатодуоденальної артерії, на першому етапі операції, з послідуною перев'язкою верхньої передньої та верхньої задньої панкреатодуоденальних артерій.

Зазвичай, нижня панкреатодуоденальна артерія пересікається на кінцевому етапі мобілізації панкреатодуоденального комплексу, вже після пересічення усіх його венозних судин, що пов'язане з виникненням венозного повнокров'я панкреатодуоденального комплексу та великим об'ємом інтраопераційної крововтрати. Ми запропонували пересічення нижньої панкреатодуоденальної артерії на першому етапі мобілізації комплексу, до пересічення венозних судин панкреатодуоденального комплексу. В даному методі першим етапом виділяється спільний стовбур верхньої тонкокишкової та нижньої панкреатодуоденальних артерій з послідуною виділенням та перев'язкою нижньої панкреатодуоденальної артерії, а потім перев'язуємо гастродуоденальну артерію або селективно перев'язуємо її гілки: верхню передню та задню панкреатодуоденальні артерії (рис. 4.12).

Виконання даної методики дозволило знизити інтраопераційну крововтрату.

За запропонованою методикою було прооперовано 37 хворих. Дана методика можлива при відсутності інвазії пухлини в нижню панкреатодуоденальну артерію. У всіх хворих при передопераційній діагностиці за допомогою КТ-ангіографії було візуалізовано нижню панкреатодуоденальну артерію або її спільний стовбур з верхньою тонкокишковою артерію. Інтраопераційно виконували первинний доступ до верхньої брижової артерії. Середній об'єм крововтрати становив $356,25 \pm 197,4$ мл (від 80 до 750 мл). Середній об'єм крововтрати при виконанні стандартної панкреатодуоденальної резекції за стандартною

методикою склав $450,7 \pm 184,3$ мл, що було достовірно більше ($U=29$, $p=0,003$). При розширених панкреатодуоденальних резекціях середній об'єм крововтрати склав – $680,7 \pm 176,4$ мл, при роширених ПДР з первинною перев'язкою нижньої панкреатодуоденальної артерії – $550,0 \pm 184,3$ мл, що було достовірно менше ($U=36$, $p=0,01$).

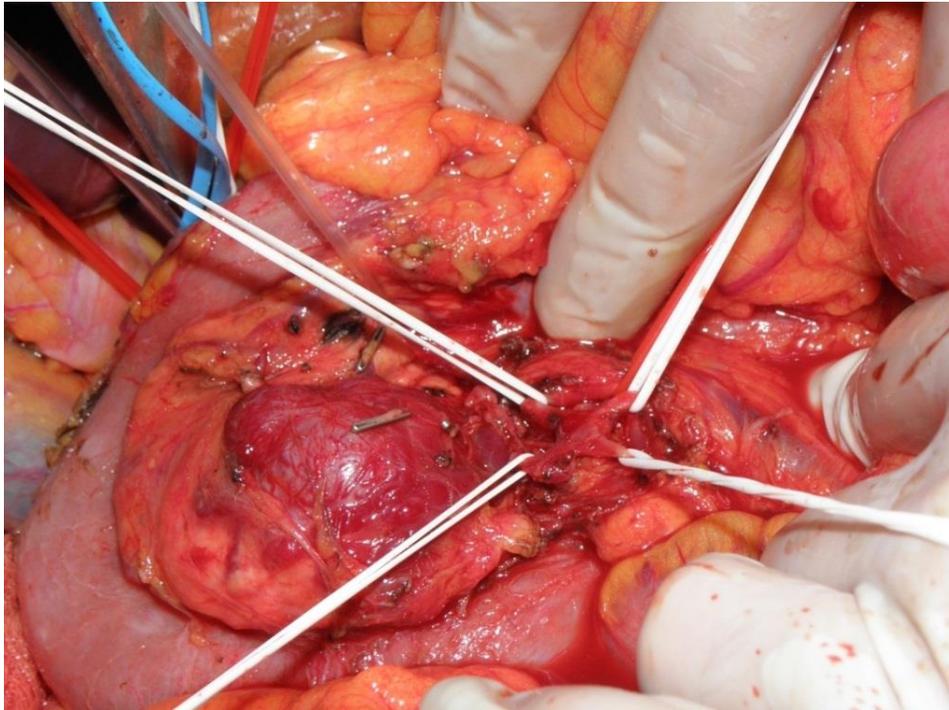


Рис. 4.12. Панкреатодуоденальна резекція з первинною перев'язкою нижньої панкреатодуоденальної артерії.

Таким чином, завдяки застосуванню даної методики нам вдалося достовірно знизити крововтрату під час виконання панкреатодуоденальної резекції, як стандартної, так і розширеної.

Кількість п/о ускладнень у даної групи хворих в післяопераційному періоді була достовірно меншою.

Важливим моментом хірургічного втручання є визначення резектабельності процесу на першому етапі операції. Вважаємо, що при наявності інвазії пухлини в ВБА пухлина вважається нерезектабельною.

Для оцінки резектабельності процесу на першому етапі операції нами розроблена та впроваджена методика панкреатодуоденальної резекції з первинним доступом до ВБА на початковому етапі операції (Superior

mesenteric artery first approach). Ми застосовували два варіанти даної методики. Перший варіант з використанням заднього доступу, який передбачає виконання широкої мобілізації ДПК за Кохером з наступною обробкою зв'язки гачкоподібного відростка підшлункової залози та відокремленням комплексу від верхньої брижової артерії, як першого етапу панкреатодуоденальної резекції та дозволяє на ранніх етапах операції виявити нерезектабельність пухлини.

Другий варіант передбачав доступ до ВБА через брижу кишківника, черезбрижовий доступ – transmesenteric approach (за Nakaо).

Ми застосовували методику первинного доступу до ВБА у 19 хворих у яких була підозра на наявність інвазії пухлини в ВБА при доопераційному обстеженні хворих. У 8 із них операцію не виконували із за наявності інвазії пухлини в ВБА, яка не була виявлена при КТ та доопераційному обстеженні. У 11 хворих була виконана панкреатодуоденальна резекція. У 8 із них були місцеворозповсюджені пухлини і хворим були виконані розширені панкреатодуоденальні резекції з резекцією та реконструкцією венозних судин – у 7 хворих та у 1 з венозною резекцією та з резекцією суміжних органів: резекцією та перев'язкою латерального стовбуру ВБВ, резекцією брижі ободової кишки та кореня брижі тонкої кишки , регіонарною лімфаденектомією.

4.3. Розширені панкреатодуоденальні резекції

У хворих з місцеворозповсюдженими пухлинами голівки ПЗ та периампулярної зони виконували розширені панкреатодуоденальні резекції, які передбачали виконання стандартних панкреатодуоденальних резекції з додатковою резекцією уражених суміжних органів та судин, і які були виконані у 82 хворих. Розширена панкреатодуоденальна резекція передбачає видалення наступних органів та судин: додаткову резекцію більш ніж антральної частини шлунку або дистальну половину шлунку, резекцію ободової кишки та (або) її брижі з прилеглими васкулярними структурами

брижі поперечноободової кишки (клубово-ободові, праві або середні ободові судини), резекцію тонкої кишки, ВВ, ВБВ та (або) НБВ, резекцію печінкової артерії, черевного стовбуру та (або) ВБА, НПВ, правого наднирника, правої нирки та (або) її судин, печінки, ніжок діафрагми.

При виконанні панкреатодуоденальної резекції з резекцією венозних судин (ворітної вени, верхньої брижової вени або портоспленомезентеріального конфлюенса) ми виконували наступні варіанти венозних резекцій та реконструкцій (згідно даних ISGPS) (рис. 4.13).

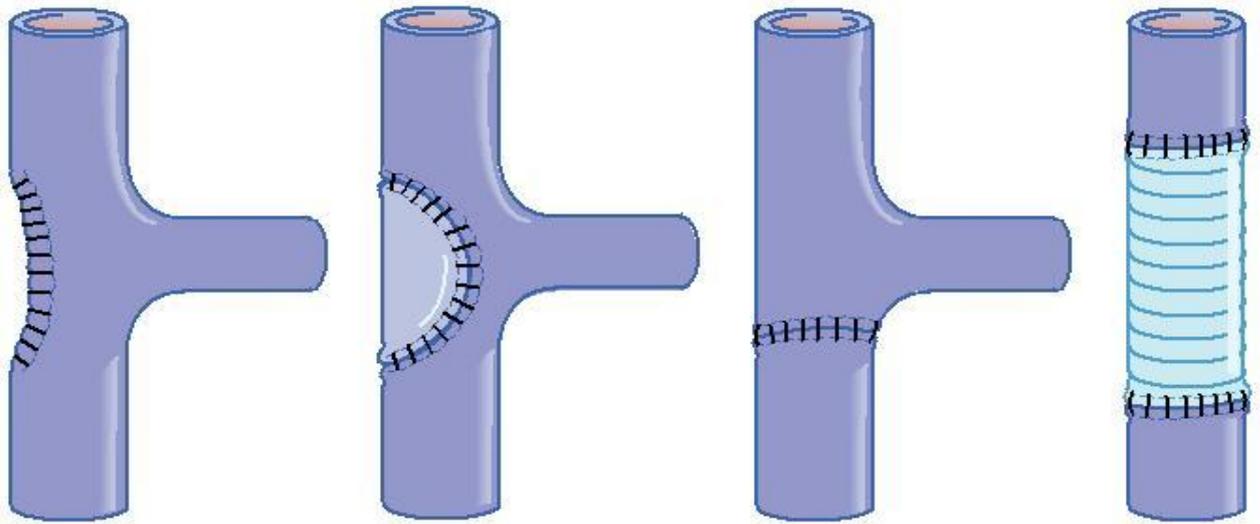


Рис. 4.13. Варіанти венозних резекцій та реконструкцій за даними ISGPS.

Всього при розширених панкреатодуоденальних резекціях нами виконано 104 венозні резекції.

Тип А передбачав виконання тангенціальної крайової резекції вени з наступним ушиванням її дефекту. Крайова резекція ворітної вени, верхньої брижової вени, портоспленомезентеріального конфлюенса або нижньої порожнистої вени виконана у 36 хворих з ушиванням вени у 2 із цих хворих виконана резекція нижньої порожнистої вени.

Тип В передбачав виконання венозної резекції з закриттям дефекту, що утворився, венозною заплатою з аутовени. Пластика вени заплатою із зовнішньої клубової вени виконана у 4 хворих.

Тип С передбачав виконання циркулярної резекції вени з формуванням венозного анастомозу кінець в кінець. Даний варіант венозної резекції та реконструкції виконано у 25 хворих.

При великому дефекті між дистальним та проксимальним кінцем вени, коли неможливо сформувати анастомоз кінець в кінець ми виконували венозну пластику за допомогою венозного графту – тип D.

Тип D передбачав виконання циркулярної резекції вени з наступною її реконструкцією за допомогою аутографта або аллографта, даний варіант резекції виконано у 4 хворих. Відновлення венозного кровотоку з використанням ауто-венозного графту виконано у 3 хворих, у 1 хворого використано синтетичний судинний протез.

Із 69 хворих котрим була виконана ПДР з венозними резекціями у 4 хворих додатково було виконано резекцією суміжних вражених органів.

У 1 хворого виконана панкреатодуоденальна резекція за Whipple з циркулярною резекцією верхньої брижової вени та анастомозом кінець-в-кінець, резекцією кореня брижі ободової кишки та правобічною геміколектомією в зв'язку з розповсюдження пухлини на правий згин ободової кишки.

У 1 хворого виконано ПДР з видаленням враженої ділянки брижі товстої кишки, крайовою резекцією ВБВ та локальною атиповою резекцією печінки, з приводу злоякісної нейроендокринної пухлини при розповсюдженні пухлини на брижу ободової кишки, ВБВ та з утворенням метастатичного вогнища в печінці.

У 1 хворого виконано ПДР за Whipple, з первинним доступом до верхньої брижової артерії (SMAFA) з резекцією та перев'язкою латерального стовбуру ВБВ, резекцією брижі ободової кишки та кореня брижі тонкої кишки з регіонарною лімфаденектомією.

У 1 хворого виконано ППДР з крайовою резекцією ВБВ та резекцією ділянки брижі ободової кишки.

У хворих з місцеворозповсюдженими пухлинами з інвазією венозних судин на великому проміжку, які потребують виконання обширних венозних резекцій нами розроблені наступні варіанти оперативних втручань.

Для виконання розширених резекцій ПЗ при місцеворозповсюджених пухлинах ПЗ з пухлинною інвазією верхньої брижової вени на довгому проміжку та для можливості виконання венозних реконструкцій зі збереженням адекватного портального кровотока нами розроблена методика панкреатодуоденальної резекції з пухлинною інвазією верхньої брижової вени.

1. «Спосіб панкреатодуоденальної резекції з пухлинною інвазією верхньої брижової вени» (на дану методику отримано патент на винахід № 111847 від 25.11.16). При лікуванні пухлин голівки ПЗ та периампулярної зони з інвазією пухлини в ВБВ на тривалому проміжку до 3-5 см, яка потребує циркулярної резекції вени та формування венозного анастомозу кінець в кінець, нами розроблений спосіб виконання панкреатодуоденальної резекції з мобілізацією ВБВ, ВВ та тонкого кишківника з застосуванням транслатерального ретроперитоніального доступу. Завдяки використанню даного доступу підвищується мобільність проксимального та дистального кінців верхньої брижової вени та з'являється можливість формувати венозний анастомоз між кінець в кінець без натягу та без застосування ауто венозного графту, що дозволяє зменшити травматичність та тривалість операції. За даною методикою було прооперовано 12 хворих без використання ауто вени. Середня тривалість оперативного втручання склала 390 хвилин.

В той же час при лікуванні 4 хворих з використанням аутографту у 3 хворих, та синтетичного судинного протезу у 1 хворого, середня тривалість операції склала 520 хвилин. П/о ускладнень в групі хворих з застосуванням транслатерального ретроперитоніального доступу не було.

В групі хворих з використанням судинних аллографтів виникли ускладнення у 2 хворих, у 1 розвинувся гострий панкреатит, у 1 хворого також гострий панкреатит з нагноєнням п/о рани.

Для хірургічного лікування місцеворозповсюджених пухлин ПЗ з інвазією в ворітну вену в ділянці портоспленомезентеріального конфлюєнса, яке потребує виконання розширеної панкреатодуоденальної резекції з резекцією ворітної вени, нами розроблена методика резекції пухлини голівки підшлункової залози з інвазією в ворітну вену.

2. «Спосіб резекції пухлини голівки підшлункової залози з інвазією в ворітну вену» (на даний спосіб отримано патент на корисну модель № 95976 від 12.01.15.). Даний спосіб передбачає виконання панкреатодуоденальної резекції з резекцією ВВ та послідуєчим відновленням кровотоку. Резекцію ворітної вени, за даним способом, виконуємо клиноподібно з розповсюдженням розрізу на гирло селезінкової вени та послідуєчим формуванням венозного анастомозу між проксимальним та дистальним сегментами ворітної вени (рис. 4.14).

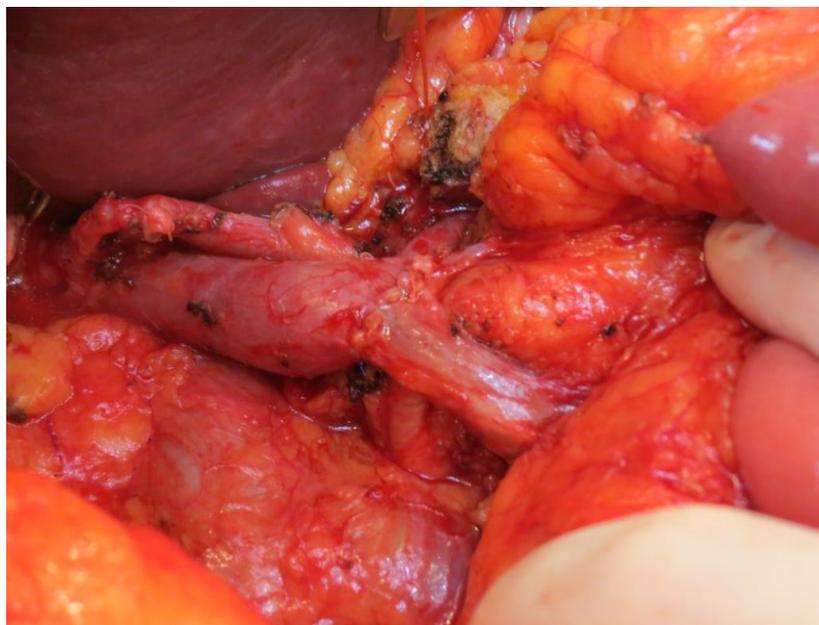


Рис. 4.14. Інтраопераційне фото. Виконання панкреатодуоденальної резекції з резекцією портоспленомезентеріального конфлюєнса та венозним анастомозом кінець в кінець з клиноподібною резекцією ВВ з розповсюдженням розрізу на гирло селезінкової вени.

Виконання даного способу дозволяє відновити венозний кровоток без застосування аутовени та забезпечує зниження травматичності та загальної тривалості оперативного втручання, так як формується тільки один анастомоз кінець в кінець, та зменшує ризик тромбозу судинного аутографту.

За запропонованим способом було прооперовано 7 хворих без забору ауто вени, середній час оперативного втручання склав 5 годин. П/о ускладнень не було. В той же час при лікуванні 4 хворих за способом аналогом був необхідний забір аутовени, середній час оперативного втручання склав 7 годин, а у 1-го хворого виник тромбоз судинного графту з ауто вени на 2-гу п/о добу, який потребував повторного оперативного втручання.

При крайовій, незначній, інвазії пухлини в ворітну вену або ВБВ, в тих випадках, коли тангенціальна резекція з ушиванням дефекту вени небезпечна, із-за звуження просвіту вени, виконували пластику вени з використанням заплати з аутовени.

Наводимо приклад: у хворої з пухлиною тіла-хвоста ПЗ з інвазією пухлини в ліве напівколо ворітної вени була виконана дистальна резекція ПЗ з тангенціальною резекцією ворітної вени. Хворій виконана пластика вени ауто заплатою. У пацієнтки виділена та перев'язана зовнішня клубова вена, виділено та сформовано аутографт (рис. 4.15).



Рис. 4.15. Формування заплати з зовнішньої клубової вени.

Після цього була виконана пластика дефекту аутозаплатою (рис. 4.16).

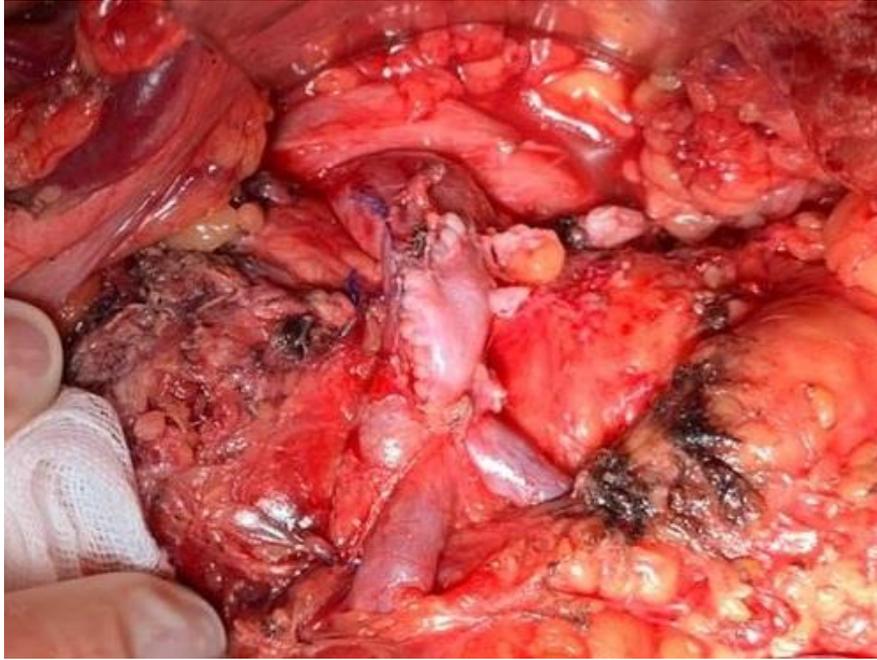


Рис. 4.16. Інтраопераційне фото. Пластика дефекту ворітної вени аутолаткою.

П/о ускладнень не було. Хвора в задовільному стані була виписана на 11 п/о добу. Всього за такою методикою було виконано 4 операції, п/о ускладнень не було.

Одним із самих частих та небезпечних ускладнень після виконання панкреатодуоденальної резекції є післяопераційний панкреатит культі ПЗ з розвитком неспроможності панкреатоєюноанастомозу та панкреатичної нориці. Наявність даних ускладнень часто призводить до таких життєво небезпечних ускладнень, як кровотеча, інфекційних ускладнень з розвитком сепсису та полі- органної недостатності, які можуть закінчуватись летально.

Для профілактики розвитку післяопераційного панкреатиту культі ПЗ та неспроможності панкреатоєюноанастомозу нами розроблена методика виконання панкреатодуоденальної резекції зі збереженням основного стовбура дорзальної панкреатичної артерії для тих пацієнтів, у яких кукса підшлункової залози кровопостачається лише за рахунок дорзальної панкреатичної артерії:

3. «Спосіб виконання панкреатодуоденальної резекції» (на даний спосіб отримано патент на корисну модель № 63481 від 10.10.11.). Даний спосіб виконання панкреатодуоденальної резекції, полягає у послідовній мобілізації панкреатодуоденального комплексу з виділенням і пересіченням кровопостачаючих судин та пересіченням підшлункової залози по перешийку, який відрізняється від стандартної мобілізації тим, що перед оперативним втручанням за допомогою передопераційної тривимірної комп'ютерної томографії з ангіографією виявляємо тих пацієнтів, у яких кукса ПЗ кровопостачається лише за рахунок дорзальної панкреатичної артерії (рис. 4.17), і у цих пацієнтів перешийок ПЗ пересікаємо зі збереженням дорзальної панкреатичної артерії. При третьому типі кровопостачання лівого анатомічного сегменту підшлункової залози перев'язка стовбура дорзальної панкреатичної артерії може призвести до післяопераційного панкреатиту та некрозу культі підшлункової залози.

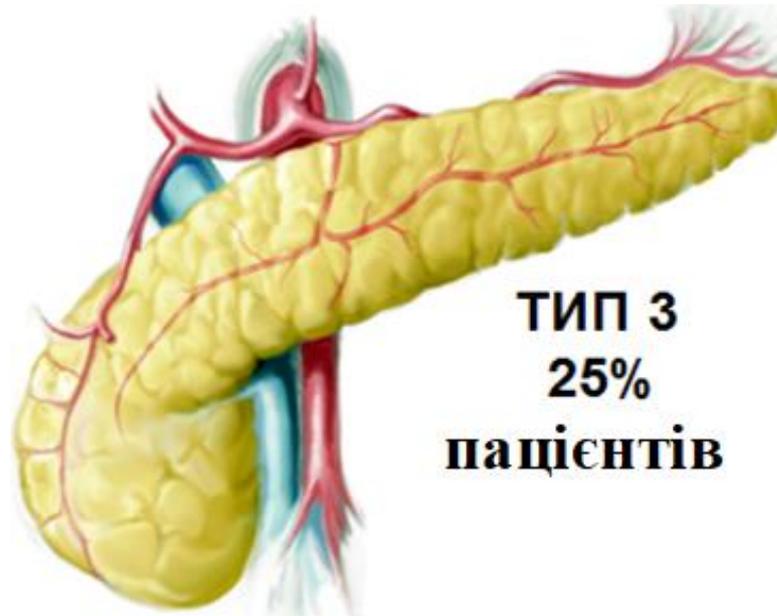


Рис. 4.17. Кровопостачання лівого анатомічного сегменту ПЗ за рахунок дорзальної панкреатичної артерії, зустрічається у 25 % хворих [19].

Ми розробили технологію селективної перев'язки правої гілки дорзальної панкреатичної артерії зі збереженням її основного стовбура (рис. 4.18).

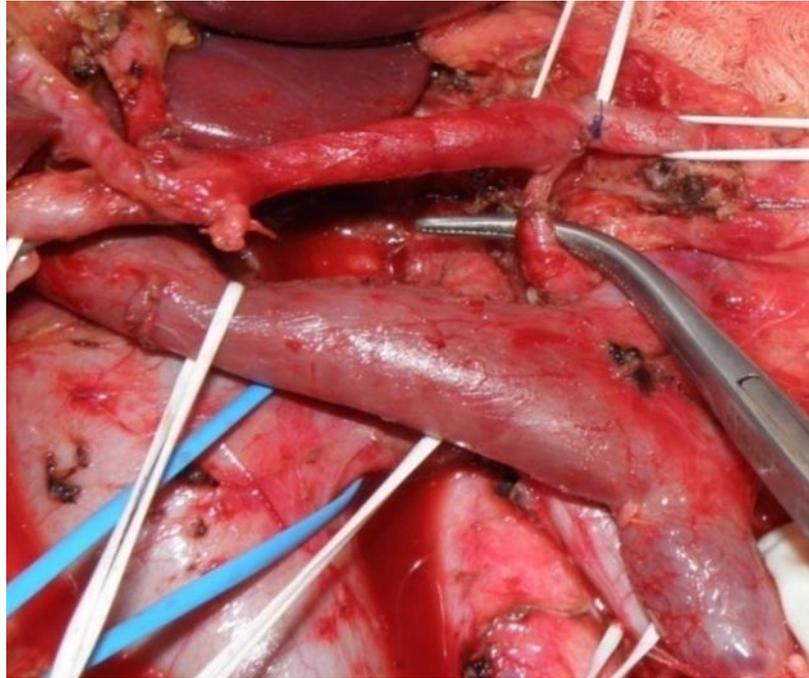


Рис. 4.18. Інтраопераційне фото. Виділена дорзальна панкреатична артерія.

За запропонованим способом було прооперовано 26 (4,9 %) хворих. Післяопераційного некрозу культі ПЗ не виникло в жодному випадку. У 2 (7,7 %) хворих виникла післяопераційна панкреатична нориця, ст. В, яка потребувала дронування парапанкреатичних рідинних скупчень під контролем УЗД. Летальності хворих в даній групі не було. Із 28 хворих, які були прооперовані за стандартними методиками, у 9 (32,1 %) виник некроз культі підшлункової залози з розвитком неспроможності панкреатоєюноанастомоза та утворенням панкреатичної нориці. У двох хворих це була панкреатична нориця ст. С, яка потребувала виконання ургентного оперативного втручання та виконання тотальної панкреатектомії, після даного оперативного втручання 1 хвора померла на 2 п/о добу після релапаротомії від подальших гнійно-септичних ускладнень. Дана методика дозволила достовірно знизити кількість виникнення післяопераційного некрозу культі підшлункової залози з розвитком післяопераційного панкреатиту культі та післяопераційної панкреатичної нориці ($\chi^2=4,9$; $p=0,03$). У 5 пацієнтів з місцеворозповсюдженими злоякісними пухлинами

голівки підшлункової залози виконано панкреатодуоденальну резекцію з резекцією магістральних артеріальних судин. У 1 пацієнта виконана ПДР з циркулярною резекцією лівої печінкової артерії з анастомозом кінець в кінець, у 3 пацієнтів виконана ПДР з тангенціальною резекцією правої печінкової артерії та з крайовим ушиванням дефекту, у 1 – з тангенціальною резекцією загальної печінкової артерії.

Розширену ПДР з резекцією суміжних органів виконано у 8 хворих.

У 1 хворого це була резекція 2 сегменту печінки з одиничним метастатичним вогнищем.

У 2 хворих виконано ПДР з резекцією ділянки голодної кишки та міжкишковим анастомозом бік в бік, у 4 хворих виконано ПДР з резекцією ділянки брижі ободової кишки з послідувачим ушиванням дефекту брижі, у 1 хворого виконано ПДР з резекцією ділянки ободової кишки та міжкишковим анастомозом.

При злоякісних пухлинах ПЗ пухлина вважається нерезектабельною при наявності інвазії пухлини в ВБА. Зазвичай, ВБА мобілізується вже на кінцевому етапі видалення панкреатодуоденального комплексу при пересіченні зв'язки гачкоподібного відростку та при лімфаденектомії навколо правого напівкола ВБА.

Для виявлення резектабельності пухлини на першому етапі операції нами впроваджено методику виконання заднього доступу (Posterior approach) до ВБА, котрий дозволяє вже на перших етапах операції виявити нерезектабельність пухлини. Posterior approach включає в себе виконання широкої мобілізацію ДПК за Кохером з обробкою зв'язки гачкоподібного відростку ПЗ та відділенням від комплексу ВБА, як першого етапу ПДР.

Задній доступ був застосований у 34 хворих.

4.4. Стандартні методики видалення лівого анатомічного сегменту підшлункової залози

При ураженні лівого анатомо–хірургічного сегменту підшлункової залози виконували дистальну резекцію підшлункової залози, яка була виконана у 104 (16,1 %) хворих.

Дистальна резекція підшлункової залози передбачає пересічення підшлункової залози на рівні перешийку. При розповсюдженні пухлини за перешийок ПЗ виконували субтотальну дистальну резекцію підшлункової залози, при якій рівень пересічення паренхіми проходив по передній панкреатодуоденальній судинній аркаді зі збереженням. Стандартні дистальні резекції були виконані у 48 (46,2 %) хворих. При місцеворозповсюджених пухлинах ПЗ виконували розширені дистальні резекції ПЗ, які були виконані у 56 (53,8 %) хворих.

В своїй роботі ми користувались кількома техніками виконання дистальної резекції підшлункової залози.

1. Дистальна резекція підшлункової залози заднім доступом. Після широкого розкриття сальникової сумки і розсічення селезінково–товстокишкової зв'язки проводили мобілізацію селезінки, звільняючи її від злук з діафрагмою. Пересікали короткі шлункові судини. Виконуючи тракцію за селезінку у напрямі зліва направо відсікали спайки хвоста підшлункової залози від ретроперитонеальної клітковини. Після закінчення мобілізації підшлункової залози до місця її запланованого пересічення, на задній її поверхні почергово виділяли, перев'язували та пересікали селезінкову артерію та селезінкову вену. Для зменшення інтраопераційної кровотечі на паренхіму підшлункової залози накладали 2 гемостатичні шва. Пересікали паренхіму підшлункової залози і видаляли комплекс.

2. Дистальна резекція підшлункової залози переднім доступом. Після розкриття сальникової сумки починали етап видалення комплексу з мобілізації та пересічення селезінкової артерії у місці її відходження від черевного стовбуру. Наступним етапом виконували тунелізацію між

перешийком підшлункової залози та ворітною веною. На проксимальну частину підшлункової залози накладали гемостатичні шви. Пересікали підшлункову залозу по перешийку. Звільняли портоспленомезентеріальний конфлюєнс. Виділяли, перев'язували та пересікали селезінкову вену в місці її злиття з верхньою брижовою веною. Пересікали короткі шлункові судини. Цим етапом ми завершували перев'язку всіх судин комплексу. Видаляли комплекс (дистальна частина підшлункової залози, селезінка, лімфатичні вузли) пересікаючи спайки симплекса з ретроперитонеальними структурами.

Для ліквідування таких недоліків класичної дистальної резекції підшлункової залози зі спленектомією як недостатній, анатомічно необґрунтований об'єм нейродисекції та значна кількість резекцій з позитивним ретроперитоніальним краєм нами була впроваджена методика радикальної антеградної модульної дистальної резекції підшлункової залози зі спленектомією – RAMPS (radical antegrade modular pancreateosplenectomy) [93, 94]. Ми застосовували дану методику з метою підвищення радикальності виконання оперативних втручань у хворих з злоякісними пухлинами лівого анатомічного сегменту ПЗ та для покращення віддаленої виживаності хворих.

3. Радикальна антеградна модульна дистальна резекція підшлункової залози зі спленектомією (RAMPS: radical antegrade modular pancreateosplenectomy). Методика RAMPS передбачає моноблочне видалення комплексу в межах фасциального футляру для досягнення негативного ретроперитонеального краю резекції та виконання радикального оперативного втручання, вона була застосована у 40 хворих.

Дану методику ми виконували у двох варіантах: RAMPS anterior (передня RAMPS) та RAMPS posterior (задня RAMPS). Головною відмінністю anterior та posterior RAMPS є межі резекції в ретроперитонеумі – для anterior RAMPS це передня поверхня лівого наднирника та фасції Герота, при posterior RAMPS – лівий наднирник видаляється разом з органомкомплексом. При виконанні anterior RAMPS наднирникова вена

виділяється до лівого наднирника, при posterior RAMPS вона пересікається в місці впадіння в ліву ниркову вену (рис. 4.19). Методика RAMPS posterior відноситься до розширених резекцій підшлункової залози та була виконана у 7 хворих. Відмінністю даної методики виконання дистальної резекції ПЗ від стандартної дистальної резекції ПЗ є те, що після пересічення підшлункової залози виділяється черевний стовбур та його гілки з переміщенням лімфатичних вузлів та нервових сплетень на комплекс. Далі виконується вертикальна дисекція в сагітальній площині з метою скелетизації лівої половини черевного стовбура та верхньої брижової артерії до рівня аорти. Наступним кроком виконуємо перев'язку селезінкової артерії та вени. Далі мобілізуємо селезінку та тіло-хвіст підшлункової залози та видаляємо органокомплекс.

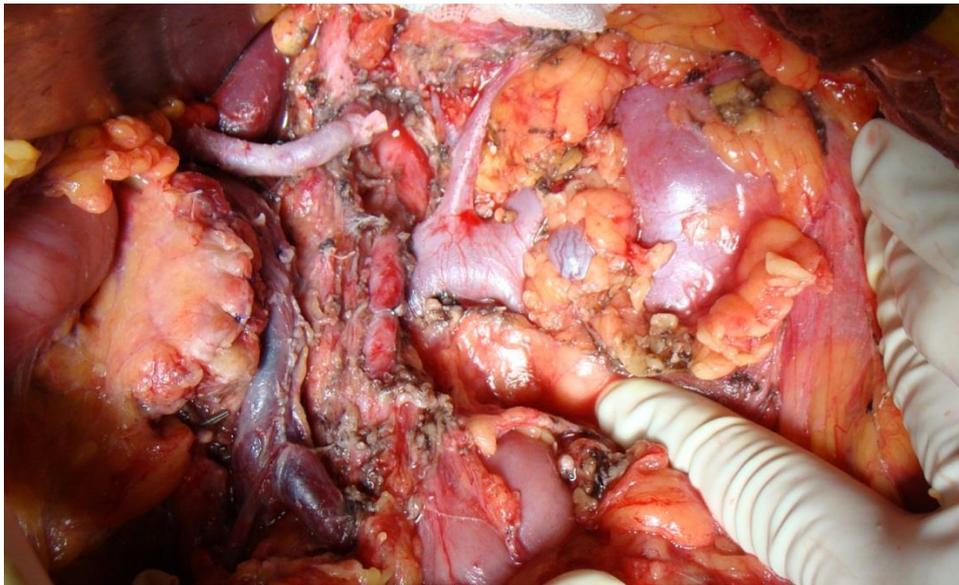


Рис. 4.19. Вигляд операційного поля після завершення anterior RAMPS.

4. Модифікована операція Appleby. Виконується у пацієнтів з місцеворозповсюдженими пухлинами лівого анатомічного сегменту підшлункової залози з інвазією пухлини в черевний стовбур та загальну печінкову артерію без інвазії в гастродуоденальну артерію. Умовою для виконання даної методики є збережений кровоток по гастродуоденальній артерії з адекватним кровопостачанням печінки та голівки ПЗ. Дана методика передбачає виконання дистальної резекції підшлункової залози з перев'язкою

черевного стовбура та культі загальної печінкової артерії зі збереженням гастродуоденальної артерії та панкреатодуоденальних аркад. Розширені дистальні резекції у хворих з місцеворозповсюдженими пухлинами лівого анатомічного сегменту підшлункової залози виконані у 56 (37,6%) хворих. Розширені дистальні резекції ПЗ з резекціями артеріальних судин виконані у 6 хворих: у 4 хворих це була модифікована операція Appleby, в тому числі 1 модифікована операція Appleby з резекцією портоспленомезентеріального конфлюенса (рис. 4.20), а у 2 хворих були виконані комбіновані резекції (артеріальні резекції з додатковою резекцією вражених органів). У 1 хворого виконана дистальна резекція підшлункової залози (RAMPS posterior) з резекцією лівої шлункової артерії та резекцією лівої ніжки діафрагми, у 1 хворого виконана дистальна субтотальна резекція підшлункової залози з резекцією портоспленомезентеріального конфлюенса, брижі ободової кишки та з резекцією загальної печінкової артерії.

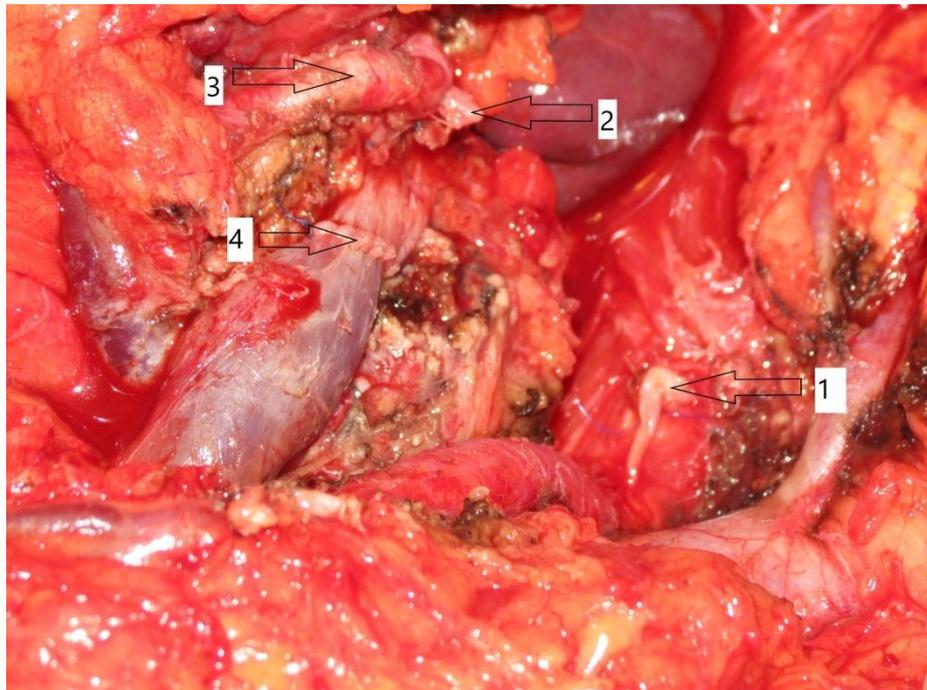


Рис. 4.20. Інтраопераційне зображення. Виконана модифікована операція Appleby з резекцією портоспленомезентеріального конфлюенса та венозним анастомозом кінець-в-кінець (1 – культя черевного стовбуру, 2 – культя загальної печінкової артерії, 3 – гастродуоденальна артерія, 4 – венозний анастомоз).

Розширені дистальні резекції ПЗ з резекціями венозних судин виконані у 24 хворих.

У 2 із цих хворих були виконані комбіновані дистальні резекції ПЗ з резекцією венозних та артеріальних судин (були описані вище та розглядались як артеріальні резекції): у 1 з них ще з додатковою резекцією суміжних органів: дистальна субтотальна резекція ПЗ з резекцією ЗПА, циркулярною резекцією ПСМК з анастомозом кінець в кінець та з резекцією ділянки брижі ободової кишки, у 1 хворого виконано операцію Appleby (дистальна субтотальна резекція підшлункової залози з резекцією черевного стовбуру) з резекцією портоспленомезентеріального конфлюенсу та анастомозом "кінець в кінець".

Із 24 хворих з венозними резекціями у 8 були виконані венозні резекції з додатковою резекцією суміжних органів: у 2 хворих виконана дистальна резекція RAMPS anterior з крайовою резекцією ВВ та з резекцією брижі ободової кишки, у 1 хворого – виконана дистальна резекція за методикою RAMPS posterior з резекцією селезінкового кута ободової кишки та ділянки тонкої кишки та крайовою резекцією лівої ниркової вени, у 1 хворого виконано субтотальну ДР з циркулярною резекцією ВБВ та резекцією ділянки брижі товстої кишки, у 1 хворого було видалення рецидиву пухлини після дистальної резекції з циркулярною резекцією ПСМ конфлюенсу та резекцією ділянки тонкої кишки, у 1 хворого – була виконана дистальна резекція ПЗ з резекцією портоспленомезентеріального конфлюенсу та резекцією брижі поперековоободової кишки. Із 8 у 2 хворих були виконані комбіновані дистальні резекції з резекцією венозних, артеріальних судин та суміжних органів, вони були розглянуті вище.

При дистальних резекціях ПЗ венозні резекції ВВ та ВБВ виконувались наступним чином: крайова резекція була виконана – у 12 хворих (Туре а), циркулярна також у 12 хворих.

Із 12 хворих з крайовими резекціями вени у 1 хворого виконана крайова резекція ВБВ, у 1 хворого виконана крайова резекція лівої шлункової вени, у

7 хворих – ворітної вени та у 2 – портоспленомезентеріального конфлюенса та у 1 – крайова резекція лівої ниркової вени (була описана вище) з додатковою резекцією суміжних органів.

Венозна реконструкція з формуванням венозного анастомозу кінець в кінець (Type c) виконана у 10 хворих, з використанням ауто-венозного графту (Type d) – у 2 хворих при резекції портоспленомезентеріального конфлюенса.

У 1 хворої виконано дистальну субтотальну резекцію ПЗ зі спленектомією, з резекцією портоспленомезентеріального конфлюенса з аутовенозним протезуванням графтом з лівої ниркової вени (рис. 4.21), а у 1 хворої, також, виконана дистальна субтотальна резекція підшлункової залози зі спленектомією, резекцією портоспленомезентеріального конфлюенсу з відновленням кровотоку за допомогою аутовенозного графту.

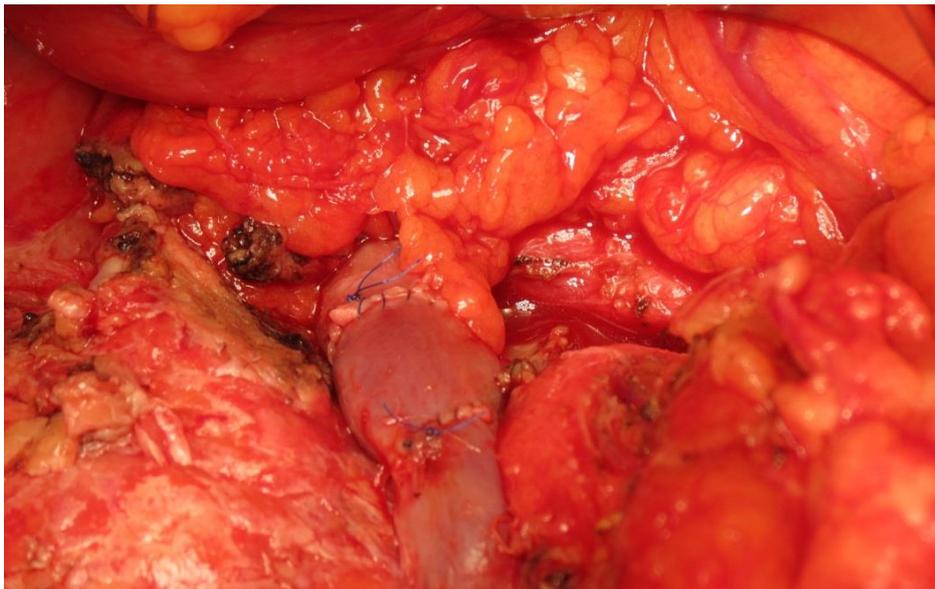


Рис. 4.21. Інтраопераційне фото. Виконана дистальна резекція підшлункової залози з циркулярною резекцією портоспленомезентеріального конфлюенса з послідуочим формуванням анастомозу кінець-в-кінець з аутовенозним графтом з лівої ниркової вени.

Розширені ДР з резекцією з резекцією суміжних органів виконані у 26 хворих із них 13 за стандартною методикою та 13 за методикою RAMPS. У 1 хворого виконано ДР з лівобічною адреналектомією, у 1 ДР з резекцією

брижі ободової кишки та енуклеацією метастазу печінки, у 1 ДР з резекцією метастазу печінки, у 2 хворих виконана ДР з лівобічною адреналектомією та з резекцією діафрагми, у 1 – ДР з енуклеацією пухлини голівки ПЗ, розширена дистальна резекція з резекцією ободової кишки виконана у 1 хворого, з резекцією тонкої кишки – у 3 хворих, у 1 з резекцією шлунку та діафрагми, у 1 хворого виконана дистальна резекція ПЗ з резекцією шлунку та товстої кишки, у 1 з резекцією шлунку та з резекцією 4 сегменту печінки при нейроендокринній пухлині.

Радикальні антеградні модульні дистальні резекції підшлункової залози зі спленектомією (RAMPS) виконані у 40 хворих: RAMPS anterior – у 33, RAMPS posterior – у 7.

Дистальна резекція за методикою RAMPS anterior виконана у 33 хворих: стандартна RAMPS anterior – у 19, розширена RAMPS anterior виконана у 14 хворих із них у 6 хворих з додатковою резекцією ворітної або верхньобрижової вени, у 8 хворих з додатковою резекцією суміжних органів.

Із 8 хворих виконано RAMPS anterior: у 2 - з резекцією брижі ободової кишки, у 1 – з резекцією брижі ободової кишки та ніжки діафрагми, у 2 – з енуклеацією метастазу печінки, у 1 – з крайовою резекцією шлунку, у 1 – з секторальною резекцією шлунку та резекцією брижі товстої кишки, у 1 – з лівобічною нефректомією.

RAMPS posterior виконано у 7 хворих, у 2 хворих з судинними резекціями: у 1 хворого з венозною резекцією – RAMPS posterior з резекцією селезінкового кута ободової кишки та ділянки тонкої кишки та краєвою резекцією лівої ниркової вени, у 1 хворого з артеріальною RAMPS posterior з резекцією лівої шлункової артерії та лівої ніжки діафрагми.

У 5 хворих виконано дистальну резекцію за методикою RAMPS posterior з додатковою резекцією суміжних органів: з лівобічною нефректомією та резекцією селезінкового кута ободової кишки виконана у 2 хворих, RAMPS posterior з резекцією лівої латеральної секції печінки – у 1, у 1 хворого виконано RAMPS posterior з резекцією шлунку,

поперековоободової кишки та діафрагми, у 1 хворого виконана Радикальна антеградна модульна дистальна резекція ПЗ зі спленектомією та адреналектомією (RAMPS posterior). Холецистектомія.

У хворих з тотальним враженням ПЗ або з розповсюдженням процесу за межі правого анатомічного сегменту ПЗ або лівого анатомічного сегменту ПЗ ми виконували тотальні панкреатектомії, які були виконані у 18 хворих.

У 8 хворих була виконана стандартна тотальна панкреатектомія, у 11 хворих з місцеворозповсюдженими пухлинами була виконана розширена тотальна панкреатектомія.

5. Методика виконання стандартної тотальної панкреатодуоденектомії. Стандартна тотальна панкреатодуоденектомія була виконана у 9 (1,4 %) хворих.

В основному тотальною панкреатектомією завершувалось виконання стандартної панкреатодуоденектомії при наявності позитивного краю зрізу ПЗ. У всіх хворих при виконанні панкреатодуоденальної резекції виконуємо інтраопераційно дослідження краю резекції ПЗ на чистоту зрізу. У хворих, у яких при інтраопераційному дослідженні краю зрізу ПЗ на наявність злякисних клітин виявляли злякисні клітини, робили повторний зріз з повторним дослідженням. При отриманні позитивного результату виконували тотальну панкреатектомію.

У 5 хворих з діагностованою злякисною пухлиною голівки ПЗ була виконана тотальна панкреатодуоденектомія, за класифікацією TNM у всіх була пухлина T3N1M0.

Наводимо клінічний випадок.

У 2 хворих тотальна панкреатодуоденектомія була виконана при ВППМП змішаного типу. У 1 хворого з аденокарциномою ПЗ при тотальному її ураженні.

Розширені тотальні панкреатодуоденектомії з додатковою резекцією вражених суміжних органів або судин були виконані у 11 (1,7 %) хворих.

Розширена тотальна панкреатектомія з комбінованою артеріально-венозною резекцією була виконана у 1 хворого: пацієнту виконано резекцію портоспленомезентеріального конfluence з резекцією та пластиком правої печінкової артерії, яка відходила окремим стовбуром від верхньої брижової артерії (ВБА).

Розширена тотальна панкреатектомія з лише венозними резекціями виконана у 8 пацієнтів. У 1 з них виконана резекція портоспленомезентеріального конfluence та резекція нижньої порожнистої вени, у 1 хворого виконано тотальну панкреатектомію з резекцією латерального стовбура верхньої брижової вени та брижі товстого кишківника, у 1 хворого з циркулярною резекцією ВБВ, у 2 хворих з циркулярною резекцією ВВ, у 3 хворих з крайовою резекцією ворітної вени,

Розширена тотальна панкреатектомія лише з резекцією суміжних органів виконана у 2 пацієнтів: у 1 пацієнта виконана тотальна панкреатектомія з нефректомією, у 1 – тотальна панкреатектомія зі спленектомією, резекцією брижі ободової кишки, резекцією кореня брижі тонкої кишки.

Одним з основних моментів оперативного лікування хворих з пухлинами ПЗ та периампулярної зони є адекватний об'єм лімфаденектомії.

Щодо лімфаденектомії, то за даними літератури, при виконанні стандартної ПДР виконується стандартна лімфаденектомія з видаленням л.в. групи 5; 6; 8a; 12b (1;2); 12c; 13a; 13b; 14; 17a; 17b.; при пухлинах лівого анатомічного сегменту ПЗ виконується лімфаденектомія з видаленням л.в. груп 9; 10; 11; 18.

Ми користуємось класифікацією л.в. рекомендованою 5 редакцією загальних правил вивчення рака ПЗ Японського панкреатологічного товариства (General Rules for the Study of Pancreatic Cancer, fifth Japanese edition in 2002).

Ми розробили та впровадили методику виконання розширеної модифікованої лімфаденектомії.

При пухлинах голівки ПЗ та периампулярної зони ми видаляли л.в. гр. 5 – супра пілоричні, гр. 6 – інфрапілоричні, гепатодуоденальної зв'язки (група 12: 12a1 та 12a2, 12b1, 12c, 12b2,), вздовж загальної печінкової артерії (група 8: 8a та 8p), вздовж ворітної вени (група 12p: 12p1, 12p2), л.в. гр. 13a – задньої поверхні верхньої частини голівки ПЗ, гр.13b – задньої поверхні голівки ПЗ, нижньої частини, гр. 14 – л.в. вздовж правої латеральної частини ВБА (14a, 14b), л.в. гр. 17a – л.в. передньої поверхні голівки ПЗ, верхньої частини, 17b – л.в. передньої поверхні нижньої частини голівки ПЗ, а також групи № 16a1 inter, 16a2 inter и latero, 16b1 inter и latero, латерокавальні лімфатичні вузли).

При пухлинах лівого анатомічного сегменту ПЗ ви виконували модифіковану розширену лімфаденектомію з видаленням л.в. гр. 9 (навколо черевного стовбура, л.в. гр. 10. – в воротах селезінки, л.в. № 11 – вздовж проксимальної та дистальної частини селезінкової артерії; №18, лімфатичні вузли уздовж нижнього краю підшлункової залози та л.в. гр.14 – вздовж лівої латеральної частини ВБА, групи № 16a1 inter, 16a2 inter и latero, 16b1 inter и latero, латерокавальні лімфатичні вузли.

При пухлинах голівки ПЗ, пухлин ВСДПК та дистального відділу загальної жовчної протоки вважаємо за необхідне виконувати лімфаденектомію з видаленням л.в. по правому напівколу ВБА, для пухлин лівого анатомічного сегменту обов'язковим моментом вважаємо видалення л.в. по лівому напівколу ВБА. На відміну від розширеної лімфаденектомії за методикою Німура, що передбачає тотальну дисекцію ВБА, ми виконували розроблену нами модифіковану розширену лімфаденектомію з дисекцією 1 та 2 порції нервового сплетіння голівки ПЗ (навколо правого напівкола ВБА з обов'язковим збереженням нервових тканин навколо лівого напівкола ВБА) моноблочно з видаленням панкреатодуоденального комплексу, при пухлинах голівки ПЗ та периампулярної зони.

В своїй практиці ми першим етапом виконуємо регіонарну лімфаденектомію з дисекцією та видаленням першої та другої порції

нервових сплетінь навколо правого напівкола ВБА, при цьому обов'язково зберігаємо нервові сплетіння навколо лівого напівкола ВБА, моноблочно з панкреатодуоденальним комплексом. В подальшому, при необхідності, виконуємо венозні реконструкції, а наступним кроком видаляємо єдиним блоком заочеревинну клітковину з л.в. (групи № 16a1 inter, 16a2 inter и latero, 16b1 inter і latero, латерокавальні лімфатичні вузли).

Межою дисекції в заочеревинному просторі є: зверху – ніжки діафрагми, знизу – біфуркація аорти, справа – ворота правої нирки, зліва – ворота лівої нирки.

Для виконання ретроперитонеальної лімфаденектомії ми виконували модифікований транслатеральний підхід (патент № 111847), котрий забезпечує зону доступу до за очеревинного простору, а також значно полегшує дисекцію зони верхніх брижових судин.

4.4.1. Передопераційне ведення хворих з саркопенією

Всі хворі з діагностовано саркопенією в передопераційному періоді отримували спеціалізоване імунотерапевтичне харчування з дієтою багатою на протеїни комбіновану з фізичною активністю для покращення саркопенічного профілю.

У хворих з саркопенією для покращення саркопенічного профілю та реверсування саркопенії застосовували мультимодальний терапевтичний підхід. В харчовий раціон включали збалансовану білкову та енергетичну добавку. Ми рекомендуємо, щоб загальна кількість білка складала від 1 до 1,5 г/кг/добу. До дієти рекомендуємо додавати збалансовану лейцином суміш незамінних амінокислот, ейкозапентаєнову та докозагексаєнову поліненасичені жирні кислоти.

Ми, також, рекомендуємо короткотривалі вправи на опір та аеробні вправи протягом 20–30 хвилин.

4.4.2. Післяопераційний перебіг

Під час післяопераційного періоду хворим призначалось консервативне лікування, яке було спрямоване на профілактику післяопераційних ускладнень, підтримку життєдіяльності організму в умовах операційного стресу, симптоматичне лікування, лікування супутньої патології та профілактика загострень хронічної патології, а також лікування післяопераційних ускладнень, якщо вони розвивалися. Об'єм лікування хворих в післяопераційному періоді залежав від проведеного оперативного втручання, загального стану хворого, наявності та характеру супутньої патології.

В післяопераційному періоді проводили інфузійну терапію, корекцію порушень гомеостазу, метаболічних зрушень, призначали парентеральне, а потім, як можна раніше, ентеральне харчування, проводили антибіотикопрофілактику, або лікування гнійно-запальних ускладнень як самого захворювання, так і операційних ускладнень.

Під час вибору режиму профілактичної антибіотикотерапії перевагу надавали антибіотикам – цефалоспорином 1–2 покоління. При наявності клініки холангіта призначали цефалоспорини 3 покоління з сульбактамом. Їх призначали в еквівалентних добових дозах з тривалістю курсу від 5 до 7 діб, в залежності від перебігу післяопераційного періоду. У всіх хворих під час виконання панкреатодуоденальної резекції виконували посів жовчі і у випадку розвитку ранніх післяопераційних гнійно-запальних ускладнень проводили антибіотикотерапію згідно результатів бактеріологічних досліджень з урахуванням чутливості мікроорганізмів до медичних препаратів.

Після проведення резекційних втручань вважали за необхідне призначення антисекреторних препаратів, в першу чергу соматостатину.

В післяопераційному періоді продовжували проводити гепатотропну терапію в усіх хворих з обтураційною жовтяницею та після хірургічних маніпуляцій на жовчних протоках.

Об'єм та характер післяопераційного лікування динамічно змінювався в залежності від загального стану пацієнта, даних лабораторного та інструментального моніторингу.

Резюме

Таким чином, інвазія пухлини в ворітну або ВВВ є показом для виконання розширених резекцій ПЗ з резекцією венозних судин, якщо після венозної резекції можливо виконати судинну реконструкцію.

Нами запропоновано та впроваджено дві нові методики виконання розширених панкреатодуоденальних резекцій у хворих з місцево-розповсюдженими пухлинами голівки ПЗ та периампулярної зони з інвазією в ворітну вену або портоспленомезентеріальний конфлюєнс, які можуть застосовуватись для кращої мобілізації венозних судин та для виконання безпечної венозної реконструкції.

При інвазії пухлини в магістральні артеріальні судини артеріальні резекції можливі у селективних хворих при ураження таких артерій, як загальна печінкова артерія, права та ліва печінкові артерії, ліва шлункова артерія та черевний стовбур при можливості виконання артеріальної реконструкції з відновленням адекватного артеріального кровопостачання. При виконанні артеріальних реконструкцій вважаємо за необхідне виконувати тотальну панкреатектомію. При інвазії пухлини в ВБА пухлину вважаємо нерезектабельною.

Для оцінки резектабельності процесу на першому етапі операції нами розроблена та впроваджена методика панкреатодуоденальної резекції з первинним доступом до ВБА на початковому етапі операції (Superior mesenteric artery first approach).

Нами впроваджені нові методики виконання панкреатодуоденальних резекцій для зниження кількості п/о ускладнень та для зниження частоти виникнення метастатичного ураження печінки: ми розробили методику виконання панкреатодуоденальної резекції з перевязкою всіх венозних, артеріальних та лімфатичних судин першим етапом з послідуєчим

виконанням, після цього, остаточної мобілізації та видалення комплексу. Ми розробили методику виконання ПДР зі збереженням гастродуоденальної артерії.

Для профілактики розвитку післяопераційного панкреатиту культі ПЗ та неспроможності панкреатоєюноанастомозу нами розроблений спосіб виконання панкреатодуоденальної резекції зі збереженням дорзальної панкреатичної артерії. Виконання даної методики дозволяє досягти достовірного зниження кількості п/о панкреатичної нориці.

Ми розробили методику мобілізації та видалення панкреатодуоденального комплексу з виділенням та перев'язкою нижньої панкреатодуоденальної артерії з послідуною перев'язкою верхньої передньої та задньої передньої панкреатодуоденальних артерій на першому етапі операції, направлену на зменшення інтраопераційної крововтрати.

Застосування методики RAMPS при пухлинах лівого анатомічного сегменту ПЗ дозволяє досягти кращої виживаності пацієнтів, за рахунок високої ймовірності досягнення негативного ретроперитонеального краю резекції.

Вважаємо, що всім хворим необхідно обов'язково виконувати модифіковану розширену лімфаденектомію.

При інвазії пухлини в суміжні органи, венозні та артеріальні судини, крім ВБА, вважаємо за необхідне виконувати розширені резекції ПЗ, при наявності можливості виконання судинних венозних або артеріальних резекцій з відновленням адекватного кровотоку.

Основні положення розділу 4 опубліковані в роботах автора: [228], [232], [238], [239], [240], [241], [242], [243], [246], [249], [250], [251], [252], [253], [255], [256], [258], [259], [261], [262], [263], [264], [265], [266], [267], [268], [269], [270], [272], [274], [276], [277], [279], [280], [281], [282], [283], [284], [285].

РОЗДІЛ 5

ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНІ УСКЛАДНЕННЯ, ЇХ ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКА

5.1. Характеристика післяопераційних ускладнень

Для оцінки найближчих результатів хірургічного лікування хворих ми користувались показниками рівня ускладнень, госпітальної летальності, а також, відсотком хворих із ускладненим перебігом (табл. 5.1).

Таблиця 5.1.

Найближчі результати хірургічного лікування

| Оперативне втручання | Кількість операцій | Кількість ускладнень | Летальні випадки |
|-------------------------------------|--------------------|----------------------|------------------|
| Стандартна ПДР | 440 | 164 (37,3%) | 12 (2,7%) |
| Розширена ПДР | 82 | 33 (40,2%) | 1 (1,2%) |
| Стандартна ДР | 48 | 15 (31,2%) | 0 |
| Розширена ДР | 56 | 23 (41,0%) | 1 (%) |
| Стандартна тотальна панкреатектомія | 8 | 4 (50,0%) | 1 (12,5%) |
| Розширена тотальна панкреатектомія | 11 | 7 (63,6%) | 3 (27,3%) |
| Разом... | 645 | 246 (38,1%) | 18 (2,8%) |

Ускладнення та летальність після виконання стандартних резекцій ПЗ та після розширених резекцій та представлені в таблиці 5.2.

Післяопераційні ускладнення розподіляли згідно міжнародної класифікації ускладнень за Clavien-Dindo [140].

До 1 ступеня ускладнень відносили будь-яке порушення перебігу нормального післяопераційного періоду, без потреби виконання будь-яких додаткових втручань, з корекцією змін таблетованими препаратами (антиеметикі, антипіретики, анальгетики, діуретики, електроліти) або з

проведенням фізіопроцедур. До 1 ступеня ускладнень відносили нагноєння рани або наявність невеликих абсцесів, потребуючих розрізу.

Таблиця 5.2.

Ускладнення та летальність після розширених та стандартних резекцій ПЗ

| Види оперативних втручань | Кількість оперативних втручань | П/о ускладнення | Летальність |
|---------------------------|--------------------------------|-----------------|-------------|
| Стандартні резекції | 496 | 183 (36,9 %) | 13 (2,6 %) |
| Розширені резекції | 149 | 63 (42,3 %) | 5 (3,4 %) |
| Разом... | 645 | 246 (38,1 %) | 18 (2,8 %) |

До 2 ступеня ускладнень відносили ускладнення, що потребували фармакологічного лікування, описаного для ускладнень 1 ступеня, а, також, ті, що потребували трансфузії еритроцитарної маси або проведення тотального парентерального харчування.

До 3 ступеня ускладнень відносили ускладнення, які вимагали хірургічних, ендоскопічних або радіологічних втручань. До 3А відносили ускладнення, які не потребували загальної анестезії, до 3Б – ускладнення, які потребували проведення загальної анестезії.

До 4 ступеня ускладнень відносили ускладнення, що загрожували життю пацієнта та потребували проміжного догляду або лікування у відділенні інтенсивної терапії (major grade IV complications). До 4А підгрупи відносили ускладнення з порушенням функції однієї системи органів, до 4Б – ускладнення з поліорганною дисфункцією.

До 5 ступеня ускладнень відносили ускладнення, які призвели до смерті хворого.

Із післяопераційних ускладнень найтяжчими були гострий післяопераційний панкреатит культі ПЗ та панкреатична норича, котрі часто

спонукали до розвитку інших важких ускладнень, таких як арозивна кровотеча, гастростаз та інфекційних ускладнень.

Панкреатична нориця була визначена згідно визначення Міжнародної дослідницької групи по хірургії підшлункової залози (ISGPS) 2016 року перегляду. Гастростаз, наявність кровотечі був визначений згідно визначення Міжнародної дослідницької групи по хірургії підшлункової залози (ISGPS).

Інфекційні ускладнення були підтверджені наявністю позитивного результату на наявність культури мікроорганізмів в мікробіологічному дослідженні.

Розвиток панкреатичної нориці, інфекційних ускладнень, які утворювались на фоні розвитку панкреатичної нориці часто могли призводити до розвитку сепсису з поліорганною недостатністю та до летальних наслідків.

Післяопераційні ускладнення виникли у 183 (36,9 %) хворих в групі стандартних резекцій і у 63 (42,3 %) хворих – в групі пацієнтів, яким були виконані розширені резекції підшлункової залози. Часто одне ускладнення спонукало розвиток інших ускладнень. В групі хворих з розширеними резекціями всього виникло 103 ускладнення. Інфекційні ускладнення виникли у 38 хворих (нагноєння п/о рани – у 22 хворих, внутрішньочеревний абсцес – у 3 хворих, перитоніт – у 2 хворих, гнійний панкреатит – у 6 хворих, сепсис – у 5). Ускладнення з боку легеневої системи виникли у 9 хворих (у 4 хворих виник плеврит, у 3 – пневмонія, у 2 – тромбоемболія легеневої артерії). Ускладнення з боку ниркової системи виникли у 3 хворих (токсична нефропатія виникла у 1 хворого, гостра ниркова недостатність – у 1 хворого, гідронефроз – у 1 хворої), серцево-судинна недостатність – у 1 хворого. Гостра печінкова недостатність виникла у 1 хворого. Поліорганна недостатність виникла у 3 хворих. Гострі виразки ШКТ виникли у 3 хворих (виразка товстої кишки виникла у 1 хворого, гостра виразка ДПК виникла у 1 хворого, гостра перфоративна виразка шлунку, після ПДР, виникла у 1 хворої). У 2 хворих виникла неспроможність

гастроентероанастомозу. Перфорація загальної жовчної протоки виникла у 1 хворого, неспроможність гепатикоєюноанастомозу виникла у 1 хворого.

Лімфорея виникла у 7 хворих, Chyle leak (хільозний асцит) – у 1 хворого, гастростаз виник у 5 хворих. Тромбоз алопротезу після венозної реконструкції виник у 1 хворого. Постпанкреатрезекційні кровотечі виникли у 12 хворих, панкреатичні нориці – у 27 хворих.

В групі хворих з розширеними резекціями ПЗ ускладнення виникли у 63 (42,3 %) хворих, за класифікацією Clavien-Dindo ускладнення I ступеня виникли у 34 хворих, ускладнення II ст. виникли у 3 хворих, ускладнення III ст. – у 16 хворих, ускладнення IV ст. – у 6 хворих, ускладнення V ст. – у 4 хворих.

Найбільше було ускладнень I ст., які потребували проведення консервативної терапії. В групі хворих зі стандартними резекціями виникло 318 ускладнень.

Інфекційних ускладнень було 103 (нагноєння п/о рани – у 69 хворих, внутрішньочеревний абсцес – у 3 хворих, заочеревинна флегмона – у 1 хворого, абсцеси печінки – у 1 хворого, перитоніт – у 13 хворих, гнійний панкреатит – у 8 хворих, сепсис – у 8). З боку легеневої системи було 22 ускладнення (у 8 хворих виник плеврит, у 12 – пневмонія, у 2 – пневмоторакс). Ускладнення з боку ниркової системи виникли у 7 хворих (гостра ниркова недостатність – у 7 хворих), серцево-судинна недостатність була у 9 хворих. Поліорганна недостатність виникла у 8 хворих, у всіх на фоні сепсису. Часткова тонкокишкова спайкова непрохідність виникла у 3 хворих. Гострі виразки ШКТ виникли у 10 хворих (виразка товстої кишки виникла у 2 хворих, гостра виразка тонкого кишківника виникла у 2 хворих, неспроможність швів відключеної петлі кишки до панкреатоєюноанастомозу – у 2 хворих, неспроможність швів дуоденоєюноанастомозу – у 3 хворих, неспроможність гастроентероанастомозу – у 1 хворої). Неспроможність гепатикоєюноанастомозу виникла у 2 хворих, зовнішня біліарна нориця утворилася у 1 хворого. П/о холангіт виник у 1 хворого. Лімфорея виникла у

13 хворих, Chyle leak (хільозний асцит) – у 2 хворих, гастростаз виник у 11 хворих. Тромбоз алопротезу після артеріальної реконструкції виник у 1 хворої. Постпанкреатрезекційні кровотечі виникли у 29 хворих, панкреатичні нориці – у 86 хворих.

В групі хворих зі стандартними резекціями ПЗ ускладнення виникли у 183 (36,9 %) хворих. За класифікацією Clavien-Dindo ускладнення I ступеня виникли у 114 хворих, ускладнення II ст. виникли у 20 хворих, ускладнення III ст. – у 35 хворих, ускладнення IV ст. – у 5 хворих, ускладнення V ст. – у 9 хворих. Розподіл ускладнень за класифікацією Clavien-Dindo наведено в таблиці 5.3.

Найбільше було і при стандартних резекціях і при розширених резекціях ускладнень I ст., які потребували проведення консервативної терапії.

Таблиця 5.3.

Класифікація п/о ускладнень у хворих після стандартних та розширених резекцій ПЗ

| Ступінь ускладнень за Clavien- Dindo | Стандартні резекції ПЗ | Розширені резекції ПЗ |
|--------------------------------------|------------------------|-----------------------|
| I | 114 (62,4%) | 34 (54,0%) |
| II | 20 (10,9%) | 3 (4,8%) |
| III | 35 (19,1%) | 16 (25,4%) |
| IV | 5 (2,7%) | 6 (9,5%) |
| V | 9 (4,9%) | 4 (6,3%) |
| Разом... | 183 (100%) | 63 (100%) |

Для більш докладної оцінки ускладнень, їх конкретизації та деталізації ми виділяли загальні ускладнення та специфічні, а саме панкреатогенні, котрі найчастіше виникають при операціях на підшлунковій залозі.

До загальних ускладнень відносили інфекційні ускладнення, ускладнення з боку серцево-судинної системи, дихальної, ниркової системи.

До специфічних, панкреатогенних, ускладнень відносили ускладнення, пов'язані з розвитком післяопераційного панкреатиту чи з недостатністю панкреатоентероанастомозу: панкреатичну норицю, гастростаз, кровотечу, а також ті інфекційні ускладнення, котрі виникали внаслідок цього.

Панкреатичні нориці визначали, оцінювали та розділяли згідно визначення Міжнародної дослідницької групи по хірургії підшлункової залози (ISGPS) 2016 року перегляду.

До ступеню А (Biochemical leak), згідно класифікації, відносили наявність підтікання рідини з підвищеним в 3 рази або більше кількості панкреатичних ферментів в порівнянні з вмістом панкреатичних ферментів в крові, на 3 п/о добу, яке не впливало на перебіг післяопераційного періоду не потребувало додаткової терапії.

До панкреатичної нориці ступеню В відносили наявність підтікання рідини по дренажу з підвищеним в 3 рази або більше кількості панкреатичних ферментів, в порівнянні з вмістом панкреатичних ферментів в крові, з 3 п/о доби, яке впливає на перебіг післяопераційного періоду, потребує додаткової терапії та не розрешується за 3 тижні, яке може потребувати ендоскопічного, черезшкірного дронування рідинних скупчень, може потребувати проведення ангіографії, при виникненні кровотечі, або призводить до розвитку інфекційних ускладнень без виникнення органної недостатності.

Якщо панкреатична нориця або її наслідки потребують виконання релапаротомії, призводять до виникнення інфекційних ускладнень з розвитком органної недостатності або виникає, пов'язана з панкреатичною норицею, органна недостатність або недостатність будь-якої системи органів, виникає смерть хворого, пов'язана з утворенням нориці, то ці нориці відносили до ступеню С.

Панкреатичні нориці ст. В або ст. С виникли у 113 (17,5 %) хворих. Панкреатичні нориці після розширених резекцій ПЗ виникли у 27 (18,1 %) хворих, після стандартних резекцій – у 86 (17,3 %).

У хворих після розширених резекцій ПЗ панкреатичні нориці ступеню В виникли у 18 хворих, ступеню С – у 9 хворих.

Із хворих після розширених резекцій ПЗ та з панкреатичними норицями гр. С померло 2 (22,2 %) хворих у яких на фоні панкреатичної нориці виникла п/о кровотеча з подальшими інфекційними ускладненнями.

Одному хворому була виконана субтотальна ДР ПЗ з циркулярною резекцією ВБВ та резекцією ділянки брижі товстої кишки. В п/о періоді у нього виник гострий п/о панкреатит, інфікований панкреонекроз, панкреатична нориця ст. С, перфорація стінки холедоха. Зовнішня жовчна нориця. Хворому було виконано ендобіліарне стентування. На фоні прогресування гострого панкреатиту у хворого виникла арозивна кровотеча з дрібних судин кореня брижі товстої кишки. Хворому була виконана релапаротомія, зупинка кровотечі. Після релапаротомії кровотеча була зупинена, але у хворого прогресували інфекційні ускладнення, утворився абсцес кореня брижі. Хворому виконано некрсеквестректомію, санацію та дренажування абсцесу, санацію гематоми, в подальшому виконано ще одне оперативне втручання в об'ємі санації заочеревинного абсцесу, санації черевної порожнини, але на фоні ускладнень розвинувся сепсис, поліорганна недостатність і хворий помер.

Другий хворий був після ПДР з крайовою резекцією ворітної вени, у нього також п/о період ускладнився розвитком п/о панкреатиту, панкреатичної нориці ст. С., арозивної кровотечі з подальшим розвитком інфекційних ускладнень, перфорацій ШКТ, сепсису та септичного шоку на фоні цього хворий, також, помер.

Із 18 хворих з панкреатичною норицею ступеню В панкреатична нориця утворилася у 8 хворих після розширеної дистальної резекції, у 9 хворих після розширеної панкреатодуоденальної резекції і у 1 хворого після модифікованої операції Appleby. У 1 хворого після дистальної резекції утворилося пара-панкреатичне рідинне скупчення яке потребувало проведення УЗД контрольованої пункції.

У хворого після модифікованої операції Appleby на фоні панкреатичної нориці на 20 п/о добу виникла гостра внутрішньочеревинна кровотеча, яка була зупинена консервативно.

У 2 хворих панкреатична нориця гр. В утворилася після розширених ПДР та потребувала виконання УЗД контрольованої пункцій недренованих рідинних скупчень. У 2 хворих після дистальних резекцій, також, було проведено мініінвазивне лікування, хворим були виконані пункції та дронування рідинних скупчень під контролем УЗД. Решта хворих не потребували мініінвазивних або відкритих оперативних втручань.

Панкреатична нориця ступеню С утворилася у 9 хворих: у 4 хворих після розширеної дистальної резекції та у 5 хворих після розширеної ПДР, у всіх хворих були виконані повторні оперативні втручання.

У 8 (88,9 %) із 9 хворих виникла післяопераційна кровотеча, яка і була причиною виконання релапаротомії.

У 1 (11,1 %) хворого релапаротомія була виконана в зв'язку з розвитком некротичного панкреатиту, парапанкреатичного абсцесу.

Після стандартних оперативних втручань панкреатичні нориці виникли у 86 (17,3 %) хворих: у 62 хворих виникли панкреатичні нориці ст. В., у 24 хворих – ст. С.

Із 62 хворих з панкреатичною норицею ст. В у 7 (11,3 %) були виконані пункції та дронування під контролем УЗД рідинних скупчень черевної порожнини та заочеревинного простору. У 1 (1,6 %) хворого на фоні нориці виникла кровотеча і йому була виконана ангіографія з постановкою стент-графта в загальну печінкову артерію. У 54 (87,1 %) хворих було проведено консервативне лікування, нориця закрилась.

У 24 хворих в післяопераційному періоді утворилися панкреатичні нориці ст. С, які потребували виконання релапаротомії. Релапаротомії були виконані у 14 (58,3 %) хворих в зв'язку з розвитком кровотечі. У 10 (41,7 %) хворих релапаротомії були виконані із-за розвитку п/о гострого панкреатиту,

панкреонекрозу, неспроможності панкреатоєюноанастомозу, панкреатичної нориці та інфекційних ускладнень, які розвинулись внаслідок цього.

У 1 хворої на фоні панкреонекрозу виникла перфорація сліпої кишки, каловий перитоніт. У 1 хворого після ПДР виникла висока тонкокишкова непрохідність, заочеревинний абсцес, тромбоз загальної печінкової артерії.

У 8 хворих виник інфікований панкреонекроз, панкреатична нориця, перитоніт. У 2 із 8 хворих крім неспроможності панкреатоєюноанастомозу виникла неспроможність дуоденоентероанастомозу.

Померло 8 (33,3 %) хворих із 24 із панкреатичною норицею ст. У 4 із них розвинулась кровотеча в зв'язку з чим була виконана релапаротомія, зупинка кровотечі, але в подальшому у хворих виникли інфекційні ускладнення, які і призвели до летального кінця.

Інші четверо хворих з панкреатичною норицею ст. С померли від інфекційних ускладнень, які утворились внаслідок гострого п/о панкреатиту, інфікованого панкреонекрозу. У 1 з них після релапаротомії та зупинки кровотечі виникла неспроможність панкреатоєюно- та дуоденоєюноанастомозів, розлитий серозно-фібринозний перитоніт, сепсис з поліорганною недостатністю, що і призвело до смерті хворого.

Отже, причиною, що спонукала до розвитку важких життєвонебезпечних ускладнень була панкреатична нориця.

Щодо кровотечі після резекцій ПЗ, то ми в своїй роботі застосовували класифікацію постпанкреатрезекційних кровотеч згідно Міжнародної дослідницької групи з хірургії підшлункової залози (International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS)).

Постпанкреатрезекційні кровотечі розподіляли на ранні (до 24 годин після оперативного втручання) та пізні (після 24 годин). Ранні пострезекційні кровотечі були пов'язані з технічними невдачами та проблемами під час операції і потребували негайного повторного оперативного втручання. Виникнення пізніх кровотеч частіше за все було пов'язано з арозією артерій, найчастіше культі гастродуоденальної артерії, після підтікання

панкреатичного соку з культі підшлункової залози або з арозією венозних судин.

За локалізацією розділяли кровотечі, які відбувались в порожнину ШКТ та в вільну черевну порожнину.

По важкості виділяли кровотечі середнього ступеня важкості (незначна кількість геморагічного вмісту по шлунковому зонду або по дренажах, зниження рівня Нв менше ніж 3 г/дл, незначне порушення клінічного стану пацієнта) та важкі (велика крововтрата, зниження рівня Нв більше ніж 3 г/дл, значні порушення клінічного стану, яке потребувало негайного інвазивного втручання).

Ми виділяли 3 ступеня постпанкреатрезекційних кровотеч в залежності від часу початку та важкості за класифікацією Міжнародної дослідницької групи з хірургії підшлункової залози (ISGPS).

Ступінь А (ранні, середнього ступеня важкості) – кровотечі з незначною крововтратою при якій практично не відмічалось змін клінічного стану хворого і які не потребували інвазивних втручань.

Ступінь В (ранні кровотечі важкого ступеня або пізні кровотечі середнього ступеня важкості) рідко погрожували життю пацієнта, потребували виконання комп'ютерної томографії (КТ), ангіографії (АГ), езофагофіброгастродуоденоскопії (ЕФГДС) з послідуочими лікувальними втручаннями: ендоскопічною зупинкою кровотечі, емболізацією судини або які потребують хірургічного втручання – релапаротомії (при ранніх кровотечах). До Ступіню С (пізні кровотечі, важкого ступеня) відносили кровотечі, які погрожували життю пацієнта, потребували виконання КТ, АГ, ЕФГДС та лікувальних втручань (ендоскопії, ангіографії, хірургічної зупинки кровотечі).

Постпанкреатрезекційні кровотечі виникли у 41 (6,4 %) хворого. Кровотеча після розширених резекцій виникла у 12 (8 %) хворих.

Кровотеча ступеня А – у 1 хворого, кровотеча ступеня В – виникла у 3 хворих, кровотеча ступеня С – виникла у 8 хворих.

Хочеться зазначити той факт, що розвиток кровотечі корелював з розвитком панкреатичної нориці і у 9 (75%) хворих з 12 кровотеча виникла на фоні розвитку панкреатичної нориці.

Лише у 3 хворих кровотеча виникла, як самостійне ускладнення. У 1 хворого це була рання післяопераційна кровотеча ст. В, яка виникла в перші 24 години після виконання оперативного втручання з приводу злоякісної пухлини голівки ПЗ (ППДР з циркулярною резекцією ВВВ та розширеною лімфаденектомією) і потребувала виконання релапаротомії та зупинки кровотечі. У 1 хворого виникла післяопераційна внутрішньочеревна кровотеча з гілки ВБА, постгеморагічна анемія. Хворому була виконана целиако-мезентерікографія з емболізацією гілки ВБА, кровотечу було зупинено.

У 1 хворої в п/о періоді після виконання дистальної резекції ПЗ з резекцією ворітної вени, виникла внутрішньочеревна кровотеча ст. В, внутрішньочеревна гематома. Кровотечу було зупинено консервативно, гематома потребувала виконання УЗД контрольованих втручань (пункції та дренивання черевної порожнини під контролем УЗД з санацією гематоми).

У всіх інших хворих кровотеча виникла на фоні розвитку панкреатичної нориці ст. С. Із 19 хворих з панкреатичною норицею ст. В або ст. С кровотеча виникла у – 9 (47,3%) хворих. У 1 хворого з панкреатичною норицею ст. В після модифікованої операції Appleby на 20 п/о добу виникла кровотеча ст. А.

Із 8 хворих з панкреатичною норицею ст. С кровотеча ст. С виникла у 8 (100%) хворих. У всіх 8 хворих з панкреатичною норицею релапаротомія була виконана в зв'язку з розвитком кровотечі, яку неможливо було лікувати мініінвазивно.

У 1 хворого з дистальною резекцією ПЗ та з резекцією портоспленомезентеріального конфлюенса з виконанням венозної пластики з застосуванням аллопротезу, п/о період ускладнився гострим п/о панкреатитом кукси ПЗ, гнійним парапанкреатитом, панкреатичною норицею

ст. С з розвитком тромбозу та нагноєння алопротезу ворітної вени. На 4 п/о добу виникли рецидивуючі аррозивні внутрішньочеревні кровотечі з утворенням заочеревинної гематоми, постгеморагічного шоку. Хворому було виконано на 4 п/о добу ургентне оперативне втручання в об'ємі: видалення алопротезу, зупинка кровотечі, видалення заочеревинної гематоми, санація та дренування заочеревинного простору. В п/о періоді розвинувся сепсис, на фоні інтенсивної терапії стан хворого покращився і він був виписаний у задовільному стані на 26 п/о добу.

У 1 хворого після субтотальної ДР з циркулярною резекцією ВБВ та резекцією ділянки брижі товстої кишки в п/о періоді виник гострий п/о панкреатит, інфікований панкреанекроз, утворилася панкреатична нориця гр. С, абсцес кореня брижі товстої кишки, перфорація стінки холедоха, зовнішня жовчна нориця. На фоні цього виникла арозивна кровотеча ст. С з дрібних судин кореня брижі товстої кишки з розвитком сепсису, поліорганної недостатності. Хворому були виконані 1) дренування скупчення ріднини під контролем УЗД; 2) ЕРХПГ+ЕПСТ; 3) зупинка кровотечі; 4) некрсеквестрэктомія, санація та дренування абсцесу, санація гематоми; 5) санація заочеревинного абсцесу, додаткове дренування черевної порожнини. Хворий помер на 57 п/о добу.

У 1 хворої після дистальної субтотальної резекції ПЗ зі спленектомією з резекцією портоспленомезентеріального конфлюєнса з аутовенозним протезуванням графтом з лівої ниркової вени, холецистектомії, зовнішнього дренування холедоха по Піковському в п/о періоді виник гострий п/о панкреатит, панкреатична нориця ст. С., гостре парапанкреатичне скупчення рідини, реактивні скупчення рідини в черевній порожнині, гостра перфорація стінки ДПК, арозивні внутрішньочеревні кровотечі, часткова компенсована тонкокишкова непрохідність, нагноєння п/о рани, фіксована евентерація.

Хворій була виконана релапаротомія, зупинка кровотечі, санація та дренування ЧП, вісцероліз, шов перфорації ДПК, зовнішня холангіостомія, мікроєюностомія. В п/о періоді виник рецидив кровотечі, виконано

релапаротомію, зупинку кровотечі, санація та дренування черевної порожнини. Хвора була виписана в задовільному стані на 79 п/о добу.

У 5 хворих кровотечі виникли після ПДР на фоні панкреатичної нориці.

Із них у 1 хворої розвиток кровотечі призвів до летального кінця. Хворій була виконана ПДР за Whipple з крайовою резекцією ВВ. В п/о періоді виник гострий післяопераційний панкреатит, панкреатична нориця ст. С., внутрішньочеревна кровотеча, гастростаз, гостра виразка гастроентероанастомозу (ГЕА), шлунково-кишкова кровотеча, неспроможність швів передньої стінки ГЕА; часткова неспроможність мікроєюностомі, локальний серозно-фібринозний перитоніт, гостре піддіафрагмальне скупчення рідини зліва, лівобічний реактивний плеврит, важкий сепсис з розвитком ептичного шоку та серцево-судинної недостатності.

Хворій були виконані наступні оперативні втручання: 1) зупинка кровотечі; мікроєюностомія, 2) єюностомія; ушивання дефекту ГЕА; санація та дренування черевної порожнини, 3) УЗ-контрольоване дренування піддіафрагмального простору зліва. Хвора померла на 62 п/о добу.

У 3 хворих після ПДР з циркулярною резекцією ВВ, ВВВ або портоспленомезентеріального конфлюенса, в п/о періоді виник гострий панкреатит культу ПЗ з утворенням панкреатичної нориці ст. С. Хворим була виконана релапаротомія, зупинка кровотечі, зняття панкреатоєюноанастомозу з зовнішнім дренуванням ГПП. Всі хворі одужали.

У 1 хворого після ППДР за Traverso з циркулярною резекцією портоспленомезентеріального конфлюенса та венозним анастомозом кінець в кінець в п/о періоді виник п/о панкреатит, панкреатична нориця ст. С, п/о арозивна внутрішньочеревна кровотеча з правої печінкової артерії. Хворому була виконана ангіографія, установка стент-графта в праву печінкову артерію. В п/о періоді виникає арозивна внутрішньочеревна кровотеча з верхньої брижової вени, хворому виконано релапаротомію – зупинку внутрішньочеревної кровотечі, санацію та дренування черевної порожнини.

В п/о періоді виникла неспроможність панкреатоентероанастомозу, евентерація.

Хворому було виконано третю релапаротомію, зняття панкреатосюноанастомозу, зовнішнє дренивання ГПП, декомпресійну лапаростому. В п/о періоді виник двобічний ексудативний плеврит, двобічна нижньодольова внутрішньогоспітальна пневмонія. На фоні проведення інтенсивної терапії, хворий одужав та був виписаний в задовільному стані на 62 п/о добу.

Отже, хочеться звернути увагу на те, що із 12 у котрих розвинулась постпанкреатрезекційна кровотеча, у 9 (75 %) хворих кровотеча виникла на фоні утворення післяопераційної панкреатичної нориці і у 2 із 12 (16,7 %) хворих призвела до летального кінця.

Цей факт ще раз підкреслює життєву небезпечність утворення панкреатичної нориці і пов'язаних з нею кровотеч.

Стосовно хворих з стандартними резекціями ПЗ, то кровотеча виникла у 29 (5,8%) хворих.

У 18 (62,1%) хворих, вона виникла на фоні утворення панкреатичної нориці. У 11 (37,9%) хворих вона виникла, як самостійне ускладнення. У 1 хворого кровотеча ст. А виникла після дистальної резекції ПЗ і була зупинена консервативно. У 1 хворого кровотеча ст. С виникла після тотальної панкреатектомії і потребувала виконання релапаротомії, зупинки кровотечі.

У 9 хворих вона виникла після панкреатодуоденальних резекцій. У 3 хворих це була шлунково-кишкова кровотеча, яка потребувала виконання релапаротомії з послідуною зупинкою кровотечі (у хворих виконано зняття гастроентероанастомозу з прошиванням судини, що була джерелом кровотечі). У 4 хворих була внутрішньочеревна кровотеча, яка потребувала виконання релапаротомії, зупинки кровотечі, санації черевної порожнини. У 1 хворого виникла внутрішньочеревна кровотеча ст. В, хворому була виконана ангіографія з емболізацією селезінкової артерії, у 1 хворої після

ПДР виникла кровотеча ст. А, яка була зупинена консервативно та не потребувала виконання інвазивних втручань.

Із 29 хворих з кровотечею, кровотеча ступеня А – виникла у 4 хворих, кровотеча ступеня В – виникла у 4 хворих, кровотеча ступеня С – виникла у 21 хворого.

Хочеться відзначити той факт, що і в групі хворих після стандартних резекцій ПЗ у 18 (62,1 %) з 29 хворих кровотеча виникла на фоні утворення панкреатичної нориці.

У 2 хворих шлунково-кишкова кровотеча ст. А виникла після дистальної резекції ПЗ: у 1 хворого з формуванням панкреатосюноанастомозу за Дювалем та була зупинена консервативно, у другого утворився п/о гострий панкреатит культі ПЗ та арозивна кровотеча, яка, також, була зупинена консервативно. У 1 хворого кровотеча виникла після тотальної панкреатектомії.

У решти 16 хворих кровотеча виникла після панкреатодуоденальної резекції на фоні розвитку післяопераційного панкреатиту, неспроможності панкреатосюноанастомозу та утворення панкреатичної нориці.

У 1 хворого з кровотечею ст. В із культі гастродуоденальної артерії було виконано ангіографію з постановкою стент-графта в загальну печінкову артерію з закриттям дефекту гастродуоденальної артерії. У 1 хворого при кровотечі із культі ПЗ виконано ангіографію з емболізацією селезінкової артерії.

У 14 хворих з кровотечею ст. С були виконані відкриті оперативні втручання. У 2 хворих була виконана тотальна панкреатектомія зі спленектомією. Один хворий одужав. У іншої хворої після панкреатодуоденальної резекції на 4 п/о добу виникла кровотеча ст. С із загальної печінкової артерії, їй була виконана релапаротомія, зупинка кровотечі, завершення тотальної панкреатектомії зі спленектомією, аутоартеріальне протезування загальної печінкової артерії куксою селезінкової артерії. На 1 п/о добу після релапаротомії виник тромбоз

аутоартеріального графту, хворій була виконана повторна релапаротомія з тромбектомією, санацією черевної порожнини. В п/о періоді розвинувся перитоніт, сепсис, часткова неспроможність швів відключеної петлі тонкої кишки, двубічна пневмонія, лівобічний піопневмоторакс, поліорганна недостатність. Хворій виконувались повторні санації черевної порожнини з постановкою вакуум-асистованих пов'язок, але хвора померла.

У 9 хворих були виконані релапаротомії з зняттям панкреатоєюноанастомозу та зовнішнім дренажуванням головної панкреатичної протоки. У двох із них виникла кровотеча із культі гастродуоденальної артерії.

Одному хворому виконана перев'язка культі ГДА в місці її відходження від ЗПА. Другому хворому виконано прошивання кукси гастродуоденальної артерії, зняття панкреатоєюноанастомозу, зовнішнє дренажування вірсунгової протоки, дренажування черевної порожнини. Нажаль, у хворого виникла двобічна гіпостатична внутрішньолікарняна пневмонія, двобічний ексудативний плеврит з поліорганною недостатністю, хворий помер.

У 2 хворих виникла ШКК, хворим було виконано гастротомію, ревізію шлунка, зупинку кровотечі, у 1 з них була виразка субкардіального відділу шлунка. У 1 хворого виконано зняття гепатикоєюноанастомозу з зупинкою кровотечі із стінки спільної жовчної протоки та регепатикоєюностомією.

У 1 хворих виконано релапаротомію, гемостаз.

Стосовно летальності після кровотеч, то один хворий помер після розвитку гострого некротичного панкреатиту культі ПЗ, часткової неспроможності панкреатоєюноанастомозу, гострої виразки поперечноободової кишки, внутріньочеревної кровотечі із селезінкової артерії. Хворому виконано релапаротомію, зупинку кровотечі, зовнішнє дренажування головної панкреатичної протоки, ушивання виразки кишки, санація та дренажування черевної порожнини. В п/о періоді утворилась виразка тонкої кишки, хворому виконана резекція кишки з виразкою, санація та

дренування черевної порожнини, панкреатонекрсеквестректомія. Нажаль, на фоні сепсису, полі- органної недостатності хворий помер.

Троє хворих померли після виконання стандартної панкреатодуоденальної резекції на фоні розвитку панкреатичної нориці ст. С та арозивної кровотечі з розвитком подальших інфекційних життєво небезпечних ускладнень.

Один хворий помер після тотальної панкреатектомії з виникненням післяопераційної кровотечі та множинних виразок ШКТ.

Таким чином, після кровотечі в групі хворих з стандартними резекціями померло 5 (із 29 хворих, у 4 із них кровотеча виникла на фоні панкреатичної нориці, всім їм була виконана релапаротомія, зупинка кровотечі. Хворі померли від розвитку в подальшому інфекційних ускладнень.

Із групи хворих з кровотечею після розширених резекцій двоє хворих померли від інфекційних ускладнень які, також, виникли на фоні розвитку п/о панкреатиту, панкреатичної нориці та арозивної кровотечі.

Таким чином основною причиною кровотеч та летальних випадків було виникнення гострого п/о панкреатиту, неспроможності панкреатосюноанастомозу з утворенням панкреатичної нориці та з розвитком на фоні цього інфекційних ускладнень.

Ще одним важким ускладненням, після виконання резекційних оперативних втручань на підшлунковій залозі є гастростаз.

Гастростаз був, також, визначений нами згідно визначення Міжнародної дослідницької групи по вивченню хірургії підшлункової залози (ISGPS) Виділяли гастростаз ступеню А, В та С.

До гастростазу ступеню А відносили ступінь гастростазу який потребував продовження зондового ентерального харчування до 7-14 днів. До ст. В – гастростаз, який потребував ентерального зондового харчування більше ніж 14 днів. До ступеня С – гастростаз, який потребував виконання додаткових втручань.

Гастростаз виник у 16 (2,5 %) хворих: після розширених резекцій – у 5 (3,4 %) хворих, після стандартних резекцій – у 11 хворих.

Гастростаз виник у 4 хворих після розширеної ПДР та у 1 хворого після розширеної тотальної панкреатектомії.

У всіх хворих після розширеної ПДР гастростаз утворився на фоні п/о гострого панкреатиту, в тому числі у 1 хворої на фоні гострої виразки гастроентероанастомозу, та потребував оперативного втручання. У 1 хворого виконано УЗД пункцію парапанкреатичного рідинного скупчення, яке було причиною гастростазу. У інших хворих гастростаз потребував тільки проведення додаткової консервативної терапії (блокатори протонної помпи, прокінетики, протизапальна терапія).

У хворих після стандартних резекцій ПЗ гастростаз виник у 11 (2,2 %), це були всі хворі після виконання панкреатодуоденальних резекцій.

Із них гастростаз виник у 3 (2,8 %) хворих після ППДР, та у 12 (2,9 %) хворих після ПДР. Отже, за нашими даними гастростаз частіше виникав після виконання ПДР без збереження приватника, але різниця була недостовірною ($\chi^2=0,002$; $p=0,96$). За нашими даними варіант реконструкції шлунково-кишкового достовірно не впливав на виникнення гастростазу.

У 10 хворих був гастростаз ст. А та потребував проведення консервативної терапії, у 1 хворого був гастростаз ст. В після ПДР за Whipple, який потребував продовження зондового харчування.

За нашими даними розвиток гастростазу корелював з розвитком панкреатичної нориці або п/о панкреатиту: із всіх 16 хворих з гастростазом, у 9 (56,2 %) хворих гастростаз утворився на фоні гострого п/о панкреатиту або на фоні утворення панкреатичної нориці.

До важких інфекційних ускладнень вважали ускладнення, які потребували виконання релапаротомії.

Важкі інфекційні ускладнення розвинулись у 30 хворих, із них на фоні розвитку панкреатичної нориці – у 24 (80 %) хворих.

Важкі інфекційні ускладнення розвинулись у 24 (80 %) із 30 хворих з панкреатичною норицею ст. С: гнійний парапанкреатит – у 6 хворих, абсцеси черевної порожнини – у 6 хворих (у 1 хворого абсцес кореня брижі товстої кишки та у 5 хворого парапанкреатичний абсцес), перитоніт – у 7 хворих, сепсис – у 5 хворих.

Загальна внутрішньогоспітальна летальність склала 2,8 %, померло 18 із 645 хворих. Із 18 летальних випадків у 10 (55,6 %) хворих померло внаслідок утворення панкреатичної нориці ст. С та послідуєчих ускладнень, які виникли внаслідок панкреатичної нориці.

Отже, робимо висновок, що всі важкі ускладнення були пов'язані з розвитком панкреатичної нориці. Слід зазначити про наявність кореляційного зв'язку не тільки між утворенням панкреатичних нориць та розвитком постпанкреатрезекційної кровотечі та гастростазу, а і між утворенням панкреатичної нориці та розвитком важких інфекційних ускладнень.

5.2. Лікування післяопераційних ускладнень

В групі хворих, яким були виконані розширені резекції ПЗ п/о ускладнення виникли у 63 (42,3 %) хворих, в групі хворих після стандартних резекцій ПЗ п/о ускладнення виникли у 183 (36,9 %) хворих.

Із групи хворих з розширеними резекціями консервативну терапію з приводу п/о ускладнень отримали 38 (60,3 %) хворих, з позитивним ефектом.

Лікування п/о ускладнень з застосуванням мініінвазивних методик виконано у 11 (17,5 %) хворих із 63 хворих з ускладненнями із групи хворих з розширеними резекціями. У 8 хворих це були п/о ускладнення ступеня III А за Clavien-Dindo, у 1 хворого ступеня III В, у 1 хворого – ступеня IV А, а у 1 хворого – ступеня IV В. Релапаротомії в групі хворих після розширених резекцій ПЗ були виконані у 14 (22,2 %) хворих із 63 хворих, у котрих виникли ускладнення.

Мініінвазивні втручання під контролем УЗД (пункції та дронування) виконано у 8 хворих, у 2 хворих були виконані ендovasкулярні втручання.

Із цих 11 хворих у 4 (36,4 %) виникла внутрішньочеревна кровотеча. У 2 хворих після дистальної резекції ПЗ з циркулярною резекцією ВВ та ВБВ та у 2 хворих після ПДР. У одного хворого після дистальної резекції виникла кровотеча ст. В, яка була зупинена консервативно, а під УЗД контролем була виконана пункція, дронування та санація гематоми черевної порожнини. У другого хворого після дистальної резекції ПЗ виникли комбіновані ускладнення (ступеня ІVВ за Clavien-Dindo): внутрішньочеревна кровотеча на фоні гострого п/о панкреатиту та панкреатичної фістули ст. С та інфікованого панкреонекрозу. Хворому було виконано мініінвазивне лікування першим етапом: дронування парапанкреатичного рідинного скупчення під контролем УЗД з ЕРХПГ+ЕПСТ, але в послідуєчому виникла арозивна кровотеча з дрібних судин кореня брижі товстої кишки, яка потребувала виконання релaparотомії для зупинки кровотечі. В п/о періоді утворився абсцес кореня брижі товстої кишки, перфорація стінки загальної жовчної протоки, зовнішня жовчна нориця. Хворому була виконана некрсеквестрeктомія, санація та дронування абсцесу, санація гематоми, але у нього виник сепсис з поліорганною недостатністю, хворий помер.

У 1 хворого після ПДР виникла внутрішньочеревна кровотеча з правої печінкової артерії. Хворому була виконана ангиографія, з установкою стент-графта в праву печінкову артерію. У 1 хворого після ПДР виникла кровотеча з гілки ВБА, йому була виконана целиако-мезентерікографія, емболізація гілки ВБА.

У 4 хворих виник післяопераційний панкреатит з розвитком у 2 хворих панкреатичної нориці ст. В. Двом хворим були виконані пункції рідинних скупчень під контролем УЗД та у 2 – дронування парапанкреатичних рідинних скупчень під контролем УЗД. У 1 хворого виник абсцес черевної порожнини, який було проліковано за допомогою пункції та санації під

контролем УЗД, а у 1 хворого – парапанкреатичне рідинне скупчення, проліковане за допомогою пункції під контролем УЗД.

Релапаротомії в групі хворих після розширених резекцій ПЗ були виконані у 14 (22,2 %) хворих із 63 хворих з ускладненнями. У 8 (57,1 %) із них – з приводу кровотечі, хворим була виконана релапаротомія з зупинкою кровотечі, у 6 (42,9 %) хворих – з інших причин.

У 1 хворого після ПДР з крайовою резекцією ВВ на 8 п/о добу виникла неспроможність гастроентероанастомозу, хворому була виконана релапаротомія, резекція антрального відділу шлунка, гастроентеростомія.

У 1 хворої, також після ПДР з крайовою резекцією ВБВ, виникла гостра виразка шлунку, хворій було виконано ушивання перфоративної виразки шлунку; єюностомія; санація та дронування черевної порожнини.

У 1 хворого після дистальної резекції ПЗ з резекцією портоспленомезентеріального конфлюенса виник стеноз ворітної вени, хворому була виконана релапаротомія з протезування портоспленомезентеріального конфлюенса аутовенозним графтом.

У 1 хворого на фоні гострого панкреатиту виник абсцес черевної порожнини, хворому виконана релапаротомія, розкриття та дронування парапанкреатичного абсцесу та піддіафрагмального затьоку зліва.

У 1 хворого після ПДР з циркулярною резекцією ВБВ в зв'язку з венозною конгестією реконструктивний етап інтраопераційно виконано не було, на першу п/о добу хворому була виконана релапаротомія для виконання реконструктивного етапу: гепатикоеюностомії та гастроентеростомії.

У 1 хворої після тотальної панкреатектомії зі спленектомією, резекцією ВВ та венозним анастомозом "кінець в кінець" на 2 п/о добу була виконана діагностична релапаротомія в зв'язку з виникненням печінкової та полі органної недостатності.

Після стандартних резекцій ПЗ п/о ускладнення виникли у 183 (36,9 %) хворих. У 137 (74,9 %) хворих вони були вилікувані за допомогою

консервативної терапії. У 36 (19,7 %) хворих ускладнення були проліковані за допомогою відкритих оперативних втручань. У 10 (5,4 %) хворих п/о ускладнення були проліковані з застосуванням мініінвазивних методик: пункцій та дренувань під контролем УЗД, а також ендovasкулярних втручань під контролем ангиографії. У всіх 10 хворих виникли ускладнення ст. III А за Clavien-Dindo. У всіх хворих ускладнення були пов'язані з розвитком післяопераційного гострого панкреатиту. Хворим були виконані пункції та дренування парапанкреатичних рідинних скупчень під контролем УЗД. У 1 (10 %) хворого в зв'язку з прогресуванням панкреатиту, пункція була неефективною, у хворого виникла неспроможність панкреатосюноанастомозу, ферментативний перитоніт, панкреатична нориця ст. С, хворому була виконана релапаротомія з санацією та дренуванням черевної порожнини.

Кровотеча в п/о періоді після стандартних резекцій ПЗ виникла у 29 (5,8 %) хворих. У 2 (6,9 %) було виконано мініінвазивне ендovasкулярне лікування, у 4 (13,8 %) була пролікована консервативно. У 23 (79,3 %) виконано відкрите оперативне лікування з зупинкою кровотечі.

У 2 хворих після панкреатодуоденальної резекції з виникненням кровотечі в п/о періоді було виконано ендovasкулярне лікування: у 1 хворого на 3 п/о добу виникла кровотеча із культі підшлункової залози, хворому було проведено ендovasкулярну зупинку кровотечі за допомогою ангиографії, хворому виконано емболізацію селезінкової артерії, а у другого хворого на 37 п/о добу виникла кровотеча із культі гастродуоденальної артерії, хворому було встановлено стент-графт в загальну печінкову артерію.

Всього у 36 (19,7 %), із 183 з ускладненнями, були виконані відкриті оперативні втручання. У 23 (63,9 %) хворих з приводу кровотечі: релапаротомії з послідуочим прошиванням судини, що була джерелом кровотечі та зупинкою кровотечі. У 13 (36,1 %) хворих були виконані релапаротомії з приводу п/о панкреатиту та його наслідків. У 1 хворого з

приводу спайкової хвороби, хворому була виконана релапаротомія з вісцеролізом.

Стосовно лікування п/о ускладнень, то при виникненні гострого п/о панкреатиту, панкреатичної нориці ступеня В або С, неспроможності панкреатоєюноанастомозу з виникненням парапанкреатичних рідинних скупчень або рідинних скупчень черевної порожнини та заочеревинного простору, першим етапом для лікування ускладнення намагались застосовувати мініінвазивні методики.

Панкреатичні нориці ступеня В або С виникли у 113 (17,5 %) хворих. У 27 (18,1 %) після розширених резекцій ПЗ та у 86 (17,3 %) після стандартних резекцій.

При виникненні панкреатичної нориці ст. В без утворення рідинних скупчень, застосовували консервативну терапію (блокатори протонної помпи, ферментні препарати, інгібітори панкреатичної секреції: соматостатин або його аналоги). Перевагу надавали самостійному харчуванню пацієнта, при неможливості останнього застосовували парентеральне та ентеральне харчування з наданням переваги ентеральному харчуванню.

Принцип лікування панкреатичної нориці полягає в забезпеченні адекватного повного дренажу панкреатичного секрета та панкреатичної нориці, котре може забезпечуватись з застосуванням дренажів, встановлених під час оперативного втручання або за рахунок нових черезшкірних дренажів, встановлених під контролем УЗД.

У 13 (11,5 %) хворих було виконано мініінвазивне лікування: пункції та дренажування рідинних скупчень під контролем УЗД. У 10 (76,9 %) хворих пункції та дренажування були ефективними та призвели до одужання. У 3 (23,1 %) хворих потребували виконання відкритих оперативних втручань.

Стосовно відкритого оперативного лікування, то воно було виконано у 32 (28,3 %) хворих з панкреатичними норицями. У 19 (59,4%) хворих релапаротомія була виконана у зв'язку з розвитком арозивної кровотечі в п/о

періоді. Найчастіше релапаротомії виконувались з приводу п/о кровотечі або при неадекватному дрениванні панкреатичного секрету та панкреатичної нориці. Релапаротомія виконувалась, також, при неспроможності панкреатосюноанастомоза з утворенням недренованих парапанкреатичних рідинних скупчень, рідинних скупчень черевної порожнини та заочеревинного простору або некрозів з розвитком інфекційних ускладнень, які потребували виконання релапаротомії, таких хворих було 12 (37,5 %). У таких випадках, інтраопераційно, панкреатосюноанастомоз роз'єднували, виконували зовнішнє дренивання головної панкреатичної протоки з ушиванням дефекту кишки. При виникненні панкреонекрозу, операцію завершували виконанням тотальної панкреатектомії, яка була виконана у 3 (9,4 %) хворих із 32.

У 1 (3,1%) хворого релапаротомія була виконана в плановому порядку на 1 п/о добу для виконання реконструктивного етапу (гепатикосюностомії та гастроентеростомії) після панкреатодуоденальної резекції з циркулярною резекцією ВБВ.

Із 113 хворих з панкреатичними норицями померло 10 (8,8 %) хворих, у них у всіх утворилась о панкреатична нориця ст. С.

Всього панкреатична нориця ст. С утворилась у 33 хворих із них померло 10 (30,3 %), у 6 (60 %) із них виникла арозивна кровотеча.

Отже, робимо висновок, що основною причиною летальності при утворенні панкреатичних нориць була кровотеча. І за нашими даними при виникненні панкреатичної нориці ст. С летальність складає 30,3 %.

Постпанкреатрезекційна кровотеча виникла у 41 (6,3 %) пацієнта. Після ПДР – у 32 хворих, після ДР – 8, після ТПЕ – у 1. Померло 7 (17,5 %) хворих.

Кровотечі виникли у 29 (5,8%) хворих після стандартних резекцій ПЗ та у 12 (8 %) хворих після розширених резекцій. Кровотечі ст. А виникли у 5 хворих (у 4 хворих після стандартних резекцій ПЗ і у 1 хворого після розширеної резекції ПЗ (Операція Appleby)), кровотечі були зупинені консервативно у всіх хворих, але у 1 в послідууючому виконано пункцію

гематоми під контролем УЗД, а у другого хворого – роздреновано рідинне скупчення через п/о рану. Кровотечі ступеня В або С виникли у 36 хворих.

При виникненні постпанкреатрезекційної кровотечі тактика лікування хворих була наступною: ми намагалися виконувати ангиографію першим кроком лікування з діагностичною та лікувальною метою.

Всім пацієнтам ангиографія була виконана при пізніх постпанкреатрезекційних кровотечах (більше ніж 24 години після операції). Якщо дозволяв загальний стан хворого, то перед ангиографією виконували мультidetекторну комп'ютерну томографію (КТ), щоб визначити джерело кровотечі та оцінити артеріальну анатомію. Аневризма артерії (не діагностована при доопераційній КТ) або активна екстравазація контрастної речовини розглядалися як джерело кровотечі. Інші обстеження такі як ультразвукова діагностика, ендосонографія виявляли непрямі ознаки кровотечі, такі як внутрішньочеревна гематома, заочеревинна гематома або деформація артеріальної стінки, але вони не показували точного джерела кровотечі. При діагностованій кровотечі під час ангиографії виконували ендovasкулярну зупинку кровотечі: ендovasкулярну оклюзію судини, що була джерелом кровотечі або ендovasкулярне стентування. Якщо кровотеча виникала із магістральної судини, то виконували ендovasкулярне стентування (рис. 5.1–5.2.). При неможливості виконати ендovasкулярну зупинку кровотечі виконували відкриті оперативні втручання. Ангиографія була виконана у 4 (9,7 %) хворих із 41 хворих. У 3 хворих після ПДР, у 1 хворого після дистальної резекції. У 4 (9,7 %) хворих виконана рентгенендоваскулярна зупинка кровотечі. Рентгенендоваскулярна оклюзія виконана у 2 хворих. Емболізація селезінкової артерії виконана у 1 хворого, гілки верхньої брижової артерії – у 1 хворого. При кровотечі із магістральних судин, коли виконувати рентгенендоваскулярну емболізацію неможливо, було виконано рентгенендоваскулярне стентування. Зупинка кровотечі за допомогою стент-графта виконана у 2 хворих. Стент-графт

встановлено в загальну печінкову артерію – у 1 хворого, у верхню брижову артерію – у 1 хворого.

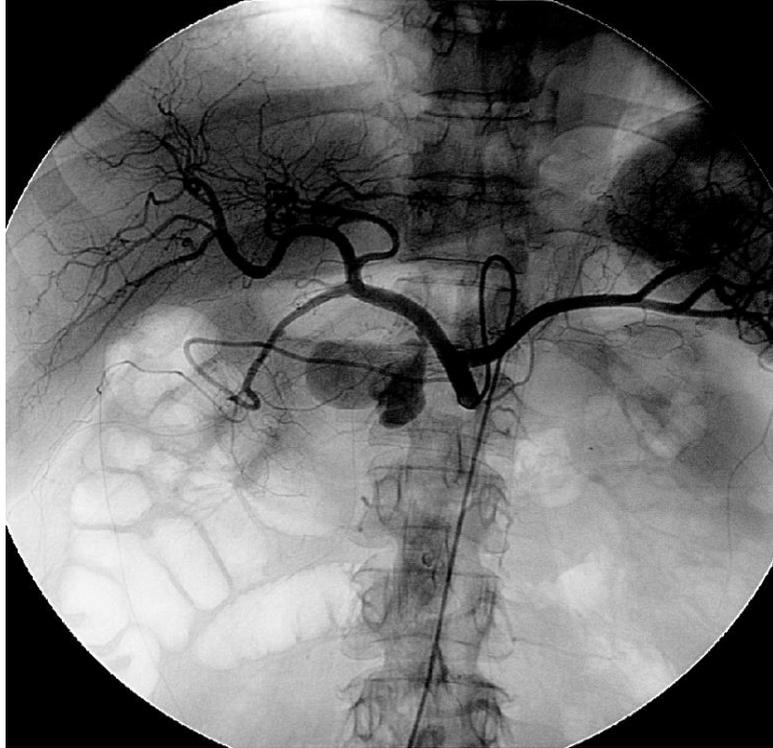


Рис. 5.1. Ангіографія. Кровотеча з екстравазацією контрастної речовини із загальної печінкової артерії.



Рис. 5.2. Постановка стент-графта в загальну печінкову артерію.

Ускладнень після рентгенендоваскулярної оклюзії не було. Ускладнень після постановки стент-графта не було, у всіх випадках кровотеча була зупинена без ішемічних ускладнень. Летальності після виконання мініінвазивного ендоваскулярного лікування кровотеч не було.

Ендоваскулярні методики зупинки постпанкреатрезекційних кровотеч показали себе високоефективними та безпечними з благоприємними технічними та клінічними результатами.

Відкриті оперативні втручання виконані у 33 (80,5 %) хворих.

У всіх хворих було досягнуто зупинки кровотечі. У 2 (6,1 %) хворих був рецидив кровотечі, який потребував виконання тотальної панкреатектомії.

Із 33 хворих, котрим були виконані відкриті оперативні втручання померло 7 (21,2 %) хворих: 2 після розширених резекцій ПЗ (субтотальної ДР ПЗ з циркулярною резекцією ВБВ та резекцією ділянки брижі товстої кишки та після ПДР за Whipple з крайовою резекцією ВВ) та 5 хворих після стандартних резекцій (4 – після ПДР та 1 хвора після тотальної панкреатектомії). Всім хворим була виконана релапаротомія з зупинкою кровотечі, кровотечу було зупинено, але хворі померли від розвитку подальших гнійно-септичних ускладнень. У двох хворих в послідуєчому утворились гострі виразки ШКТ: у 1 хворого утворилася гостра виразка поперечноободової та гостра виразка тонкої кишки, у другого – гострі виразки тонкого кишківника з розвитком розлитого серозно-фібринозного перитоніту, сепсису, поліорганної недостатності, що і призвело до летального кінця. У решти п'яти хворих прогресував некротичний панкреатит, хворі померли від септичних ускладнень, які, також, призвели до сепсису та поліорганної недостатності.

Отже, вважаємо, що оперативне втручання при кровотечі спонукає до розвитку подальших інфекційних ускладнень і його необхідно виконувати тільки у пацієнтів з інтенсивною кровотечею, з нестабільною гемодинамікою, коли в нас немає часового проміжку для організації ангиографії та у пацієнтів з венозною кровотечею, а, також, у пацієнтів з панкреатичними норіцями які

потребують виконання тотальної панкреатектомії або при недоступності виконання ангіографії з будь-яких причин.

Таким чином, вважаємо, що лікування постпанкреатрезекційних кровотеч необхідно починати з ангіографії. Ендоваскулярні методики зупинки кровотечі мають бути першим кроком в лікуванні постпанкреатрезекційних кровотеч з постановкою стент-графтів при кровотечах із магістральних судин. При неможливості зупинити кровотечу ендоваскулярно, необхідно виконувати відкриті оперативні втручання.

Щодо лікування гастростазу, то при гастростазі ст. А застосовували консервативну терапію. Хворому зберігали зонд для декомпресії в шлунку, застосовували парентеральне та ентеральне харчування в зонд для ентерального харчування або мікроєюностому, хворому призначалась відповідна консервативна терапія, а саме: прокінетики, блокатори протонної помпи, ферментні препарати. Вважаємо, що основним моментом в лікуванні гастростазу є ліквідація етіологічного чинника виникнення цього ускладнення: гострого післяопераційного панкреатиту з розвитком парапанкреатичних рідинних скупчень та рідинних скупчень черевної порожнини та заочеревинного простору, а також, панкреатичної нориці.

Гастростаз за нашими даними виник у 16 (2,5%) хворих. Із всіх хворих гастростаз виник у 1 хворого після розширеної тотальної панкреатектомії зі спленектомією, з резекцією брижі ободової кишки та з резекцією кореня брижі тонкої кишки, а також у 15 хворих після ПДР.

Із 15 хворих гастростаз виник у 4 (4,9 %) із 82 хворих після розширених панкреатодуоденальних резекцій та у 11 (2,5 %) із 440 після стандартних панкреатодуоденальних резекцій.

Із 11 хворих після стандартних панкреатодуоденальних резекцій гастростаз виник у 3 (27,3 %) хворих після пілорусзберігаючої ПДР та у 8 (72,7 %) хворих після стандартної ПДР за Whipple.

Із 4 хворих з розширеними резекціями, то всі хворі четверо хворих були після ПДР за Whipple, без збереження пілоруса.

Щодо всіх панкреатодуоденальних резекцій, то із 227 хворих після виконання пілорусзберігаючих ПДР за Traverso-Logmire гастростаз виник у 3 (1,3 %), із 295 хворих після ПДР за Whipple гастростаз виник у 12 (4,1 %).

Отже за нашими даними кількість гастростазу була вище у хворих після панкреатодуоденальної резекції Whipple.

Але, слід відмітити, що виникнення гастростазу залежало не від типу реконструкції, а від наявності інших ускладнень, а саме гострого післяопераційного панкреатиту культі ПЗ та від виникнення панкреатичної нориці. Із 15 хворих з гастростазом після ПДР у 9 (60 %) гастростаз утворився на фоні панкреатичної нориці. У 3 хворих гастростаз поєднувався з іншими ускладненнями: з виникненням нагноєння п/о рани – у 2 хворих, та у 1 хворого з двобічною гіпостатичною пневмонією. Лише у 3 хворих гастростаз виник, як самостійне ускладнення.

У 5 хворих був гастростаз ст. В та потребував продовження зондового харчування хворого з призначенням консервативної терапії. У 3 хворих з гастростазом були виконані УЗД контрольовані пункції рідинних скупчень черевної порожнини та парапанкреатичного простору.

При виникненні інфекційних ускладнень з розвитком гіпертермії, хворим проводили корекцію антибіотикотерапії з призначенням антибіотикотерапії за результатами бактеріологічного дослідження інфікованого вмісту та даних щодо чутливості антибіотиків до даного бактеріологічного збудника.

При виникненні інфікованих рідинних скупчень, внутрішньочеревних абсцесів виконували дренивання останніх під контролем УЗД з послідуною їх санацією антисептичними засобами.

Загальна внутрішньогоспітальна летальність склала 2,8 %, померло 18 із 645 хворих. Аналізуючи загальну летальність хворих, ми бачимо, що 10 (55,6 %) хворих померло від інфекційних ускладнень котрі виникли внаслідок утворення панкреатичної нориці ст. С. У 7 (70 %) з них

розвинулась арозивна кровотеча, яка потребувала виконання релапаротомії, в подальшому, хворі також померли від розвитку септичних ускладнень.

Отже, вважаємо, що найнебезпечнішим ускладненням після резекцій підшлункової залози є панкреатична нориця і для покращення лікування хворих з пухлинами ПЗ мають бути розроблені заходи направлені на прогнозування розвитку та профілактику виникнення цього життєвонебезпечного ускладнення.

5.3. Профілактика виникнення п/о ускладнень у хворих після резекцій підшлункової залози

Важливим фактором в виживаності пацієнтів з пухлинами підшлункової залози є виконання радикального оперативного втручання. Але, слід зазначити, що на прогноз виживання впливає не тільки радикальність операції але і багато інших факторів. Прогноз виживання пацієнта пов'язаний не лише з пухлинно-специфічними факторами але і також, з індивідуальними особливостями пацієнта.

Дуже важливо не тільки розпізнавати та лікувати ускладнення, а й спрогнозувати розвиток ускладнень до резекції. При корекції тактики та системної терапії клінічний шлях може змінитися у пацієнтів з високим ризиком розвитку післяопераційних ускладнень.

З метою визначення причин розвитку післяопераційних ускладнень та летальності, після виконання резекцій підшлункової залози, а також для розробки заходів щодо їх профілактики, були проаналізовані фактори ризику виникнення післяопераційних ускладнень та вивчено їх вплив на виникнення післяопераційних ускладнень (табл. 5.4).

Вплив рівня загального білірубіну на розвиток післяопераційних ускладнень було досліджено у 366 хворих.

Проведений статистичний аналіз показав, що рівень гіпербілірубінемії вище 300 мкмоль/л достовірно не впливав на рівень післяопераційних ускладнень. Підвищення рівня білірубіну вище 20,5 мкмоль/л спостерігалось

у 237 хворих. Підвищення рівня білірубіну вище 20,5 мкмоль/л, але менше 300 мкмоль/л було у 210 хворих, ускладнення виникли у 92 (43,8 %) хворих.

Таблиця 5.4.

Вплив потенційних факторів ризику на розвиток післяопераційних ускладнень (за критерієм відповідності χ^2)

| Фактор | Значення χ^2 | P |
|--|-------------------|----------|
| Супутня патологія | 11,9 | 0,0006 Д |
| ІМТ менше 25 кг/м ² | 0,39 | 0,52 НД |
| ІМТ більше 25 кг/м ² але менше 30 кг/м ² | 0,76 | 0,41 НД |
| ІМТ більше 30 кг/м ² | 0,05 | 0,8 НД |
| Наявність жовтяниці більше 1 місяця | 4,4 | 0,03 Д |
| Наявність холангіта | 14,8 | 0,0002 Д |
| Загальний білірубін більше 400 мкмоль/л | 0,02 | 0,04 Д |
| АлАТ більше 300 Од/л | 4,5 | 0,03 Д |
| АсАТ більше 300 Од/л | 0,2 | 0,6 НД |
| Гіперглікемія більше 9 мкмоль/л | 1,28 | 0,25 НД |
| Гіпоальбумінемія менше 65 мкмоль/л | 0,03 | 0,8 НД |
| Передопераційна біліарна декомпресія | 3,9 | 0,02 Д |
| Інтраопераційна крововтрата більше 400 мл | 4,9 | 0,02 Д |

Примітка: НД – вплив фактору на частоту ускладнень не достовірний, Д – вплив фактору на частоту ускладнень достовірний.

Гіпербілірубінемія 300 мкмоль/л та вище була у 27 хворих, п/о ускладнення виникли у 11 (40,7 %) хворих, ($\chi^2=0,02$; $p=0,8$), різниця була недостовірною. Гіпербілірубінемія вище 400 мкмоль/л достовірно впливала на кількість п/о ускладнень. Нормальний рівень білірубіну (до 20,5 мкмоль/л) був у 129 хворих, ускладнення виникли у 51 (39,5 %) хворого, підвищення рівня білірубіну вище 20,5 мкмоль/л було

у 237 хворих, ускладнення виникли у 102 (43,0 %), різниця, також, була недостовірною ($\chi^2=0,42$; $p=0,5$).

Із 366 хворих з гіпербілірубінемією у 68 була діагностована наявність холангіту із них ускладнення виникли у 42 (61,8 %) хворих, із 298 хворих без ознак холангіту ускладнення виникли у 110 (36,9 %), різниця виявилась достовірною ($\chi^2=14,8$; $p=0,0002$).

Що стосується трансаміназ, то рівень трансаміназ був досліджений у 366 хворих. Підвищення рівня АлАт більше 300 Од/л ммоль/(г*л) визначалось у 56 хворих, ускладнення виникли у 33 (58,9 %) хворих, показники АлАТ вище 41 Од/л але менше ніж 300 Од/л були у 185 хворих, ускладнення виникли у 79 (42,7 %), різниця була достовірною ($\chi^2=4,5$; $p=0,03$). Отже, при підвищенні рівня АлАТ вище ніж 300 Од/л достовірно підвищується кількість п/о ускладнень.

Стосовно АсАТ, то рівень АсАТ був визначений у 366 хворих. Підвищення рівня АлАт більше 300 Од/л ммоль/(г*л) визначалось у 6 хворих, ускладнення виникли у 2 (33,3 %) хворих, показники АсАТ вище 40 Од/л але менше ніж 300 Од/л були у 185 хворих, ускладнення виникли у 79 (42,7 %), різниця була недостовірною ($\chi^2=0,2$; $p=0,6$).

Що стосується індексу маси тіла (ІМТ) за даними Світової системи охорони здоров'я – World Health Organization), рівень ІМТ вище 25 кг/м², оцінюється, як надлишкова вага тіла, а рівень ІМТ вище 30 кг/м² – як ожиріння.

Ми проаналізували вплив надлишкової ваги тіла та ожиріння на рівень п/о ускладнень.

Всього індекс маси тіла (ІМТ) було визначено у 574 хворих. Хворих у яких ІМТ був 25 кг/м² або вище 25 кг/м² було 320, ускладнення виникли у 129 (40,3 %) хворих. Хворих з ІМТ нижче 25 кг/м² було 257, ускладнення виникли у 97 (37,7 %). Достовірної різниці в рівні ускладнень не було ($\chi^2=0,39$; $p=0,52$).

Хворих у яких ІМТ вище 30 кг/м² було 110, ускладнення виникли у 43 (39,0 %). Хворих з ІМТ нижче 25 кг/м² було 257, ускладнення виникли у 97 (37,7 %). Достовірної різниці в рівні ускладнень не було ($\chi^2=0,05$; $p=0,8$). Хворих з ІМТ від 25 до 30 кг/м² було 209, ускладнення виникли у 85 (40,7 %), в порівнянні із хворими з нормальним індексом маси тіла, достовірної різниці в рівні ускладнень не було ($\chi^2=0,4$; $p=0,5$).

Отже, достовірної різниці в рівні ускладнень у хворих з підвищеним індексом маси тіла в порівнянні з нормальним індексом маси тіла, не було.

Хочеться зазначити той факт, що наявність саркопенії не корелювала з ожирінням.

Серед хворих з саркопенією ми спостерігали як пацієнтів з надлишковою вагою та з ожирінням, так і з нормальною масою тіла.

Із 66 хворих із саркопенією у 26 (39,4 %) пацієнтів ІМТ був менше ніж 25.

Цікавим виявився той факт, що у хворих з наявністю ожиріння та саркопенії рівень ускладнень був більшим в порівнянні з пацієнтами з саркопенією та з нормальним показником ІМТ.

Із 40 хворих з групи хворих з саркопенією та ІМТ більше ніж 25, ускладнення виникли у 24 хворих, із групи хворих з саркопенією та нормальним показником ІМТ ускладнення виникли у 14 із 26, але різниця була недостовірною ($\chi^2 = 1,2$; $p=0,2$).

Ми проаналізували вплив виконання біліарної декомпресії перед оперативним втручанням у 221 хворого з механічною жовтяницею.

Передопераційна біліарна декомпресія була виконана у 48 хворих, застосовуючи відкриті методики виконання, такі як холецистостомія, холедоходуоденостомія або гепатикоєюностомія, так і мініінвазивні (антеградні черезшкірні або ретроградні ендоскопічні методики стентування).

У хворих з біліарною декомпресією ускладнення виникли у 28 хворих із 48, у хворих з механічною жовтяницею без декомпресії ускладнення

виникли у 73 із 173, ми отримали достовірну різницю в виникненні післяопераційних ускладнень ($\chi^2=3,9$; $p=0,04$).

Важливим фактором розвитку п/о ускладнень виявилась тривалість жовтяниці. При зборі анамнезу захворювання у хворих з наявністю жовтяниці було з'ясовано, що у 18 хворих тривалість жовтяниці була більше 1 місяця, у 13 з них в п/о періоді виникли різноманітні п/о ускладнення. У 203 хворих жовтяниця тривала менше 1 місяця, із них ускладнення виникли у 94 хворих ($\chi^2=4,4$; $p=0,03$). Таким чином виявлено, що тривалість жовтяниці є достовірним прогностичним фактором в виникненні ускладнень в п/о періоді.

Наявність супутньої патології за нашими даними також достовірно впливала на рівень п/о ускладнень. Супутня патологія була діагностована у 197 хворих, із них ускладнення виникли у 95 (48,2 %) хворих. Хворих без супутньої патології було 432, із них ускладнення виникли лише у 146 (33,7 %) хворих.

Кількість п/о ускладнень була достовірно вище у хворих з наявністю супутньої патології ($\chi^2=11,9$; $p=0,0006$).

Рівень загального білка крові достовірно не впливав на розвиток ускладнень.

Гіпопротеїнемія менше ніж 65 г/л не впливала на кількість ускладнень. Гіпопротеїнемія була виявлена у 51 хворого, ускладнення були виявлені у 21 хворого. Нормальний рівень альбуміну був у 307 хворих, ускладнення виникли у 131 хворого, достовірної різниці в кількості ускладнень не було ($\chi^2=0,03$; $p=0,8$).

Ми проаналізували вплив гіперглікемії на розвиток п/о ускладнень. Рівень гіперглікемії був досліджений у 362 хворих.

Гіперглікемією вважали підвищення рівня глюкози крові більше ніж 9 ммоль/л, яка була виявлена у 46 хворих, із них ускладнення діагностовано у 22 хворих. Із 316 хворих з нормальним рівнем глікемії ускладнення були

виявлені у 129 хворих, достовірної різниці виявлено не було ($\chi^2=1,28$; $p=0,25$).

Із інтраопераційних факторів, які за даними літератури впливають на рівень п/о ускладнень, є інтраопераційна крововтрата.

Ми проаналізували вплив інтраопераційної крововтрати на розвиток ускладнень у 520 хворих. Крововтрата 400 мл та більше ніж 400 мл була у 294 хворих, ускладнення виникли у 127 (43,2 %) хворих, крововтрата менше ніж 400 мл була у 226 хворих, із них ускладнення були виявлені у 77 (34,0 %), кількість ускладнень була достовірно вище в групі хворих з крововтратою вище ніж 400 мл, ($\chi^2=4,5$; $p=0,03$).

За нашими даними рівень інтраопераційної крововтрати достовірно впливав на рівень п/о ускладнень.

Проведений статистичний аналіз показав, що достовірний вплив на збільшення частоти виникнення післяопераційних ускладнень у обстежених нами хворих мали наступні фактори: наявність супутньої патології, тривалість жовтяниці більше 1 міс., активність АлАТ більше 300 Од/л, рівень загального білірубіну вище 400 мкмоль/л, крововтрата під час операції більше 400 мл, виконання передопераційної біліарної декомпресії (табл. 5.5). Тривалість жовтяниці визначали як проміжок часу від появи жовтяниці до моменту проведення оперативного втручання або основного етапу оперативного лікування у хворих, яким лікування було проведено в два етапи.

Важливим виявився той факт, що у хворих, яким проводили біліарну декомпресію в передопераційному періоді не тільки не знижувався, а навпаки, підвищувався рівень ризику розвитку ускладнень в післяопераційному періоді.

За даними літератури [157] новим фактором ризику виникнення у хворого післяопераційних ускладнень є наявність у хворого саркопенії. Нами було проаналізовано вплив саркопенії на виникнення післяопераційних

ускладнень після резекційних оперативних втручань на підшлунковій залозі (ПЗ) у пацієнтів із злоякісними пухлинами ПЗ.

За період 2011–2018 рр. ретроспективно було досліджено 152 хворих на наявність саркопенії. Всім пацієнтам були виконані радикальні оперативні втручання з приводу злоякісних пухлин підшлункової залози, великого сосочка ДПК або дистального відділу загальної жовчної протоки: дистальна резекція ПЗ виконана у 25 (16,4 %) хворих, панкреатодуоденальна резекція – у 122 (80,3 %), тотальна панкреатектомія – у 5 (3,3 %). Злоякісні пухлини голівки ПЗ були діагностовані у 70 хворих, пухлини ВСДПК – у 47 хворих, пухлини дистального відділу загальної жовчної протоки – у 10, пухлини тіла та хвоста ПЗ – у 25 хворих. Всім пацієнтам було проведено доопераційне обстеження, яке включало виконання ультразвукового дослідження (УЗД) органів черевної порожнини, мультidetекторної спіральної комп'ютерної томографії з внутрішньовенним контрастуванням (МСКТ), магнітнорезонансної томографії (МРТ) за необхідністю виконували ендосонографію. За даними доопераційних методів обстеження була оцінена резектабельність первинної пухлини. Комп'ютерну томографію виконували не раніше ніж за 6 тижнів до операції. Діагноз був підтверджений даними післяопераційного морфологічного дослідження матеріалу.

В саркопенічний профіль включали площу великого поперекового м'язу з обох боків та його щільність. Площу великого поперекового м'язу вимірювали в см², а щільність м'язевої тканини – в одиницях Хаунсфільда (HU). Саркопенія розраховувалась використовуючи два підходи – Total Psoas Index (TPI) – сумарний індекс об'єму поперекових м'язів та Hounsfield Units Average Calculation (HUAC) середнє обчислення одиниць Хаунсфільда великих поперекових м'язів. Вимірювання проводилися в напівавтоматизованому вигляді з ручним викладом меж великих поперекових м'язів на рівні 3 поперекового хребця та визначенні щільності м'язевої тканини між – 30 та 110 за одиницями Hounsfield (HU) (рис. 5.4, 5.5), що дозволило автоматично обчислювати і площі поперекових м'язів.

Вимірювання суми площі великих поперекових м'язів ми потім співвідносили до зросту пацієнта.



Рис. 5.4. КТ ОЧП з в/в контрастуванням в аксіальній проекції з ручним викладом кордонів великих поперекових м'язів на рівні 3 поперекового хребця.

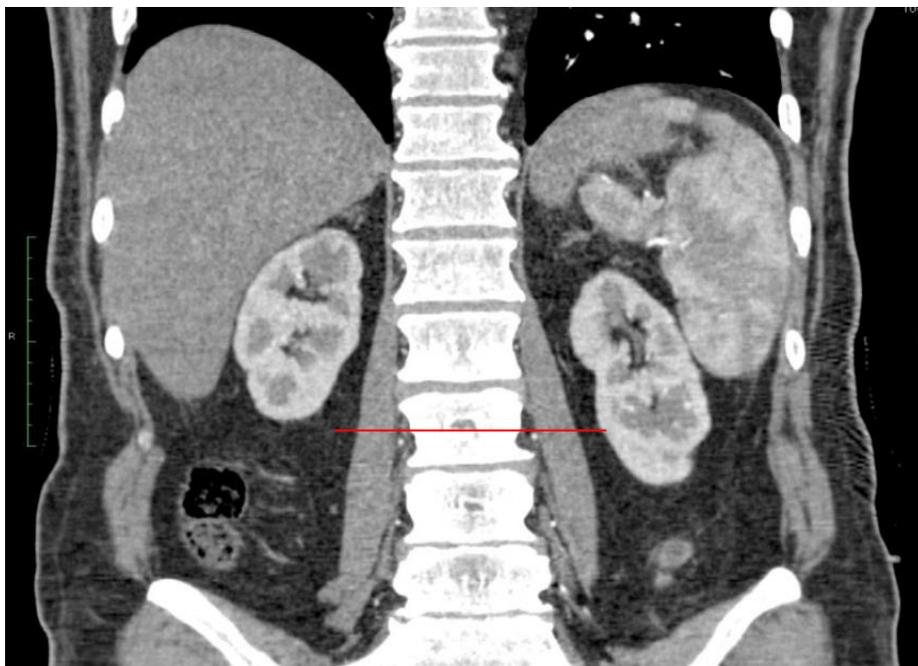


Рис. 5.5. КТ з в/в контрастуванням, фронтальна проекція, визначення рівня 3 поперекового хребця.

Сумарний індекс об'єму поперекових м'язів (ТРІ) розраховували наступним чином: площа правого великого поперекового м'яза (см²) + площа лівого великого поперекового м'яза (см²) розподілена на зріст пацієнта в м².

Середнє обчислення одиниць Хаунсфілда (НУАС) розраховували наступним чином: спочатку розраховували RHUC (розрахункове значення одиниць Хаунсфілда правого великого поперекового м'яза), за формулою: показник щільності правого поперекового м'яза в од. Хаунсфілда* площу правого поперекового м'яза в см² і розподілене на сумарну площу поперекових м'язів в см², потім розраховували LHUC (розрахункове значення одиниць Хаунсфілда лівого великого поперекового м'яза) за формулою: показник щільності лівого великого поперекового м'яза в од. Хаунсфілда* площу лівого великого поперекового м'яза в см² і розподілене на сумарну площу поперекових м'язів см², потім обчислювали їх середнє значення.

Для розрахунку ми застосовували наступні формули:

Right Hounsfield Unit Calculation (RHUC) = (Right Hounsfield Unit*Right Psoas Area)/(Total Psoas Area);

Left Hounsfield Unit Calculation (LHUC) = (Left Hounsfield Unit*Left Psoas Area)/(Total Psoas Area);

HUAC=(Right Hounsfield Unit Calculation+Left Hounsfield Unit Calculation)/2, (HUAC= (RHUC+LHUC)/2).

Для чоловіків враховуючи ТРІ наявність саркопенії вважали тоді, коли ТРІ був менший ніж 5,2 см²/м², а значення НУАС менше ніж 18,8. Для жінок ТРІ мав бути менше ніж 4,0 см²/м², а значення НУАС менше ніж 20,3.

Розрахунок НУАС та ТРІ перед оперативним втручанням був виконаний у всіх 152 пацієнтів. Із 152 хворих у 66 (43,4 %) була виявлена саркопенія, застосовуючи показник НУАС.

Із пацієнтів з саркопенією зляжісні пухлини голівки ПЗ були діагностовані у 32 хворих, пухлини ВСДПК – у 16 хворих, пухлини дистального відділу загальної жовчної протоки – у 7, пухлини тіла та хвоста

ПЗ – у 9 хворих, тотальне ураження – у 2 хворих. Всім хворим виконано оперативні втручання в об'ємі: дистальна резекція ПЗ виконана у 9 (13,6 %) хворих, панкреатодуоденальна резекція – у 55 (83,3 %), тотальна панкреатектомія – у 2 (3,1 %).

У пацієнтів з саркопенією післяопераційні ускладнення виникли у 41 (62,1 %) хворого, в групі хворих без саркопенії післяопераційні ускладнення виникли у 29 (33,7 %) хворих. Кількість післяопераційних ускладнень у хворих з саркопенією була достовірно вищою ($\chi^2=12,1$, $p=0,0005$).

Летальність в групі хворих з саркопенією була, також, вищою: із групи пацієнтів з саркопенією померло 4 (6,1%) хворих, без саркопенії – 2 (2,3 %) хворих ($\chi^2=1,3$, $p=0,24$), але різниця була недостовірною.

Із групи хворих з саркопенією за НУАС інфекційні ускладнення виникли у 8 хворих, панкреатичні нориці ступеню В або ступеню С – у 24, гастростаз – у 3, постпанкреатрезекційна кровотеча – у 3, лімforeя – у 2, виразка товстої кишки - у 1 хворого.

Стосовно розподілень ускладнень за класифікацією Clavien-Dindo, то в групі хворих з саркопенією за НУАС п/о ускладнення ст. I виникли у 9 хворих, ст. II – у 11 хворих, ступеня III – у 8 хворих, ступеня IV – у 7, та ступеня V – у 6 хворих.

У пацієнтів без наявності саркопенії (за НУАС) виникли такі ускладнення: інфекційні – у 7, панкреатична нориця ступеню В або ступеню С – у 10 хворих, кровотеча – у 5, гастростаз – у 3 хворих, лімforeя – у 2, хільозний асцит (chyle leak grade B) – у 2 хворих.

Стосовно розподілень ускладнень за класифікацією Clavien-Dindo, то в групі хворих без саркопенії п/о ускладнення ст. I виникли у 6 хворих, ст. II – у 12 хворих, ступеня III – у 8 хворих, ступеня IV – у 1, та ступеня V – у 2 хворих. Рівень клінічно значимих панкреатичних нориць ступеня В або ступеня С був достовірно вищим в групі хворих з саркопенією ($\chi^2=3,9$, $p=0,04$). Рівень інфекційних ускладнень був вищим в групі хворих з

саркопенією, різниця була недостовірною ($\chi^2=0,04$, $p=0,8$). Стосовно рівня гастростазу, кровотечі, то ми не знайшли достовірної різниці. Рівень гастростазу в обох групах достовірно не відрізнявся ($\chi^2=0,2$, $p=0,6$), рівень постпанкреатрезекційних кровотеч, також, в обох групах достовірно не відрізнявся ($\chi^2=1,6$, $p=0,2$), рівень післяопераційної кровотечі в групі хворих з саркопенією був недостовірно нижчим.

Стосовно ускладнень розподілених за класифікацією Clavien-Dindo, то в групі хворих з саркопенією за НУАС була достовірно більша кількість важких ускладнень за Clavien-Dindo ст. IV та ст. V, в групі хворих з саркопенією важкі п/о ускладнення виникли у 13 хворих, в групі хворих без саркопенії – у 3, різниця була достовірною ($\chi^2=4,4$, $p=0,03$).

Застосовуючи показник ТРІ, саркопенія була діагностована у 78 (51,3 %) хворих, без саркопенії було 74 (48,7 %) хворих. В групі хворих з саркопенією ускладнення виникли у 53 (67,9 %), летальність склала 5 (6,4 %). В групі хворих без саркопенії ускладнення виникли у 17 (23,0 %), летальність склала 1 (1,4 %). П/о ускладнення були достовірно вище в групі хворих з саркопенією ($\chi^2=30,9$, $p=0,0001$), летальність була, також, вищою в групі хворих з саркопенією ($\chi^2=2,6$, $p=0,1$), але різниця була недостовірною. В групі хворих із саркопенією панкреатичні нориці ступеня В або С виникли у 26 хворих, в групі хворих без саркопенії панкреатичні нориці ступеня В або С виникли у 8 хворих, достовірної різниці в кількості нориць ми не отримали ($\chi^2=0,02$, $p=0,8$). Із хворих з саркопенією за ТРІ інфекційні ускладнення виникли у 10 хворих, гастростаз – у 6, постпанкреатрезекційна кровотеча – у 5, лімфорей – у 4, інші – у 2. У хворих без саркопенії (за ТРІ) виникли такі ускладнення: інфекційні ускладнення – у 5, лімфорей – не було, хільозний асцит (Chyle leak) ст. В – у 1, кровотеча – у 3 хворих, гастростазу в цій групі хворих не було. Стосовно розподілень ускладнень за класифікацією Clavien-Dindo, то в групі хворих з саркопенії за методикою ТРІ п/о ускладнення ст. I виникли у 24 хворих, ст. II – у 5 хворих, ступеня III – у 12 хворих, ступеня IV – у 8, та ступеня V – у 4 хворих.

У хворих без саркопенії (за ТРІ) виникли такі ускладнення: інфекційні ускладнення – у 5, лімфореї – не було, хільозний асцит (Chyle leak) ст. В – у 1, кровотеча – у 3 хворих, гастростазу в цій групі хворих не було.

Стосовно розподілень ускладнень за класифікацією Clavien-Dindo, то в групі хворих без саркопенії за методикою ТРІ п/о ускладнення ст. I виникли у 7 хворих, ст. II – у 5 хворих, ступеня III – у 3 хворих, ступеня IV – у 1, та ступеня V – у 1 хворих.

В групі хворих без саркопенії за ТРІ кількість важких ускладнень за Clavien-Dindo ст. IV та ст. V виникла у 12 хворих, в групі хворих без саркопенії – у 2, достовірної різниці не було ($\chi^2 = 0,95$, $p=0,3$).

Стосовно інших ускладнень, то кількість інфекційних ускладнень була недостовірно вище в групі хворих з саркопенією ($\chi^2 = 0,8$, $p=0,3$), кількість післяопераційного гастростазу достовірно не відрізнялась ($\chi^2 = 2,1$, $p=0,14$). Рівень постпанкреатрезекційної кровотечі був недостовірно вищим в групі хворих з саркопенією ($\chi^2 = 0,8$, $p=0,3$), рівень лімфореї був, також, недостовірно вищим в групі хворих з саркопенією ($\chi^2=1,3$, $p=0,24$).

Характеристика післяопераційних результатів представлена в таблиці 5.3.2. Таким чином, у хворих з саркопенією, яка була визначена і за ТРІ, і за НУАС була достовірно більша кількість загальних післяопераційних ускладнень. Однак, стосовно післяопераційної панкреатичної нориці, то методика ТРІ показала недостовірне підвищення кількості нориць в порівнянні з методикою визначення саркопенії за НУАС.

Що стосується важких ускладнень, які потребували виконання оперативного втручання або приводили до смерті хворого, це ускладнення ст. IV та ст. V за класифікацією Clavien-Dindo, то саркопенія, визначена за методикою НУАС, показала достовірне збільшення кількості важких ускладнень ($\chi^2=6,4$, $p=0,01$).

Методика визначення саркопенії за ТРІ, також, показала збільшення кількості важких п/о ускладнень, але різниця була недостовірною ($\chi^2=1,9$,

p=0,1), характеристика післяопераційних ускладнень за класифікацією Clavien-Dindo представлена в таблиці 5.5.

Таблиця 5.5.

Характеристика післяопераційних ускладнень

| | Саркопенія HUAC (n=66) | Без саркопенії (n=86) | p- value | Саркопенія TPI (n=78) | Без саркопенії (n=74) | p- value |
|---------------------------|------------------------------|-----------------------------|-------------|--------------------------|-----------------------------|-------------|
| Летальність | 4 (6,1%) | 2 (2,3%) | 0,2 | 5 (6,4%) | 1 (1,4%) | 0,1 |
| Ускладнення | 41 (62,1%) | 29 (33,7%) | 0,0005 | 53 (67,9%) | 17 (23,0%) | 0,0001 |
| Інфекційні ускладнення | 8 | 7 | 0,8 | 10 | 5 | 0,3 |
| Панкреатична нориця | 24 | 10 | 0,04 | 26 | 8 | 0,8 |
| Гастростаз | 3 | 3 | 0,6 | 6 | 0 | 0,14 |
| Кровотеча | 3 | 5 | 0,2 | 5 | 3 | 0,3 |
| Лімфорей | 2 | 2 | 0,8 | 4 | 0 | 0,24 |
| Інші | 1 | 2 | 0,7 | 2 | 1 | 0,5 |

Примітка: * – до інших ускладнень відносили хілєзний асцит (chyle leak), післяопераційний гострий панкреатит без утворення панкреатичної нориці, виразку товстої кишки.

Отримані дані свідчать про те, що саркопенія, яка визначена за допомогою HUAC та TPI при передопераційному виконанні КТ, є достовірно значимим показником хірургічного результату і достовірно впливає на рівень післяопераційних ускладнень та може бути використана для покращення селекції пацієнтів перед виконанням резекцій ПЗ при злоякісних новоутвореннях. Методика визначення саркопенії за допомогою HUAC, показала достовірне збільшення у хворих загальної кількості ускладнень, важкої категорії ускладнень (ст. IV та ст. V), та, безпосередньо, кількості післяопераційних панкреатичних нориць.

**Післяопераційні ускладнення, розподілені за
класифікацією Clavien-Dindo**

| | Саркопенія НУАС (n=66) | Без саркопенії (n=86) | p- value | Саркопенія ТPI (n=78) | Без саркопенії (n=74) | p- value |
|---------------------------------------|------------------------------|-----------------------------|-------------|--------------------------|-----------------------------|-------------|
| Clavien-Dindo I | 9 | 6 | 0,9 | 24 | 7 | 0,8 |
| Clavien-Dindo II | 11 | 12 | 0,2 | 5 | 4 | 0,1 |
| Clavien-Dindo III | 8 | 8 | 0,66 | 12 | 4 | 0,9 |
| Важкі ускладнення Clavien-Dindo IV | 7 | 1 | 0,07 | 8 | 1 | 0,3 |
| Важкі ускладнення Clavien-Dindo V | 6 | 2 | 0,3 | 4 | 1 | 0,8 |
| Важкі ст. IV-V | 13 | 3 | 0,03 | 12 | 2 | 0,3 |
| Разом... | 41 (62,1%) | 29 (33,7) | 0,006 | 53 (67,9%) | 17 (21,9%) | 0,03 |

Вважаємо, що визначення наявності у хворих саркопенії за методикою НУАС є більш точною методикою, так як при розрахунку показника враховується не тільки об'єм великого поперекового м'язу, але і його щільність в од. Хаунсфілда, яка корелює з жировою інфільтрацією м'язової тканини.

Дана методика може бути використана для прогнозування виникнення п/о ускладнень після виконання радикальних оперативних втручання у хворих із злоякісними пухлинами ПЗ, для прогнозування виникнення важких п/о ускладнень та для прогнозування виникнення післяопераційної панкреатичної нориці. Визначення у хворих наявності саркопенії може бути використано для покращення селекції пацієнтів перед виконанням розширених резекцій ПЗ при злоякісних новоутвореннях.

Ретроспективно та проспективно ми проаналізували вплив наявності саркопенії на результат виконання розширених резекцій ПЗ.

Стосовно розширених резекцій ПЗ з судинними резекціями, то проаналізувавши хворих яким були виконані резекції ПЗ з артеріальними

резекціями, виявлено, що п/о ускладнення виникли у 7 (77,8 %) із 9 хворих, і у 4 (57,1 %) із 7 була виявлена саркопенія. Із всіх хворих з артеріальними резекціями, помер 1 (11,1 %) хворий від п/о ускладнень, також з наявністю саркопенії.

Із хворих з венозними резекціями, на наявність саркопенії було обстежено у 25 хворих, саркопенія була виявлена у 12 (48 %). Із 12 хворих з саркопенією, ускладнення виникли у 9 (75 %) хворих, із групи хворих без саркопенії ускладнення виявлені у 3 (13 %). У хворих з венозними резекціями саркопенія, також, достовірно впливала на розвиток п/о ускладнень ($\chi^2=4,8$; $p=0,02$).

Таким чином, враховуючи вищеописане, при плануванні виконання розширених резекцій з судинними реконструкціями ми вважаємо, що ми повинні враховувати у пацієнта наявність саркопенії і можливі ризики виникнення п/о ускладнень.

Отримані нами результати стосовно факторів ризику розвитку післяопераційних ускладнень змусили нас дещо переглянути підготовку хворих в передопераційному періоді, особливо що стосується хворих з високим рівнем загального білірубіну та саркопенією.

Виходячи з отриманих даних під час передопераційної підготовки хворих слід в першу чергу звертати увагу на компенсацію, або по можливості, ліквідацію факторів, які збільшують ризик розвитку післяопераційних ускладнень. Реальний вплив на покращення найближчих результатів лікування можна робити шляхом покращення організаційних заходів з метою якнайшвидшої госпіталізації хворого до спеціалізованого лікувального закладу, що зменшило б тривалість часу від початку жовтяниці до оперативного лікування.

Під час підготовки хворого до оперативного лікування слід особливо увагу звертати на компенсацію супутньої патології, нормалізацію функції печінки у хворих з наявною печінковою недостатністю (за рівнем показника активності аланін амінотрансферази).

Рівень інтраопераційної крововтрати залежить, звичайно, в першу чергу від об'єму оперативного втручання, однак під час проведення оперативного втручання ретельний гемостаз та мінімізація крововтрати на наш погляд є одним із можливих чинників, за допомогою яких хірурги можуть забезпечити профілактику ускладнень у хворих в післяопераційному періоді. При виконанні панкреатодуоденальної резекції рекомендовано виконувати, розроблену нами методику виконання панкреатодуоденальної резекції з первинною перев'язкою нижньої панкреатодуоденальної артерії на першому етапі операції, що дозволяє зменшити інтраопераційну крововтрату.

Стосовно передопераційної біліарної декомпресії, то ця маніпуляція може бути показана лише певному контингенту хворих, у яких проведення біліарної декомпресії допоможе в ліквідації інших факторів ризику. Основним показанням для проведення двоетапного лікування повинні стати не рівні білірубіну, а рівні показників, що характеризують функціональний стан печінки (в нашому дослідженні показовим є рівень активності АЛАТ).

Вважаємо, що при рівні АЛАТ більше ніж 300 ммоль/л слід виконувати біліарну декомпресію першим етапом, так як при рівні АЛАТ більше ніж 300 ммоль/л, кількість п/о ускладнень, за нашими даними, була достовірно вищою.

Окремо хотілося б виділити також групу хворих з такою супутньою патологією, як холангіт. В цій групі хворих передопераційна біліарна декомпресія стане основною ланкою в лікуванні або максимальній компенсації цієї проблеми.

Тривалість передопераційної біліарної декомпресії на нашу думку повинна залежати від часу, необхідного для компенсації вищезазначених патологічних станів, також під час визначення часу для основного етапу оперативного втручання слід зважати не на показники загального білірубіну, а на нормалізацію показників функціонального стану печінки. Вважаємо, що при зниженні рівня трансаміназ до 150 ммоль/л можемо виконувати оперативне втручання.

Іншою групою хворих, яким на нашу думку показано проведення біліарної декомпресії, є хворі, яким з метою компенсації супутньої патології, показано консервативне лікування в передопераційному періоді протягом певного часу, а також хворі з саркопенією. Вважаємо, що біліарна декомпресія показана, також, хворим з граничнорезектабельними пухлинами, якщо їм вирішено проводити неoad'ювантну хіміотерапію першим етапом комплексного лікування, а також хворим з місцеворозповсюдженими та нерезектабельними пухлинами.

У цих хворих виконання першого етапу лікування одним із мініінвазивних методів допоможе проводити вищезазначену підготовку без ризику розвитку печінкової недостатності на фоні жовтяниці, що триває. \

5.4. Фактори ризику виникнення панкреатичної нориці та методи її профілактики

На сьогоднішній день ефективних методів профілактики розвитку панкреатичної нориці не існує. Таким чином, дуже важливо не тільки розпізнати тавилікувати ускладнення, а розробити методи направлені на попередження розвитку післяопераційних ускладнень.

На даний час існує декілька відомих в світі шкал прогнозування ризику виникнення післяопераційної панкреатичної нориці, котрі враховують, як передопераційні так і інтраопераційні фактори ризику. Шкалою, яка враховує інтраопераційну оцінку щільності підшлункової залози є шкала ризику панкреатичної нориці (Fistula Risk Score), що була запропонована Mark Callery та представлена на 97 Конгресі Американських хірургів в Сан Франциско в 2011 році. Дана шкала включає в себе суб'єктивну оцінку щільності паренхіми підшлункової залози (тверда або м'яка), діаметр головної панкреатичної протоки, морфологічну характеристику пухлини, об'єм інтраопераційної крововтрати (табл. 5.7) [220]. Ці показники є достовірними факторами ризику виникнення післяопераційної панкреатичної нориці.

Шкала ризику виникнення панкреатичної нориці M. Callery

| Фактор ризику | Параметри | Бали |
|---|---|------|
| 1. Патологія | Аденокарцинома ПЗ або панкреатит | 0 |
| | Аденокарцинома великого сосочка ДПК, дистального відділу загальної жовчної протоки, ДПК, кістозні пухлини, нейроендокринні пухлини. | 1 |
| 2. Діаметр головної панкреатичної протоки | ≥ 5 мм | 0 |
| | ≥ 5 мм | 0 |
| | 4 мм | 1 |
| | 3 мм | 2 |
| | 2 мм | 3 |
| | ≤ 1 мм | 4 |
| 3 Інтраопераційна крововтрата, мл | ≤ 400 мл | 0 |
| | 401–700 | 1 |
| | 701–1000 | 2 |
| | > 1000 мл | 3 |
| 4. Текстура залози | щільна | 0 |
| | м'яка | 2 |

Ми проаналізували вплив саркопенії не тільки при виконанні всіх резекційних оперативних втручань на підшлунковій залозі, а і окремо проаналізували вплив наявності саркопенії на результат виконання

панкреатодуоденальних резекцій у хворих із злоякісними пухлинами ПЗ та периампулярної зони.

Ми провели ретроспективне дослідження 115 хворих котрим була виконана панкреатодуоденальна резекція за період 2011-2018 рр. Всі пацієнти перед оперативним втручанням пройшли стандартне обстеження, включаючи обов'язкове виконання комп'ютерної томографії з внутрішньовенним контрастуванням не раніше ніж за 4 тижні до операції. При КТ визначали наявність саркопенії. Аденокарцинома голівки підшлункової залози була діагностована у 77 (67,0 %) пацієнтів, аденокарцинома великого сосочка ДПК – 29 (25,2 %), аденокарцинома дистального відділу холедоха – у 9 (7,8 %) хворих.

Ми в своїй роботі для розрахунку рівня саркопенії використовували розрахунок Hounsfield Units Average Calculation (HUAC) середнього обчислення одиниць Хаунсфільда, застосовуючи програму OsiriX 9.

Наші дані показали, що у хворих з саркопенією була більша кількість клінічно значимих панкреатичних нориць grade B та grade C та більша кількість післяопераційних ускладнень. Із 114 хворих у 44 (38,3 %) була виявлена саркопенія, застосовуючи показник HUAC (середнє обчислення одиниць Хаунсфільда). У пацієнтів з саркопенією післяопераційні ускладнення виникли у 23 (52,3 %) хворих, в групі хворих без саркопенії післяопераційні ускладнення виникли у 21 (30,0 %) хворих. Рівень післяопераційних ускладнень у хворих з саркопенією був достовірно більший ($\chi^2=5,6$, $p=0,01$). У 15 (34 %) хворих з саркопенією виникла клінічно значима панкреатична нориця gr. B або gr. C, у хворих без саркопенії панкреатичні нориці gr. B та gr. C виникли у 9 (12,8 %) хворих. Отже, у хворих з саркопенією частота виникнення панкреатичної нориці була достовірно більшою ($\chi^2=7,3$, $p=0,006$).

Здатність передбачити виникнення післяопераційних ускладнень у пацієнтів з аденокарциномою підшлункової залози може потенційно покращити селекцію пацієнтів та покращити післяопераційні результати, а

пацієнти з саркопенією можуть отримувати терапію для покращення саркопенічного профілю перед хірургічним втручанням (застосування спеціалізованого імунного харчування та фізичних вправ).

Ми поставили мету розробити систему заходів, що дозволяють знизити кількість виникнення панкреатичної нориці та кількість важких післяопераційних ускладнень після виконання панкреатодуоденальних резекцій у пацієнтів із злоякісними пухлинами органів панкреатодуоденальної зони.

Враховуючи те, що, за нашими даними, наявність саркопенії достовірно впливає на кількість післяопераційних ускладнень у хворих після панкреатодуоденальної резекції, та те, що у хворих з саркопенією достовірно більша кількість клінічно значимих панкреатичних нориць, ми модифікували шкалу M. Callery і включили цей показник в нашу шкалу визначення ризику виникнення панкреатичних нориць. При наявності саркопенії додавали до загальної суми балів ще 1 бал. Вважаємо, що в існуючій шкалі ризику виникнення панкреатичної нориці M. Callery оцінка щільності підшлункової залози за критеріями м'яка та щільна є суб'єктивною. Для об'єктивізації даних ми розробили методику визначення щільності тканини ПЗ визначаючи ступінь фіброзу в зрізі підшлункової залози. Ми визначили статистично достовірний фактор ризику такий як рівень фіброзу підшлункової залози та додатково розширили існуючу шкалу з тим, щоб об'єктивно оцінити ризики розвитку панкреатичної нориці та розробити методи їх профілактики.

У кожного пацієнта при виконанні панкреатодуоденальної резекції після пересічення підшлункової залози ми виконували зріз тканини культі підшлункової залози по краю резекції і проводили його патоморфологічне дослідження, яке виконували під час операції. В досліджуваному матеріалі визначали наявність тканини пухлини в зрізі, для визначення «чистоти зрізу» та вимірювали ступінь фіброзу підшлункової залози.

Інтраопераційне дослідження матеріалу краю резекції проводилось за допомогою стандартної методики отримання замороженого зрізу на кріотомі.

Важливим моментом на цьому етапі було отримання всієї площі зрізу залози для більш точної оцінки. Препарат, забарвлений гематоксилін-еозином досліджували за допомогою світлового мікроскопа Olympus VX-43. При мікроскопічному дослідженні оцінювався відсоток фіброзу в зрізі за допомогою окулярної сітки Автанділова. Кількість фіброзної тканини, що міститься в підшлунковій залозі в нормі приймалась за 5%, при розвитку фіброзно-денегеративних процесів, а саме при хронічному панкреатиті, кількість фіброзної тканини може збільшуватись до 90%. В залежності від рівня фіброзу ми визначали щільність залози. Ми це оцінювали наступним чином: якщо рівень фіброзу був менше 15%, цю залозу вважали м'якою (рис. 5.6).

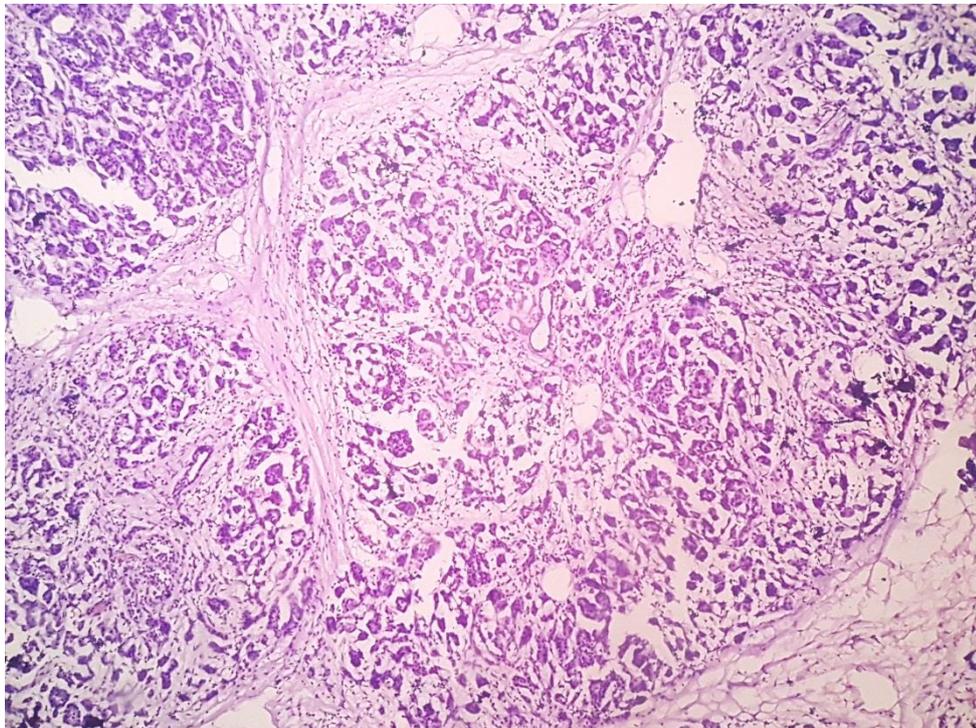


Рис. 5.6. Заморожений зріз з тканини підшлункової залози. Фіброз 5 %.
Забарвлення гематоксилін – еозином, x100.

Якщо рівень фіброзу складав 15–30 %, ця залоза вважалась залозою помірної щільності (рис. 5.7).

Якщо рівень фіброзу підшлункової залози був більше 30%, ця залоза вважалась щільною (рис. 5.8).

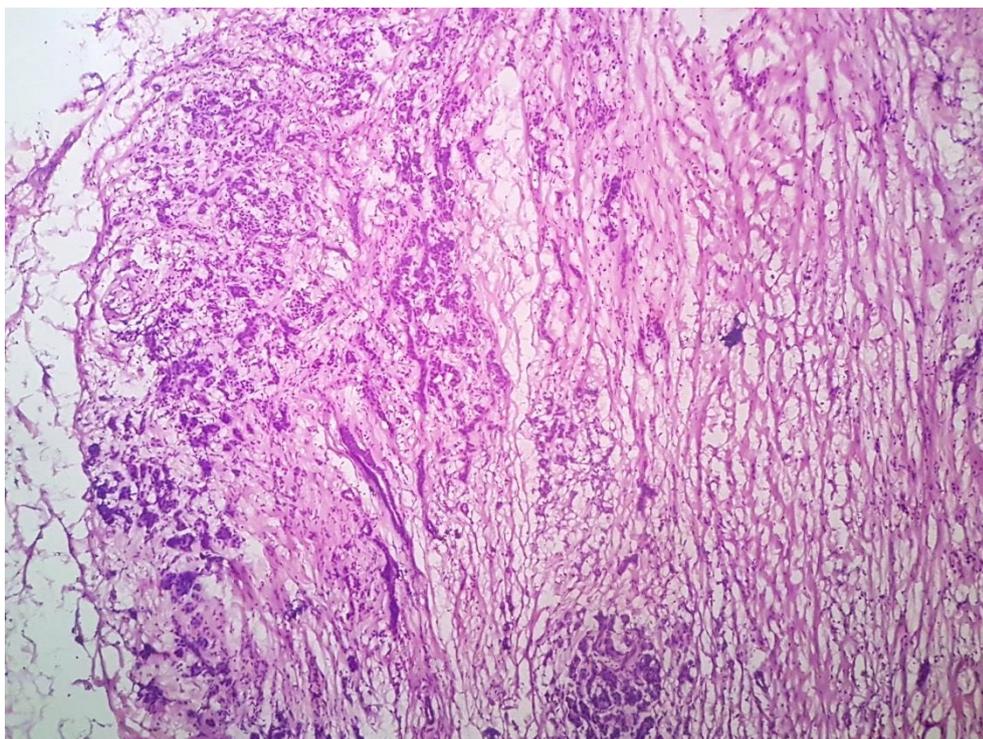


Рис. 5.7. Заморожений зріз з тканини підшлункової залози. Фіброз 30 %. Забарвлення гем-еозин, x100.

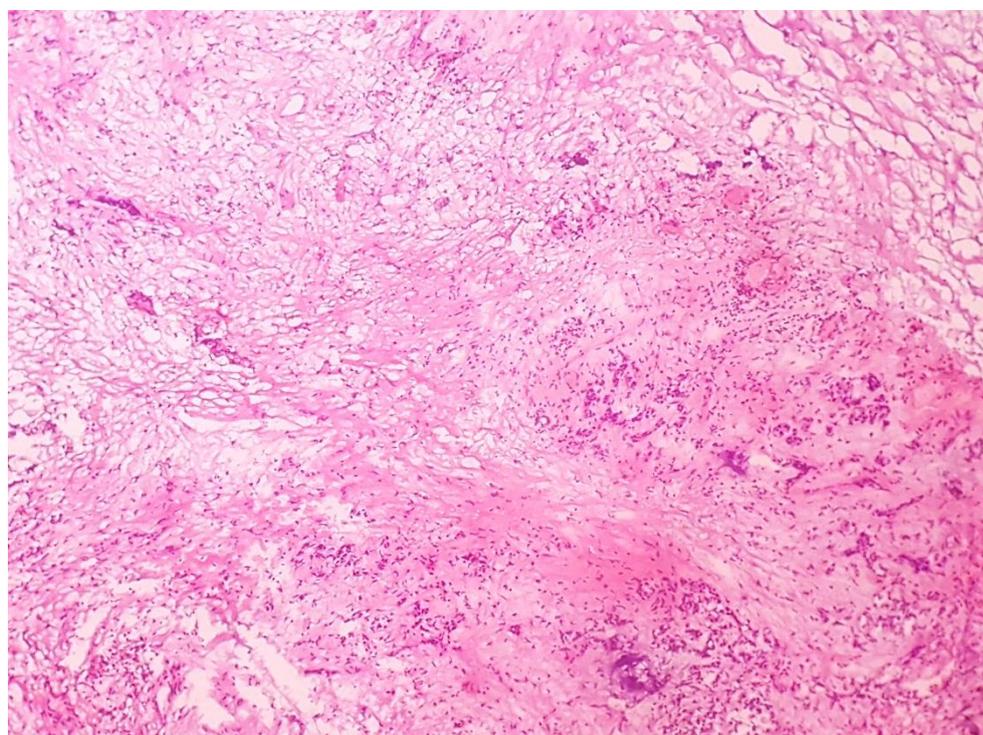


Рис. 5.8. Заморожений зріз з тканини підшлункової залози. Фіброз 95 %. Забарвлення гем-еозин, x100.

Для виявлення зв'язку факторних ознак з ризиком виникнення післяопераційної панкреатичної норичі було проведено однофакторний

аналіз з використанням методів побудови моделей логістичної регресії. Аналіз проводився для п'яти факторних ознак: патологія (аденокарцинома підшлункової залози або аденокарцинома ВСДПК та дистального відділу загальної жовчної протоки), діаметр головної панкреатичної протоки, інтраопераційна крововтрата, наявність у хворого саркопенії та ступінь фіброзу залози. При проведенні аналізу використані результати для 47 пацієнтів, серед яких у 16 випадках виникла післяопераційна панкреатична нориця (результуюча змінна $Y=1$) і у 31 випадку не спостерігалось виникнення нориці (результуюча змінна $Y=0$). Результати аналізу наведені в таблиці 5.8.

Таблиця 5.8.

Коефіцієнти однофакторних моделей логістичної регресії прогнозування ризику виникнення післяопераційної панкреатичної нориці

| Факторна ознака | | Значення коефіцієнту моделі, $b \pm m$ | Рівень значимості відмінності коефіцієнту моделі від 0, p | Показник відношення шансів, ВШ (95% ВІ) |
|-------------------------|---|--|---|---|
| Патологія | 0 | Референтний | | |
| | 1 | 0,85±0,63 | 0,177 | – |
| Діаметр ГПП (на 1 мм) | | -0,84±0,28 | 0,003 | 0,43 (0,25–0,76) |
| Крововтрата (на 100 мл) | | -0,16±0,31 | 0,606 | – |
| Саркопенія | 0 | Референтний | | |
| | 1 | 3,86±0,93 | <0,001 | 47 (7,7–290) |
| Фіброз (на 10 %) | | -0,50±0,19 | 0,008 | 0,61 (0,42–0,88) |

При проведенні однофакторного аналізу виявлено зниження ($p=0,003$) ризику виникнення панкреатичної нориці із зростанням діаметру головної панкреатичної протоки, ВШ=0,43 (95 % ВІ 0,25–0,76) на кожен 1 мм

зростання діаметру. Знижується ($p=0,008$) ризик виникнення нориці також із зростанням рівня фіброзу, $VШ=0,61$ (95% ВІ 0,42–0,88) на кожні 10 % зростання фіброзу. Виявлено зростання ($p<0,001$) ризику виникнення нориці із наявністю у пацієнта саркопенії $VШ=47$ (95% ВІ 7,7–290) у порівнянні з відсутністю саркопенії.

Враховуючи вищеописане для прогнозування ризику виникнення післяопераційної панкреатичної нориці була розроблена модифікована шкала, що враховує всі 5 аналізованих ознак. Таким чином шкала оцінки ризику розвитку панкреатичної нориці за нашими даними представляється таким чином (табл. 5.9).

Загальна кількість балів від 0 до 11. Наявність 7 балів або більше свідчить про високий ступінь ризику виникнення панкреатичної нориці, при кількості балів від 4 до 6 вважали наявність середнього ступеня ризику, при кількості балів менше 4 ризик вважали низьким.

Було проведено аналіз прогностичності пропонованої оцінки модифікованої шкали оцінки ризику виникнення післяопераційної панкреатичної нориці на виборці 47 пацієнтів. Пропонований тест є адекватним, площа під кривою операційних характеристик тесту $AUC=0,93$ (95 % ВІ 0,82–0,99), що свідчить про відмінну узгодженість оцінки за шкалою з ризиком виникнення нориці. При виборі оптимального порогу прогнозування ризику виникнення нориці за пропонованою шкалою >4 балів отримуємо наступні прогностичні характеристики: чутливість тесту складає 81,3 % (95 % ВІ 54,4%–96,0%); специфічність тесту складає 100 % (95 % ВІ 88,8%–100%); прогностичність позитивної величини тесту – 100% (95% ВІ 86,4%–100%); прогностичність негативної величини тесту – 91,2% (95% ВІ 78,8%–96,6%). Для оцінки якості пропонованої шкали було проведено оцінку ризику виникнення панкреатичної нориці за пропонованою модифікованою шкалою та за традиційною шкалою. На рисунку 5.9 наведено ROC-криві для обох шкал.

**Модифікована шкала визначення ризику виникнення панкреатичної
нориці після виконання панкреатодуоденальної резекції**

| Фактор ризику | Параметри | Бали |
|---|---|------|
| 1. Патологія | Аденокарцинома ПЗ або панкреатит | 0 |
| | Аденокарцинома великого сосочка ДПК, дистального відділу загальної жовчної протоки, ДПК, кістозні пухлини, нейроендокринні пухлини. | 1 |
| 2. Діаметр головної панкреатичної протоки | ≥ 5 мм | 0 |
| | 4 мм | 1 |
| | 3 мм | 2 |
| | 2 мм | 3 |
| | ≤ 1 мм | 4 |
| 3 Інтраопераційна крововтрата, мл | ≤ 400 мл | 0 |
| | 401–700 | 1 |
| | 701–1000 | 2 |
| | >1000 мл | 3 |
| 4. Наявність саркопенії | Так | 1 |
| | Ні | 0 |
| 5. Фіброз ПЗ | $<15\%$ | 2 |
| | 15%–30% | 1 |
| | $>30\%$ | 0 |

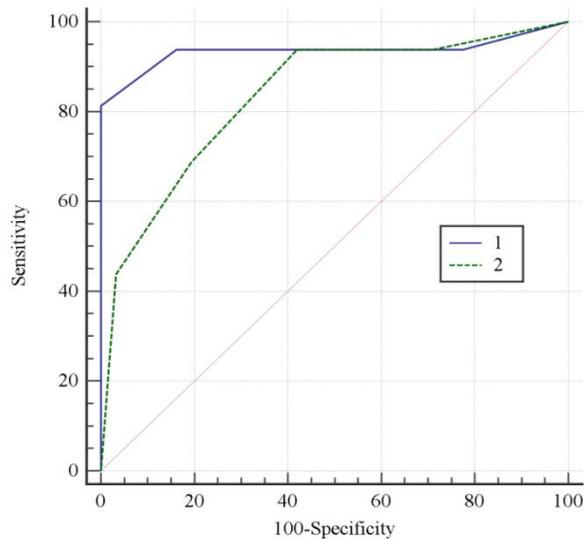


Рис. 5.9. ROC-криві прогнозування ризику виникнення панкреатичної нориці за пропонованою модифікованою шкалою (1) та традиційною шкалою (2).

Площа під кривою операційних характеристик для пропонованої шкали $AUC_1=0,93$ (95% ВІ 0,82–0,99), для традиційної шкали $AUC_2=0,84$ (95% ВІ 0,70–0,93). При проведенні порівняння прогностичності двох шкал виявлено статистично значиму ($p=0,025$) відмінність площі становить $\Delta=0,09$ (95 % ВІ 0,01–0,19).

Таким чином запропонована оцінка ризику виникнення післяопераційної панкреатичної нориці дозволяє збільшити ($p=0,025$) точність прогнозу у порівнянні з традиційною шкалою. Чутливість пропонованого тесту складає 81,3 % (95 % ВІ 54,4%–96,0%) і специфічність – 100 % (95 % ВІ 88,8%–100%).

На розроблену нами методику прогнозування ризику виникнення післяопераційної панкреатичної нориці отримано патент на винахід №142802 «Спосіб прогнозування ризику виникнення панкреатичної нориці після панкреатодуоденальної резекції».

Для запобігання розвитку післяопераційної панкреатичної нориці ми розробили систему заходів, направлених на попередження виникнення

післяопераційної панкреатичної нориці у хворих після виконання панкреатодуоденальної резекції. Ризик виникнення панкреатичної нориці оцінювали інтраопераційно. Наявність у хворого 7 або більше балів свідчить про високий ступінь ризику виникнення панкреатичної нориці і передбачає виконання відповідних профілактичних заходів. В такому випадку ми вважаємо за доцільне при реконструктивному етапі після панкреатодуоденальної резекції виконувати панкреатоєюноанастомоз на зовнішньому дренажі головної панкреатичної протоки (ГПП). При кількості балів від 4 до 6 вважали наявність середнього ступеня ризику і виконували інвагінаційний дуктоєюнальний або інвагінаційний панкреатоєюнальний анастомоз. При низькому ризику (кількість балів менше 4) виконувати будь-який тип анастомозу на розгляд оперуючого хірурга. Якщо при передопераційній КТ знаходили у пацієнта наявність саркопенії то в передопераційному періоді пацієнт отримував спеціальне харчування направлене на корекцію саркопенічного профіля.

Шкалу оцінки ризику виникнення післяопераційної нориці та відповідні профілактичні заходи ми почали застосовувати з 2018 року. Ми проаналізували результат лікування хворих з застосуванням даної шкали та відповідних профілактичних заходів для мінімізації ризику виникнення панкреатичної нориці та післяопераційних ускладнень.

За запропонованою схемою, з використанням розробленої шкали, ми прооперували 114 хворих, які склали основну групу та були прооперовані за період з 2018-2019 роки. Контрольна група склала 104 хворих, які були прооперовані в клініці з 2016 по 2017 рік і у яких не оцінювався ризик виникнення панкреатичної нориці, не враховували наявність саркопенії та панкреатоєюноанастомоз виконувався в залежності від вподобань оперуючого хірурга.

Із 218 прооперованих хворих аденокарцинома голівки підшлункової залози була діагностована у 103 (47,2 %) пацієнтів, аденокарцинома великого сосочка ДПК – 69 (31,6 %), аденокарцинома дистального відділу загальної

жовчної протоки – у 46 (21,2 %) хворих. Основну групу склали 114 хворих, із них аденокарцинома голівки підшлункової залози була діагностована у 59 (51,8 %) хворих, аденокарцинома великого сосочка ДПК – 36 (31,6 %), аденокарцинома дистального відділу загальної жовчної протоки – у 19 (16,6 %) хворих. В основній групі за розробленою нами шкалою високий ризик виникнення панкреатичної нориці був у 26 (22,8 %) хворих, середній ризик – у 57 (50,0 %) та низький – у 31 (27,2 %) хворих.

У всіх 26 хворих з високим ризиком виникнення панкреатичної нориці був виконаний панкреатоєюноанастомоз за розробленою нами методикою на зовнішньому дренажі головної панкреатичної протоки.

В основній групі післяопераційні ускладнення виникли у 35 (30,7 %) хворих. У 9 (7,9 %) хворих було нагноєння післяопераційної рани, у 13 (11,4 %) – панкреатична нориця ступеня В або ступеня С, у 7 (6,1 %) хворих – виникла післяопераційна кровотеча, у 3 (2,6 %) виник гастростаз, у 3 (2,6 %) хворих виникла лімфорей.

В групі порівняння післяопераційні ускладнення виникли у 46 (44,2 %) хворих: панкреатична нориця ступеня В або ступеня С виникла у 23 (22,1 %) хворих, гастростаз виник у 3 (2,9 %) хворих, нагноєння післяопераційної рани – у 8 (7,7 %) хворих, постпанкреатрезекційна кровотеча виникла у 9 (8,6 %) хворих, лімфорей – у 3 (2,9 %). В групі порівняння помер 1 (0,96 %) хворих від септичних ускладнень внаслідок виникнення панкреатичної нориці ступеня С.

Рівень післяопераційних ускладнень був достовірно вищим в групі порівняння, де ускладнення виникли у 46 (44,2 %) хворих із 104 ($\chi^2=4,3$, $p=0,03$), в основній групі ускладнення виникли у 35 (30,7 %) із 114 хворих. Рівень клінічно значимої панкреатичної нориці ступеня В або ступеня С був у 23 (22,1 %) із 104 хворих групи порівняння, що достовірно вище ніж в основній групі, де нориця ступеня В виникла у 13 (11,4 %) пацієнтів із 114 ($\chi^2=4,5$, $p=0,03$).

Отже, вважаємо, що розроблена система заходів, дозволяє достовірно

знизити кількість виникнення панкреатичної нориці з 22,1 до 11,4 % та кількість післяопераційних ускладнень з 44,2 до 30,7 % у хворих із злоякісними пухлинами голівки підшлункової залози та органів периампулярної зони після виконання панкреатодуоденальних резекцій.

Широке застосування розробленої нами шкали дозволить покращити результати хірургічного лікування пацієнтів із злоякісними пухлинами голівки підшлункової залози та органів периампулярної зони.

Таким чином, за нашими даними, аналізуючи всі післяопераційні ускладнення у хворих після виконання резекцій ПЗ, ми з'ясували, що всі важкі життєвонебезпечні ускладнення були пов'язані з розвитком панкреатичної нориці. Слід, також, зазначити про наявність кореляційного зв'язку між утворенням панкреатичних нориць та розвитком постпанкреатрезекційної кровотечі, гастростазу, а, також, між утворенням панкреатичної нориці та розвитком важких інфекційних ускладнень.

Аналізуючи летальність хворих, то із 18 хворих, що померли у 10 (55,6 %) була панкреатична нориця ст. С та ускладнення які утворились внаслідок цього.

Проведений статистичний аналіз показав, що достовірний вплив на збільшення частоти виникнення ранніх післяопераційних ускладнень у хворих з пухлинами ПЗ мали наступні фактори: наявність саркопенії, наявність у хворого супутньої патології. Для хворих з пухлинами, що викликали обструкцію жовчовивідної системи з розвитком біліарної гіпертензії факторами, що впливають на розвиток п/о ускладнень є тривалість жовтяниці більше ніж 1 місяць, наявність холангіту, підвищення АЛАТ більше ніж 300 Од/л. За нашими даними виконання передопераційної біліарної декомпресії достовірно впливає на розвиток п/о ускладнень. Стосовно інтраопераційних факторів, то крововтрата більше ніж 400 мл, також, достовірно впливає на розвиток п/о ускладнень. При цьому одночасний вплив кількох факторів значно збільшує рівень ризику.

Профілактика розвитку ускладнень в післяопераційному періоді повинна зводитись до максимального нівелювання впливу вищезазначених факторів ризику.

Передопераційна біліарна декомпресія повинна проводитись за чіткими показаннями лише хворим з некомпенсованою супутньою патологією та у хворих з високим ризиком виникнення післяопераційних ускладнень, холангітом, печінковою недостатністю та при плануванні проведення неoad'ювантної хіміотерапії.

У хворих з пухлинами голівки ПЗ та органів периампулярної зони з наявністю механічної жовтяниці рівень білірубіну не є критерієм для виконання двоетапного лікування.

Показом для проведення біліарної декомпресії є наявність холангіту, печінкової недостатності, неoad'ювантна хіміотерапія та необхідність проведення передопераційної підготовки хворого з метою компенсації супутньої патології.

Вважаємо, що у хворих під час виконання панкреатодуоденальної резекції необхідно застосовувати, розроблену нами, шкалу ризику виникнення панкреатичної нориці з підрахуванням кількості балів та визначення ступеня ризику.

Загальна кількість балів за запропонованою шкалою 11. Наявність 7 балів або більше свідчить про високий ступінь ризику виникнення панкреатичної нориці і передбачає виконання відповідних профілактичних заходів. В такому випадку ми вважаємо за доцільне при реконструктивному етапі після панкреатодуоденальної резекції виконувати панкреатосюноанастомоз на зовнішньому дренажі головної панкреатичної протоки (ГПП). При кількості балів від 4 до 6 вважали наявність середнього ступеня ризику і рекомендуємо виконувати інвагінаційний дуктосюнальний або інвагінаційний панкреатосюнальний анастомоз. При низькому ризику (кількість балів менше 4) рекомендуємо виконувати будь-який тип анастомозу на розгляд оперуючого хірурга.

Якщо при передопераційній КТ у пацієнта виявляємо наявність саркопенії то в передопераційному періоді рекомендуємо проводити передопераційну підготовку хворого з призначенням спеціального харчування направлене на корекцію саркопенічного профіля.

Розроблена нами система заходів, дозволила нам достовірно знизити кількість виникнення панкреатичної нориці з 22,1 до 11,4 % ($\chi^2=4,5$, $p=0,03$) та кількість післяопераційних ускладнень з 44,2 до 30,7 % ($\chi^2=4,3$, $p=0,03$) у хворих із злякисними пухлинами голівки підшлункової залози та органів периампулярної зони після виконання панкреатодуоденальних резекцій.

Основні положення розділу 5 опубліковані в роботах автора: [233], [236], [244], [245], [247], [248], [254], [257], [271], [273], [275], [278], [286], [288].

РОЗДІЛ 6

ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА СТАНДАРТНИХ ТА РОЗШИРЕНИХ РЕЗЕКЦІЙ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ

6.1. Порівняльна характеристика найближчих результатів виконання стандартних та розширених резекцій підшлункової залози

За період з 2010 по 2019 рік ми виконали 645 радикальних резекційних втручань на ПЗ у пацієнтів з аденокарциномою ПЗ та органів периампулярної зони.

Для визначення доцільності виконання розширених резекцій ПЗ ми порівняли результати виконання розширених та стандартних резекцій ПЗ.

Розширені резекції ПЗ були виконані у 149 (23,1%) хворих: розширена панкреатодуоденальна резекція – у 82 (55,0%) пацієнтів, розширені дистальні резекції – у 56 (37,6%), розширені тотальні панкреатектомії – у 11 (7,4 %).

Стандартні резекції виконані у 496 (76,9 %): панкреатодуоденальні резекції – у 440 (88,7 %), дистальні резекції ПЗ – 48 (9,7 %), тотальні панкреатектомії – 8 (1,6 %).

Для порівняння методик стандартних та розширених резекцій підшлункової залози були вивчені періопераційні та післяопераційні результати лікування 645 хворих. Ми проаналізували такі показники, як: тривалість оперативного втручання (хв.), крововтрата (мл.), загальну кількість ускладнень, тривалість стаціонарного лікування. Отримані дані представлені в таблиці 6.1. За нашими даними тривалість оперативного втручання була достовірно меншою при стандартних ПДР ніж при розширених ПДР ($U=6515$, $p=0,03$). В об'ємі крововтрати при виконанні стандартних панкреатодуоденальних резекцій та розширених панкреатодуоденальних резекцій достовірної різниці не було ($U=6462$, $p=0,1$).

Таблиця 6.1.

Періопераційні та післяопераційні результати стандартних та розширених резекцій підшлункової залози

| Показник | ПДР | | ДР | | ТПЕ | |
|--|------------------------------|--|-----------------------------|--|----------------------------|---|
| | Стандартні резекції n=440 | Розширені резекції n=82 | Стандартні резекції n=48 | Розширені резекції n = 6 | Стандартні резекції n=8 | Розширені резекції n=11 |
| Середня тривалість операції, хв | 365,9±77,5 | 386,8±71,6 <u>U=6515,</u> p=0,03 РД | 253,1±60,0 | 305±70,74 <u>U=343,0,</u> p=0,0006 РД | 360,6±78,3 | 395,8±55,9 <u>U=19,</u> <u>p=0,56</u> |
| Середня крововтрата, мл | 419,7±228,5 | 626,7±555,8 <u>U=6462,</u> <u>p=0,1</u> | 512,5±332,8 | 610,29±330,2 <u>U=476,5,</u> <u>p=0,10</u> | 649,4±460,4 | 950±459,3 <u>U=15,</u> <u>p=0,26</u> |
| Частота ускладнень, n, % | 164 (37,3%) | 33 (40,2%) ($\chi^2=0,26,$ p=0,6). | 15 (31,2%) | 23 (41,1%) ($\chi^2=1,1,$ p=0,3). | 4 (50,0%) | 7(63,6%) ($\chi^2=0,3,$ p=0,5). |
| Середня тривалість лікування хворого в стаціонарі, діб | 18,7±13,65 | 20,4±11,7 <u>U=8660,</u> <u>p=0,87</u> | 13,6±6,85 | 20,5±14,4 <u>U=755,0,</u> <u>p=0,25</u> | 16±5,34 | 12±7,4 <u>U=16,5,</u> <u>p=0,19</u> |

Частота ускладнень в групі хворих після розширених панкреатодуоденальних резекцій та в групі хворих після стандартних панкреатодуоденальних резекцій достовірно не відрізнялась. Кількість ускладнень після розширеної ПДР склала 40,2 % (у 33 із 82) та була недостовірно більшою в порівнянні зі стандартною методикою ПДР, при якій ускладнення виникли у 37,3 % (у 164 із 440) хворих ($\chi^2 = 0,26$, $p=0,6$).

Щодо порівняння результатів стандартних та розширених дистальних резекцій ПЗ, то тривалість оперативного втручання, була, також достовірно довшою при розширених дистальних резекціях ПЗ в порівнянні зі стандартними дистальними резекціями ($U=343,0$, $p=0,0006$).

Інтраопераційна крововтрата після розширених та стандартних дистальних резекцій достовірно не відрізнялась ($U=476,5$, $p=0,10$).

Післяопераційні ускладнення в групі хворих після розширених дистальних резекцій ПЗ склали 41,1 % (у 23 із 56) хворих, а в групі хворих після стандартних дистальних резекцій ПЗ у 31,2 % (у 15 із 48) хворих, достовірної різниці в рівні ускладнень не було ($\chi^2=1,1$, $p=0,3$).

В тривалості перебування хворих в стаціонарі достовірної різниці, також, не було. Тривалість перебування хворих в стаціонарі після розширених дистальних резекцій ПЗ та стандартних достовірно не відрізнялась ($U=755$, $p=0,25$).

Щодо тотальних дуоденопанкреатектомій, то тривалість оперативного втручання при стандартних тотальних дуоденопанкреатектоміях достовірно не відрізнялась ($U=19$, $p=0,56$) від тривалості операції при розширених тотальних дуоденопанкреатектоміях.

В об'ємі крововтрата при виконанні стандартних тотальних дуоденопанкреатектомій та розширених дуоденопанкреатектомій достовірної різниці не було ($U=15$, $p=0,26$).

Частота ускладнень в групі хворих після розширених тотальних дуоденопанкреатектомій та в групі хворих після стандартних достовірно не відрізнялась ($\chi^2=0,3$, $p=0,5$), після розширених п/о ускладнення виникли

у 7 (63,6 %) із 11, а при стандартних тотальних дуоденопанкреатектоміях – у 4 (50,0 %) хворих із 8.

В тривалості перебування хворих в стаціонарі достовірної різниці, також, не було. Тривалість перебування хворих в стаціонарі після розширених тотальних дуоденопанкреатектоміях та стандартних достовірно не відрізнялась ($U=16,5$, $p=0,19$).

Отже, в порівняльній характеристиці між стандартними та розширеними резекціями ПЗ достовірна різниця була лише в збільшенні тривалості оперативного втручання при виконанні розширених панкреатодуоденальних та дистальних резекцій ПЗ, без достовірного збільшення крововтрати, п/о ускладнень та тривалості перебування хворих в стаціонарі.

Таким чином, достовірної різниці в рівні післяопераційних ускладнень в групі хворих з розширеними резекціями ПЗ в порівнянні зі стандартними резекціями не було.

Післяопераційні ускладнення виникли у 183 (36,9 %) хворих в групі стандартних резекцій ПЗ і у 63 (42,3 %) хворих – в групі пацієнтів, яким були виконані розширені резекції підшлункової залози, різниця була недостовірна ($\chi^2=1,4$, $p=0,23$).

Ми порівняли частоту виникнення ускладнень, що виникають найчастіше: панкреатична нориця, гастростаз, постпанкреатрезекційна кровотеча, а, також порівняли частоту виникнення важких ускладнень ст. II та вище за класифікацією Clavien-Dindo.

Панкреатичні нориці виникли у 113 (17,5 %) хворих: після розширених резекцій ПЗ – у 27 (18,1 %) хворих та у 86 (17,3 %) хворих після стандартних резекцій, різниця була недостовірною ($\chi^2=0,3$, $p=0,6$).

Щодо кровотечі в післяопераційному періоді, то кількість випадків виникнення постпанкреатрезекційних кровотеч та гастростазу у хворих з розширеними резекціями ПЗ та із стандартними резекціями ПЗ в п/о періоді достовірно, також, не відрізнялись.

Постпанкреатрезекційна кровотеча виникла – у 41 (6,0 %) хворого: із них у 12 (8,0 %) хворих після розширених резекцій ПЗ та у 29 (5,8 %) після стандартних резекцій ПЗ, різниця була недостовірною ($\chi^2=0,9$, $p=0,3$).

Гастростаз виник у 16 (2,5 %) хворих: у 5 (3,4 %) хворих після розширених резекцій підшлункової залози та у 11 (2,2 %) хворих після стандартних резекцій ($\chi^2=0,6$, $p=0,43$).

Щодо класифікації ускладнень за Clavien-Dindo, то в групі хворих з розширеними резекціями ПЗ ускладнення ст. I виникли у 34 (54,0 %) хворих, ст. II – у 3 (4,8 %), ст. III – у 16 (25,4 %), ст. IV – у 6 (9,5 %), ст. V – у 4 (6,3 %) хворих.

В групі хворих зі стандартними резекціями ПЗ ускладнення ст. I виникли у 114 (62,3 %) хворих, ст. II – у 21 (11,5 %), ст. III – у 34 (18,6 %), ст. IV – у 5 (2,7 %), ст. V – у 9 (4,9 %) хворих.

Отже, в групі хворих зі стандартними резекціями ПЗ була недостовірно більша кількість легких ускладнень ст. I ($\chi^2=0,9$, $p=0,3$).

Щодо ускладнень ст. II та більше, то достовірної різниці між групами не було: в групі хворих з розширеними резекціями ускладнення ст. II та вище за Clavien-Dindo виникли у 29 (19,4%) хворих, в групі хворих зі стандартними резекціями – у 69 (13,9%), ($\chi^2 = 1,36$, $p=0,24$).

Ми проаналізували та порівняли кількість ускладнень у хворих після розширених резекцій з резекцією венозних та артеріальних судин зі стандартними резекціями ПЗ.

П/о ускладнення в групі хворих після розширених резекцій ПЗ з резекцією венозних судин виникли у 47 (46,5 %) хворих із 101, в групі хворих зі стандартними резекціями – у 183 (36,9 %), достовірної різниці в кількості ускладнень не було ($\chi^2=3,3$, $p=0,07$).

Стосовно артеріальних резекцій, то кількість ускладнень після розширених резекцій з резекцією артеріальних судин виникла у 7 із 9 хворих, що склало 77,8% та була достовірно вищою ($\chi^2=6,3$, $p=0,01$) в порівнянні зі

стандартними резекціями, при яких ускладнення в п/о періоді виникли у 183 (36,9 %) хворих.

Померло 18 (2,6 %) пацієнтів: 5 (3,4 %) – після розширених резекцій підшлункової залози та 13 (2,6 %) – після стандартних резекцій. Летальність була недостовірно вище в групі хворих з розширеними резекціями підшлункової залози ($\chi^2=0,23$, $p=0,6$).

Летальність після розширених резекцій ПЗ з венозними резекціями склала 3,9 %, померло 4 хворих, летальність після стандартних резекцій склала 2,6 %, що було недостовірно нижче, тобто, достовірної різниці в рівні летальності не було ($\chi^2=0,54$, $p=0,5$, $p>0,05$). Резекція уражених магістральних венозних судин достовірно не впливала на кількість післяопераційних ускладнень та летальність в порівнянні зі стандартними резекціями ПЗ.

Летальність в групі хворих з артеріальними резекціями склала 11,1%, в п/о періоді померла 1 хвора, що було недостовірно вище ($\chi^2= 1,68$, $p=0,2$) ніж при стандартних резекціях, при яких в п/о періоді померло 13 (2,6 %) хворих.

При розширених резекціях ПЗ з додатковою резекцією артеріальних судин достовірно підвищується кількість п/о ускладнень без достовірного підвищення післяопераційної летальності.

Після виконання розширених резекцій ПЗ з резекцією артеріальних судин померла 1 (11,1 %) хвора. Хвора померла на 5 п/о добу після виконання тотальної дуоденопанкреатектомії з резекцією портоспленомезентеріального конфлюенса, резекцією та пластикою правої печінкової артерії. П/о період ускладнився розвитком ТЕЛА. Хвора померла від поліорганної недостатності, яка виникла на фоні двобічної нижньодольової пневмонії та дихальної недостатності, що не було пов'язано з печінковою недостатністю.

Віддалені результати лікування у хворих з артеріальними резекціями були вивчені у 8 (88,9 %) хворих.

Один хворий з пухлиною голівки підшлункової залози T4N0M0 після виконання розширеної панкреатодуоденальної резекції за Whipple з

тангенціальною резекцією а. hepatic dextra прожив 31 місяць. У хворого була діагностована високодиференційована пухлина голівки ПЗ, п/о ускладнень не було.

Другий хворий після розширеної панкреатодуоденальної резекції за Whipple з тангенціальною резекцією а. hepatic dextra з приводу помірно-диференційованої аденокарциноми підшлункової залози прожив 15 місяців. В даному випадку у хворого в п/о періоді виникли післяопераційні ускладнення: у хворого виник післяопераційний панкреатит, панкреатична нориця Grade B з нагноєнням п/о рани, повторних оперативних втручань не було.

Хвора з пухлиною лівого анатомічного сегменту підшлункової залози-тіла-хвоста T4N1M0, після виконання дистальної субтотальної резекції ПЗ з резекцією загальної печінкової артерії з циркулярною резекцією портоспленомезентеріального конфлюенса з венозним анастомозом кінець в кінець та резекцією ділянки брижі ободової кишки прожила 16 місяців. Гістологічно у хворой була діагностована помірнодиференційована аденокарциноми підшлункової залози, післяопераційних ускладнень не було.

Другий хворий з пухлиною тіла-хвоста ПЗ з інвазією пухлини в ліву шлункову артерію після виконання розширеної радикальної антеградної модульної задньої панкреатоспленектомії (RAMPS posterior) з резекцією лівої шлункової артерії та лівої ніжки діафрагми прожив 11 місяців. Гістологічно у хворого була діагностована малодиференційована аденокарцинома з обширними некрозами. В п/о періоді виникло таке ускладнення, як панкреатична нориця Grade B, яка не потребувала виконання повторних оперативних втручань і була вилікувана консервативно.

У 4 хворих була виконана модифікована операція Appleby. У одного хворого була діагностована пухлина тіла-хвоста ПЗ з інвазією в черевний стовбур та ворітну вену, хворому була виконана модифікована операція Appleby (дистальна субтотальна резекція підшлункової залози з резекцією черевного стовбуру) яка була доповнена резекцією

портоспленомезентеріального конфлюенсу та анастомозом "кінець в кінець". П/о ускладнень не було, гістологічно була діагностована помірно диференційована аденокарциноми підшлункової залози. Хворий прожив 14 місяців.

Другий хворий після модифікованої операції Appleby також з приводу пухлини тіла-хвоста ПЗ з інвазією в черевний стовбур прожив 30 місяців, хоча в п/о періоді виникло таке важке ускладнення, як панкреатична норія Grade B з внутрішньочеревною кровотечею, яка була зупинена консервативно. Гістологічно у цього хворого була діагностована помірнодиференційована протокова аденокарцинома ПЗ з наявністю некрозів та вогнищ ослизнення.

Третій хворий після модифікованої операції Appleby прожив 10 місяців.

Одна хвора померла в п/о періоді після тотальної дуоденопанкреатектомії з резекцією ПСМ конфлюенсу, резекцією та пластиком правої печінкової артерії

Отже, хворі з артеріальними резекціями ПЗ прожили від 10 місяців до 31 місяця.

Медіана виживаності хворих з розширеними резекціями підшлункової залози з резекцією артеріальних судин склала 15 місяців, актуаріальна виживаність склала: 1 рік – 65,5 %, 2 роки – 32,0 %.

Всі хворі мали III стадію захворювання T4N1M0, T4N1M0 або T4N2M0 (за класифікацією TNM American Joint Committee on Cancer AJCC TNM Staging of Pancreatic Cancer 8th ed., 2017) з гістологічним підтвердженням злоякісності пухлини та артеріальної інвазії. Всі хворі в подальшому отримували ад'ювантну хіміотерапію. При порівнянні виживаності після розширених резекцій ПЗ з артеріальними резекціями та паліативними хірургічними оперативними втручаннями з послідуною хіміотерапією, то виживаність хворих з артеріальними резекціями була значно більше ніж після паліативних оперативних втручань у хворих з такими ж стадіями

захворювання, при яких медіана виживаності, за нашими минулими дослідженнями, склала 7 місяців.

Проаналізувавши результати хірургічного лікування хворих з виконанням артеріальних резекцій ми можемо зробити наступні висновки: виконання артеріальних резекцій достовірно підвищує загальну кількість післяопераційних ускладнень без достовірного підвищення летальності. Вважаємо, що виконання розширених резекцій ПЗ з резекцією артеріальних судин (загальної печінкової артерії, правої або лівої печінкової артерії, лівої шлункової артерії, черевного стовбура, при виконанні дистальної резекції, якщо прохідність гастродуоденальної артерії та печінкової артерії не порушені) можливе та доцільне, незважаючи на достовірну більшу кількість п/о ускладнень.

6.2. Віддалені результати виконання розширених та стандартних резекцій підшлункової залози

Для з'ясування онкологічного віддаленого результату виконання розширених резекцій ПЗ ми порівняли виживаність хворих після розширених резекцій ПЗ з виживаністю після стандартних резекцій ПЗ у хворих тільки з аденокарциномою ПЗ, враховуючи те, що розширені резекції виконувались хворим із злоякісними пухлинами ПЗ і протокова аденокарцинома є найбільш агресивним та найменш сприятливим гістологічним типом пухлини.

Для проведення порівняльної характеристики віддалених результатів виконання резекцій ПЗ ми користувались показниками медіани виживаності та актуаріального 1-, 3-, та 5-ти річного виживання, які обчислювали за допомогою процедури Каплана-Майєра застосовуючи Log-rank критерій.

Ми порівняли віддалені результати лікування хворих з аденокарциномою голівки ПЗ при виконанні стандартних та розширених панкреатодуоденальних резекцій.

Всього віддалена виживаність була проаналізована у 374 (58 %) із 645 хворих.

Віддалена виживаність оцінювалась при повторних контрольних оглядах хворих, а також за інформацією, яка була отримана від хворих та від родичів хворих при періодичних контрольних опитуваннях (по телефону).

Ми оцінили виживаність хворих з аденокарциномою голівки ПЗ після виконання розширених та стандартних панкреатодуоденальних резекцій у 152 хворих (рис. 6.1).

Із 152 хворих ми порівняли віддалену виживаність у хворих з аденокарциномою голівки підшлункової залози при виконанні стандартних та розширених резекцій ПЗ: стандартні резекції виконані у 103 хворих, розширені у 49.

При порівнянні віддалених результатів лікування хворих з аденокарциномою голівки ПЗ за допомогою критерію Log-rank, медіана виживаності у хворих з аденокарциномою голівки підшлункової залози була недостовірно менше у пацієнтів, яким були виконані розширені панкреатодуоденальні резекції в порівнянні з пацієнтами після виконання стандартних панкреатодуоденальних резекцій (19 місяців та 28 місяці відповідно ($\chi^2=1,7$, $p=0,18$, $p>0,05$)).

Актуаріальна 5-річна виживаність після розширених резекцій підшлункової залози з приводу аденокарциноми голівки склала 20,0 %, після стандартних резекцій 25,5 %.

Актуаріальна 3-річна виживаність після розширених резекцій підшлункової залози з приводу аденокарциноми голівки склала 27,5 %, після стандартних резекцій 39,2 %.

Актуаріальна 1-річна виживаність після розширених резекцій підшлункової залози з приводу аденокарциноми голівки склала після стандартних резекцій 74,1 та 78,3 %.

Отже, стосовно онкологічного результату лікування хворих з місцево-розповсюдженими пухлинами голівки ПЗ, то достовірної різниці у медіані виживаності та 5-річній виживаності між стандартними

панкреатодуоденальними резекціями та розширеними панкреатодуоденальними резекціями не було ($\chi^2=1,7$, $p=0,18$, $p>0,05$).

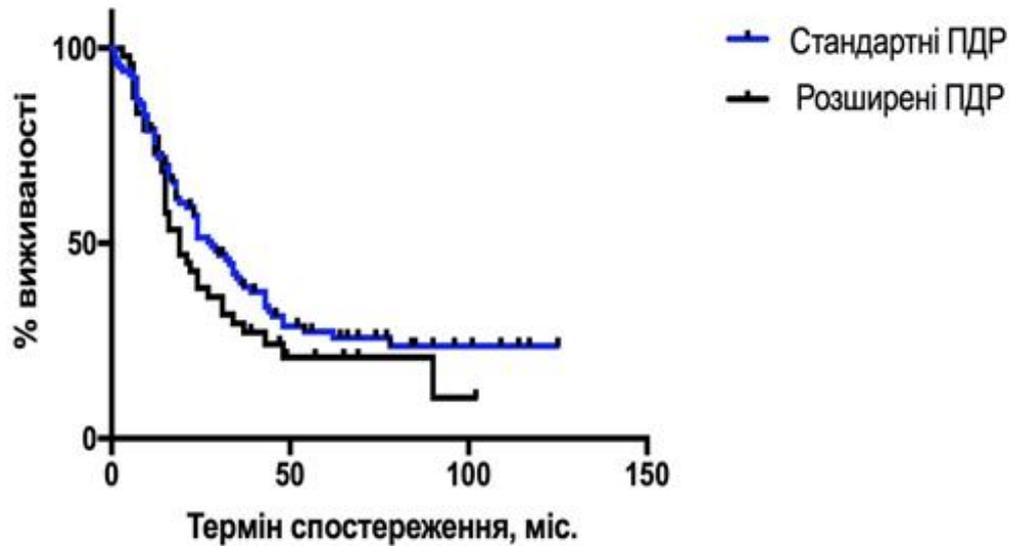


Рис. 6.1. Виживаність хворих після розширених та стандартних панкреатодуоденальних резекцій.

Ми порівняли віддалену виживаність у хворих з аденокарциною голівки ПЗ після виконання стандартних ПДР та після розширених ПДР з резекцією венозних судин.

Віддалені результати були вивчені у 46 хворих при ПДР з венозними резекціями.

Якщо порівнювати виконання розширених резекцій тільки з резекцією венозних судин зі стандартними резекціями, то достовірної різниці в виживанні також не було (рис. 6.2).

При порівнянні віддалених результатів лікування хворих з аденокарциною ПЗ за допомогою критерію Log-rank, медіана виживаності у хворих з аденокарциною підшлункової залози була недостовірно менше у пацієнтів, яким були виконані розширені панкреатодуоденальні резекції з резекцією вен в порівнянні з пацієнтами після виконання стандартних резекцій ПЗ (19 місяців та 28 місяців відповідно ($\chi^2=1,7$, $p=0,18$)).

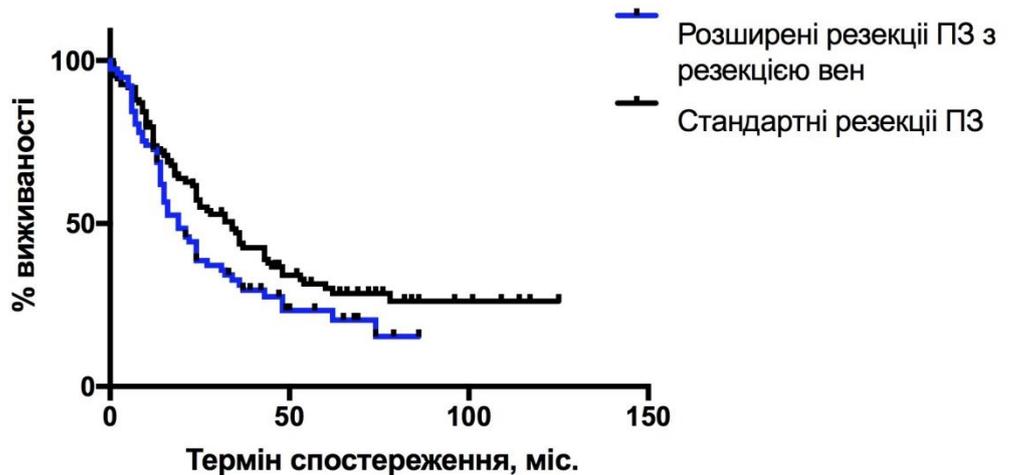


Рис. 6.2. Виживаність хворих зі стандартними резекціями ПЗ та з розширеними резекціями ПЗ з резекцією вен.

Актуаріальна 5-річна виживаність після розширених резекцій підшлункової залози з резекцією вен з приводу аденокарциноми голівки склала 17,8%, після стандартних резекцій 25,5 % (рис. 6.2).

Актуаріальна 3-річна виживаність склала: 27,4 та 40,7 %

Актуаріальна 1 річна виживаність склала: 79,0 та 81,2 %.

Щодо розширених резекцій ПЗ з резекцією венозних судин, то віддалена виживаність співставна із стандартними резекціями, медіана виживаності була недостовірно менше.

Щодо порівнянь розширених всіх із розширеними з резекцією венозних судин, то при резекції венозних судин незначно меншою була 5-річна виживаність в порівнянні із всіма розширеними резекціями (актуаріальна 5-річна виживаність після всіх розширених резекцій підшлункової залози з приводу аденокарциноми голівки склала 20,0 %, після розширених резекцій з резекцією вен – 17,8 %).

Ми порівняли результати лікування хворих з аденокарциномою підшлункової залози після виконання розширених та стандартних дистальних резекцій підшлункової залози.

Всього було виконано 104 дистальні резекції у хворих із злоякісними пухлинами ПЗ із них у із них віддалені результати проаналізовані

у 65 (62,5 %). Із аденокарциномою ПЗ було 69 хворих, віддалені результати були проаналізовані у 52 (75,4 %) хворих: 32 хворих з розширеними дистальними резекціями, та 20 хворих з стандартними дистальними резекціями. За нашими даними при порівнянні віддалених результатів лікування хворих з аденокарциномою лівого анатомічного сегменту ПЗ за допомогою критерію Log-rank, медіана виживаності була достовірно менше у пацієнтів, яким були виконані розширені дистальні резекції ПЗ в порівнянні з пацієнтами після виконання стандартних дистальних резекцій ПЗ (14 місяців та 36 місяців відповідно ($\chi^2=5,3$, $p=0,02$). Актуаріальна 5-річна виживаність після розширених дистальних резекцій підшлункової залози з приводу аденокарциноми склала 14,2 %, після стандартних резекцій 39,0 % (рис. 6.3).

Актуаріальна 3-річна виживаність склала: 24,7 та 60,0 %.

Актуаріальна 1 річна виживаність склала: 68,3 та 83,0 %.

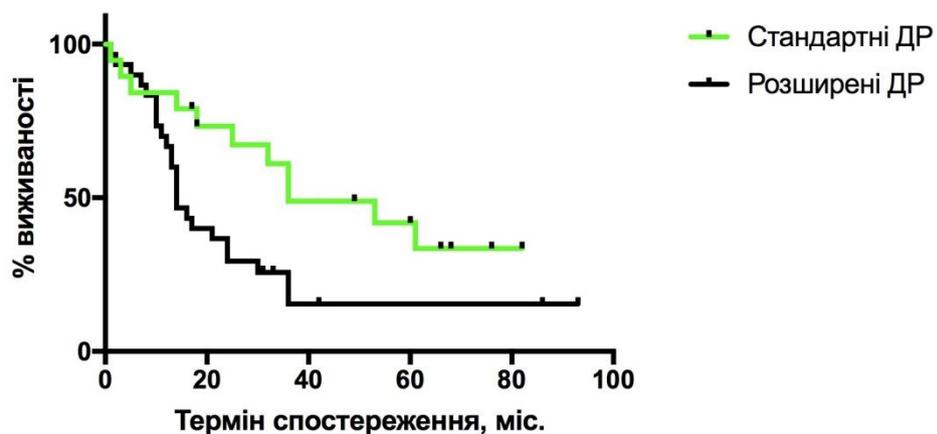


Рис. 6.3. Виживаність хворих після розширених дистальних резекцій підшлункової залози та після стандартних резекцій підшлункової залози.

Щодо виконання розширених дистальних резекцій, то медіана виживаності та 5-річна виживаність були достовірно менше при виконанні розширених дистальних резекцій. Хочемо зазначити той факт, що із 32 хворих з розширеними резекціями у 6 хворих були виконані артеріальні резекції. Ми проаналізували медіану виживаності хворих при розширених резекція ПЗ, але без артеріальних резекцій (27 хворих) (рис. 6.4).

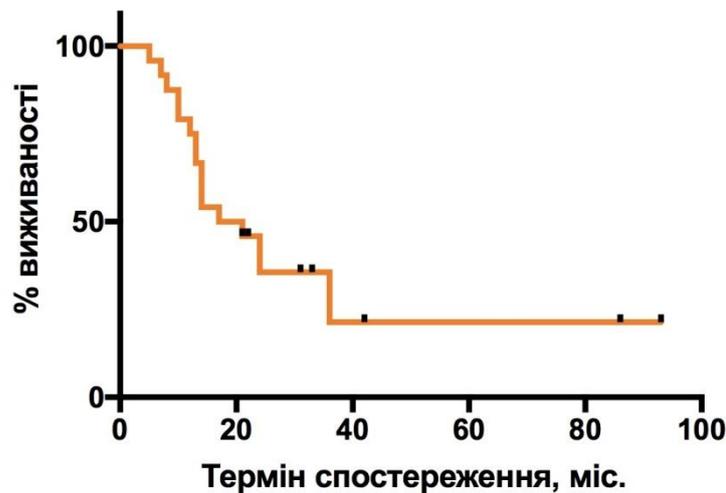


Рис. 6.4. Виживання хворих після розширених дистальних резекцій без резекцій артерій.

Медіана виживаності у таких хворих була 21 місяць.

Отже, можемо припустити, що така низька виживаність у хворих після розширених резекцій ПЗ була пов'язана з тим, що основні артеріальні резекції виконувались при виконанні дистальних резекцій ПЗ (6 із 9 хворих). Можемо припустити, що і достовірна різниця в виживаності хворих між стандартними резекціями та між розширеними резекціями була пов'язана з виконанням артеріальних резекцій в цій групі хворих.

Ми порівняли віддалені результати лікування хворих з аденокарциномою лівого анатомічного сегменту ПЗ після виконання розширених дистальних резекцій ПЗ, без виконання резекцій артеріальних судин, зі стандартними дистальними резекціями ПЗ. Медіана виживаності була недостовірно менше у пацієнтів, яким були виконані розширені дистальні резекції ПЗ, без артеріальних резекцій, в порівнянні з пацієнтами після виконання стандартних дистальних резекцій ПЗ (21 місяць та 36 місяців відповідно ($\chi^2=1,78$, $p=0,18$). Актуаріальна 5-річна виживаність склала 24 та 34 % відповідно (рис. 6.5).

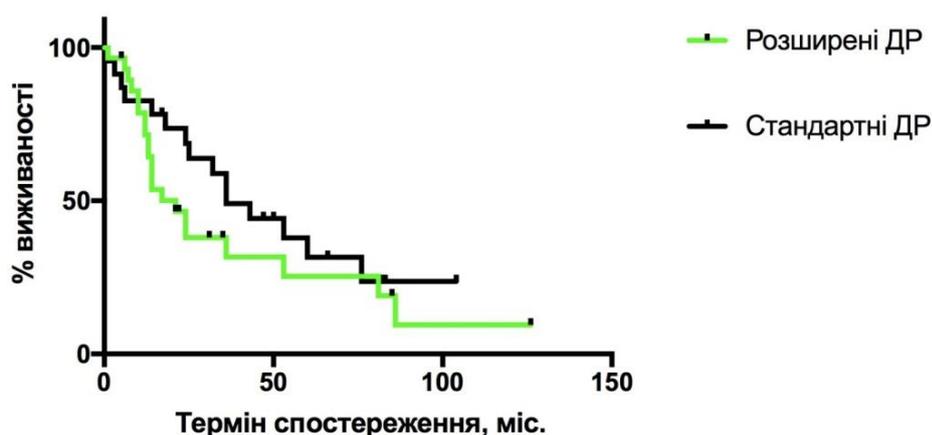


Рис. 6.5. Виживаність хворих після розширених та стандартних дистальних резекцій підшлункової залози.

Для аналізу виживання хворих після тотальних панкреатектомій ми аналізували всі типи злоякісних пухлин із-за невеликої кількості хворих (19).

Із 19 хворих, віддалені результати були проаналізовані у 15 (78,9 %).

За нашими даними при порівнянні віддалених результатів лікування хворих із злоякісними пухлинами ПЗ при її тотальному ураженні за допомогою критерію Log-rank, медіана виживаності була недостовірно менше у пацієнтів, яким були виконані розширені тотальні панкреатектомії в порівнянні з пацієнтами після виконання стандартних тотальних панкреатектомій (17 місяців та 32 місяці відповідно ($\chi^2=1,78$, $p=0,18$) (рис. 6.6).

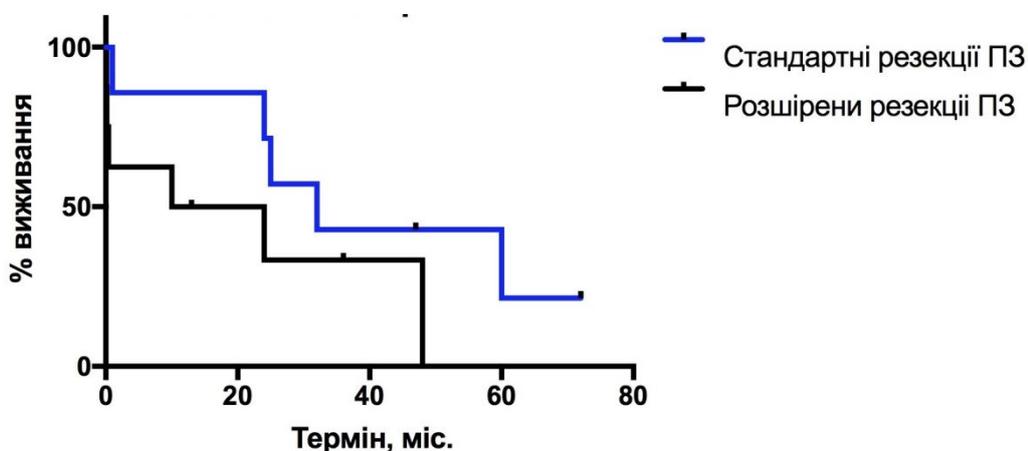


Рис. 6.6. Виживання хворих після стандартних тотальних панкреатодуоденектомій та після розширених панкреатодуоденектомій.

Отже, достовірної різниці в виживанні хворих після тотальних панкреатодуоденектомій не було.

Таким чином, найближчі та віддалені результати виконання розширених резекцій підшлункової залози співставні зі стандартними резекціями. Розширені резекції ПЗ є онкологічно доцільними та можуть безпечно виконуватись без достовірного збільшення кількості п/о ускладнень та без збільшення летальності.

Виконання артеріальних резекцій є можливим, але вони можуть виконуватись у пацієнтів після ретельної їх підготовки.

Інвазію пухлини в ВБА вважаємо протипоказом до оперативного лікування, при наявності інвазії пухлини в ВБА пухлину вважаємо нерезектабельною.

Виконання артеріальних резекцій при злоякісних пухлинах ПЗ, будь якої локалізації, вважаємо можливим при інвазії пухлини в загальну печінкову артерію, спільну печінкову артерію, праву печінкову артерію, ліву печінкову артерію, ліву шлункову артерію та черевний стовбур за умови відновлення адекватного артеріального кровотока.

Більш сприятливі результати виконання артеріальних резекцій при злоякісних пухлинах лівого анатомічного сегменту ПЗ з інвазією в черевний стовбур при яких виконуємо модифіковану операцію Appleby, за умови відсутності інвазії пухлини в гастродуоденальну артерію.

Вважаємо, що виконання артеріальних резекцій можливе, але дане оперативне втручання має виконуватись у окремих пацієнтів та після ефективної неoad'ювантної хіміотерапії.

Розширені резекції підшлункової залози є можливими, безпечними та онкологічно доцільними і їх виконання може збільшити кількість радикально прооперованих хворих.

6.3. Порівняльна характеристика віддалених результатів лікування хворих із місцеворозповсюдженими пухлинами підшлункової залози за різні періоди

Вважаємо за доцільне привести дані по віддаленим результатам оперативних втручань за різні періоди дослідження.

Ми порівняли віддалені результати виконання розширених резекцій ПЗ у хворих з місцеворозповсюдженою аденокарциномою ПЗ за період 2009–2014 рр., де застосовувались стандартні методики оперативних втручань та стандартна діагностично-лікувальна тактика, та віддалені результати лікування хворих за період 2015–2019 рр. з застосуванням нової, розробленої нами, діагностично-лікувальної тактики.

Починаючи з 2015 року ми стали активно виконувати розроблені нами та впроваджені в клінічну практику лікувальний алгоритм та нові методики виконання розширених резекцій ПЗ. Для хворих з пухлинами лівого анатомічного сегменту ПЗ ми активно виконували методику RAMPS, для пухлин правого анатомічного сегменту – нові методики панкреатодуоденальних резекцій з виконанням розширеної модифікованої лімфаденектомії), з 2018 року нами стала активно застосовуватись шкала ризику виникнення панкреатичної нориці з застосуванням всіх профілактичних заходів по виникненню панкреатичної нориці та розвитку п/о ускладнень, а також широко стали застосовувати методи сучасної хіміотерапії.

При порівнянні віддалених результатів лікування хворих з аденокарциномою голівки ПЗ за допомогою критерію Log-rank ми отримали такі результати: за період 2009-2014 рр. медіана виживаності була 15 місяців, за період 2015–2019 рр. медіана виживаності склала 22 місяці.

Актуаріальна виживаність після розширених ПДР з приводу аденокарциноми голівки за період 2009-2014 склала: 5 річна – 20,0 %, 3 річна – 17,5 %, 1 – річна – 70,2 %.

Актуаріальна виживаність після розширених ПДР з приводу аденокарциноми голівки за період 2014–2019 рр. склала: 5-річна – 25,5 %, 3-річна – 34,5 %, 1-річна – 80,0 % (рис. 6.7).

При порівнянні віддалених результатів лікування хворих з аденокарциномою ПЗ за допомогою критерію Log-rank, медіана виживаності у хворих з аденокарциномою підшлункової залози була недостовірно більше у пацієнтів, яким були виконані розширені панкреатодуоденальні резекції за період 2014–2019 роки ніж за 2009–2014 рр. (22 місяці та 15 місяців відповідно ($\chi^2=2,5$, $p=0,1$)).

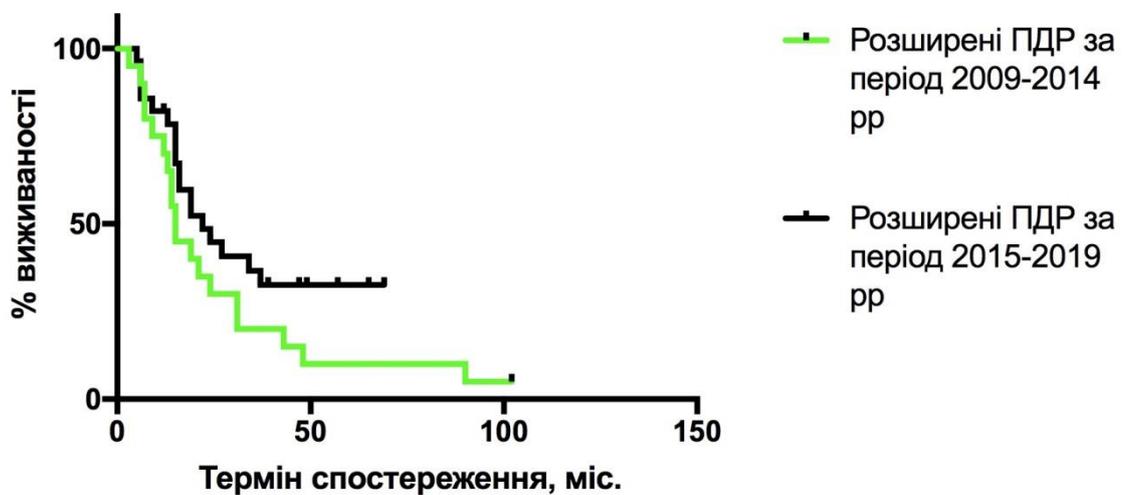


Рис. 6.7. Виживаність хворих після розширених панкреатодуоденальних резекцій за різні періоди.

Отже, завдяки впровадження розробленої нами діагностично-лікувальної тактики нам вдалось недостовірно підвищити загальну виживаність хворих з місцево розповсюдженими пухлинами ПЗ при виконанні розширених панкреатодуоденальних резекцій.

Ми також порівняли результати виконання розширених дистальних резекцій ПЗ у хворих з аденокарциномою лівого латерального сегменту ПЗ за період спостереження 2009–2014 та 2015–2019 роки (рис. 6.8).

За період 2009–2014 рр. медіана виживаності була 15,5 місяців, за період 2015–2019 рр. медіана виживаності склала 25 місяці.

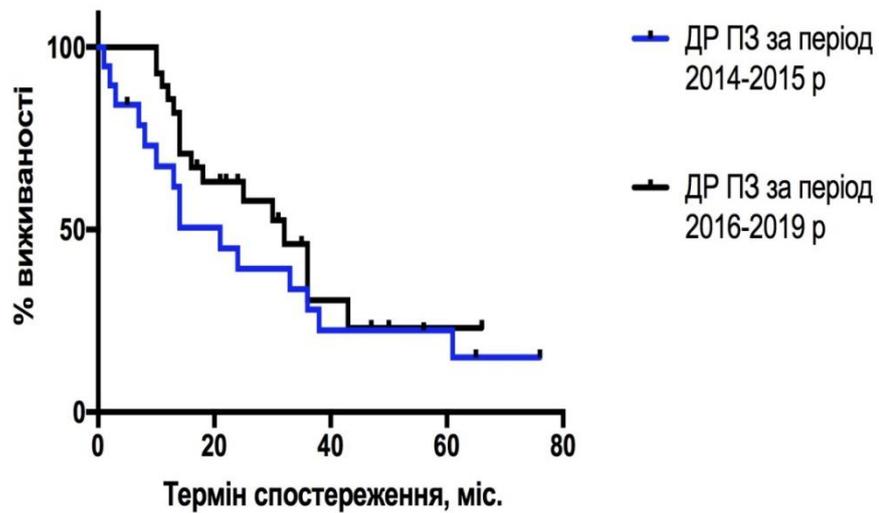


Рис. 6.8. Вживаність хворих після розширених дистальних резекцій підшлункової залози за різні періоди.

Актуаріальна виживаність після розширених ДР з приводу аденокарциноми ПЗ за період 2009–2014 склала: 5 річна – 16,4 %, 3 річна – 30,7 %, 1 – річна – 64,2 %.

Актуаріальна виживаність після розширених ДР з приводу аденокарциноми ПЗ за період 2014-2019 склала: 5-річна – 24,5 %, 3 річна – 38,6 %, 1 – річна – 78,5% (рис. 6.8).

При порівнянні віддалених результатів лікування хворих з аденокарциномою ПЗ за допомогою критерію Log-rank, медіана виживаності у хворих з аденокарциномою підшлункової залози була недостовірно більше у пацієнтів, яким були виконані розширені ДР резекції за період 2014–2019 роки ніж за 2009-2014 рр. (25 місяців та 15,5 місяці відповідно ($\chi^2=0,2$, $p=0,6$).

Щодо розширених дистальних резекція ПЗ, то завдяки впровадженню розробленої нами діагностично-лікувальної тактики нам вдалось недостовірно підвищити загальну виживаність хворих з місцеворозповсюдженою аденокарциномою лівого анатомічного сегменту ПЗ при виконанні розширених оперативних втручань.

Таким чином, розширені резекції ПЗ є онкологічно доцільними і можуть широко застосовуватись для лікування хворих з місцево розповсюдженими пухлинами підшлункової залози без достовірного збільшення кількості ускладнень та без збільшення летальності.

За рахунок широкого впровадження розширених резекцій у хворих з місцево розповсюдженими пухлинами ПЗ нам вдалося збільшити число радикально прооперованих хворих.

Впровадження нових методів оперативних втручань та комплексного лікування хворих дало можливість збільшити медіану виживаності хворих з місцеворозповсюдженими пухлинами голівки ПЗ з 15 до 22 місяців, та 5-річну виживаність хворих з 20,0 до 25,5 % при виконанні розширених панкреатодуоденальних резекцій ПЗ; та з місцеворозповсюдженими пухлинами тіла-хвоста ПЗ з 15,5 до 25 місяців, та 5-річну виживаність хворих з 16,4 до 24,5 % при виконанні розширених дистальних резекцій ПЗ.

Основні положення розділу 6 опубліковані в роботах автора: [232], [246], [250], [268], [270], [272], [274], [276].

РОЗДІЛ 7

ЗАПРОПОНОВАНА ДІАГНОСТИЧНО-ЛІКУВАЛЬНА ТАКТИКА ТА ВІДДАЛЕНІ РЕЗУЛЬТАТИ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ

Нами був розроблений діагностично-лікувальний алгоритм лікування хворих з пухлинами підшлункової залози та периампулярної зони (рис. 7.1).



Рис. 7.1. Діагностично-лікувальний алгоритм лікування хворих з пухлинами підшлункової залози та периампулярної зони.

В алгоритмі ми застосовуємо комплексний підхід до лікування хворих з місцеворозповсюдженими пухлинами підшлункової залози та периампулярної зони з застосуванням диференційованої лікувальної тактики

з урахуванням факторів ризику, а також з застосуванням профілактичних заходів та нових хірургічних втручань.

Ми розробили діагностично-лікувальну тактику для лікування хворих з пухлинами підшлункової залози та периампулярної зони.

При поступленні хворого в стаціонар перш за все необхідно передопераційно вірно встановити діагноз для подальшого вирішення тактики лікування. Першим етапом оцінюємо клінічні та лабораторні дані.

Із лабораторних методів дослідження обов'язковим вважаємо виконання клінічного аналізу крові, біохімічного аналізу крові з обов'язковим дослідженням рівня АЛАТ, АСАТ, загального білірубіну та його фракцій, глюкози, амілази, альбуміну, сечовини, креатиніну, дослідження крові на онкомаркер СА 19-9.

Вважаємо, що хворому перед операцією необхідно обов'язково виконувати, окрім УЗД та ЕФГДС, комп'ютерну томографію ОГП та ОЧП з в/в контрастуванням та органів малого тазу не раніше ніж за 4 тижні до операції.

По комп'ютерній томографії визначаємо анатомічну резектабельність пухлини, наявність у хворого саркопенії та вісцерального ожиріння.

За даними лабораторних методів дослідження оцінюємо наявність печінкової недостатності та необхідність виконання біліарної декомпресії.

При необхідності виконуємо біліарну декомпресію, а СА 19-9 досліджуємо вже після нормалізації показника білірубіну.

При резектабельних пухлинах ПЗ першим етапом комплексного лікування хворого є радикальне видалення пухлини з виконанням резекцій підшлункової залози або тотального видалення підшлункової залози.

Наступним етапом лікування є ад'ювантна хіміотерапія.

За наявності у хворих механічної жовтяниці з наявністю біліарної гіпертензії першим етапом вирішували питання необхідності виконання біліарної декомпресії з дренажуванням жовчовивідних проток антеградним або ретроградним методом з встановленням ендобіліарного стенту або

черезшкірної черезпечінкової холангіостоми, як першого підготовчого етапу перед виконанням радикального оперативного лікування.

За результатами наших досліджень на рівень п/о ускладнень впливає не показник загального білірубіну, а такий показник функціонального стану печінки, як АЛАТ, тривалість жовтяниці більше 1 місяця та наявність холангіту. За нашими даними при підвищенні рівня АЛАТ вище ніж 300 Од/л, достовірно підвищується кількість ускладнень в п/о періоді. Слід зазначити, що на рівень п/о ускладнень достовірно впливає і проведення передопераційної біліарної декомпресії. За нашими даними із 64 хворих з механічною жовтяницею котрим була виконана передопераційно біліарна декомпресія у 34 (53 %) виникли п/о ускладнення, із 428 хворих без біліарної декомпресії ускладнення виникли у 158 (37 %) хворих ($\chi^2=5,1$; $p=0,02$, $p<0,05$). Вважаємо, що біліарну декомпресію слід виконувати тільки за обмеженими показами. Рішення про необхідність біліарної декомпресії залежало не тільки від рівня загального білірубіну (більше 400 мкмоль/л), а і від наявності тривалої жовтяниці, більше 1 місяця, розвитку холангіту та печінкової недостатності з підвищенням АЛАТ більше 300 Од/л. Біліарну декомпресію виконували хворим, котрим планували проведення неoad'ювантної хіміотерапії, а також тим, хто потребував виконання передопераційної підготовки.

За нашими даними на рівень ускладнень в п/о періоді впливає, також, наявність супутньої патології та саркопенії.

Ми вважаємо, що якщо у хворого наряду з біліарною гіпертензією є саркопенія, то перевагу слід надавати виконанню біліарної декомпресії з послідуочим проведенням терапії по покращенню саркопенічного профіля пацієнта.

При виконанні біліарної декомпресії намагалися застосовувати мініінвазивні методики: черезшкірну черезпечінкову холангіостомию, холецистостомию або ендоскопічне стентування. Перевагу надавали черезшкірній черезпечінковій холангіостомії або холецистостомії при

плануванні виконання біліарної декомпресії на короткий термін, лише як етап підготовки хворого до оперативного втручання, так як, за нашими даними після ендоскопічного стентування була значна кількість випадків гострого панкреатиту та перизапального процесу навколо голівки ПЗ та гепатодуоденальної зв'язки. Якщо передбачалось виконання декомпресії на тривалий термін, для проведення неоад'ювантної хіміотерапії, то віддавали перевагу ендобіліарному стентуванню.

Після повної нормалізації лабораторних показників та зникнення проявів печінкової недостатності слід виконувати оперативне втручання.

За нашими даними, у хворих при проведенні комбінованого лікування з проведенням хіміотерапії тривалість життя була довше ніж після лише оперативного лікування (рис. 7.2).

Вживаність хворих з ХТ лікуванням та без

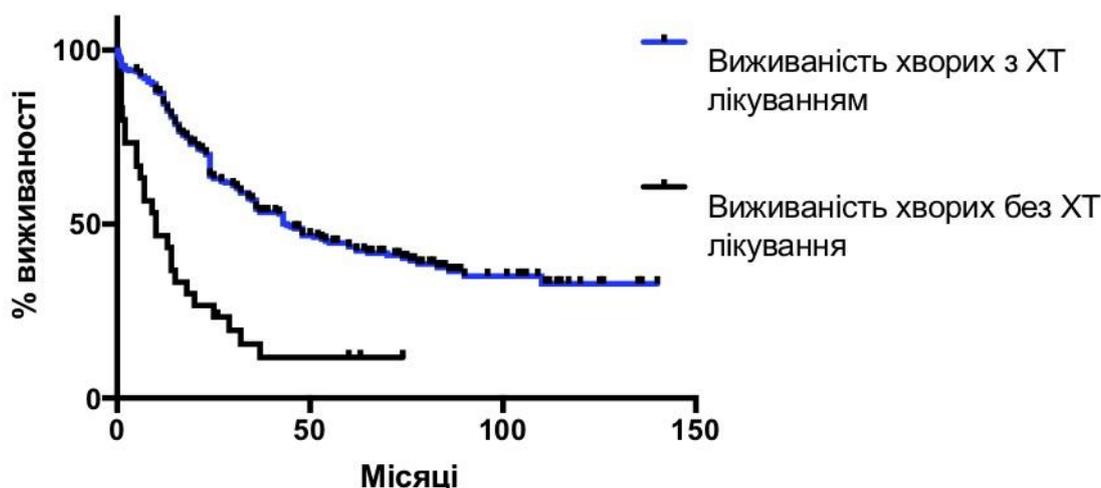


Рис. 7.2. Криві виживаності хворих з хіміотерапією та без хіміотерапії.

В групі хворих з аденокарциномою підшлункової залози, у котрих не проводили хіміотерапію медіана виживаності склала 10 місяців, в групі хворих з хіміотерапією – 44 місяці, що було достовірно більше. Отже ми зробили висновок, що пацієнти після проведення комбінованого лікування з хіміотерапевтичним лікуванням живуть довше. Порівняння кривих виживання за допомогою Log-rank (Cox regression) показало наявність

вірогідної різниці з достовірно довшим виживанням хворих після комбінованого лікування з хіміотерапевтичним лікуванням ніж тільки хірургічного лікування ($\chi^2=36,5$; p менше ніж 0,0001).

Важливим моментом є своєчасне призначення хіміотерапевтичного лікування після оперативного втручання. Післяопераційні ускладнення можуть відстрочити проведення ХТ або, взагалі, її відмінити. За нашими даними 77 % хворих з важкими п/о ускладненнями не отримали ад'ювантну хіміотерапію.

Враховуючи те, що у хворих з саркопенією достовірно підвищується кількість п/о ускладнень ми змінили підхід до лікування хворих з резектабельними пухлинами і перед визначенням тактики враховуємо наявність у хворого супутньої патології, саркопенії.

Ми отримали дані про достовірне збільшення у хворих з саркопенією, не тільки загальної кількості післяопераційних ускладнень, а і такого важкого ускладнення, як панкреатична нориця, та важких п/о ускладнень.

Вважаємо, що при визначенні статусу резектабельності необхідно враховувати не тільки анатомічне розповсюдження пухлини з наявністю інвазії в артеріальні або венозні судини, біологічні фактори (СА 19-9), але і враховувати загальний стан пацієнта, з оцінкою загального стану пацієнта не тільки за шкалою ECOG, а із виявленням наявності саркопенії.

Визначення резектабельності пухлини проводили з урахуванням анатомічних, біологічних факторів та фактору загального стану пацієнта.

Біологічним фактором ризику вважали підвищення СА 19-9 вище 500 Од/л. До фактору загального стану пацієнта відносили дані за шкалою ECOG (2 або більше балів) та наявність у пацієнта саркопенії.

При гранично-резектабельних пухлинах вважаємо необхідним проводити неоад'ювантну хіміотерапію з послідуочим, виконанням рестадіювання та радикальної резекції ПЗ, якщо виконання останньої є можливим.

При резектабельних пухлинах, при анатомічно резектабельному процесі, для визначення резектабельності і планування подальшої тактики, враховували біологічні фактори та, додатково, оцінювали загальний стан пацієнта та наявність саркопенії, підраховуючи показник (НУАС) - середнє значення одиниць Хаунсфілда, та оцінювали наявність вісцерального ожиріння.

Пацієнтів з саркопенією та наявністю супутньої патології відносили до пацієнтів з високим ризиком виникнення післяопераційних ускладнень і вважали за необхідним таких пацієнтів вважати, все ж таки, граничнорезектабельними, за фактором загального стану пацієнта, і їм перед операцією вважали необхідним проводити неоад'ювантну хіміотерапію з паралельним призначенням терапії для покращення саркопенічного профіля пацієнта. Через 4 тижні після закінчення курсу неоад'ювантної хіміотерапії, виконували оперативне лікування.

У хворих з гранично-резектабельними пухлинами та з наявністю факторів ризику виникнення п/о ускладнень ми першим кроком проводили неоад'ювантну хіміотерапію з послідуєчим виконанням хірургічного лікування. Особливу увагу при цьому приділяли передопераційній підготовці.

Основною метою передопераційної підготовки хворих було зменшення ризику розвитку післяопераційних ускладнень.

При необхідності ми проводили корекцію порушень гомеостазу, нормалізацію метаболічних процесів, викликаних самим захворюванням. Хворі з саркопенією отримували специфічне харчування для корекції саркопенічного профілю. При порушеннях функції печінки різного ступеня тяжкості ми проводили адекватну симптоматичну корекцію, гепатотропну терапію, лікування направлене на корекцію гемостатичних порушень, які виникають недостатністю всмоктування вітаміну К та синтезу печінкою білків, які беруть участь у згортанні крові, під контролем коагулограми. Хворі отримували лікування направлене на компенсацію супутньої патології,

ліквідацію гемодинамічних порушень, зниження загальної інтоксикації організму.

Ми проводили загальнозміцнюючу терапію, спрямовану на підвищення резистентності організму до операційної травми. Проводили симптоматичне лікування холангіту, що часто супроводжує біліарну обструкцію. Об'єм доопераційної терапії залежав від давності основного захворювання, ступеню прояву основних його симптомів, наявністю у хворого супутньої патології.

У хворих з резектабельними та граничнорезектабельними пухлинами з наявністю механічної жовтяниці та з наявністю саркопенії та інших факторів ризику виникнення п/о ускладнень першим кроком виконували біліарну декомпресію та проводили передопераційну підготовку.

При нерезектабельних пухлинах показане неoad'ювантна терапія з послідуєчим виконанням рестадіювання пухлини та вирішенням питання щодо оперативного лікування.

Вважаємо, що серед хворих з місцеворозповсюдженими пухлинами необхідно визначати пацієнтів з високим ступенем ризику для виконання розширених резекцій підшлункової залози, у яких ризик операційного втручання перевищує потенційну користь.

Змінивши тактику лікування хворих з місцеворозповсюдженими пухлинами, вважаємо, що у хворих з саркопенією обов'язковим є призначення терапії для покращення саркопенічного профілю в передопераційному періоді.

Перед тим, як приймати рішення щодо виконання розширених резекцій підшлункової залози з артеріальними резекціями необхідно, також, враховувати наявність саркопенії та інших факторів ризику. У хворих з саркопенією виконання артеріальних резекцій є вкрай небезпечним. Ризик виникнення клінічно значимої панкреатичної норичі та інших ускладнень у цих хворих високий. Вважаємо за необхідне їм проводити передопераційну підготовку з неoad'ювантною терапією та з терапією, направленою на

корекцію саркопенічного профіля, в послідууючому проводити рестадіювання пухлини з оцінкою загального стану пацієнта та можливості виконання оперативного втручання. При пухлинах голівки ПЗ та периампулярної зони у хворих з наявністю саркопенії, при виконанні розширеної панкреатодуоденальної резекції з артеріальною реконструкцією вважаємо, що слід операцію завершувати виконанням тотальної панкреатектомії.

У хворих з саркопенією для покращення саркопенічного профілю та реверсування саркопенії застосовували мультимодальний терапевтичний підхід. В харчовий раціон включали збалансовану білкову та енергетичну добавку. Ми рекомендуємо, щоб загальна кількість білка складала від 1 до 1,5 г/кг/добу. До дієти рекомендуємо додавати збалансовану лейцином суміш незамінних амінокислот, ейкозапентаєнову та докозагексаєнову поліненасичені жирні кислоти, додаткове призначення креатину. Креатин застосовували для посилення ефектів від фізичних вправ у пацієнтів із саркопенією.

При виконанні ПДР важливим фактором ризику є наявність саркопенії, яку враховуємо при оцінці ризику виникнення панкреатичної нориці.

Вважаємо, що при виборі методики виконання реконструктивного етапу після панкреатодуоденальної резекції необхідно застосовувати, розроблену нами, шкалу оцінки ризику виникнення панкреатичної нориці. У хворих з високим ризиком виникнення панкреатичної нориці, вважаємо, що панкреатоеюноанастомоз необхідно виконувати на зовнішньому дренажі головної панкреатичної протоки.

Нами була розроблена шкала для інтраопераційної оцінки ризику виникнення панкреатичної нориці. У хворих з високим ризиком панкреатичної нориці, для попередження її виникнення, ми виконували відповідний панкреатоеюноанастомоз з додатковим зовнішнім дрениванням ГПП, що також запобігав розвитку ускладнень і дозволяв раніше почати проводити хіміотерапію. Наявність зовнішнього дренажу головної

панкреатичної протоки не обмежувала нас в часі перед початком хіміотерапії. Зовнішній стент було видалено через 1 місяць після операції.

Застосування розробленої шкали дозволило нам достовірно знизити кількість не тільки панкреатичної нориці але і загальної кількості ускладнень, що дало змогу нам достовірно зменшити час перебування хворого у стаціонарі, зменшити кількість загальних ускладнень та почати проводити хіміотерапію раніше в післяопераційному періоді та покращити результати лікування.

Розроблений нами діагностично-лікувальний алгоритм з застосуванням комплексного підходу до лікування хворих з місцеворозповсюдженими пухлинами підшлункової залози та периампулярної зони з застосуванням диференційованої лікувальної тактики з урахуванням факторів ризику, з застосуванням профілактичних заходів та нових хірургічних втручань, ми застосовували з 2015 року.

Комплексний підхід до лікування хворих з місцеворозповсюдженими пухлинами з застосуванням диференційованої лікувальної тактики з урахуванням факторів ризику з застосуванням профілактичних заходів та нових хірургічних втручань ми застосовували з 2015 року.

Для визначення результатів застосування розробленого комплексного підходу до лікування хворих з місцеворозповсюдженими пухлинами ПЗ та периампулярної зони ми порівняли результати лікування хворих після виконання розширених резекцій ПЗ за період 2015–2019 рр., які склали основну групу, з результатами лікування хворих за період 2009–2014 рр., які склали групу порівняння.

В основну групу увійшло 76 хворих з пухлинами підшлункової залози та периампулярної зони, яким були виконані радикальні оперативні втручання з застосуванням, розробленого нами, комплексного підходу та диференційованої лікувальної тактики. Групу порівняння склали 73 хворих, які були проліковані за загальностандартними підходами. Групи були співставні за кількістю хворих та основною патологією.

Із 76 хворих післяопераційні ускладнення виникли у 24 (31,6 %), в групі порівняння п/о ускладнення виникли у 35 (47,9 %) хворих. Нам вдалося достовірно знизити кількість п/о ускладнень в основній групі ($\chi^2=4,1$; $p=0,04$, $p<0,05$).

Ми, також, знизили летальність в основній групі. В основній групі помер 1 (1,3 %) хворий із 76, в групі порівняння померло 4 (5,5 %) хворих, різниця була недостовірною ($\chi^2=1,99$; $p=0,15$).

Таким чином, завдяки застосуванню розробленої діагностично-лікувальної тактики та комплексного диференційованого підходу до лікування ми достовірно знизили кількість ускладнень в основній групі, знизили летальність та покращили результати лікування хворих з місцево розповсюдженими пухлинами ПЗ та периампулярної зони при виконанні розширених резекцій ПЗ.

Основні положення розділу 7 опубліковані в роботах автора: [246], [249], [250], [245], [253].

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

В основу даної роботи покладено результати обстеження та лікування хворих з пухлинами підшлункової залози та органів периампулярної зони, які перебували на лікуванні у відділі хірургії підшлункової залози та жовчовивідних проток ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова» НАМН України з 2009 по 2019 рр.

Проаналізовано 645 історій хвороб 645 пацієнтів з пухлинами підшлункової залози та периампулярної зони, серед яких чоловіків було 358 (55,5 %), жінок – 287 (44,5 %). Вік хворих коливався від 27 до 87 років, складаючи в середньому ($55,9 \pm 9,4$) років.

Всім пацієнтам було проведено планове клініко-лабораторне та інструментальне обстеження. План інструментального обстеження варіював в залежності від характеру основного захворювання та загального стану пацієнта.

В доопераційному періоді пацієнтам виконували обстеження в наступному обсязі: клінічні та лабораторні дослідження, УЗД, дуоденофіброскопія, колоноскопія, комп'ютерна томографія з внутрішньовенним контрастуванням та з виконанням комп'ютерної ангіографії для візуалізації анатомічних особливостей кровопостачання підшлункової залози. За показами виконували ЕРПХГ, МРТ з МРХПГ, ендоскопічну ультрасонографію, доплерографію судин черевної порожнини, додаткові дослідження з приводу супутньої патології та ускладнень. Покази до виконання всіх вищезазначених методів вирішували індивідуально на основі клінічної симптоматики і даних скринінгових методів обстеження.

Серед методів інструментальних досліджень найбільш широко застосовували метод УЗД, який було виконано у 643 (99,7 %) спостереженнях. УЗД допомагало візуалізувати та топічно діагностувати пухлину ПЗ та периампулярної зони, визначити її співвідношення з тканиною

підшлункової залози, оцінити стан паренхіми залози та протокової системи, також визначити наявність чи відсутність механічного блоку жовчних шляхів та рівень блоку. За допомогою УЗД визначали наявність та характер супутньої патології гепатопанкреатодуоденальної зони, а також отримували інформацію про стан органів черевної порожнини та заочеревинного простору.

За нашими даними чутливість методу в діагностиці пухлин ПЗ та периампулярної зони склала 74,2 %. Чутливість методу в діагностиці пухлин ВСДПК та ДПК була низькою і складала лише 63,7 %. Чутливість методу УЗД в діагностиці пухлин голівки була вищою і склала 75,7 %. Достовірність методу УЗД в діагностиці пухлин голівки ПЗ склала 80,5 %, специфічність методу – 83,6 %. Чутливість методу в діагностиці пухлин лівого анатомічного сегменту ПЗ була дещо вищою і склала 89,2 %. Чутливість методу в діагностиці тотального ураження ПЗ низька і склала лише 25,0 %.

За даними деяких авторів діагностична точність УЗД в діагностиці пухлин ПЗ складає лише тільки 50–70 % [3]. За даними Н. Veger чутливість методу є низькою, від 44 до 94 % і дуже багато залежить від майстерності спеціаліста, але він вказує на те, що цей метод може широко застосовуватись для первинної діагностики пацієнтів через його доступність, неінвазивність, низьку вартість та швидкий результат [3, 20]. Reiko Ashida з співавторами показав, що чутливість та специфічність трансабдомінального УЗД при злоякісних пухлинах ПЗ коливається від 75 до 89 % [39, 198]. Ми, також, отримали співставні результати і за нашими даними чутливість методу УЗД в діагностиці пухлин ПЗ та периампулярної зони склала 74,2 %.

Стосовно діагностики місцеворозповсюджених пухлин, то вона за нашими даними є вкрай низькою, лише 18,8 %. УЗД було виконано у всіх 149 хворих з місцеворозповсюдженими пухлинами. При виконанні УЗД діагноз було вірно встановлено щодо розповсюженості процесу на судини та суміжні органи у 28 хворих, чутливість методу склала 18,8 %.

Світові автори пропонують в визначенні резектабельності процесу застосовувати тільки КТ. Щодо світових стандартів, то в останніх Національних рекомендаціях NCCN не згадується застосування УЗ діагностики в діагностиці та стадіюванні пухлин ПЗ. Згідно Європейським стандартам (ESMO) використання УЗД може бути корисним в первинному виявленні пухлини у пацієнтів з відповідними симптомами при підозрі на пухлину, а також в оцінці наявності біліарної та панкреатичної гіпертензії, але всі світові стандарти рекомендують проводити подальші дообстеження [4, 200].

Ми підтримуємо Європейські дані і вважаємо, що УЗД – це неінвазивний метод візуалізації, який має бути першим діагностичним тестом при підозрі на наявність злоякісної пухлини підшлункової залози і може бути корисним на першому етапі діагностики пухлин.

Комп'ютерна томографія на сьогоднішній день є одним із основних методів обстеження у хворих з патологією панкреатодуоденальної зони.

КТ дозволяла візуалізувати патологічний процес в підшлунковій залозі та визначити розповсюдження патологічного процесу на суміжні органи та судини, оцінити передопераційно особливості анатомії органів панкреатодуоденальної зони у кожного пацієнта, виявити наявність інвазії пухлини в магістральні судини і визначити резектабельність пухлини, що дозволяло планувати виконання оперативного втручання на передопераційному етапі.

Комп'ютерна томографія органів черевної порожнини була виконана у 608 (94,2 %) хворих. Чутливість методу КТ в діагностиці пухлин ПЗ та периампулярної зони склала 91,9 %, достовірність 96,2 %, специфічність 86,7%.

Щодо даних літератури, то чутливість КТ в діагностиці пухлин ПЗ та периампулярної зони висока та сягає 89–97 % [51, 52].

За даними Buchler M., Begeer H., чутливість КТ в діагностиці пухлин сягає від 84 до 100 % з специфічністю від 50 до 98 %, з точністю від 83 до

99 % [3, 20]. F. Miura зі співавторами говорять про високу чутливість КТ в діагностиці пухлин ПЗ та периампулярної зони яка сягає до 89–97 % [50].

За даними багатьох авторів КТ з внутрішньовенним контрастуванням стала вже стандартною процедурою в діагностиці пухлин ПЗ з високим рівнем чутливості та специфічності 63–82 % та 92–100 % відповідно [3, 4, 20, 49–51].

Автори з клініки Університету Джона Хопкінса повідомляють про чутливість методу до 95 % [30].

За даними літератури методика КТ володіє значно більшою інформативністю, в порівнянні з УЗД, у діагностуванні розповсюдження пухлини ПЗ на навколишні органи і структури, а також, у виявленні регіонарних метастазів.

Чутливість методу в діагностиці місцеворозповсюджених пухлин з венозною інвазією за нашими даними склала 84,6 %, з достовірністю 86,9 % та специфічністю 91,7 %. Щодо артеріальної інвазії, то чутливість КТ в діагностиці артеріальної інвазії була низькою і склала лише 88,9 %.

Щодо судинної інвазії, то Zamboni GA та співавтори [118] показали, що чутливість КТ ангіографії сягає до 100 % в оцінці резектабельності з специфічністю до 72 %.

В той же час, дослідження Lu та співавторів показали чутливість 84 %, а специфічність до 98 % при діагностиці судинної інвазії на КТ, та чутливість 79 % зі специфічністю 99 % при артеріальній інвазії [46].

Накауата та ін. використовували критерії, встановлені Lu та співавторів, які базувались на визначенні ділянки контакту пухлини з артерією або веною, та встановили, що ці критерії мали позитивне прогностичне значення у 82,9 % при венозних інвазіях та лише 60 % у визначенні артеріальної інвазії.

За даними H. Veger чутливість КТ – 85–95%, специфічність до 95 %, але чутливість методу залежить від розмірів пухлини, і при пухлинах менше ніж 1,5 см, чутливість методу лише 67 %, а при пухлинах більше ніж 1,5 см

чутливість складає до 100 % [1, 3, 20], але щодо визначення інвазії в судини та резектабельності чутливість методу складала до 75 %.

Ми погоджуємось з даними авторами, діагностична цінність методу за нашими даними співставна з даними літератури: у нас також чутливість КТ в визначенні венозної інвазії склала 87,1 % а щодо артеріальних інвазій, то їх достовірна діагностика є складним моментом, ми отримали також низьку чутливість яка склала 62,5 %.

На сьогодні щодо визначення судинної інвазії, то КТ з в/в контрастуванням є найчутливішим методом діагностики. За даними ESMO, первинне стадіювання пухлини має виконуватись тільки по КТ і ця оцінка є обов'язковою для обговорення клінічного випадку в мультидисциплінарній комісії для визначення тактики лікування пацієнта [4, 20, 210].

Найчастіше відмовою в виконанні оперативного втручання після встановленого резектабельного процесу по КТ є невеликі недиагностовані перитонеальні метастази або метастази печінки. За даними Американських авторів чутливість КТ при цьому менше ніж 50 % [3].

Отже, чутливість КТ в діагностиці місцеворозповсюджених пухлин нижча ніж в діагностиці локальних пухлин. Чутливість, достовірність та специфічність КТ в діагностиці венозних інвазій вища в порівнянні з діагностикою артеріальних інвазій. За нашими даними метод КТ в діагностиці пухлин ПЗ та периампулярної зони показав себе високочутливим та високоспецифічним з високим рівнем достовірності.

Ми провели статистичне порівняння чутливості УЗД та КТ в діагностиці новоутворень підшлункової залози та периампулярної зони. Чутливість КТ в діагностиці пухлин склала 559 (91,9 %) з 608; чутливість методу УЗД в діагностиці пухлин підшлункової залози була значно меншою і склала лише 477 (74,2 %) з 643. Різниця була статистично достовірною ($\chi^2=21,5$, $P<0,0001$).

Метод КТ показав себе високочутливим, високоспецифічним та високодостовірним методом в діагностиці як локальних пухлин ПЗ та

периампулярної зони так і місцеворозповсюджених пухлин, який дозволяє визначити не тільки наявність інвазії пухлини в суміжні органи, але і визначити ступінь судинної інвазії та резектабельність пухлини.

Нещодавні деякі дослідження показали, що МРТ підшлункової залози може бути особливо цінною та має більшу чутливість в візуалізації субсантиметрових пухлин/метастазів у печінку, перитонеального карциноматозу та в виявленні незначних ознак судинної інфільтрації [36, 37].

МРТ з використанням режиму панкреатохолангіографії виконано за нашими даними у 78 пацієнтів з підозрою на пухлини підшлункової залози, дистального відділу загальної жовчної протоки або з наявністю механічної жовтяниці та біліарної гіпертензії. Чутливість методу в діагностиці пухлин ПЗ та периампулярної зони склала 80,3 %, достовірність – 76,9 %, специфічність – 58,3 % [20].

Стосовно діагностики судинної інвазії, то МРТ показала нижчу чутливість, специфічність та достовірність в порівнянні з КТ. Чутливість методу склала лише 26,9 %, але чутливість методу в діагностиці метастатичного ураження печінки склала 87 %.

Ichikawa et al. повідомили про те, що виконання МРПХГ може бути більш корисним для диференційної діагностики пухлин та ХП, а також про те, що виконання МРТ з контрастуванням може дати більше інформації в порівнянні з КТ про наявність локального розповсюдження пухлини та артеріальну інвазію, за винятком наявності інвазії в венозні судини [3, 20]. Sheridan та співавтори в своїх дослідженнях показують відсутність достовірної різниці в візуалізації пухлини між КТ та МРТ, але за їх даними МРТ є достовірно більш чутливою методикою в визначенні резектабельності процесу (87 проти 76 %, $P=0,02$) [20].

Стосовно МРТ, дані суперечливі. Nishiharu та співавтори показали, навпаки, те, що достовірно більш чутливою методикою є КТ в діагностиці як локалізації пухлини, так і її розповсюдження на суміжні органи та магістральні судини ($P<0,01$) [20]. Ми погоджуємось з даними Nishiharu, за

результатом нашого дослідження чутливість методу МРТ в діагностиці пухлин склала 80,3 %, достовірність – 76,9 %, специфічність – 58,3 %, що нижче в порівнянні з КТ.

За даними ESMO методика МРТ може обговорюватись для виявлення кістозної патології [4]. Все ж таки більше світових даних за те, що МРТ розглядається, як додатковий метод обстеження, до КТ, а також, що МРТ корисна при невеликих пухлинах, які не візуалізувались на КТ, при наявності підозри на пухлину. Також перевагами МРТ є те, що можна виконати МРПХГ без додаткового введення контрасту та визначити метастатичне ураження.

Ми не застосовували МРТ для первинної діагностики пухлин ПЗ та периампулярної зони. За нашими даними МРТ в основному виконувалось для отримання МРПХГ з повною візуалізацією протокової біліарної та панкреатичної системи та проведення диференційної діагностики пухлин ВСДПК та дистальної частини загальної жовчної протоки. Ми також застосовували МРТ з DWI режимом для підтвердження або виключення метастатичного ураження.

При підозрі на наявність вогнищевої патології печінки або наявності віддалених метастазів в черевній порожнині додатковим методом дослідження вважаємо МРТ. В нашому дослідженні МРТ показала себе більш чутливою в порівнянні з КТ в діагностиці вогнищевої патології печінки і може розглядатись як додатковий до КТ метод діагностики. Слід зазначити і те, що МРПХГ дозволяє оцінити анатомію біліарного дерева та протокової системи ПЗ. Отже, МРТ може бути корисною в оцінці вогнищевої патології печінки, в діагностиці кістозних пухлин ПЗ та для вивчення анатомії протокової системи печінки та ПЗ.

Щодо ендосонографії, то вона була виконана у 132 пацієнтів з пухлинами підшлункової залози та периампулярної зони. За нашими даними чутливість ЕУС в діагностиці пухлин була високою і склала 95,9 % з достовірністю методу – 93,9 % та специфічністю – 62,5 %. Більшої

чутливості методу ми досягли завдяки виконанню біопсії пухлин ПЗ, при якій чутливість методу за нашими даними склала 96,4 %.

За даними деяких авторів ендосонографія є найбільш точним методом візуалізації пухлин ПЗ та периампулярної зони [20].

У недавньому проспективному дослідженні при порівнянні КТ та ендосонографії, чутливість ЕУС була суттєво більшою, в порівнянні з КТ (98 проти 86 %, $p=0,012$) [3, 20]. За даними деяких авторів ЕУС перевершує КТ та МРТ, особливо для виявлення невеликих уражень підшлункової залози діаметром <2 см [20, 54, 86, 91]. Рекомендації як NCCN так і ESMO підтвердили, також, що ЕУС дає високу чутливість в діагностиці при виконанні біопсії пухлини, і що біопсія під контролем ЕУС є кращою в порівнянні з біопсією під контролем КТ, безпечнішою і має менший ризик перитонеального розповсюдження. Щодо ендосонографії, то вона за нашими даними забезпечує отримання додаткової інформації про локалізацію та розповсюдженість пухлини, а також дозволяє виконати біопсію пухлини. Складні діагностичні випадки є показанням до виконання діагностичних пункцій, біопсій, як черезшкірних, під контролем УЗД, так і під контролем ендосонографії. Подальше патоморфологічне дослідження дозволяє достовірно встановити діагноз в передопераційному періоді. ПЕТ КТ виконували при підозрі на наявність віддалених метастазів.

Ми розробили діагностичну тактику у хворих з пухлинами ПЗ та периампулярної зони. Вважаємо, що всім пацієнтам зі скаргами на дискомфорт та біль в епігастрії, правому та лівому підребер'ї, на слабкість, схуднення, печію, нудоту, метеоризм, жовтушність шкіри та склер, закрепи, поноси необхідно обов'язково виконувати УЗД органів черевної порожнини. УЗД є обов'язковим методом дослідження у пацієнтів з вперше виявленою гіперглікемією. Так як цей метод є зручним, доступним та безпечним.

Після УЗД, при підозрі на наявність пухлини, або коли є ознаки біліарної гіпертензії або протокової гіпертензії підшлункової залози

обов'язковим методом діагностики є комп'ютерна томографія з внутрішньовенним контрастуванням.

Вважаємо, що КТ необхідно виконувати і у пацієнтів з наявністю вищеописаних скарг, при підозрі на наявність пухлини, навіть якщо при УЗД патології не виявлено.

КТ необхідно виконувати всім хворим у котрих після УЗД був встановлений діагноз хронічний панкреатит, хронічний холецистит при неефективності консервативної терапії.

Щодо лабораторних методів обстеження, то обов'язковими методами вважаємо: визначення СА 19-9, загального білірубіну, печінкових проб, креатиніну, сечовини, глюкози, рівня загального білка та альбуміну, виконання коагулограми. Слід зазначити, що печінкові проби та СА 19-9 слід виконувати після біліарної декомпресії, безпосередньо перед виконанням оперативного втручання.

Якщо на КТ ОЧП не виявлено метастатичного ураження, то вважаємо за необхідне виконувати КТ ОГП та КТ ОМТ. Вважаємо, що виконання КТ ОГП та КТ ОМТ є обов'язковими у пацієнтів з вперше діагностованою пухлиною ПЗ та периампулярної зони.

Отже, із інструментальних методів дослідження обов'язковими вважаємо: УЗД ОЧП; мультиспіральну КТ органів черевної порожнини із внутрішньовенним контрастуванням не пізніше ніж за 4 тижні до операції; КТ ОМТ, КТ ОГП.

Вважаємо, що ендоскопічну ендосонографію необхідно виконувати при необхідності підтвердження локалізації пухлини або її інвазії в суміжні органи, якщо необхідно виконати біопсію пухлини при диференційній діагностиці з хронічним панкреатитом, але слід пам'ятати про те, що негативна біопсія не виключає наявності злоякісної пухлини.

Необхідність виконання ПЕТ КТ слід обговорювати тільки після виконання КТ у пацієнтів з високим ризиком, для візуалізації екстрапанкреатичних метастазів. Вважаємо, що фтордеоксиглюкозо-

позитронно-емісійну томографію / КТ (FDG-PET / СТ) необхідно проводити і тим пацієнтам, яким раніше було проведено лікування з приводу раку (операція, променева терапія або системна терапія) для виключення пролонгації захворювання. Виконання ПЕТ-КТ не виключає виконання КТ.

МРТ органів черевної порожнини із DWI режимом необхідно виконувати при підозрі на вогнищеве ураження печінки та при невизначених утвореннях в печінці, а також при підозрі на наявність пухлини дистального відділу загальної жовчної протоки або при холедохолітазі, коли не можливо виключити наявність пухлини. ЕРХПГ виконуємо при розгляданні питання про біліарну декомпресію та постановку стента. При наявності холедохолітазу необхідно завжди виключати пухлину. Постановка ендобіліарного стенту при холедохолітазі має виконуватись тільки після виключення наявності пухлини.

Літературні дані підтверджують неможливість використання для діагностики пухлин ПЗ та периампулярної зони, оцінки інвазії пухлини в суміжні органи та судини, а також для проведення диференційної діагностики тільки одного метода інструментального дослідження. За даними літератури, жодний з методів обстеження не дозволяє стовідсотково дати інформацію про характер та розповсюдження патологічного процесу.

Обов'язковим методом діагностики місцеворозповсюджених пухлин ми вважаємо КТ з в/в контрастуванням. МРТ, ендосонографію, УЗДГ, дуоденоскопію вважаємо додатковими методами дослідження, які можуть допомогти отримати додаткову інформацію та провести диференційну діагностику. Але, вважаємо, що лише комплексне використання візуалізуючих методів дослідження у хворих з місцеворозповсюдженими пухлинами підшлункової залози може дати нам повну інформацію щодо патологічного процесу та вірно встановити діагноз.

На основі проведеного дослідження ми розробили, впровадили та оцінили діагностичний алгоритм у хворих з місцеворозповсюдженими пухлинами ПЗ та периампулярної зони. Комплексне використання

візуалізуючих методів дослідження дозволило нам отримати вірний діагноз у 98,8 % хворих та провести вірне предопераційне стадіювання пухлин у 79,0 % обстежених хворих.

За даними літератури, в зв'язку з локорегіонарним ростом та раннім системним розповсюдженням аденокарциноми ПЗ, до 30% пацієнтів, на момент діагностики, вже мають розповсюдження пухлини на магістральні судини та прилеглі органи [2–5] Ми отримали співставні показники. За нашими даними місцеворозповсюджені пухлини були діагностовані у 23,1 % хворих, венозна інвазія була виявлена у 104 із 645 хворих (16,1 %).

За нашими даними із 645 хворих з пухлинами ПЗ та периампулярної зони розширені резекції ПЗ були виконані у 149 (23,1 %) хворих: розширена панкреатодуоденальна резекція – у 82 (55,0 %) пацієнтів, розширені дистальні резекції – у 56 (37,6 %), розширені тотальні панкреатектомії – у 11 (7,4 %).

Стандартні резекції підшлункової залози були виконані у 496 (76,9 %) хворих: панкреатодуоденальні резекції – у 440 (88,7 %), дистальні резекції ПЗ – 48 (9,7 %), тотальні дуоденопанкреатектомії – 8 (1,6 %).

Розподіл хворих за локалізацією пухлини при стандартних резекціях ПЗ був такий: пухлини голівки ПЗ були у 260 хворих, пухлини тіла-хвоста ПЗ – у 48 хворих, тотальне ураження залози було у 3 хворих, пухлини ВСДПК – у 153 хворих та пухлина ДВХ – у 32 хворого.

Розподіл хворих з місцеворозповсюдженими пухлинами за локалізацією пухлини було таке: пухлини голівки ПЗ були у 89 хворих, пухлини тіла-хвоста ПЗ – у 50 хворих, тотальне ураження залози було у 5 хворих, пухлини ВСДПК – у 4 хворих та пухлина ДВХ – у 1 хворого.

Розширені резекції в основному виконувались хворим з пухлинами голівки підшлункової залози та з пухлинами лівого анатомічного сегменту ПЗ.

Розширені резекції ПЗ з резекцією венозних судин з різними варіантами венозних реконструкцій були виконані у 104 хворих: ПДР –

у 72 хворих, ДР – у 24, ТПЕ – у 8 хворих. Із цих 104 хворих у 3-х виконані додатково і артеріальні резекції, які будуть описані нижче, ці хворі були віднесені в групу хворих з артеріальними резекціями.

Резекції ПЗ з резекцією артеріальних судин виконані у 9 хворих.

У 2 хворих виконана панкреатодуоденальна резекція з приводу пухлини голівки ПЗ з розповсюдженням на артеріальні судини: у 1 хворого виконана панкреатодуоденальна резекція за Whipple з тангенціальною резекцією лівої печінкової артерії, у 1 хворого виконана ПДР за Whipple з резекцією правої печінкової артерії.

У 6 хворих була виконана дистальна резекція ПЗ з резекцією артеріальних судин. У 2 хворих – дистальна субтотальна резекція ПЗ: у 1 – з резекцією загальної печінкової артерії, циркулярної резекції портоспленомезентеріального конфлюєнса та анастомозом кінець в кінець та з резекцією ділянки брижі ободової кишки, у 1 – виконано RAMPS posterior з резекцією лівої шлункової артерії та лівої ніжки діафрагми. У 4 хворих була виконана модифікована операція Appleby. У одного із них виконана модифікована операція Appleby (дистальна субтотальна резекція підшлункової залози з резекцією черевного стовбуру) з резекцією портоспленомезентеріального конфлюєнсу та анастомозом "кінець в кінець",

У 1 хворого була виконана тотальна панкреатектомія з резекцією ПСМ конфлюєнсу, резекцією та пластиком правої печінкової артерії.

Ми розробили ряд нових методик виконання оперативних втручань на підшлунковій залозі, направлених на зниження кількості п/о ускладнень та покращення результатів лікування та дозволяючих виконувати розширені резекції ПЗ на більш безпечному рівні.

Ми довели, що рівень інтраопераційної крововтрати достовірно впливає на кількість п/о ускладнень. Вважаємо, що під час проведення оперативного втручання ретельний гемостаз та мінімізація крововтрати на наш погляд є одним із можливих чинників, за допомогою яких хірурги можуть забезпечити профілактику ускладнень у хворих в післяопераційному

періоді. Ми розробили методику виконання панкреатодуоденальної резекції з первинною перев'язкою нижньої панкреатодуоденальної артерії (патент на корисну модель 63531 від 10.10.11), особливістю методики було виділення та перев'язка нижньої панкреатодуоденальної артерії чи окремо передньої та задньої нижньої панкреатодуоденальної артерії на першому етапі операції до моменту виконання пересічення підшлункової залози та венозних судин голівки підшлункової залози, що дозволяє знизити інтраопераційну крововтрату.

Завдяки застосуванню даної методики нам вдалося достовірно знизити крововтрату під час виконання панкреатодуоденальної резекції.

Нами розроблені методики оперативних втручань, направлених на запобігання виникненню інших важких ускладнень. Нами розроблений спосіб мобілізації панкреатодуоденального комплексу, направлений на зменшення кількості таких післяопераційних ускладнень, як неспроможність дуоденоєюноанастомозу та гастростаз: спосіб мобілізації панкреатодуоденального комплексу при виконанні пілорусзберігаючої панкреатодуоденальної резекції, який включає послідовне виділення та пересічення судин, що кровопостачають панкреатодуоденальний комплекс, який відрізняється тим, що після виділення стовбура гастродуоденальної артерії, пересікають тільки верхні передню та задню панкреатодуоденальні артерії зі збереженням самого стовбура гастродуоденальної артерії її пілоричних гілок та правої шлунково-сальникової артерії (патент на корисну модель № 59801). За даним способом було прооперовано 15 хворих. Післяопераційних ускладнень не було. Із 212 хворих, прооперованих за стандартними методиками, у 3 (1,4%) виникли післяопераційні ускладнення. У одного хворого в післяопераційному періоді на протязі двох тижнів виник виражений гастростаз, у другого хворого був тривалий гастростаз до 1 місяця, у третього хворого виникла неспроможність дуоденоєюноанастомозу, що потребувала виконання повторного оперативного втручання. Нами розроблений спосіб виконання панкреатодуоденальної резекції, що

запобігає розвитку крайового некрозу культі підшлункової залози та післяопераційного панкреатиту (патент на корисну модель 63481).

Застосування запропонованого способу забезпечує збереження адекватного кровопостачання кукси підшлункової залози і за рахунок цього дозволяє зменшити кількість випадків крайового некрозу культі підшлункової залози та післяопераційного панкреатиту. За запропонованим способом було прооперовано 41 (7,8 %) хворого. Післяопераційного некрозу культі ПЗ не виникло в жодному випадку. При панкреатодуоденальних резекціях, виконаних за стандартними методиками панкреатична нориця утворилась у 93 із 481 (19,3 %).

Для запобігання дисемінації пухлинних клітин при мобілізації панкреатодуоденального комплексу та покращенню віддалених результатів лікування нами було розроблено методику хірургічного лікування злоякісних периампулярних новоутворень з перев'язкою всіх венозних судин панкреатодуоденального комплексу на першому етапі операції (патент на корисну модель 59729 від 25.05.11). Перев'язка всіх венозних судин на першому етапі з послідуною мобілізацією ДПК від брижових судин направо на останньому етапі видалення панкреатодуоденального комплексу попереджає дисемінацію пухлинних клітин до ворітної вени, яка відбувається при мобілізації ДПК за Кохером та тракції за комплекс при його мобілізації, і тим самим забезпечує профілактику виникнення метастазів у печінці в п/о періоді.

За даною методикою було прооперовано 122 хворих.

Нами розроблені методики виконання розширених резекцій підшлункової залози при місцеворозповсюджених пухлинах з виконанням нових методик судинних реконструкцій, які дозволяють виконувати розширені резекції ПЗ на більш безпечному рівні.

Нами розроблений спосіб резекції пухлини голівки ПЗ з інвазією в ворітну вену: спосіб резекції пухлини голівки підшлункової залози з інвазією в ворітну вену, що включає панкреатодуоденальну резекцію з резекцією

ураженої ділянки ворітної вени з послідуочим відновленням кровотоку; резекцію ворітної вени виконують клиноподібно з розповсюдженням розрізу за гирло селезінкової вени та послідуочим формуванням венозного анастомозу між проксимальним та дистальним сегментами ворітної вени (патент на корисну модель 95976). Клиноподібна резекція ураженої венозної ділянки з розповсюдженням розрізу на селезінкову вену дозволяє виконати пластику венозних судин та безпечно сформувати венозний анастомоз без використання аутовенозного графта, що знижує травматизм операції, зменшує загальну тривалість оперативного втручання та знижує ризик венозного тромбозу в зоні резекції та венозної пластики.

За запропонованим способом було прооперовано 7 хворих без забору ауто вени, середній час оперативного втручання склав 5 годин. П/о ускладнень не було. В той же час при лікуванні 4 хворих за способом аналогом був необхідний забір аутовени, середній час оперативного втручання склав 7 годин, а у 1-го хворого виник тромбоз судинного графту з ауто вени, на другу п/о добу, який потребував повторного оперативного втручання.

Нами розроблений спосіб резекції пухлини голівки ПЗ з інвазією в верхню брижову вену. Спосіб панкреатодуоденальної резекції з пухлинною інвазією верхньої брижової вени, який включає резекцію та видалення панкреатодуоденального комплексу з резекцією ураженої ділянки верхньої брижової вени та її реконструкцією, причому для судинної реконструкції попередньо мобілізують верхню брижову вену, ворітну вену, тонкий кишківник та виконують транслатеральний ретроперитоніальний доступ, завдяки чому підвищують мобільність ворітної та верхньої брижової вени та формують венозний анастомоз «кінець в кінець» (патент на корисну модель 111847). Завдяки даному доступу та мобілізації підвищується мобільність ворітної та верхньої брижової вени, що дає можливість сформувати венозний анастомоз «кінець в кінець», без використання аутовени, дозволяє зменшити травматичність та тривалість операції.

За даною методикою було прооперовано 12 хворих без використання аутовени. Середня тривалість оперативного втручання склала 390 хвилин.

В той же час при лікуванні 4 хворих з використанням аутографту у 3 хворих, та синтетичного судинного протезу у 1 хворого, середня тривалість операції склала 520 хвилин. П/о ускладнень в групі хворих з застосуванням транслатерального ретроперитоніального доступу не було.

В групі хворих з використанням судинних аллографтів ускладнення виникли у 2 хворих: у 1 розвинувся гострий панкреатит, у другого хворого, також, гострий панкреатит з нагноєнням п/о рани.

Важливим моментом сприятливого онкологічного результату лікування хворих з пухлинами ПЗ та периампулярної зони є виконання радикальної лімфаденектомії. Всім хворим ми виконували модифіковану розширену лімфаденектомію. При пухлинах голівки ПЗ та периампулярної зони ми видаляли л.в. гр. 5 – супрапілоричні, гр. 6 – інфрапілоричні, л.в. гепатодуоденальної зв'язки (група 12: 12a1 та 12a2, 12b1, 12c, 12b2,), вздовж загальної печінкової артерії (група 8: 8a та 8p), вздовж ворітної вени (група 12p: 12p1, 12p2), л.в. гр. 13a – задньої поверхні верхньої частини голівки ПЗ, гр.13b – задньої поверхні голівки ПЗ, нижньої частини, гр. 14 – л.в. вздовж правої латеральної частини ВБА (14a, 14b), л.в. гр. 17a – л.в. передньої поверхні голівки ПЗ, верхньої частини, гр. 16a1, гр. 16a2 та 16b1, 17b – л.в. передньої поверхні нижньої частини голівки ПЗ.

При пухлинах лівого анатомічного сегменту ПЗ ви виконували модифіковану розширену лімфаденектомію з видаленням л.в. гр. 9 (навколо черевного стовбура, л.в. гр. 10. – в воротах селезінки, л.в. № 11 – вздовж проксимальної та дистальної частини селезінкової артерії; №18, лімфатичні вузли уздовж нижнього краю підшлункової залози та л.в. гр. 14 – вздовж лівої латеральної частини ВБА, гр.16a1, гр. 16a2 та 16b1.

Ми у своїй роботі у пацієнтів з пухлинами голівки ПЗ та периампулярної зони виконували повне видалення другої порції нервового

ганглія голівки ПЗ, нервових гангліїв навколо правого напівкола ВБА зі збереженням нервових гангліїв навколо лівого напівкола ВБА.

Стосовно останніх даних та метааналіза рандомізованих досліджень, опублікованих Bobby V. M. Dasari в 2015 році, розширена лімфаденектомія не впливає на виживаність, однак, кількість післяопераційних ускладнень менше після стандартної лімфаденектомії [105]. Pedrazolly в опублікованому мультицентровому рандомізованому дослідженні показав, що немає переваг у виконанні розширеної лімфаденектомії, однак, проаналізувавши підгрупи пацієнтів з позитивними лімфатичними вузлами, звернув увагу на те, що виживаність була довшою в групі з розширеною лімфаденектомією [104–106].

За даними мета аналізу п'яти рандомізованих контрольованих досліджень, опублікованих Lorenzo A. Orci (2015), котрі підсумовують результати рандомізованих контрольованих досліджень (Pedrazzoli S., Yeo C. та Cameron J. L., Farnell M. B., Nimura Y., Jang O) медіана виживаності пацієнтів з розширеною лімфаденектомією та зі стандартною була співставною, а також у підгрупах з позитивними та негативними лімфатичними вузлами [106, 107]. Автор робить висновок, що розширена лімфаденектомія має негативний вплив на пацієнтів, в зв'язку з збільшенням кількості ускладнень, а саме важкої діареї. В той же час, підсумовуючи результати мета аналізу, Lorenzo A. Orci наголошує на те, що хоча розширена лімфаденектомія не показала переваг у віддаленому виживанні хворих, можливим є виконання деяких компонентів розширеної лімфаденектомії, а саме: дисекції нервових сплетінь навколо ВБА, що може показати переваги у пацієнтів у яких пухлина розташована поблизу ВБА. Однак, незважаючи на негативні моменти розширеної лімфаденектомії, за даними Warschko та співавторів видалення більшої кількості регіонарних лімфатичних вузлів призводить до більшої загальної виживаності [107].

В дослідженні встановили, що видалення більше ніж 20 лімфатичних вузлів в порівнянні з видаленням 11–19 лімфатичних вузлів асоціюється з

поліпшенням загальної виживаності пацієнтів в незалежності від того є вони негативними або позитивними, що вказує на кращу виживаність при адекватній лімфаденектомії. Наявність цих даних демонструє залежність між збільшенням кількості уражених л.в. та зниженням загальної виживаності.

Все частіше обговорюється про важливість виконання нейродисекції для забезпечення сприятливого онкологічного результату. За даними Akimasa Накао злоякісні пухлини ПЗ часто інвазують в екстрапанкреатичне нервово сплетіння, що є основною причиною позитивного краю резекції [3]. Таким чином, при злоякісних пухлинах голівки ПЗ та периампулярної зони необхідним моментом радикального оперативного лікування є видалення екстрапанкреатичного нервового сплетіння, а саме, другої порції нервового сплетіння голівки ПЗ, для досягнення негативного краю резекції.

На відміну від розширеної лімфаденектомії за методикою Німура, що передбачає тотальну дисекцію ВБА, ми виконували розроблену нами модифіковану розширену лімфаденектомію з дисекцією 1 та 2 порції нервового сплетіння голівки ПЗ (навколо правого напівкола ВБА) з обов'язковим збереженням нервових тканин навколо лівого напівкола ВБА) моноблочно з видаленням панкреатодуоденального комплексу, при пухлинах голівки ПЗ та периампулярної зони. При пухлинах лівого анатомічного сегменту ПЗ моноблочно з комплексом видаляли, окрім стандартних груп л.в., л.в. гр. 14 – навколо лівої латеральної частини ВБА.

Для порівняння результатів виконання розширених та стандартних резекцій підшлункової залози та визначення їх доцільності ми порівняли пері- операційні та післяопераційні результати виконання стандартних та розширених резекцій ПЗ.

Всіх хворих було розділено на 2 групи: основну групу склали 149 (23,1 %) хворих з розширеними резекціями підшлункової залози, групу порівняння 496 (76,9 %) хворих після виконання стандартних резекцій підшлункової залози.

За нашими даними тривалість оперативного втручання була достовірно меншою при стандартних ПДР ніж при розширених ПДР ($U=6515$, $p=0,03$), а, також, при стандартних дистальних резекціях ПЗ в порівнянні із розширеними дистальними резекціями ПЗ ($U=343,0$, $p=0,0006$).

Достовірна різниця була лише в збільшенні тривалості оперативного втручання при виконанні розширених панкреатодуоденальних та дистальних резекцій ПЗ, без достовірного збільшення крововтрати, п/о ускладнень та тривалості перебування хворих в стаціонарі. Таким чином, достовірної різниці в рівні післяопераційних ускладнень в групі хворих з розширеними резекціями ПЗ в порівнянні зі стандартними резекціями не було.

Післяопераційні ускладнення виникли у 183 (36,9 %) хворих в групі стандартних резекцій ПЗ і у 63 (42,3 %) хворих – в групі пацієнтів, яким були виконані розширені резекції підшлункової залози, різниця була недостовірна ($\chi^2=1,4$, $p=0,23$).

Померло 18 (2,8 %) пацієнтів: 5 (3,4 %) – після розширених резекцій підшлункової залози та 13 (2,6 %) – після стандартних резекцій. Летальність була недостовірно вищою в групі хворих з розширеними резекціями підшлункової залози ($\chi^2 = 0,23$, $p=0,6$).

В літературі неоднозначні дані щодо доцільності виконання розширених резекцій ПЗ.

За даними ретроспективного аналізу виконання розширених резекцій ПЗ Buchler M. W. та співавтори [41] говорять про те, що розширені резекції пов'язані із збільшенням тривалості оперативного втручання, більшою крововтратою та довшим перебуванням у відділенні інтенсивної терапії та стаціонарі. Наші дані співставні з результатами M. Buchler та W. Hartwig, у яких тривалість оперативного втручання була достовірно довшою при розширених резекціях ПЗ і склала 355 хв. (284–435) та 306 хв. (248–375) при стандартних резекціях. Але ми не отримали таких даних, щодо крововтрати та тривалості перебування хворих у стаціонарі. За нашими не було достовірного збільшення крововтрати та тривалості перебування хворих у

стаціонарі. Стосовно даних Tze-Yi Low та співавторів, то час оперативного втручання був, також, достовірно довшим у хворих після розширених резекцій ПЗ: 475 (215–775) та 340 хв. (190–698) при стандартних резекціях (p менше 0,001). Ми отримали співставні результати. За нашими даними тривалість операції при розширених панкреатодуоденальних резекціях була $386,8 \pm 71,6$, а при стандартних – $365,9 \pm 77,5$ хв., при розширених дистальних резекціях – $305 \pm 70,74$, а при стандартних – $253,1 \pm 60,0$.

За даними Buchler M. W. розширені резекції пов'язані з значно більшою кількістю ускладнень та летальністю в порівнянні зі стандартними методиками [41], за їх даними кількість ускладнень при виконанні розширених резекцій ПЗ сягала 42,7 % з летальністю 4,3 %, в той час, як після стандартних резекцій ПЗ кількість ускладнень склала 34,2 % з летальністю 1,8 %, з достовірною різницею (p менше 0,001).

Ми не отримали достовірної різниці в кількості ускладнень та летальності.

Існують світові дослідження, стосовно яких результати виконання розширених резекцій ПЗ співставні з виконанням стандартних резекцій ПЗ [52]. За результатами цих досліджень при порівнянні результатів виконання 63 розширених резекцій ПЗ та 620 стандартних резекцій важкі ускладнення за Clavien-Dindo (Clavien grades III, IV та V) були у 37 % проти 29 % відповідно ($p=0,21$) без достовірної різниці, з летальністю 6 та 4 %, ($p=0,3$) відповідно.

Стосовно їх даним, хоча виживання пацієнтів, після розширених панкреатектомії поступається стандартним панкреатектоміям, їх слід виконувати не лише у окремих селективних пацієнтів, а і у всіх хворих з розповсюдженими пухлинами ПЗ при можливості їх радикального виконання.

De Reuver та співавтори проаналізували результати виконання 111 розширених та 66 стандартних панкреатектомій та показали відсутність достовірної різниці в рівні ускладнень та летальності і показали нижчу

кількість ускладнень при виконанні розширених резекцій ПЗ. За їх даними кількість ускладнень після розширених панкреатектомій була 32,0 % в той час, як після стандартних резекцій ПЗ – 38,0 % ($p=0,46$) [53].

За даними Tze-Yi Low та співавторів, котрі порівняли результати виконання розширених та стандартних резекцій ПЗ і показали, що результати співставні: післяопераційні ускладнення виникли у 60,0 % при розширених резекціях, летальність склала 4,0 % в порівнянні з 46,2 % при стандартних резекціях ПЗ з летальністю 4,6 % ($p=0,1$ та $0,9$ відповідно), ($p=153$), без достовірної різниці.

Ми отримали співставну кількість ускладнень, але за нашими даними кількість п/о ускладнень в обох групах достовірно не відрізнялась: післяопераційні ускладнення виникли у 63 (42,3 %) хворих – в групі пацієнтів, яким були виконані розширені резекції підшлункової залози і у 183 (36,9 %) хворих в групі стандартних резекцій ПЗ, різниця була недостовірною ($\chi^2=1,4$, $p=0,23$).

Щодо панкреатичної нориці, то Tze-Yi Low зі співавторами показали співставну кількість панкреатичних нориць після розширених та стандартних панкреатектомій (12,0 % при розширених, та 15,4 % при стандартних резекціях, різниця була недостовірною, $p=0,68$). За нашими даними достовірної різниці в виникненні п/о панкреатичних нориць не було. Панкреатичні нориці за нашими даними виникли у 113 (17,5 %) хворих: після розширених резекцій виникли у 27 (18,1%) хворих та у 86 (17,3 %) хворих після стандартних резекцій, різниця була недостовірною ($\chi^2=0,04$, $p=0,8$).

Постпанкреатрезекційна кровотеча за нашими даними виникла – у 41 (6,3 %) хворого із них у 12 (8,0 %) хворих після розширених резекцій та у 29 (5,8 %) після стандартних резекцій, різниця була недостовірною ($\chi^2=0,9$, $p=0,3$).

Гастростаз за нашими даними виник у 16 (2,5 %): у 5 (3,4 %) хворих після розширених резекцій підшлункової залози та у 11 (2,2 %) після стандартних резекцій ($\chi^2=0,6$, $p=0,43$). Гастростаз в основному виникав у

хворих після панкреатодуоденальних резекцій – у 15 (93,7 %) хворих із 16, та у 1 хворого після тотальної панкреатектомії.

За даними M. Buchler та W. Hartwig летальність у хворих після розширених резекцій була достовірно вищою (7,5 та 3,6 % відповідно, $p < 0,001$). А за даними Tze-Yi Low та співавторів навіть більша летальність була у хворих після стандартних резекцій ПЗ ніж після розширених резекцій (4,0 та 4,6 %, $p=0,899$), але без достовірної різниці.

Стосовно летальності, за нашими даними, то ми не отримали достовірної різниці в рівні летальності між розширеними та стандартними резекціями ПЗ. Померло 18 (2,8 %) пацієнтів: 5 (3,4 %) – після розширених резекцій підшлункової залози та 13 (2,6 %) – після стандартних резекцій. Летальність була недостовірно вище в групі хворих з розширеними резекціями підшлункової залози ($\chi^2=0,39$, $p=0,53$). Наші дані співставні з результатами провідних світових клінік. За даними яких летальність складає 1,7 – 4,6 % (W.Kimura, 2014; J.Cameron, 2015; M.Buchler, 2018).

Щодо рівня п/о ускладнень та летальності після розширених резекцій ПЗ з резекцією венозних судин в порівнянні зі стандартними резекціями, то достовірної різниці, за нашими даними, також, не було. Ускладнення виникли у 47 (46,5 %) хворих в групі хворих з розширеними резекціями ПЗ з резекцією венозних судин з летальністю 3,9 %, а після стандартних резекцій ускладнення виникли у 183 (36,9 %), летальність склала 2,6 %, достовірної різниці не було ($\chi^2=3,3$, $p=0,07$, $p>0,05$), ($\chi^2=0,76$, $p=0,38$, $p>0,05$).

При виконанні артеріальних резекцій, стосовно наших досліджень, ускладнення виникли у 77,8 % пацієнтів (у 7 із 9), що було достовірно вище, ніж після стандартних резекцій ($\chi=6,3$, $p=0,01$) з недостовірним підвищенням летальності: летальність після розширених резекцій ПЗ з резекцією артеріальних судин склала 11,1 % (1 із 9), після стандартних – 2,6 % (13 із 496) ($\chi^2=2,7$, $p=0,1$).

Ми отримали співставні дані з авторами провідних клінік світу.

За даними Joerg Kaiser, Thilo Hackert та Markus W. Buehler рівень ускладнень після резекцій ПЗ з резекцією артеріальних судин склав 54 % з летальністю 12 %. Однак, вони показали переваги артеріальних резекцій в порівнянні з паліативною хірургією з можливим досяганням 5-річної виживаності до 12 % [47, 54, 97, 102].

За даними Marco Del Chiaro та співавторів, опублікованих в 2018 році, радикальні резекції підшлункової залози з артеріальними резекціями показали переваги над паліативними хірургічними втручаннями у пацієнтів з протоковою аденокарциномою підшлункової залози. За їх даними не було достовірної різниці в рівні післяопераційних ускладнень (38,2 та 25,6 % відповідно) та в летальності (2,9 та 2,6 % відповідно). 1, 3 та 5 річна виживаність була, також, достовірна більшою у групі хворих з артеріальними резекціями (63,7, 23,4 та 23,4 %) в порівнянні з паліативними оперативними втручаннями (41,7, 3,2 та 0 %), але автори наголошують, що артеріальні резекції можуть виконуватись тільки у селективної групи хворих [97].

Метааналіз Mollberg, узагальнюючий артеріальні резекції, який включав 26 досліджень (опублікованих з 1977 до 2010 року) з 366 пацієнтами з артеріальними резекціями та 2243 – без артеріальних резекцій показав, що ускладнення виникли у 53,6 % хворих, летальність склала 11,8 %, що було достовірно вище ніж при стандартних резекціях. Наші результати співставні з даними мета аналізу. Однак, щодо доцільності їх виконання, то Mollberg наголосив на тому, що 1-річна виживаність у хворих була достовірно вище ніж після паліативних оперативних втручань [84].

Таким чином, за нашими даними, результати виконання розширених резекцій підшлункової залози співставні зі стандартними резекціями. Розширені резекції ПЗ є можливими, онкологічно доцільними та можуть безпечно виконуватись без достовірного збільшення кількості п/о ускладнень та летальності.

Виконання артеріальних резекцій є можливим, доцільним, але вони можуть виконуватись у високоселективної групи пацієнтів.

Розширені резекції підшлункової залози є можливими, безпечними та онкологічно доцільними і їх виконання може збільшити кількість радикально прооперованих хворих. Ми проаналізували види ускладнень, які найчастіше зустрічались у хворих після виконання оперативних втручань на підшлунковій залозі. За нашими даними одним із самих частих та небезпечних ускладнень була панкреатична нориця, яка виникла у 17,5 % хворих, на фоні якої могли розвиватись подальші життєвонебезпечні ускладнення. Із 645 хворих панкреатична нориця виникла у 113 (17,5 %) пацієнтів. Достовірної різниці у збільшенні виникнення панкреатичної нориці у хворих з розширеними резекціями ми не отримали. Цікавим виявився той факт, що за нашими даними розвиток панкреатичної нориці корелював з такими ускладненнями як постпанкреатрезекційна кровотеча, гастростаз та важкими інфекційними ускладненнями.

Гастростаз за нашими даними був діагностований у 16 (2,5 %) хворих. Із всіх хворих гастростаз виник у 1 хворого після розширеної тотальної панкреатектомії зі спленектомією, з резекцією брижі ободової кишки та з резекцією кореня брижі тонкої кишки, а також у 15 хворих після ПДР.

Із 11 хворих після стандартних панкреатодуоденальних резекцій гастростаз виник у 3 (27,3 %) хворих після пілорусзберігаючої ПДР та у 8 (72,7 %) хворих після стандартної ПДР за Whipple.

Із 4 хворих з розширеними резекціями, всім була виконана ПДР за Whipple.

Із них гастростаз виник у 3 (2,8 %) хворих після ППДР, та у 12 (2,9 %) хворих після ПДР. Отже, за нашими даними гастростаз частіше виникав після виконання ПДР без збереження приватника, але різниця була недостовірною ($\chi^2=0,002$; $p=0,96$).

Але, щодо наших даних, то слід відмітити, що виникнення гастростазу залежало не від типу реконструкції, а від наявності інших ускладнень, а саме гострого післяопераційного панкреатиту культу ПЗ та від виникнення панкреатичної нориці. Із 15 хворих з гастростазом після ПДР у 9 (60 %)

гастростаз утворився на фоні панкреатичної нориці. У 3 хворих гастростаз поєднувався з іншими ускладненнями: з виникненням нагноєння п/о рани – у 2 хворих, та у 1 хворого з двобічною гіпостатичною пневмонією. Лише у 3 хворих гастростаз виник, як самостійне ускладнення. Щодо літературних даних, то за даними Moritz N. Wente гастростаз виникає у 19–57 % хворих після резекцій ПЗ, хоча кількість гастростазів за останні роки зменшилась з 17 до 6 % [117]. Дослідження Glowska показало, що кількість гастростазів після резекцій ПЗ з приводу злоякісних пухлин складає 14 %. Але вона вказує на достовірну кореляцію розвитку гастростазів у пацієнтів з п/о панкреатичною норицею, за її даними гастростаз виникає у 22,9 % хворих з панкреатичною норицею, та у 11,5 % без панкреатичної нориці. За нашими даними загальний відсоток гастростазів менший, але також 60 % гастростазів були пов'язані з розвитком панкреатичної нориці.

Аналізуючи постпанкреатрезекційну кровотечу, то вона виникла у 41 (6,4 %) нашого хворого. Хочеться зазначити той факт, що розвиток кровотечі корелював з розвитком панкреатичної нориці і у 9 (75 %) хворих із 12 кровотеча виникла на фоні розвитку панкреатичної нориці. Лише у 3 хворих кровотеча виникла, як самостійне ускладнення. За даними ISGPS постпанкреатрезекційна кровотеча виникає у 1–8 % хворих після виконання резекційних оперативних втручань на ПЗ з летальністю 11–38 %. За нашими даними із 41 хворого у котрих виникла кровотеча померло 7 хворих, летальність склала 17,1 %. Із 7 хворих у 6 (85,7 %) кровотеча виникла на фоні панкреатичної нориці ст. С.

Аналізуючи загальну летальність хворих, ми бачимо, що із 18 померлих хворих 10 (55,5 %) хворих померло від інфекційних ускладнень котрі виникли внаслідок утворення панкреатичної нориці, а 7 у (38,9 %) виникла арозивна кровотеча, яка потребувала виконання релапаротомії, в подальшому, хворі також померли від розвитку септичних ускладнень. Лише у 1 (5,6 %) хворого летальність не була пов'язана з розвитком панкреатичної нориці.

З метою визначення причин розвитку післяопераційних ускладнень та летальності, після виконання резекцій підшлункової залози, а також для розробки заходів щодо їх профілактики в нашій роботі були проаналізовані фактори ризику виникнення п/о ускладнень та вивчено їх вплив на виникнення післяопераційних ускладнень. Нами були проаналізовані такі фактори, як наявність у хворого супутньої патології, ІМТ, наявність жовтяниці більше 1 місяця, наявність холангіта, підвищення загального білірубіну більше ніж 400 мкмоль/л, АЛАТ більше ніж 300 Од/л, АСАТ більше 300 Од/л, гіперглікемія більше 9 мкмоль/л, гіпоальбумінемія менше ніж 65 мкмоль/л, лейкопенія менше ніж $4,0 \cdot 10^9$ /л, виконання передопераційної біліарної декомпресії, інтраопераційна крововтрата більше ніж 400 мл.

Після проведення аналізу ми встановили, що наявність у хворого супутньої патології, саркопенії, жовтяниці більше ніж 1 місяць, холангіта, підвищення в крові рівня АЛАТ вище 300 Од/л, гіпербілірубінемія більше ніж 400 мкмоль/л, достовірно впливають на підвищення рівня п/о ускладнень. Проведення передопераційної біліарної декомпресії та інтраопераційна крововтрата більше ніж 400 мл, також, впливають на рівень п/о ускладнень.

За даними (W. Hartwig, A. Gluth, O. Strobel) інтраопераційна крововтрата, також впливала на виникнення п/о ускладнень [29, 30]. Як вказують J.Werner, M. Buchler крововтрата не тільки впливала на виникнення п/о ускладнень, а й на летальність хворих [41, 108].

За даними Julia R. Amundson, наявність саркопенії визначається у багатьох пацієнтів, які проходять лікування з приводу злоякісних пухлин ПЗ та периампулярної зони з поширеністю від 21,3 до 86,3 % [165]. Повідомляється про негативний вплив саркопенії на найближчі та віддалені результати лікування.

За останнім визначенням саркопенія – це прогресивне генералізоване порушення скелетних м'язів, котре характеризується втратою м'язевої маси та сили та асоціюється, пов'язаним із цим, підвищеним ризиком

несприятливих результатів [165]. На відміну від кахексії, яку за визначенням неможливо повністю нівелювати і яка є незворотним процесом, саркопенія, яка також була пов'язана з несприятливими результатами у хворих на злоякісні пухлини підшлункової залози і може бути зворотним станом [141–144].

Міжнародна дослідницька група з хірургії підшлункової залози рекомендує оцінювати наявність як саркопенії в передопераційній оцінці всіх пацієнтів перед плануванням тактики лікування пацієнта та виконанням оперативного втручання на підшлунковій залозі, оскільки вона є предиктором несприятливих найближчих та віддалених результатів лікування [165].

За даними світової літератури найчастіше застосовується методика діагностики саркопенії за даними КТ при дослідженні поперечних зрізів на рівні 3 поперекового хребця та вимірюванні об'єму і маси скелетних м'язів.

Ми в своїй роботі для визначення саркопенії застосовували дані комп'ютерної томографії з обчисленням об'єму та площі великого поясничного м'язу з обох боків на рівні третього поперекового хребця (L3).

В саркопенічний профіль включали площу великого поясничного м'язу з обох боків та його щільність. Площу великого поясничного м'язу вимірювали в см^2 , а щільність м'язової тканини – в Hounsfield Units.

Ми визначали наявність саркопенії двома методами з обчисленням індексу тотального об'єму великих поясничних м'язів (ТРІ) та Hounsfield Units Average Calculation (НУАС) середнє обчислення одиниць Хаунсфільда великих поясничних м'язів. Вимірювання проводилися в напівавтоматизованому вигляді з ручним викладом меж великих поясничних м'язів на рівні 3 поперекового хребця та визначення щільності м'язової тканини між – 30 та 110 за одиницями Hounsfield. Розрахунок ТРІ враховує сумарний об'єм правого та лівого поясничних м'язів на рівні III поперекового хребця віднесеного до росту пацієнта в м^2 , обчислення НУАС враховує не тільки об'єм м'язів, а і їх щільність.

За даними наших досліджень у хворих з саркопенією, яка була визначена і за ТРІ і за НУАС була достовірно більша кількість загальних післяопераційних ускладнень (табл. 8.1).

Таблиця 8.1

Характеристика післяопераційних ускладнень

| | Саркопенія НУАС (n=66) | Без саркопенії (n=86) | p-value | Саркопенія ТРІ (n=78) | Без саркопенії (n=74) | p-value |
|---------------------------|------------------------------|-----------------------------|---------|--------------------------|-----------------------------|---------|
| Летальність | 4 (6,1%) | 2 (2,3%) | 0,2 | 5 (6,4%) | 1 (1,4%) | 0,41 |
| Ускладнення | 41 (62,1%) | 29 (33,7%) | 0,0005 | 53 (67,9%) | 17 (21,9%) | 0,0001 |
| Інфекційні ускладнення | 8 | 7 | 0,8 | 10 | 5 | 0,25 |
| Панкреатична нориця | 24 | 10 | 0,04 | 26 | 8 | 0,4 |
| Гастростаз | 3 | 3 | 0,6 | 6 | 0 | 0,20 |
| Кровотеча | 3 | 5 | 0,2 | 5 | 3 | 0,43 |
| Лімфорей | 2 | 2 | 0,8 | 4 | 0 | 0,3 |
| Інші | 1 | 2 | 0,7 | 2 | 1 | 0,5 |

Примітка: * – до інших ускладнень відносили Chyle leak, післяопераційний гострий панкреатит без утворення панкреатичної нориці.

Дотепер в літературі залишається дискусійним той факт, що існує зв'язок між саркопенією та виникненням післяопераційної панкреатичної нориці, проте більшість світових досліджень показала більш високий ризик виникнення нориці у пацієнтів із саркопенією та саркопенічним ожирінням (Y. Nishida, 2016; M. Fruscione, 2019; Y. Ryu, 2019; J. Namm, 2017).

Однак, щодо післяопераційної панкреатичної нориці, то за нашими даними методика ТРІ показала недостовірне підвищення кількості нориць в порівнянні з методикою визначення саркопенії за НУАС.

Що стосується важких ускладнень, які потребували виконання оперативного втручання або приводили до смерті хворого, це ускладнення ст.

IV та ст. V за класифікацією Clavien-Dindo, то саркопенія, визначена за методикою HUAC, показала достовірне збільшення кількості важких п/о ускладнень ($\chi^2=4,4$, $p=0,03$).

Методика визначення саркопенії за ТРІ також показала збільшення кількості важких п/о ускладнень, але різниця була недостовірною ($\chi^2=1,9$, $p=0,1$).

Отримані дані свідчать про те, що саркопенія, яка визначена за допомогою HUAC та ТРІ при передопераційному виконанні КТ, є достовірно значимим показником хірургічного результату і достовірно впливає на рівень післяопераційних ускладнень. Методика визначення саркопенії за допомогою HUAC, показала достовірне збільшення у хворих загальної кількості ускладнень, важкої категорії ускладнень (ст. IV та ст. V), та, безпосередньо, кількості післяопераційної панкреатичної нориці.

Вважаємо, що визначення наявності у хворих саркопенії за методикою HUAC є більш точною методикою, так як при розрахунку показника враховується не тільки об'єм великого поперекового м'язу, але і їх щільність.

Даний факт підтверджує дослідження J. P. Namt, який розраховував наявність саркопенії також з урахуванням щільності м'язової тканини в од. Хаунсфільда і показав, що показник щільності в од. Хаунсфільда корелює з жировою інфільтрацією м'язів, а також те, що у хворих з саркопенією більша кількість клінічнозначимих панкреатичних нориць [167]. Дослідження даних авторів наголошує, що дана методика може бути використане для прогнозування виникнення п/о ускладнень після виконання радикальних оперативних втручань у хворих зі злоякісними пухлинами ПЗ, а також для прогнозування виникнення післяопераційної панкреатичної нориці.

Стосовно світових літературних даних, то практично всі дослідження показують негативний вплив саркопенії на післяопераційний результат і на збільшення кількості післяопераційних ускладнень у хворих з саркопенією [141–148, 152, 165].

Joglekar et al. [144] на основі результатів лікування 118 пацієнтів показали, що саркопенія була незалежним фактором ризику виникнення Gr III ст. ускладнень за класифікацією Clavien-Dindo. Amini N. зі співавторами також відмітили кореляцію між наявністю саркопенії і післяопераційними ускладненнями на основі даних лікування 763 пацієнтів [137, 175]. Ми також отримали достовірне збільшення кількості ускладнень у хворих з саркопенією.

Однак, Sovita Joglekar, говорить про достовірне підвищення у хворих з саркопенією як загальної кількості п/о ускладнень, так і всіх інфекційних ускладнень, гастроінтестинальних ускладнень, гастростазу. Ми отримали спів- ставні дані щодо загальної кількості ускладнень, але достовірної різниці в виникненні інфекційних ускладнень, гастростазу ми не виявили [144, 173]. Takagi K. повідомляє про достовірне збільшення кількості всіх інфекційних ускладнень та летальності [148]. За нашими даними загальна кількість інфекційних ускладнень та летальність у хворих з саркопенією була вищою, але різниця була недостовірною. Sovita Joglekar також говорить про достовірне підвищення важких ст. III–V ускладнень за Clavien-Dindo, однак ми отримали тільки достовірне підвищення ускладнень ст. IV–V за Clavien-Dindo [144].

Цікавим виявився той факт, що за нашими даними у хворих, у яких наявність саркопенії розраховувалась за методикою HUAC (при урахуванні не тільки об'єму поясничних м'язів, а і їх щільності в од. Хаунсфільда) була більша кількість клінічнозначимої панкреатичної нориці ст. B та ст. C.

В той же час, як Joglekar та ін [144] повідомили про відсутність кореляції між саркопенією та частотою виникнення панкреатичної нориці, Nishida et al [152] підкреслили, що передопераційно визначена наявність саркопенії була достовірним фактором ризику для виникнення післяопераційної клінічнозначимої панкреатичної нориці ст. B та ст. C. після панкреатодуоденальних резекцій. Дослідження M. Fruscione (2019) також показали достовірне підвищення панкреатичних нориць у хворих з

саркопенією (24 та 3 % відповідно) [190]. Ми погоджуємось з даними Nishida та M. Fruscione, так як отримали також достовірне підвищення кількості клінічно значимої панкреатичної нориці у хворих з саркопенією. Цікавим виявився той факт, що за даними M. Fruscione [190] достовірне підвищення панкреатичних нориць було у хворих не тільки з саркопенією, а із саркопенічним ожирінням (при наявності саркопенії та підвищеного ІМТ більше ніж 25 кг/м²), за його даними у хворих з саркопенією панкреатична нориця виникла у 24 %, а у хворих з саркопенічним ожирінням – у 50 %, а у хворих з саркопенією, але без саркопенічного ожиріння – у 18 %. Youngju Ryu, також, в своїх дослідженнях отримав достовірне підвищення кількості панкреатичних нориць у хворих з саркопенічним ожирінням – 36,9 %. За нашими даними у хворих з саркопенією та ожирінням панкреатичні нориці виникли у 53,3 % (16 із 30), а у хворих з саркопенією але без ожиріння – у 25,9 %. Таким чином, за нашими даними, лише підвищений індекс маси тіла не корелює з розвитком п/о ускладнень і панкреатичної нориці, але в поєднанні з визначенням саркопенії підвищений індекс маси тіла корелює з розвитком п/о панкреатичної нориці.

Важливим фактором в лікуванні пацієнта є не тільки виявити фактори ризику виникнення ускладнень, а і розробити заходи щодо їх профілактики та для мінімізації їх впливу. На наш погляд, хворим з саркопенією перед виконанням оперативного втручання показано проведення предопераційної підготовки. Вважаємо, що визначення у хворих наявності саркопенії може бути використано для прогнозування виникнення п/о ускладнень, панкреатичної нориці та для покращення селекції пацієнтів перед виконанням розширених резекційних втручань на ПЗ при злоякісних новоутвореннях. Підводячи підсумки характеристики ускладнень, що виникли у наших хворих, робимо висновок, що найнебезпечнішим ускладненням після резекцій ПЗ за нашими даними була панкреатична нориця.

Від початку виконання оперативних втручань на ПЗ і до теперішнього дня актуальним питанням є розробка унікальної методики виконання панкреатоєюноанастомоза та інших профілактичних заходів для зменшення кількості виникнення панкреатичної нориці.

Однак, частота виникнення п/о панкреатичної нориці, згідно даним світових мультицентрових досліджень, сягає до 20 % [29]. За даними багатьох авторів частота виникнення нориці не залежить від методики формування анастомозу панкреатоєюноанастомоз або панкреатогастроанастомоз (Torai B., 2013; Keck T., 2016; Cheng Y., 2017) або від різних методик формування панкреатоєюноанастомозу [27, 30, 182]. Однак, за даними обзору методик (Pancreaticojejunostomy – a review of modern techniques 2020) Marek Olakowski робить висновок, що виконання дуктоєюнального панкреатоєюноанастомозу, переважно частіше рекомендується світовими хірургами [32, 33], але наголошує на тому, що тип панкреатоєюноанастомозу має бути встановлений залежно від особистих уподобань та досвіду хірурга. Підсумовуючи результати всіх досліджень, O. Strobel робить висновок, що добрий той анастомоз і та методика, котрою автор володіє і стабільно добрі результати в досвідчених руках, наголошуючи на тому, що велике значення має фактор хірурга.

Тим не менш, існують дослідження, які демонструють, що використання стентів підшлункової залози після панкреатодуоденальної резекції асоціюється з меншим ризиком розвитку п/о панкреатичної нориці [111, 180]. Щодо виникнення п/о нориці, то стосовно даних рандомізованого дослідження F. Motoi на ризик виникнення п/о нориці впливає щільність ПЗ, у пацієнтів з м'якою структурою ПЗ ризик виникнення п/о фістули достовірно вище. Панкреатоєюноанастомоз з використанням зовнішнього панкреатичного стенту зменшує ризик виникнення нориці на 30 %. У хворих після ПДР з м'якою щільністю залози та з вузьким панкреатичним протоком, у котрих панкреатоєюноанастомоз виконували на стенті, п/о нориця виникла

у 10 % хворих, при формуванні панкреатоєюноанастомозу без використання стенту – у 40 % ($p=0,046$) [180].

Ми також з 2018 року почали виконувати, у хворих з м'якою структурою ПЗ, панкреатоєюноанастомоз з зовнішнім дренаванням головної панкреатичної протоки. Даний тип анастомозу було сформовано у 26 хворих. Післяопераційна панкреатична нориця ступеню В сформувалась у 3 (11,5 %) хворих, нориці ступеню С не було в жодному випадку. До 2018 року частота виникнення клінічнозначимої післяопераційної нориці ст. В або ст. С була 17,2 %. Це дало змогу нам формувати даний тип анастомозу у пацієнтів з високим ризиком виникнення післяопераційної панкреатичної нориці.

З метою вибору найбільш ефективного ПСА нами раніше проведено аналіз виникнення п/о ускладнень в п/о періоді в залежності від різних типів анастомозів. Ми погоджуємось з думкою Zhang Q та співавторів [181], за нашими даними найбільш ефективним також виявились інвагінаційний дуктоєюнальний анастомоз та панкреатоєюноанастомоз з зовнішнім дренаванням ГПП. Профілактика післяопераційної нориці залишається одним з найбільш актуальних питань при виконанні оперативних втручань на підшлунковій залозі. За даними багатьох світових авторів, структура залози, діаметр головного панкреатичного протока, об'єм інтраопераційної крововтрати впливають на виникнення клінічнозначимої панкреатичної нориці [29, 30, 122, 123, 127, 129, 183]. На основі міжнародного консенсусного визначення п/о панкреатичної нориці були розроблені шкали по оцінці ризику виникнення панкреатичної фістули.

В світі існують декілька шкал для інтраопераційної оцінки ризику виникнення панкреатичної нориці [179, 219, 220]. Hironori Hayashi опублікував дослідження по порівняльній характеристиці трьох відомих шкал ризику та наголосив на тому, що важливим моментом є об'єктивна достовірна оцінка структури культі підшлункової залози [219]. У всіх відомих шкалах ступінь структури щільності залози хірурги визначають пальпаторно під час операції. Вважаючи, що цей метод є суб'єктивним, ми

розробили об'єктивну методику визначення ступеня щільності залози при інтраопераційному патоморфологічному дослідженні.

Для профілактики виникнення панкреатичної нориці нами була розроблена модифікована шкала ризику виникнення панкреатичної нориці, в якій ризик виникнення панкреатичної нориці оцінюється інтраопераційно та в залежності від кількості отриманих балів, оцінюється ступінь ризику виникнення післяопераційної панкреатичної нориці, на яку отримано патент на винахід (№ 142802). Для об'єктивізації даних нами розроблена методика визначення щільності тканини ПЗ за рахунок кількісного визначення фіброзу в зрізі підшлункової залози при патоморфологічному дослідженні. В розробленій нами шкалі ми оцінювали наявну патологію у хворого з приводу якої виконується оперативне втручання (захворювання голівки ПЗ, ВСДПК, ДВХ), діаметр головної панкреатичної протоки, інтраопераційну крововтрату, ступінь фіброзу залози).

Враховуючи те, що, за нашими даними, наявність саркопенії достовірно впливає на кількість післяопераційних ускладнень у хворих після панкреатодуоденальної резекції, та те, що у хворих з саркопенією достовірно більша кількість клінічно значимих панкреатичних нориць, ми включили цей показник в нашу модифіковану шкалу визначення ризику виникнення панкреатичних нориць. Ми не тільки розробили модифіковану шкалу виникнення панкреатичної нориці, але і розробили відповідні заходи направлені на мінімізацію ризику виникнення панкреатичної нориці в п/о періоді.

Наявність у хворого високого ступеня ризику по, розробленій нами, модифікованій шкалі ризику виникнення післяопераційної панкреатичної нориці (7 або більше балів) передбачала виконання відповідних профілактичних заходів. В такому випадку ми вважаємо за доцільне при реконструктивному етапі після панкреатодуоденальної резекції виконувати панкреатосюноанастомоз на зовнішньому дренажі головної панкреатичної протоки (ГПП). При кількості балів від 4 до 6 вважали наявність середнього

ступеня ризику і виконували інвагінаційний дуктоєюнальний або інвагінаційний панкреатоєюнальний анастомоз. При низькому ризику (кількість балів менше 4) виконували будь-який тип анастомозу на розгляд оперуючого хірурга. Якщо при передопераційному обстеженні на КТ визначали у хворого наявність саркопенії, то в передопераційному періоді пацієнт отримував спеціальне харчування направлене на корекцію саркопенічного профіля.

Ми застосовували різні методики виконання панкреатоєюноанастомоза і вважаємо, як і O. Strobel, M. Buchler, що ідеальної методики на даний час не існує, але для кожного окремого пацієнта, кожного окремого випадку кращою є та або інша методика і, за нашими даними, дуже важливим є індивідуалізований підхід до кожного окремого пацієнта з урахуванням факторів ризику. Для оцінки результатів лікування хворих з використанням даної шкали та з застосуванням відповідних заходів профілактики виникнення панкреатичної нориці ми порівняли результати лікування хворих за різні періоди.

За запропонованою схемою, з використанням розробленої шкали, ми прооперували 114 хворих, яким була виконана панкреатодуоденальна резекція за період з 2018–2019 рр. з оцінкою ступеня ризику виникнення панкреатичної нориці. Група порівняння склала 104 хворих, які були прооперовані в клініці з 2016 по 2017 рік і у яких не оцінювався ризик виникнення панкреатичної нориці, не враховували наявність саркопенії та панкреатоєюноанастомоз виконувався в залежності від вподобань оперуючого хірурга.

Рівень післяопераційних ускладнень був достовірно вищим в групі порівняння, де ускладнення виникли у 46 (44,2 %) хворих із 104 ($\chi^2=4,3$, $p=0,03$), в основній групі ускладнення виникли у 35 (30,7 %) із 114 хворих. Рівень клінічно значимої панкреатичної нориці ступеня В або ступеня С був у 23 (22,1 %) із 104 хворих групи порівняння, що достовірно вище ніж в

основній групі, де нориця ступеня В виникла у 13 (11,4 %) пацієнтів із 114 ($\chi^2=4,5$, $p=0,03$), панкреатичної нориці ст. С не було в жодному випадку.

Отже, за нашими даними, розроблена система заходів, дозволяє достовірно знизити кількість виникнення клінічно значимої панкреатичної нориці з 22,1 до 11,4 % та кількість післяопераційних ускладнень з 44,2 до 30,7 % у хворих із злоякісними пухлинами голівки підшлункової залози та органів периампулярної зони після виконання панкреатодуоденальних резекцій.

Широке застосування розробленої нами шкали дозволило покращити результати хірургічного лікування пацієнтів із злоякісними пухлинами голівки підшлункової залози та органів периампулярної зони.

Нами була розроблена діагностично-лікувальна тактика та комплексний підхід до лікування хворих з місцеворозповсюдженими пухлинами ПЗ та периампулярної зони з застосуванням диференційованої лікувальної тактики з урахуванням факторів ризику з застосуванням профілактичних заходів та нових хірургічних втручань, яку ми застосовували з 2018 року.

Ми проаналізували результати лікування хворих зі злоякісними пухлинами підшлункової залози після радикальних резекцій ПЗ з хіміотерапевтичним лікуванням та без. Ми вивчили віддалені результати лікування у 277 хворих, які знаходились на лікування з 2008 по 2017 рік. Із них ХТ лікування було проведено у 124 хворих.

Порівняння кривих виживання за допомогою Log-rank Cox regression показало наявність вірогідної різниці з достовірно довшим виживанням хворих після комбінованого лікування з хіміотерапевтичним лікуванням ніж тільки хірургічного лікування ($\chi^2=34,2$; $p=0,0001$).

Враховуючи вищезазначене зробили висновок, що всім хворим необхідно призначати хіміотерапію, якщо немає протипоказів.

Ми розробили лікувальну тактику у хворих з місцеворозповсюдженими пухлинами ПЗ та периампулярної зони.

Для з'ясування результатів лікування хворих з застосуванням, розробленої нами, діагностично-лікувальної тактики та комплексного підходу до лікування хворих з пухлинами ПЗ та місцеворозповсюдженими пухлинами ПЗ з урахуванням факторів ризику з застосуванням профілактичних заходів та нових хірургічних втручань, ми порівняли результати лікування хворих з місцево розповсюдженими пухлинами ПЗ та периампулярної зони, яким були виконані розширені резекції ПЗ за період з 2015–2019 роки з результатами лікування хворих за 2009–2014 рік.

Застосування розробленої тактики та нових підходів до лікування дозволило нам достовірно знизити кількість п/о ускладнень з 47,9 до 31,6 %, ($\chi^2=4,1$; $p=0,04$, $p<0,05$).

Ми, також, знизили летальність в основній групі. В основній групі помер 1 (1,3 %) хворий із 76, в групі порівняння померло 4 (5,5 %) хворих, різниця була недостовірною ($\chi^2=1,99$; $p=0,15$).

Одержані нами дані показали, що розширені резекції підшлункової залози співставні по своїх результатах зі стандартними, а їх широке застосування забезпечує збільшення загальної кількості радикальних оперативних втручань на 23 %, без достовірного збільшення кількості ускладнень та летальності.

За рахунок збільшення кількості розширених резекцій ПЗ, удосконалення тактики лікування, застосування методів прогнозування та заходів попередження виникнення післяопераційних ускладнень та летальності ми досягли збільшення медіани виживаності пацієнтів з МРП пухлинами голівки ПЗ з 15 до 23 місяців ($\chi^2=0,05$, $p=0,8$) та з пухлинами тіла-хвоста ПЗ з 21 до 30 місяців ($\chi^2=0,03$, $p=0,8$).

Таким чином, розширені резекції підшлункової залози є можливими, безпечними та онкологічно доцільними, а їх виконання збільшує кількість радикально прооперованих хворих.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі представлено теоретичне обґрунтування та новий підхід до практичного розв'язання актуальної наукової проблеми – покращення результатів діагностики та лікування хворих з місцеворозповсюдженими пухлинами підшлункової залози та периампулярної зони шляхом застосування розробленого діагностично-лікувального алгоритму та впровадження нових методів хірургічних втручань.

1. Розроблений комплекс візуалізуючих методів дослідження з обов'язковим застосуванням ультразвукової діагностики, комп'ютерної томографії з комп'ютерною томографічною ангиографією, з додатковим застосуванням за необхідністю ендосонографії та магнітно-резонансної панкреатохолангіографії, у хворих з місцеворозповсюдженими пухлинами підшлункової залози, дозволяє отримати співпадіння радіологічного та патоморфологічного діагнозів у 98,8 % хворих та стадій онкологічного процесу у 89 % хворих.

2. Результати виконання розширених резекцій підшлункової залози за нашими даними співставні з результатами стандартних резекцій. Післяопераційні ускладнення виникли у 36,9 % хворих після стандартних резекцій та у 42,3 % після розширених резекцій ($\chi^2=1,4$, $p=0,23$), без достовірної різниці. Летальність склала 3,4 % після розширених резекцій та 2,6 % після стандартних резекцій підшлункової залози ($\chi^2=0,39$, $p=0,53$), достовірної різниці не було.

3. Розширені резекції підшлункової залози є єдиною можливістю радикального лікування хворих з місцеворозповсюдженими пухлинами підшлункової залози, а їх широке застосування забезпечило збільшення загальної кількості радикально прооперованих хворих на 23,0 %, без достовірного збільшення кількості ускладнень та летальності.

4. Післяопераційні ускладнення та летальність після розширених

резекцій підшлункової залози з резекцією венозних судин та після стандартних резекцій підшлункової залози, достовірно не відрізнялись 46,5 і 36,9 % та 3,9 і 2,6 % відповідно ($\chi^2=3,3$, $p=0,07$ НД), ($\chi^2=0,54$, $p=0,5$, $p>0,05$). Достовірне підвищення кількості післяопераційних ускладнень виявлялось у хворих з артеріальними резекціями в порівнянні зі стандартними – 77,8 та 36,9 % відповідно ($\chi^2=6,3$, $p=0,01$), без достовірного підвищення летальності, яка склала 11,1 % ($\chi^2=1,68$, $p=0,2$).

5. Розроблені нові та удосконалені існуючі методики виконання розширених резекцій підшлункової залози та діагностично-лікувальний алгоритм дозволили достовірно знизити рівень післяопераційних ускладнень після виконання розширених резекцій підшлункової залози з 47,9 до 31,6 % ($\chi^2=4,1$; $p=0,04$, $p<0,05$) та знизити летальність з 5,5 до 1,3 % ($\chi^2=1,99$; $p=0,15$, $p>0,05$).

6. Факторами, які впливають на розвиток післяопераційних ускладнень є механічна жовтяниця тривалістю більше 1 місяця, холангіт, підвищення загального білірубіну вище 400 мкмоль/л, підвищення АЛАТ вище 300 Од/л, передопераційна біліарна декомпресія, інтраопераційна крововтрата більше 400 мл, наявність важкої супутньої патології, а, також, саркопенія, як метаболічний фактор ризику, яка достовірно ($\chi^2=12,1$, $p=0,0005$) впливає на виникнення післяопераційних ускладнень.

7. Наявність саркопенії достовірно ($\chi^2=12,1$, $p=0,0005$) збільшує кількість післяопераційних ускладнень на 28,4 % та достовірно впливає на виникнення післяопераційної панкреатичної нориці ($\chi^2=9,9$, $p=0,0017$).

8. Розроблена нами шкала оцінки ризику виникнення післяопераційної панкреатичної нориці дозволяє вибрати адекватну лікувальну тактику та знизити кількість виникнення панкреатичної нориці з 22,1 до 11,4 % та кількість післяопераційних ускладнень з 44,2 до 30,7 %.

9. Протипоказом до виконання оперативного втручання є наявність віддалених метастазів та інвазія пухлини в верхню брижову артерію. Відносним протипоказом до виконання, як стандартних резекцій так і

розширених резекцій підшлункової залози, є діагностика саркопенії, наявність якої потребує відтермінування оперативного втручання та корекції саркопенічного профілю, згідно розробленого алгоритму. Дані групи хворих підлягають неoad'ювантній хіміотерапії з наступним рестадіюванням.

10. Достовірної різниці у віддаленій виживаності хворих після виконання розширених та стандартних оперативних втручань не було. Виконання розширених резекцій у хворих з аденокарциномою голівки підшлункової залози, забезпечує медіану виживаності 19 місяців з 5-річною виживаністю 20,0 %, що була недостовірно нижчою ніж у хворих після виконання стандартних панкреатодуоденальних резекцій (28 місяців та 25,5 % відповідно $\chi^2=1,7$, $p=0,18$). Медіана виживаності та 5-річна виживаність були достовірно нижчими після виконання розширених дистальних резекцій підшлункової залози в порівнянні зі стандартними дистальними резекціями (14 місяців з 5-річною виживаністю 14,2 % та 36 місяців з 5-річною виживаністю 24,7 % ($\chi^2=5,3$, $p=0,02$) за рахунок більшої кількості артеріальних резекцій в даній групі хворих.

11. Розроблений нами персоніфікований діагностично-лікувальний алгоритм, який базується на урахуванні характеру кровопостачання підшлункової залози, нутритивного статусу пацієнта, особливостях структури панкреатичної паренхіми та протокової системи підшлункової залози; застосування методів прогнозування розвитку післяопераційних ускладнень, заходів, направлених на їх попередження; удосконалення тактики лікування дозволили досягти збільшення медіани виживаності пацієнтів з місцево- розповсюдженими пухлинами голівки підшлункової залози з 15 до 22 місяців ($\chi^2=2,5$, $p=0,1$) та п'ятирічну виживаність з 20,0 до 25,5 %, медіану виживаності у хворих з пухлинами тіла-хвоста підшлункової залози з 15,5 до 25 місяців ($\chi^2=0,2$, $p=0,6$) та п'ятирічну виживаність з 16,4 до 24,5 %.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Aaron J. Grossberg, Linda C. Chu, Cristopher R. Deig, Eliot K. Fishman, William L. Hwang, Anirban Maitra, Daniel L. Marks, Arnav Mehta, Nima Nabavizadeh, Diane M. Simeone, Colin D. Weekes, Charles R. Thomas. Multidisciplinary standards of care and recent progress in pancreatic ductal adenocarcinoma. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2020. Vol. 70. Issue 5. P. 375–403.
2. Strobel O., Hank T., Hinz U., Bergmann F., Schneider L., Springfield C., Jäger D., Schirmacher P., Hackert T., Büchler M. Pancreatic Cancer Surgery: The New R-status Counts. *Ann Surg*. 2017. Mar; 265(3). P. 565–573.
3. Beger H., Warshaw A., Hruban R., Büchler M., Lerch M., Neoptolemos J., Shimosegawa T., Whitcomh D. *The Pancreas: An Integrated Textbook of Basic Science, Medicine, and Surgery*. 2018. 3rd Edition. Wiley Bkackwell, 2018. 1203 p.
4. Ducreux M., Cuhna A., Caramella C., Hollebecque A., Burtin P., Goéré D., Seufferlein T., Haustermans K., Van Laethem J., Conroy T., Arnold D. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Clinical Practice Guidelines. Annals of Oncology* 26 (Supplement 5). 2015. P. v56–v68.
5. Okuyama A., Matsuda T. Cancer Statistics Digest. Incidence rate for pancreas cancer in Japanese in Japan and in the United States from the Cancer Incidence in Five Continents. *Japanese Journal of Clinical Oncology*. 2017. 47(1). P. 90–91
6. Yoshitomi H., Kato A., Shimizu H., Ohtsuka M., Furukawa K., Takayashiki T., Kuboki S., Takano S., Okamura D., Suzuki D., Sakai N., Kagawa S., Miyazaki M. Tips and tricks of surgical technique for pancreatic cancer: portal vein resection and reconstruction (with videos). *J. Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2014. 21. P. E69–E74.

7. Conlon K., Klimstra D., Murray B. Long-Term Survival After Curative Resection for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. Clinicopathologic Analysis of 5-Year Survivors. *Annals of Surgery*. 1996. Vol. 223. Issue 3. P. 273–279.

8. Копчак В.М., Хомяк И.В., Копчак К.В., Дувалко А.В., Перерва Л.А., Симонов О.Н., Сердюк В.П., Борисов Б.В. Радикальное хирургическое лечение злокачественных периампулярных новообразований. 2011. Специальный выпуск. С. 36–39.

9. Kleeff J., Michalski C., Friess H., Büchler M. Pancreatic cancer: from bench to 5-year survival. 2006. *Pancreas*. Aug. Vol. 33(2). P. 111–8.

10. Glanemann M., Shi B., Liang F., Sun X., Bahra M., Jacob D., Neumann U., Neuhaus P. Surgical strategies for treatment of malignant pancreatic tumors: extended, standard or local surgery? *World J Surg Oncol*. 2008. Vol. 6 (123). P. 1–10.

11. Kaiser J., Hackert T., Buchler M.W. Extended Pancreatectomy: Does It Have a Role in the Contemporary Management of Pancreatic Adenocarcinoma? *Dig Surg*. 2017. July 13. P. 441–446.

12. He J., Page A., Weiss M., Wolfgang C., Herman J., Pawlik T. Management of borderline and locally advanced pancreatic cancer: Where do we stand?. *World J Gastroenterol*. 2014. March 7; 20(9). P. 2255–2266.

13. Федоренко З.П., Гулак Л.О., Михайлович Ю.Й., Горох Є.Л., Рижов А.Ю., Сумкіна О.В., Куценко Л.Б. Рак в Україні, 2015–2016. Бюлетень Національного канцер-реєстру України 2017. № 18. С. 34–35.

14. Федоренко З.П., Гулак Л.О., Михайлович Ю.Й., Горох Є.Л., Рижов А.Ю., Сумкіна О.В., Куценко Л.Б. Рак в Україні, 2016–2017. Бюлетень Національного канцер-реєстру України 2018. № 19. С. 34–35.

15. Федоренко З.П., Гулак Л.О., Михайлович Ю.Й., Горох Є.Л., Рижов А.Ю., Сумкіна О.В., Куценко Л.Б. Рак в Україні, 2017–2018. Бюлетень Національного канцер-реєстру України 2019. № 20. С. 34–35.

16. Федоренко З.П., Гулак Л.О., Михайлович Ю.Й., Горох Є.Л., Рижов А.Ю., Сумкіна О.В., Куценко Л.Б. Рак в Україні, 2018–2019. Бюлетень Національного канцер-реєстру України 2020. № 21. С. 34–35.
17. Шалимов А. А. Хирургическое лечение больных раком поджелудочной железы и панкреатодуоденальной зоны. *Анналы хирургической гепатологии*. 1996. Т. 1. № 1. С. 62–66.
18. Шалимов А. А., Шалимов С.А., Ничитайло М. Е., Радзиховский А. П. Хирургия поджелудочной железы. Симферополь «Таврида». 1997. Р. 370–498.
19. Копчак В.М., Усенко А.Ю., Копчак К.В., Зелинский А.И. Хирургическая анатомия поджелудочной железы. – Издательский дом «Аскания». 2011. 366 с.
20. Beger H., Matsuno S., Cameron J. *Diseases of the Pancreas*. 2008. Springer Berlin Heidelberg. P. 936.
21. Дронов О.І., Крючина О. А., Добуш Р.Д. Лікування раку підшлункової залози. *Шпитальна хірургія*. 2012. № 1. С. 58–61.
22. Сидоренко А.М., Шевченко А.И., Кугаенко И. С. Эпидемиология рака поджелудочной железы в XX и начале XXI века. *Патологія*. 2013. № 1. С. 10–13.
23. Файнштейн И.А., Валиев Р. К. Лечение местнораспространенного рака тела и хвоста поджелудочной железы. *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН*. 2010. Том 21, № 3. С. 14–19.
24. Осадчий А. І. Рак поджелудочной железы: обновленные рекомендации 2018 г. *Український медичний часопис*. 2019. №2. С. 00–00.
25. Tewari M. Pancreatic Cancer: a Challenge to Cure. *Indian J. Surg* (September–October 2015) 77(5). P. 350–357.
26. Vincent A., Herman J., Schulick R., Hruban R., Goggins M. Pancreatic cancer. 2011. August 13. 378(9791). P. 607–620.

27. Yachida S., Iacobuzio-Donahue C. The Pathology and Genetics of Metastatic Pancreatic Cancer. *Arch Pathol Lab Med.* Vol 133, March. 2009. P. 413–422.

28. Bradley R., Cannon A., Atri P., Wichman C., Smith L., Ganti A., Chandrakanth A., Sasson A., Kumar S., Batra S. Advanced pancreatic cancer: a meta-analysis of clinical trials over thirty years. *Oncotarget.* 2018. Vol. 9. (No. 27). P. 19396–19405.

29. Strobel O., Neoptolemos J., Jäger D., Büchler M. Optimizing the outcomes of pancreatic cancer surgery. *Nature Reviews Clinical Oncology.* 2019. Volume 16. P.11–26.

30. Hartwig E., MD, Vollmer C., Fingerhut A., Yeo C., Neoptolemos J., Adham M., Andren-Sandberg A., Asbun H., Bassi C., Bockhorn M., MD, Charnley R., Conlon K., Dervenis C., Fernandez-Cruz L., Friess H., Gouma J., Imrie C., Lillemoe K., Milicevic M., Montorsi M., Shrikhande S., Vashist Y., Izbicki J., Buchler M. Extended pancreatectomy in pancreatic ductal adenocarcinoma: Definition and consensus of the International Study Group for Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery* July 2014 Volume 156, Number 1. P. 1–15.

31. Petrucciani N., Debs T., Nigri G., Giannini G., Sborlini E., Kassir R., Amor I., Iannelli A., Valabrega S., D'Angelo F., Gugenheim J., Ramacciato G. Pancreatectomy combined with multivisceral resection for pancreatic malignancies: is it justified? Results of a systematic review. *HPB.* 2018. Vol. 20. Issue 1. P. 3–10.

32. Neoptolemos J., Urrutia R., Abbruzzese J., Büchler M. *Pancreatic Cancer.* Springer, New York, NY. 2010. P. 731–761.

33. He J., Page A., Weiss M., Wolfgang C., Herman J., Pawlik T. Management of borderline and locally advanced pancreatic cancer: where do we stand? *World J Gastroenterol.* 2014. March 7; 20(9). P. 2255–66.

34. Baxter N., Whitson B., Tuttle T. Trends in the Treatment and Outcome of Pancreatic Cancer in the United States. *Annals of Surgical Oncology.* 2007. Volume 14. P. 1320–1326.

35. Charles B. Kim, Shuja Ahmed, and Eddy C. Hsueh. Current surgical management of pancreatic cancer. *J Gastrointest Oncol*. 2011. Sep. 2(3). P. 126–135.
36. National Comprehensive Cancer Network. Pancreatic Adenocarcinoma. Guideline 2018.
37. National Comprehensive Cancer Network. Pancreatic Adenocarcinoma. Guideline 2019.
38. Michelakos T., Ferrone C.R., Neoptolemos J., Urrutia R., Abbruzzese J., Büchler M. Neoadjuvant Chemotherapy in Pancreatic Cancer. In: Neoptolemos J., Urrutia R., Abbruzzese J., Büchler M. (eds) *Pancreatic Cancer*. Springer, New York, 2017. P. 1–16.
39. Ohgi K., Yamamoto Y., Sugiura T., Okamura Y., Ito T., Ashida R. Is pancreatic head cancer with portal venous involvement really borderline resectable? Appraisal of an upfront surgery series. *Ann Surg Oncol*. 2017. Sep24 (9). P. 2752–61.
40. Krah N., La O. J., Swift G., Hoang C. The acinar differentiation determinant PTF1A inhibits initiation of pancreatic ductal adenocarcinoma. *eLife*. 2015. Vol. 4. P.1–25.
41. Hartwig W., Gluth A., Hinz U., Koliogiannis D., Strobel O., Hackert T., Werner J., Büchler M. Outcomes after extended pancreatectomy in patients with borderline resectable and locally advanced pancreatic cancer. *Br J Surg*. 2016. Nov; 103 (12). P. 1683–94.
42. Zaky A., Wolfgang C., Weiss M., Javed A., Fishman E., Zaheer A. Tumor-Vessel Relationships in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma at Multidetector CT: Different Classification Systems and Their Influence on Treatment Planning. *RadioGraphics* 2017. Vol. 37. №1. P. 93–112
43. Gage M., Bradley N., Ejaz A., Sham J., Fishman E., Weiss M., Wolfgang C., He J. Pancreaticoduodenectomy with en bloc vein resection for locally advanced pancreatic cancer: a case series without venous reconstruction. Vol. 7. Issue 1. 2018. P. 1–7.

44. Hoshimoto S., Hishinuma S., Shirakawa H., Tomikawa M., Ozawa I., Wakamatsu S., Hoshi N., Hirabayashi K., Ogata Y. Reassessment of the clinical significance of portal superior mesenteric vein invasion in borderline resectable pancreatic cancer. *Eur J Surg. Oncol.* 2017. Jun. 43(6). P. 1068–1075.

45. Mellon E., Strom T., Hoffe S., Frakes J., Springett G., Hodul P., Malafa M., Chuong M., Shridha R. Favorable perioperative outcomes after resection of borderline resectable pancreatic cancer treated with neoadjuvant stereotactic radiation and chemotherapy compared with upfront pancreatectomy for resectable cancer. *J Gastrointest Oncol.* 2016. 7(4). P. 547–555.

46. Shen Y., Guo C., Pan Y., Chen Y., Tang T., Li Y., Lu J., Jin G., Qin R., Yao W., Liang T., Bai X. Preoperative prediction of peripancreatic vein invasion by pancreatic head cancer. *Cancer Imaging.* 2018. Vol. 18. (49). P. 1–10.

47. Okusaka T., Nakamura M., Yoshida M., Kitano M., Uesaka K., Ito Y., Furuse J., Hanada K., Okazaki K. Clinical Practice Guidelines for Pancreatic Cancer 2019 From the Japan Pancreas Society A Synopsis. *Pancreas.* 2020. Vol. 49, N 3. P. 326–335.

48. Selvaggi F., Mascetta G., Daskalaki D., Molin M., Salvia R., Butturini G. Outcome of superior mesenteric-portal vein resection during pancreatectomy for borderline ductal adenocarcinoma: results of a prospective comparative study. *Langenbeck's Arch Surg.* 2014. Vol. 399. P. 659–65.

49. Chu L., Goggins M., Fishman E. Diagnosis and Detection of Pancreatic Cancer. *The Cancer Journal:* 11/12 2017. Volume 23. Issue 6. P. 333–342.

50. Miura F., Takada T., Amano H., Yoshida M., Furui S., Takeshita K. Diagnosis of pancreatic cancer. *HPB.* 2006. Vol.8. P. 337–342.

51. Takaori K., Bassi C., Biankin A., Brunner T., Cataldo I., Campbell F., Cunningham D., Falconi M., Frampton A., Furuse J., Giovannini M., Jackson R., Nakamura A., Nealon W., Neoptolemos J., Real F., Scarpa A., Sclafani F., Windsor J., Yamaguchi K., Wolfgang C., Johnson C. International Association of Pancreatology (IAP)/European Pancreatic Club (EPC) consensus review of

guidelines for the treatment of pancreatic cancer. *Pancreatology*. 2016. Vol.16. P.14–27.

52. Mitra A., Pai E., Dusane R., Ranganathan P., DeSouza A., Goel M., Shrikhande S. Extended pancreatectomy as defined by the ISGPS: useful in selected cases of pancreatic cancer but invaluable in other complex pancreatic tumors. *Langenbecks Arch Surg*. Mar. 2018. 403 (2). P. 203–212.

53. De Reuver P., Mittal A., Neale M., Gill A., Samra J. Extended pancreatoduodenectomy as defined by the International Study Group for Pancreatic Surgery is associated with worse survival but not with increased morbidity. *Surgery* 2015. Vol.158. P. 183–190.

54. Hackert T., Schneider L., Büchler M. Current State of Vascular Resections in Pancreatic Cancer Surgery. *Gastroenterol Res Pract*. 2015. Nov. 2. P. 1–10.

55. Sinn M., Bahra M., Denecke T., Travis S., Pelzer U., Riess H. Perioperative treatment options in resectable pancreatic cancer – how to improve long-term survival. *World J of Gastrointest Oncol*. 2016. Vol. 8. №3. P. 248–57.

56. Hackert T., Ulrich A., Büchler M. Borderline resectable pancreatic cancer. *Cancer Lett*. 2016. Jun 1. 375(2). P. 231–237.

57. Vladov N., Takorov I., Lukanova T. Challenges in Pancreatic Pathology. The role of vascular resection in pancreatic cancer treatment. Chapter 10. 54 p.

58. Beleù A., Calabrese A., Rizzo G., Capelli P., Bellini N., Caloggero S., Calbi R., Martini P., Robertis R., Carbognin G., Marchegiani G., Scarpa A., Salvia R., Claudio Bassi C., D’Onofrio M. Preoperative Imaging Evaluation after Downstaging of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: A Multi-Center Study. *Cancers*. 2019. Feb. 11(2), 267.

59. Campbell F., Smith R., Philip Whelan P., Sutton R., Raraty M., Neoptolemos J., Ghaneh P. Classification of R1 resections for pancreatic cancer: the prognostic relevance of tumour involvement within 1 mm of a resection margin. *Histopathology*. 2009. Vol. 55 (3). P. 277–283.

60. Hank T., Hinz U, Tarantino I, Kaiser J, Niesen W, Bergmann F, Hackert T, Büchler MW, Strobel O. Validation of at least 1 mm as cut-off for resection margins for pancreatic adenocarcinoma of the body and tail. *Br J Surg*. 2018. Aug. 105(9). P. 1171–1181.
61. Verbeke S., Leitch D., Menon K., McMahon M., Guillou P., Anthoney A. Redefining the R1 resection in pancreatic cancer. *Br. J. Surg*. 2006. Vol. 93. P. 1232–1237.
62. Esposito I., Kleeff J., Bergmann F., Reiser C., Herpel E., Friess H., Peter Schirmacher P., Büchler M. Most pancreatic cancer resections are R1 resections. *Ann. Surg. Oncol*. 2008. Vol. 15. P. 1651–1660.
63. Demir I., Schlitter A., Jäger C., Konukiewitz B. R0 Versus R1 Resection Matters after Pancreaticoduodenectomy, and Less after Distal or Total Pancreatectomy for Pancreatic Cancer. *Annals of Surgery*. July 2017. 268(6). P. 1058–1068.
64. Tol J., Eshuis W., Besselink M., Van Gulik T., Busch O., Gouma D. Non-radical resection versus bypass procedure for pancreatic cancer e a consecutive series and systematic review. *Eur J Surg Oncol*. 2015. Vol. 41. P. 220–7.
65. Hamada Y., Maeshiro K., Nakayama Y. Influence of Microscopically Positive Resection Margins on Long-Term (>5-Year) Survival after Resection of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *JOP. J Pancreas (Online)*. 2014. Sep 28; 15(5). P. 455–458.
66. Gillen S., Schuster T., Friess H., Kleeff J. Palliative resections versus palliative bypass procedures in pancreatic cancer e a systematic review. *Am J Surg*. 2012. Vol. 203. P. 496–502.
67. Wellner U., Makowiec F., Bausch D., Höppner J., Sick O., Hopt U., Keck T. Locally Advanced Pancreatic Head Cancer: Margin-Positive Resection or Bypass? *ISRN Surgery*. 2012. Volume 2012. P. 6.

68. Schlitter A., Irene Esposito I. Definition of Microscopic Tumor Clearance (R0) in Pancreatic Cancer Resections. *Cancers (Basel)*. 2010 Dec; 2(4). P. 2001–2010.

69. Wang X., Demir I., Schorn S., Jäger C., Scheufele F., Friess H., Ceyhan G. Venous resection during pancreatectomy for pancreatic cancer: a systematic review. *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2019. Vol. 4. P. 46.

70. Peng C., Zhou D., Meng L., Cao Y., Zhang H., Pan Z., Lin C. The value of combined vein resection in pancreaticoduodenectomy for pancreatic head carcinoma: a meta-analysis. *BMC Surgery*. 2019. Vol.19. P. 84.

71. Kleive D., Sahakyan M., Berstad A., Verbeke C., Gladhaug I., Edwin B. Trends in indications, complications and outcomes for venous resection during pancreatoduodenectomy. *Br J Surg*. 2017. Vol. 104(11). P. 1558–67.

72. Murakami Y., Uemura K., Sudo T., Hashimoto Y., Nakashima A., Kondo N. Benefit of portal or superior mesenteric vein resection with adjuvant chemotherapy for patients with pancreatic head carcinoma. *J Surg Oncol*. 2013. Vol. 107(4). P. 414–21.

73. Podda M., Thompson J., Kulli C., Tait I. Vascular resection in pancreaticoduodenectomy for periampullary cancers. A 10 year retrospective cohort study. *Int J Surg*. 2017. Vol. 39. P. 37–44.

74. Yoshitomi H., Kato A., Shimizu H., Ohtsuka M., Furukawa K., Takayashiki T., Kuboki S., Takano S., Okamura D., Suzuki D., Sakai N., Kagawa S., Miyazaki M. Tips and tricks of surgical technique for pancreatic cancer: portal vein resection and reconstruction (with videos). *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2014. Vol. 21. P. E69–E74.

75. Sigel B., James G., Cooper D., Dunn M. Resection of the Superior Mesenteric Vein and Replacement with a Venous Autograft During Pancreaticoduodenectomy: Case Report. *Annals of Surgery* November 1965. P 941–945.

76. Gage M., Reames B., Ejaz A., Sham J., Fishman E., Weiss M., Wolfgang C., He J. Pancreaticoduodenectomy with en bloc vein resection for

locally advanced pancreatic cancer: a case series without venous reconstruction. *Chin Clin Oncol*. 2018. Vol. 7(1). P. 1–7.

77. Jeong J., Choi D., Choi S., Heo J., Jang K. Long-term outcome of portomesenteric vein invasion and prognostic factors in pancreas head adenocarcinoma. *ANZ J Surg*. 2015. Vol. 85(4). P. 264–9.

78. Tseng J., Raut C., Lee J., Pisters P., Vauthey J., Abdalla E. et al. Pancreaticoduodenectomy with vascular resection: margin status and survival duration. *J Gastrointest Surg*. 2004. Vol. 8(8). P. 935–49.

79. Tanaka H., Nakao A., Oshima K., Iede K., Oshima Y., Kobayashi H., Kimura Y. Splenic vein reconstruction is unnecessary in pancreatoduodenectomy combined with resection of the superior mesenteric vein–portal vein confluence according to short-term outcomes. *HPB*. 2017. Vol.19. P. 785–792.

80. Denbo J., Bruno M., Dewhurst W., Kim M., Tzeng C., Aloia T., Soliz J., Speer B., Lee J., Katz M. Risk-stratified clinical pathways decrease the duration of hospitalization and costs of perioperative care after pancreatectomy. *Surgery*. 2018. September Vol.164(3). P. 424–431.

81. Del Chiaro M., Rangelova E., Halimi A., Ateeb Z., Scandavini C., Valente R., Segersvärd R., Arnelo U., Verbeke S. Pancreatectomy with arterial resection is superior to palliation in patients with borderline resectable or locally advanced pancreatic cancer. *HPB (Oxford)*. 2019 Feb; 21(2). P. 219–225.

82. Dunne D., Kleeff Y., Yip V., Halloran C., Ghaneh P., Neoptolemos J. Arterial Resection in Pancreatic Cancer. 2018. P. 1089–1104.

83. Jegatheeswaran S., Baltatzis M., Jamdar S., Siriwardena A. Superior mesenteric artery (SMA) resection during pancreatectomy for malignant disease of the pancreas: a systematic review. *HPB*. 2017. Vol. 19(6). P. 483–490.

84. Mollberg N., Rahbari N., Koch M., Hartwig W., Hoeger Y., Buchler M., Weitz J. Arterial Resection During Pancreatic Cancer. A Systematic Review and Meta-Analysis. *Annals of Surgery*. 2011. Volume 254, Number 6. P. 882–93.

85. Klaiber U., Mihaljevic A., Hackert T. Radical pancreatic cancer surgery – with arterial resection. *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2019. Vol. 4. P. 8.

86. Nakamura T., Hirano S., Asano T., Okamura K., Tsuchikawa T., Soichi Murakami S., Kurashima Y., Ebihara Y., Nakanishi Y., Tanaka K., Shichinohe T. Distal Pancreatectomy with en Bloc Celiac Axis Resection (Modified Appleby Procedure) for Locally Advanced Pancreatic Body Cancer: A Single-Center Review of 80 Consecutive Patients. *Annals of Surgical Oncology*. 2016. Vol. 23. P. 969–975.

87. Tanaka E., Satoshi Hirano S., Tsuchikawa T., Kato K., Matsumoto J., Shichinohe T. Important technical remarks on distal pancreatectomy with en-bloc celiac axis resection for locally advanced pancreatic body cancer (with video). *J. Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2012.19. P. 141–147.

88. Ravikumar R., Holroyd D., Fusai G. Is there a role for arterial reconstruction in surgery for pancreatic cancer? *World J Gastrointest Surg*. 2013. March 27; 5(3). P. 27–29.

89. Latona JA, Lamb KM, Pucci MJ, Maley WR, Yeo CJ. Modified Appleby Procedure with Arterial Reconstruction for Locally Advanced Pancreatic Adenocarcinoma: A Literature Review and Report of Three Unusual Cases. *J Gastrointest Surg*. 2016 Feb. 20(2). P. 300–6.

90. Yamaguchi K, Nakano K, Kobayashi K, Ogura Y, Konomi H, Sugitani A, Tanaka M. Appleby operation for pancreatic body-tail carcinoma: report of three cases. *Surg Today*. 2003. 33(11). P. 873–8.

91. Heřka F., Bohumil J., Šubrt Z., Ferko A. Surgical Technique in Distal Pancreatectomy: A Systematic Review of Randomized Trials. Hindawi Publishing Corporation *BioMed Research International*. 2014. Vol. Article ID 482906, 9 p.

92. Hirota M., Shimada S., Yamamoto K., Tanaka E., Sugita H., Egami H., Ogawa M. Pancreatectomy using the no-touch isolation technique followed by extensive intraoperative peritoneal lavage to prevent cancer cell dissemination: a pilot study. *J. O. P*. 2005. Vol. 10, N 6(2). P. 143–151.

93. Strasberg S., Linehan D., Hawkins W. Radical Antegrade Modular Pancreatosplenectomy procedure for adenocarcinoma of the body and tail of

the pancreas: Ability to obtain negative angential margins. *J. Am. Coll. Surg.* 2007. Feb. 204(2). P. 244–9.

94. Strasberg S., Drebin M., Linehan D. Radical antegrade modular pancreatectomy. *Surgery.* 2003. Vol. 133. P. 521–527.

95. Mayo W. J. The surgery of the pancreas. *Ann. Surg.* 2003. Vol. 58. P. 145–150.

96. Cannella R., Borhani A., Zureikat A., Tublin M. Appleby Procedure (Distal Pancreatectomy With Celiac Artery Resection) for Locally Advanced Pancreatic Carcinoma: Indications, Outcomes, and Imaging. *American Journal of Roentgenology.* Volume 213, Issue 1. P. 35–44.

97. Boggi U., Del Chiaro M., Croce C., Vistoli F., Signori S., Moretto C., Amorese G., Mazzeo S., Cappelli C., Campani D., Mosca F. Prognostic implications of tumor invasion or adhesion to peripancreatic vessels in resected pancreatic cancer. *Surgery.* 2009. Vol. 146. P. 869–881.

98. Bachellier P., Rosso E., Lucescu I., Oussoultzoglou E., Tracey J., Pessaux P., Ferreira N., Jaeck D. Is the need for an arterial resection a contraindication to pancreatic resection for locally advanced pancreatic adenocarcinoma? A case-matched controlled study. *J Surg Oncol.* 2011. Vol. 103. P. 75–84.

99. Klaiber U., Mihaljevic A., Hackert T. Radical pancreatic cancer surgery-with arterial resection. *Transl Gastroenterol Hepatol.* 2019. Vol. 4. P. 8.

100. Christians K., Pilgrim C., Tsai S., Ritch P., George B., Erickson B., Tolat P., Evans D. Arterial resection at the time of pancreatectomy for cancer. *Surgery.* 2014. Vol.155. P. 919–26.

101. Glebova N., Hicks C., Tosoian J., Piazza K., Abularrage C., Schulick, Wolfgang C., Black J., Colo A. Outcomes of arterial resection during pancreatectomy for tumor. *Journal of vascular surgery.* 2016. Vol. 63, N 3. P. 722–729.

102. Hackert T., Weitz J., Büchler MW. Splenic artery use for arterial reconstruction in pancreatic surgery. *Langenbecks Arch Surg.* 2014. Vol. 399.

P. 667–71.

103. Miyazaki M., Yoshitomi H., Takano S., Shimizu H., Kato A., Yoshidome H., Furukawa K., Takayashiki T., Kuboki S., Suzuki D., Sakai N., Ohtuka M. Combined hepatic arterial resection in pancreatic resections for locally advanced pancreatic cancer. *Langenbecks Arch Surg.* 2017. Vol. 402. P. 447–56.

104. Tol J., Gouma D., Bassi C., Dervenis Ch., Marco Montorsi M., Adham M., Andrén-Sandberg A., Asbun H., Bockhorn M., Büchler M., Conlon K., Fernández-Cruz L., Fingerhut A., Friess H., Hartwig W., Izbicki J., Lillemoe K., Milicevic M., Neoptolemos J., Shrikhande S., Vollmer C., Yeo C., Charnley R. Definition of a standard lymphadenectomy in surgery for pancreatic ductal adenocarcinoma: a consensus statement by the International Study Group on Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery.* 2014. Vol.156. P. 591–600.

105. Dasari B., Pasquali S., Vohra R., Smith A., Taylor M., Sutcliffe R., Muiesan P., Roberts K., Isaac J., Mirza D. Extended Versus Standard Lymphadenectomy for Pancreatic Head Cancer: Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of Gastrointestinal Surgery.* 2015. Vol. 19. P. 1725–1732.

106. Orci L., Meyer J., Combescure C., Bühler L., Berney T., Morel P., Toso C. A meta-analysis of extended versus standard lymphadenectomy in patients undergoing pancreatoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma. *HPB (Oxford).* 2015. Jul. 17(7). P. 565–572.

107. Warschkow R., Widmann B., Beutner U., Marti L., Steffen T., Schiesser M., Schmied B. The more the better — lower rate of stage migration and better survival in patients with retrieval of 20 or more regional lymph nodes in pancreatic cancer: a population-based propensity score matched and trend SEER analysis. *Pancreas.* 2017. May/Jun 46. P. 648–657.

108. Strobel O., Hinz U., Gluth A., Hank T., Hackert T., Bergmann F., Werner J., Büchler M. Pancreatic adenocarcinoma: number of positive nodes allows to distinguish several N categories. *Ann. Surg.* 2015. Vol. 261. P. 961–969.

109. Tarantino I., Warschkow R., Hackert T., Schmied B., Büchler M., Strobel O., Ulrich A. Staging of pancreatic cancer based on the number of positive lymph nodes. *Br. J. Surg.* 2017. Vol. 104. P. 608–618.
110. Chun S., Pawlik T., Vauthey M. 8th edn of the AJCC Cancer Staging Manual: Pancreas and Hepatobiliary Cancers. *Ann. Surg. Oncol.* 2018. Vol. 25. P. 845–847.
111. Lermite E., Sommacale D., Piardi T., Arnaud J., Cornelis A., Dejong H., Pessaix P. Complications after pancreatic resection: Diagnosis, prevention and management. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology.* 2013. Vol. 37. №3. P. 230–239.
112. Isaji S., Mizuno S., Windsor J., Bassi C., Fernández-Del Castillo C., Hackert T., Hayasaki A., Katz M., Kim S., Kishiwada M., Kitagawa H., Michalski C., Wolfgang C. International consensus on definition and criteria of borderline resectable pancreatic ductal adenocarcinoma. 2017. *Pancreatology* 18. P. 2–11.
113. Chang L., Stefanidis D., Richardson W. The role of staging laparoscopy for intraabdominal cancer: an evidence-based review. *Surg. Endosc.* 2009. Vol. 23, N 2. P. 231–241.
114. Mayo S., Austin D., Sheppard B., Mori M., Shipley D., Billingsley K. Evolving preoperative evaluation of patients with pancreatic cancer: does laparoscopy have a role in the current era? *J. Am. Coll. Surg.* 2009. Vol. 208. N 1. P. 87–95.
115. Syl M., Cruz D., Young A., Ruffin M. Diagnosis and Management of Pancreatic Cancer. *American Family Physician.* 2014. Vol. 89, N8. P. 626–632.
116. American Gastroenterological Association medical position statement: epidemiology, diagnosis, and treatment of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Gastroenterology.* 1999. Vol. 117(6). P. 1463–1484.
117. Wente M., Bassi C., Dervenis C., Fingerhut A., Gouma D., Izbicki J., Neoptolemos J., Padbury R., Sarr M., Traverso W., Yeo Ch., Büchler M. Delayed gastric emptying (DGE) after pancreatic surgery: a suggested definition by the

International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery*. 2007. Nov;142(5). P. 761–8.

118. Chincarini M., Zamboni G., Mucelli R. Major pancreatic resections: normal postoperative findings and complications. *Insights Imaging*. 2018. Vol. 9. P. 173–187.

119. Malleo G., Pulvirenti A., Marchegiani G., Butturini G., Salvia R., Bassi C. Diagnosis and management of postoperative pancreatic fistula. *Langenbeck's Arch Surg*. 2014. Vol. 399(7). P. 801–810

120. K Okano K., Hirao T., Unno M., Fujii T., Yoshitomi H., Suzuki S., Satoi S., Takahashi S., Kainuma O., Y Suzuki Y. Postoperative infectious complications after pancreatic resection. *Br J Surg*. 2015. Nov; Vol. 102(12). P. 1551–60.

121. Nahm C., Connor S., Samra J., Mittal A. Postoperative pancreatic fistula: a review of traditional and emerging concepts. *Clinical and Experimental Gastroenterology*. 2018. Vol. 11. P. Clin Exp Gastroenterol. P. 105–118.

122. Pedrazzoli S. Pancreatoduodenectomy (PD) and postoperative pancreatic fistula (POPF): a systematic review and analysis of the POPF-related mortality rate in 60,739 patients retrieved from the English literature published between 1990 and 2015. *Medicine (Baltimore)*. 2017. 96(19). P. e6858.

123. Bassi C., Marchegiani G., Dervenis C., et al. The 2016 update of the International Study Group (ISGPS) definition and grading of postoperative pancreatic fistula: 11 years after. *Surgery*. 2017. 161(3). P. 584–591.

124. Aranha G., Hodul P., Golts E., Oh D., Pickleman J., Creech S. A comparison of pancreaticogastrostomy and pancreaticojejunostomy following pancreaticoduodenectomy. *J Gastrointest Surg*. 2003. 7(5). P. 672–682.

125. Berger A., Howard T., Kennedy E., Kennedy E., Sauter P., Bower-Cherry M., Dutkevitch S., Hyslop T., Schmidt C., Rosato E., Lavu H., Nakeeb A., Pitt H., Lillemoe K., Yeo C. Does type of pancreaticojejunostomy after pancreaticoduodenectomy decrease rate of pancreatic fistula? A randomized, prospective, dual-institution trial. *J Am Coll Surg*. 2009. 208(5). P. 738–747.

126. Yamamoto M., Hayashi M., Nguyen N., Nguyen T., McCloud S., Imagawa D. Use of Seamguard to prevent pancreatic leak following distal pancreatectomy. *Arch Surg.* 2009.144(10). P. 894–899.

127. Kitahata Y., Kawai M., Yamaue H. Clinical trials to reduce pancreatic fistula after pancreatic surgery – review of randomized controlled trials. *Transl Gastroenterol Hepatol.* 2016. Vol.1. P. 4.

128. Halle-Smith J., Vinuela E., Brown R., Hodson J., Zia Z., Bramhall S., Marudanayagam R., Sutcliffe R., Mirza D., Muiesan P., Isaac J., Roberts K. A comparative study of risk factors for pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy or distal pancreatectomy. *HPB (Oxford).* 2017. Vol. 19 (8). P. 727–734.

129. Sinn M., Bahra M., Denecke T., Travis S., Pelzer U., Riess H. Perioperative treatment options in resectable pancreatic cancer – how to improve long-term survival. *World J of GastrointestOncol.* 2016. Vol. 8, №3. P. 248–57.

130. Kasumova G., Conway W., Tseng J. The Role of Venous and Arterial Resection in Pancreatic Cancer Surgery. *Ann Surg Oncol.* 2016. Nov 23. P. 1–8.

131. He J., Page A., Weiss M., Wolfgang C., Herman J., Pawlik T. Management of borderline and locally advanced pancreatic cancer: where do we stand? *World J Gastroenterol.* 2014. Vol. 20. P. 2255–66.

132. Connor S. Haemorrhage following pancreatoduodenectomy: the importance of surgery. *Dig Surg.* 2006. Vol. 23. P. 201–2.

133. Hanna M., Gadde R., Allen C., Meizoso J., Sleeman D., Livingstone A., Merchant N., Yakoub D. Delayed gastric emptying after pancreaticoduodenectomy. *Journal of Surgical Research.* 2016. Vol. 202. Issue 2. 15 May. P. 380–388.

134. Kawai M., Tani M., Hirono S., Shimizu A., Uchiyama K., Hiroki Yamaue H. Pylorus ring resection reduces delayed gastric emptying in patients undergoing pancreatoduodenectomy: a prospective, randomized, controlled trial of pylorus-resecting versus pylorus-preserving pancreatoduodenectomy. *Ann Surg.* 2011. Vol. 253. P. 495–501.

135. Koukoutsis I., Bellagamba R., Morris-Stiff G., Wickremesekera S., Coldham C., Wigmore S., Mayer A., Mirza D., Buckels J., Bramhall S. Haemorrhage following pancreaticoduodenectomy: risk factors and the importance of sentinel bleed. *Dig Surg*. 2006. Vol. 23. P. 224–8.

136. Wente M., Veit J., Bassi C., Dervenis C., Fingerhut A., Gouma D., Izbicki J., Neoptolemos J., Padbury R., Sarr M., MD, Yeo C., Büchler M. Postpancreatectomy hemorrhage (PPH)—An International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS) definition. *Surgery*. Vol. 142. Issue 1. P. 20–25.

137. Amini N., Spolverato G., Gupta R., Margonis G., Kim Y., Wegner D., Neda Rezaee N., Weiss M., Wolfgang C., Makary M., Kamel I., Pawlik T. Impact of Total Psoas Volume on Short- and Long- Term Outcomes in Patients Undergoing Curative Resection for Pancreatic Adenocarcinoma: a New Tool to Assess Sarcopenia. *J Gastrointest Surg*. 2015. September 19(9). P. 1593–1602.

138. Birkmeyer J.D., Siewers A.E., Finlayson E.V., Stukel T., Lucas F., Batista I., Welch H., David E. Wennberg D. Hospital volume and surgical mortality in the United States. *N. Engl. J. Med*. 2002. N.346. P. 1128–1137.

139. McPhee J., Hill J., Whalen G., Zayaruzny M. Perioperative mortality for pancreatectomy: a national perspective. *Ann. Surg*. 2007. N. 246(2). P. 246–253.

140. Dindo D., Demartines N., Clavien P. Classification of Surgical Complications A New Proposal With Evaluation in a Cohort of 6336 Patients and Results of a Survey. *Ann Surg*. 2004. Aug; 240(2). P. 205–213.

141. Peng P., Hyder O., Firoozmand A., Kneuert P., Richard D., Schulick, Huang S., Makary M., Hirose K., Edil B., Choti M., Herman J., Cameron J., Christopher L. Wolfgang C., Pawlik T. Impact of Sarcopenia on Outcomes Following Resection of Pancreatic Adenocarcinoma. *J. Gastrointest Surg*. 2012. Vol. 16. P. 1478–86.

142. Kim T., Choi K. Sarcopenia. Definition, epidemiology, and pathophysiology. *J Bone Metab*. 2013. Vol. 20. P. 1–10.

143. Cruz-Jentoft A., Baeyens J., Bauer J., Boirie Y., Cederholm T., Francesco Landi F., Martin F., Michel J., Rolland Y., Schneider S. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age and Ageing*. 2010. Vol. 39. P. 412–23.
144. Joglekar S., Asghar A., Mott S., Johnson B., Button A., Clark E. Sarcopenia Is an Independent Predictor of Complications Following Pancreatectomy for Adenocarcinoma. *Iowa. J. Surg Oncol*. 2015. Vol. 111. P. 771–75.
145. Carrara G., Pecorelli N., Cobelli F., Cristel G., Beretta L., Braga M. Preoperative sarcopenia determinants in pancreatic cancer patients. *Clinical Nutrition*. 2017. Volume 36, Issue 6, December 2017. P. 1649-1653.
146. Dijk D., Bakens M., Coolsen M., Rensen S., Ronald M. Dam R., Bours M., Weijenberg M., Dejong C., Steven W., Damink O. Low skeletal muscle radiation attenuation and visceral adiposity are associated with overall survival and surgical site infections in patients with pancreatic cancer. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. 2017. Vol. 8. P. 317–326.
147. Okumura S., Kaido T., Hamaguchi Y., Kobayashi A., Shirai H., Yao S., Yagi S., Kamo N., Hatano E., Okajima H., Takaori K., Uemoto S. Visceral Adiposity and Sarcopenic Visceral Obesity are Associated with Poor Prognosis After Resection of Pancreatic Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2017. Nov. 24(12). P. 3732–3740.
148. Takagi K., Yoshida R., Yagi T., Umeda Y., Nobuoka D., Kuise T. Radiographic sarcopenia predicts postoperative infectious complications in patients undergoing pancreaticoduodenectomy. *BMC Surgery*. 2017. Vol. 17 (64). P. 2–7.
149. Linder N., Schaudinn A., Langenhan K., Krenzien F., Hau H., Benzing C., Atanasov G., Schmelzle M., Kahn T. Power of computed-tomography-defined sarcopenia for prediction of morbidity after pancreaticoduodenectomy. *BMC Medical Imaging*. 2019. Vol.19:32. P. 2–10.

150. Jang M., Park H., Huh J., Lee J., Jeong Y., Nah Y., Park J., Kim K. Predictive value of sarcopenia and visceral obesity for postoperative pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy analyzed on clinically acquired CT and MRI. *European Radiology*. 2018. 29(5). P. 2417–2425.

151. Tan B., Birdsell L., Martin L., Baracos V., Fearon K. Sarcopenia in an overweight or obese patient is an adverse prognostic factor in pancreatic cancer. *Clin Cancer Res*. 2009. Vol.15. P. 6973–9.

152. Nishida Y., Kato Y., Kudo M., Aizawa H., Okubo S., Takahashi D., Nakayama Y., Kitaguchi K., Gotohda N., Takahashi S., Konishi M. Preoperative Sarcopenia Strongly Influences the Risk of Postoperative Pancreatic Fistula Formation After Pancreaticoduodenectomy. *J Gastrointest Surg. Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2016. Vol. 20, issue 9. P. 1586–1594.

153. Centonze L., Sandro S., Lauterio A., Carlis R., Botta F., Mariani A., Bagnardi V., Carlis L. The Impact of Sarcopenia on Postoperative Course following Pancreatoduodenectomy: Single-Center Experience of 110 Consecutive Cases. *Dig Surg* Received. 2019. February 14.

154. Kim S., Han H., Jung H., Kim K., Hwang D., Kang S., Kim C. Multidimensional frailty score for the prediction of postoperative mortality risk. *JAMA Surg*. 2014. Vol. 7. P. 633–640.

155. Chan M., Chok K. Sarcopenia in pancreatic cancer – effects on surgical outcomes and chemotherapy. *World J Gastrointest Oncol*. 2019. July 15. 11(7). P. 527–537.

156. Amini, N, Spolverato, G, Gupta, R, Margonis, GA, Kim, Y, Wegner, D. (2015). Impact of Total Psoas Volume on Short- and Long- Term Outcomes in Patients Undergoing Curative Resection for Pancreatic Adenocarcinoma: a New Tool to Assess Sarcopenia. *J. Gastrointest Surg.*, 19(9), 1593–1602.

157. Amrani M, Vermersch M., Fulbert M., Prodeau M., Lecolle K., Hebban M., Ernst O., Pruvot F., Truant S. Impact of sarcopenia on outcomes of patients undergoing pancreatectomy. A retrospective analysis of 107 patients. *Medicine*. 2018. Vol. 97. P. 39 (e12076).

158. Benjamin AJ, Buschmann MM, Zhang SQ, Wroblewski K, Kindler HL, Roggin KK, Dale W. The impact of changes in radiographic sarcopenia on overall survival in older adults undergoing different treatment pathways for pancreatic cancer. *J Geriatr Oncol*. 2018. Vol. 9(4). P. 367–372.

159. Basile D., Parnofiello A., Vitale M., Francesco Cortiula F., Gerratana L., Fanotto V., Camilla Lisanti C., Pelizzari G., Ongaro E., Michele Bartoletti M., Garattini S., Andreotti V., Bacco A., Iacono D., Bonotto M., Casagrande M., Ermacora P., Puglisi F., Pella N., Fasola G., Aprile G., Cardellino G. The IMPACT study: early loss of skeletal muscle mass in advanced pancreatic cancer patients. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. 2019. Vol. 10. P. 368–377.

160. Kurita Y., Kobayashi N., Tokuhisa M., Goto A., Kubota K., Endo I., Atsushi Nakajima A., Ichikawa Y. Sarcopenia is a reliable prognostic factor in patients with advanced pancreatic cancer receiving FOLFIRINOX chemotherapy. *Pancreatology*. 2019. Volume 19. Issue 1. January 2019. P. 127–135.

161. Peter Peng. Impact of Sarcopenia on Outcomes Following Resection of Pancreatic Adenocarcinoma . *J Gastrointest Surg*. 2012. August; 16(8). P. 1478–1486.

162. Cruz-Jentoft A., Baeyens J., Bauer J., Boirie Y., Cederholm T, Francesco L., Martin F., Michel J., Rolland Y., Schneider S., Topinková E., Vandewoude M., Zamboni M. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing*. 2010. Vol. 39(4). P. 412–423.

163. Mintziras I., Miligkos M., Wächter S., Manoharan J., Maurer E., Bartsch D. Sarcopenia and sarcopenic obesity are significantly associated with poorer overall survival in patients with pancreatic cancer: systematic review and meta-analysis. *International Journal of Surgery*. 2018. Nov. 59. P. 19–26.

164. Cruz-Jentoft A., Bahat G., Bauer J., Boirie Y., Bruyere O., Cederholm T., Cooper C., Landi F., Rolland Y., Sayer A., Stephane M., Sieber C., Topinkova E., Vandewoude M., Visser M., Zamboni M. Writing group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP2), and the extended

group for EWGSOP2. (2019). Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. Vol. 48. P. 16–31.

165. Amundson J., Williams J., Benjamin A., Witmer H., Roggin K. The impact of sarcopenia on patients undergoing treatment for pancreatic ductal adenocarcinoma. *Journal of Pancreatology*. 2020. 3(2). P. 59–71.

166. Roh Y., Kang B., Song S., Lee C., Jung Y., Kim M. Preoperative CT anthropometric measurements and pancreatic pathology increase risk for postoperative pancreatic fistula in patients following pancreaticoduodenectomy. *PLoS One*. 2020. Dec 3;15(12). P. e0243515.

167. Vitali G., Ronot M., Michela A., Andres A. Sarcopenia is a predictor of pancreatic fistula occurrence after duodenopancreatectomy. *HPB*. 2016. 18(1). P. e385.

168. Namm J., Thakrar K., Wang C., Stoker S., Sur M., Berlin J., Dale W., Talamonti M., Roggin K. A semi-automated assessment of sarcopenia using psoas area and density predicts outcomes after pancreaticoduodenectomy for pancreatic malignancy. *J Gastrointest Oncol*. 2017. 8(6). P. 936–44.

169. Gruber E., Jomrich G., Dietmar Tamandl D., Gnant M., Martin Schindl M., Sahora K. Sarcopenia and sarcopenic obesity are independent adverse prognostic factors in resectable pancreatic ductal adenocarcinoma. *Plos One*. 2020. 15(12). P.e0244896.

170. Mathur A, Pitt HA, Marine M. Saxena R., Schmidt C., Howard T., Nakeeb A., Zyromski N., Lillemoe K. Fatty pancreas: a factor in postoperative pancreatic fistula. *Ann Surg*. 2007. Vol. 246. P. 1058–1064.

171. Tan B., Birdsall L., Martin L., Baracos V., Fearon K. Sarcopenia in an overweight or obese patient is an adverse prognostic factor in pancreatic cancer. *Clin Cancer Res*. 2009; 15(22). P. 6973–9.

172. Onesti J., Wright G., Kenning S., Tierney M., Davis A., Doherty M., Chung M. Sarcopenia and survival in patients undergoing pancreatic resection. *Pancreatol Off J Int Assoc Pancreatol IAP AI*. 2016. 16. P. 284–289.

173. Joglekar S, Nau PN, Mezhir JJ. The impact of sarcopenia on survival and complications in surgical oncology: A review of the current literature. *J Surg Oncol*. 2015. Vol. 112(5). P. 503–9.

174. Prado C., Purcell S., Laviano A. Nutrition interventions to treat low muscle mass in cancer. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. 2020. Vol. 11. P. 366–380.

175. Wagner D., DeMarco M., Amini N., Buttner S., Segev D., Gani F., Pawlik T. Role of frailty and sarcopenia in predicting outcomes among patients undergoing gastrointestinal surgery. *World J Gastrointest Surg*. 2016. 8(1). P. 27–40.

176. Tomoyuki A., Amano H., Hattori M., Nakahara M. Preoperative anthropomorphic and nutritious status and stula risk score for predicting clinically relevant postoperative pancreatic stula after pancreaticoduodenectomy. *BMC Gastroenterology*. 2020. Vol 20, Article number: 264.

177. Ratnayake C., Loveday B., Shrikhande S., Windsor J., Pandanaboyana S. Impact of preoperative sarcopenia on postoperative outcomes following pancreatic resection: A systematic review and meta-analysis. *Pancreatology*. 2018. Dec; 18(8). P. 996–1004.

178. Baracos VE, Arribas L. Sarcopenic obesity: hidden muscle wasting and its impact for survival and complications of cancer therapy. *Ann Oncol*. 2018. Vol. 29. P. 14–23.

179. Callery M., Chang K., Fishman E., Talamonti M., Traverso L., Linehan D. Pretreatment assessment of resectable and borderline resectable pancreatic cancer: expert consensus statement. *Ann Surg Oncol*. 2009 Jul;16(7). P. 1727–33.

180. Motoi F., Egawa S., Rikiyama T., Katayose Y., Unno M. Randomized clinical trial of external stent drainage of the pancreatic duct to reduce postoperative pancreatic fistula after pancreaticojejunostomy. *Br J Surg*. 2012. Apr. 99(4). P. 524–31.

181. Bai X., Zhang Q., Gao S., Lou J., Guogang Li., Zhang Y., Ma T., Zhang Y., Xu Y., Liang T. Duct-to-Mucosa vs Invagination for Pancreaticojejunostomy after Pancreaticoduodenectomy: A Prospective, Randomized Controlled Trial from a Single Surgeon. *J Am Coll Surg.* 2016. Jan. 222(1). P. 10–8.

182. Shrikhande S., Sivasanker M., Vollmer C., Friess H., Besselink M., Fingerhut A., Yeo C., Fernandez-de lCastillo C., Dervenis C., Halloran C., Gouma D., Radenkovic D., Asbun H., Neoptolemos J., Izbicki J., Lillemoe K., Conlon K., Fernandez-Cruz L., Montorsi M., Bockhorn M., Adham M., Charnley R., Carter R., Hackert T., Hartwig W., Miao Y., Sarr M., Bassi C., Büchler M. Pancreatic anastomosis after pancreatoduodenectomy: A position statement by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery.* 2017. May;161(5). P. 1221–1234.

183. C. Bassi, Falconi M., Molinari E, Salvia R., Butturini G., Sartori N. et. al. Reconstruction by pancreaticojejunostomy versus pancreaticogastrostomy following pancreatectomy: results of a comparative study. *Ann. Surg.* 2005; 242(6): 767–71.

184. Pereira F., Vasques F., Moricz A., Campos T., Pacheco M., Silva R. Correlation analysis between post-pancreatoduodenectomy pancreatic fistula and pancreatic histology *Rev. Col. Bras. Cir.* 2012. 39(1). P. 041–047.

185. Hong T., Choi J., Park M., Rha S., Lee Y., You Y. Pancreatic hardness: Correlation of surgeon's palpation, durometer measurement and preoperative magnetic resonance imaging features Retrospective Study. *World J Gastroenterol.* 2017. March 21; 23(11). P. 2044–2051.

186. Pecorelli N., Carrara G., De Cobelli F., Cristel G., Damascelli A., Balzano G., Beretta L., Braga M. Effect of sarcopenia and visceral obesity on mortality and pancreatic fistula following pancreatic cancer surgery. *Br J Surg.* 2016. Vol.103. P. 434–44.

187. Gaujoux S., Cortes A., Couvelard A., Noullet S., Clavel L., Rebours V., Lévy P., Sauvanet A., Ruszniewski Ph., Belghiti J. *Surgery*. 2010. Jul;148(1). P. 15-23.
188. Erkan M., Hausmann S., Michalski C., Schlitter A., Fingerle A., Dobritz M., Friess H., Kleeff J. How fibrosis influences imaging and surgical decisions in pancreatic cancer. *Front Physiol*. 2012. Oct 2; 3: 389.
189. Morley J. J. Cachexia Sarcopenia Muscle. Treatment of sarcopenia: the road to the future. 2018. Dec. 9(7). P. 1196–1199.
190. Fruscione M., Lyman W., Passeri M., Wang E., Stone T., Murphy K., Iannitti D., Martinie J., Baker E., Vrochides D. Outcomes after pancreaticoduodenectomy in patients with sarcopenia and/or obesity. *HPB*. 2018. Vol. 20 (1). S 125–S126.
191. Koha Y., Teoa J., Goha B. «Short-Term Outcomes of Extended Pancreatectomy: A Single-Surgeon Experience» *Gastrointest Tumors*. 2017. 18 p.
192. Younan G., Tsai S., Evans D., Christians K. Techniques of Vascular Resection and Reconstruction in Pancreatic Cancer. *Surg Clin N Am*. 2016. 96. P. 1351–1370.
193. Sinn M., Bahra M., Denecke T., Travis S., Pelzer U., Riess H. Perioperative treatment options in resectable pancreatic cancer – how to improve long-term survival. *World J of Gastrointest Oncol*. 2016. Vol. 8, №3. P. 248–57.
194. Kasumova G., Conway W., Tseng J. The Role of Venous and Arterial Resection in Pancreatic Cancer Surgery. *Ann Surg Oncol*. 2016. Nov 23. P. 1-8.
195. Lyu H., Sharma G., Brovman E., Ejiofor J., Repaka A., Urman R., Gold J., Whang E. Risk Factors of Reoperation After Pancreatic Resection. *Digestive Diseases and Sciences*. 2017. 24 Mar 2017. 62(6). P. 1666–1675.
196. He J., Page A., Weiss M., Wolfgang C., Herman J., Pawlik T. Management of borderline and locally advanced pancreatic cancer: where do we stand? *World J Gastroenterol*. 2014. 20. P. 2255–66.
197. Selvaggi F., Mascetta G., Daskalaki D., Molin M., Salvia R., Butturini G. Outcome of superior mesenteric-portal vein resection during pancreatectomy

for borderline ductal adenocarcinoma: results of a prospective comparative study. *Langenbeck's Arch Surg*. 2014. Vol. 399. P. 659–65.

198. Ohgi K., Yamamoto Y., Sugiura T., Okamura Y., Ito T., Ashida R. Is pancreatic head cancer with portal venous involvement really borderline resectable? Appraisal of an upfront surgery series. *Ann Surg Oncol*. 2017. Sep24 (9). P. 2752–61.

199. Behrens G., Jochem G., Schmid D., Keimling M., Ricci C, Leitzmann M. Physical activity and risk of pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol*. 2015. Apr;30(4). P. 279–98.

200. Ducreux M., Cuhna A., Caramella C., Hollebecque A., Burtin P., Goere D. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann of Oncol*2015; 26 (Supplement 5). P. 56–68.

201. Yoh K., Nishikawa H., Enomoto H., Ishii N., Iwata Y., Ishii A. Effect of exercise therapy on sarcopenia in pancreatic cancer: a study protocol for a randomised controlled trial. *BMJ Open Gastro*. 2018. Vol. 5. P. 1–5.

202. Dionyssiotis Y., Kapsokoulou A., Samlidi E., Angoules A., Papathanasiou J., Chronopoulos E. Sarcopenia: From definition to treatment. *Hormones*. 2017. 16(4). P. 429–439.

203. Dent E., Morley J., Cruz-Jentoft A., Arai H., Kritchevsky S., J Guralnik J., Bauer J., Pahor M., Clark B., Cesari M., Ruiz J., Sieber C., Aubertin-Leheudre M., Waters D., Visvanathan R., Landi E., Villareal D., Fielding R., Won C., Theou O., Martin F., Dong B., Woo J., Flicker L., Ferrucci L., Merchant R., Cao L., T Cederholm T., Ribeiro S., Rodríguez-Mañas R., Anker S., Lundy J., Gutiérrez Robledo L., Bautmans I., Aprahamian I., Schols J., Izquierdo M., Vellas B. International Clinical Practice Guidelines for Sarcopenia (ICFSR): Screening, Diagnosis and Management. *J Nutr Health Aging*. 2018. 22(10). P. 1148–1161.

204. Malmstrom T., Miller D., Simonsick E., Ferrucci L., Morley J. SARC-F: a symptom score to predict persons with sarcopenia at risk for poor

functional outcomes. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2016 Mar; 7(1). P. 28–36.

205. Cooper C, Dere W, Evans W, et al. Frailty and sarcopenia: definitions and outcome parameters. *Osteoporos Int*. 2012. Vol. 23. P. 1839–48.

206. Fearon KC, Baracos VE. Cachexia in pancreatic cancer: new treatment options and measures of success. *HPB* 2010; 12: 323–324.

207. Wallengren O, Lundholm K, Bosaeus I. Diagnostic criteria of cancer cachexia: relation to quality of life, exercise capacity and survival in unselected palliative care patients. *Support Care Cancer* 2013; 21: 1569–1577.

208. Okumura S., Kaido T., Hamaguchi Y., Fujimoto Y., Masui T., Mizumoto M., Ahmed Hammad A., Mori A., Takaori K., Uemoto S. Impact of preoperative quality as well as quantity of skeletal muscle on survival after resection of pancreatic cancer. *Surgery*. 2015. 157. P. 1088–98.

209. Permuth J., Choi J., Chen D., Jiang K., Nicola G., Li J., Coppola D., Centeno B., Magliocco A., Balagurunathan Y. A pilot study of radiologic measures of abdominal adiposity: weighty contributors to early pancreatic carcinogenesis worth evaluating? *Cancer Biol Med*. 2017. Vol. 14. №1. P. 66–73.

210. Catanese S., Pentheroudakis G., Douillard J., Lordick F. ESMO Management and treatment adapted recommendations in the COVID-19 era: Pancreatic Cancer. *ESMO Open*. 2020. Vol. 5. №3. P. e000804

211. Torre M., Nigri G., Ferrari L., Cosenza G, Ravaioli M., Ramacciato G. Hospital volume, margin status, and long-term survival after pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma. *Am Surg*. 2012. Feb.78(2). P. 225–9.

212. Gemenetzis G., Groot V., Blair A., Laheru D., Zheng L., Narang A., Fishman E., Hruban R., Yu J., Burkhart R, Cameron J., Weiss M., Wolfgang C., He J. Survival in Locally Advanced Pancreatic Cancer After Neoadjuvant Therapy and Surgical Resection. *Ann Surg*. 2019 Aug; 270(2): 340–347.

213. Wolfgang C., Pawlik T. Pancreaticoduodenectomy: time to change our approach? *Lancet Oncol*. 2013 Jun;14(7). P. 573–5.

214. Tan B., Birdsell L., Martin L., Baracos V., Fearon K. Sarcopenia in an overweight or obese patient is an adverse prognostic factor in pancreatic cancer. *Clin Cancer Res.* 2009. 15. P. 6973–6979.

215. Kurita Y, Kobayashi N, Tokuhisa M, Goto A, Kubota K, Endo I, Nakajima A, Ichikawa Y. Sarcopenia is a reliable prognostic factor in patients with advanced pancreatic cancer receiving FOLFIRINOX chemotherapy. *Pancreatology.* 2019. 19: P. 127–135.

216. Yamane H., Abe T., Amano H., Hanada K., Minami T., Kobayashi T., Fukuda T., Yonehara S., Nakahara M., Ohdan H, Noriyuki T. Visceral Adipose Tissue and Skeletal Muscle Index Distribution Predicts Severe Pancreatic Fistula Development After Pancreaticoduodenectomy. *Anticancer Res.* 2018. 38 (2). P. 1061–1066.

217. Chan M., Chok K. Sarcopenia in pancreatic cancer – effects on surgical outcomes and chemotherapy. *World J Gastrointest Oncol.* 2019. Jul 15. 11(7). P. 527–537.

218. Zalite O., Zykus R., Gonzalez M., Saygili F., Pukitis A., Gaujoux S., Charnley R., Lyadov V. Influence of cachexia and sarcopenia on survival in pancreatic ductal adenocarcinoma: a systematic review. *Pancreatology.* 2015; 15. P. 19–24.

219. Hironori Hayashi, Koji Amaya, Yuta Fujiwara, Ryutaro Tokai, Yuya Sugimoto, Yu Hashimoto, Makoto Nakura, Shunsuke Kawai, Takahisa Yamaguchi, Atsushi Hirose, Toshifumi Watanabe, Tomoya Tsukada, Masahide Kaji, Kiichi Maeda, Koichi Shimizu. Comparison of three fistula risk scores after pancreatoduodenectomy: A single-institution retrospective study. *Asian Journal of Surgery.* 2021. Vol. 44, №1, January 2021. P. 143–146.

220. Callery M., Pratt W., Kent T., et al. A prospectively validated clinical risk score accurately predicts pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy. *J. Am Coll Surg.* 2013. Jan; 216(1). P. 1–14.

221. Hank T., Hinz U., Tarantino I., Kaiser J., Niesen W., Bergmann F., Hackert T., Buchler M., Strobel O. Validation of at least 1mm as cut-off for

resection margins for pancreatic adenocarcinoma of the body and tail. Published online in Wiley Online Library (www.bjs.co.uk). DOI: 10.1002/bjs.10842.

222. Dolay K., Malya F., Akbulut S. Management of pancreatic head adenocarcinoma: From where to where? *World J Gastrointest Surg.* 2019. March 27. 11(3). P. 143–154.

223. Gyulnara G., Kasumova W., Tseng J. The Role of Venous and Arterial Resection in Pancreatic Cancer Surgery *Annals of Surgical Oncology.* 2018. Vol. 25. P. 51–58.

224. Taisuke Y., Hashimoto D., Taki K., Yamamura K., Chikamoto A., Ohmuraya M., Beppu T., Yagi H. Surgery for metastatic tumors of the pancreas. *Surgical Case Reports (2017)* 3:31. P. 1–5.

225. Yagi T., Hashimoto D., Taki K., Yamamura K., Chikamoto A., Masaki Ohmuraya M., Beppu T., Baba Yagi H. Palliative therapy in pancreatic cancer – palliative surgery. *Surgical Case Reports.* 2017. Vol. 3, Article number: 31.

226. Zhang H., Tan C., Wang X. Preventive effects of ulinastatin on complications related to pancreaticoduodenectomy: a consort-prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Medicine (Baltimore).* 2016; 95(24): e3731.

227. Laaninen M., Sand J., Nordback I., Vasama K., Laukkarinen J. Perioperative hydrocortisone reduces major complications after pancreaticoduodenectomy: a randomized controlled trial. *Ann Surg.* 2016. 264(5). P. 696–702.

228. Копчак В. М., Хомяк І. В., Копчак К. В., Дувалко О. В., Перерва Л. О., Борисов Б. В., Давиденко Н. Г. Порівняльна оцінка ефективності панкреатоентеростомії після панкреатодуоденальної резекції. *Хірургія України.* 2011. №1 (37). С. 23–26.

229. Бурий О. М., Терешкевич І. С., Щербина С. І., Перерва Л. О. Ендоскопічна ультрасонографія при кістозних захворюваннях підшлункової залози. *Український журнал малоінвазивної та ендоскопічної хірургії.* 2014. Т. 18. №2-3. С. 5–9.

230. Копчак К. В., Хомяк І. В., Терешкевич І. С., Дувалко О. В., Ткачук О. С., Перерва Л. О., Андронік С. В. Роль ендоскопічної ультрасонографії в діагностиці та лікуванні пухлинних утворень лівого анатомічного сегмента підшлункової залози. Науковий вісник Ужгородського університету. Серія «Медицина». 2015. Вип. 1(51). С. 141–146.

231. Захарцева Л. М., Копчак В. М., Дятел М. В., Пекур Е. А., Копчак К. В., Перерва Л. А., Квасивка А. А. Солидно-псевдопапиллярная неоплазия поджелудочной железы. Онкология. 2015. Т. 17. №2. С. 107–112.

232. Копчак В. М., Копчак К. В., Перерва Л. О., Дувалко О. В., Ханенко В. В., Давиденко Н. Г. Розширені резекції в лікуванні хворих із місцеворозповсюдженими пухлинами підшлункової залози та фактори ризику виникнення післяопераційних ускладнень. Науковий вісник Ужгородського університету. 2018. Вип. 1(57). С. 75–82.

233. Копчак В. М., Перерва Л. О., Хомяк І. В., Дувалко О. В., Ханенко В. В., Андронік С. В., Трачук В. І., Лінник С. В. Профілактика післяопераційних ускладнень у хворих після панкреатодуоденальних резекцій. Проблеми клінічної педіатрії. 2020. №3(49). С. 32–40.

234. Копчак В. М., Усенко О. Ю., Хомяк І. В., Перерва Л. О. Діагностика та хірургічне лікування хворих з новоутвореннями великого сосочка дванадцятипалої кишки. Клінічна хірургія. 2006. № 9 (додаток). С. 119–121.

235. Копчак В. М., Хомяк І. В., Дувалко А. В., Шевколенко Г. Г., Перерва Л. О. Новоутворення великого сосочка дванадцятипалої кишки. Сучасний погляд на проблему. Клінічна хірургія. 2007. № 9. С. 57–59.

236. Копчак В. М., Костылев М. В., Егорова О. Н., Хомяк І. В., Дувалко А. В., Романив Я. В., Перерва Л. А. Применение препаратов-аналогов соматостатина в хирургической панкреатологии. Клінічна хірургія. 2008. № 1. С. 18–21.

237. Копчак В. М., Копчак К. В., Ханенко В. В., Шевколенко Г. Г., Перерва Л. А. Диагностика и хирургическая тактика при кистозных опухолях поджелудочной железы. *Клінічна хірургія*. 2009. № 7–8. С. 75–76.

238. Копчак К. В., Дувалко А. В., Перерва Л. А. Первый опыт лапароскопической дистальной резекции поджелудочной железы по поводу муцинозной цистаденомы. *Клінічна хірургія*. 2010. № 1. С. 56–57.

239. Копчак В. М., Хомяк И. В., Копчак К. В., Дувалко А. В., Симонов О. М., Перерва Л. О., Сердюк В. П., Борисов Б. В. Новые хирургические технологии в лечении злокачественных опухолей поджелудочной железы и периампулярной зоны. *Український журнал хірургії*. 2011. №5 (14). С. 76–82.

240. Копчак К. В., Дувалко А. В., Перерва Л. А., Давиденко Н. Г., Квасивка А. А., Сухачев С. В. Первый опыт лапароскопической no-touch панкреатодуоденальной резекции. *Клінічна хірургія*. 2013. № 9. С. 73–74.

241. Копчак В. М., Копчак К. В., Хомяк І. В., Дувалко О. В., Андронік С. В., Перерва Л. О., Ткачук О. С., Романів Я. В. Резекція підшлункової залози з використанням лапароскопічного доступу. *Клінічна хірургія*. 2013. № 11. С. 5–8.

242. Копчак В. М., Копчак К. В., Хомяк И. В., Дувалко А. В., Андроник С. В., Перерва Л. А. Хирургическое лечение кистозных опухолей поджелудочной железы. *Український журнал хірургії*. 2013. №3 (22). С.116–120.

243. Копчак В. М., Копчак К. В., Хомяк І. В., Дувалко О. В., Андронік С. В., Перерва Л. О., Шевколенко Г. Г., Давиденко Н. Г., Романів Я. В. Лапароскопічні технології в резекційній хірургії підшлункової залози. *Вісник невідкладної і відновної медицини*. 2013. Т. 14. №4. С. 465–467.

244. Копчак В. М., Хомяк І. В., Копчак К. В., Дувалко О. В., Андронік С. В., Перерва Л. О., Сердюк В. П., Шевколенко Г. Г., Ханенко В. В. Порівняльна оцінка препаратів – аналогів соматостатину при

оперативних втручаннях на підшлунковій залозі. Медицина невідкладних станів. 2013. №2(49). С. 37–40.

245. Копчак В. М., Копчак К. В., Хомяк І. В., Дувалко О. В., Перерва Л. О., Давиденко Н. Г., Романів Я. В. Післяопераційне знеболювання при виконанні резекційних оперативних втручань на підшлунковій залозі. Медицина неотложных состояний. 2015. №3(66). С. 84–86

246. Копчак В. М., Копчак К. В., Хомяк І. В., Перерва Л. О., Дувалко О. В., Шевколенко Г. Г., Давиденко Н. Г., Андронік С. В., Скрипничук І. В. Виконання розширеної резекції підшлункової залози в лікуванні хворих з приводу її пухлин. Клінічна хірургія. 2017. №9. С. 5–9.

247. Копчак В. М., Перерва Л. О., Хомяк І. В., Дувалко О. В., Шевколенко Г. Г., Давиденко Н. Г., Копчак К. В. Саркопенія як фактор прогнозування розвитку післяопераційних ускладнень у хворих з аденокарциномою підшлункової залози. Клінічна хірургія. 2018. № 11. С. 17–20.

248. Копчак В. М., Перерва Л. О., Дувалко О. В., Ханенко В. В., Шевколенко Г. Г., Андронік С. В. Методи профілактики виникнення ускладнень після панкреатодуоденальної резекції підшлункової залози. Клінічна хірургія. 2019. Т. 86. № 5. С. 3–7.

249. Копчак В. М., Костилюв М. В., Перерва Л. О., Дувалко О. В., Ханенко В. В., Шевколенко Г. Г., Андронік С. В., Трачук В. І. Хірургічне лікування хворих з місцеворозповсюдженими пухлинами підшлункової залози. Шпитальна хірургія. 2020. №1 (89). С. 51–57.

250. Копчак В. М., Перерва Л. О., Дувалко О. В., Ханенко В. В., Шевколенко Г. Г., Андронік С. В. Місце розширених резекцій в лікуванні хворих з місцеворозповсюдженою аденокарциномою підшлункової залози. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2019. Т. 18. №2. С. 89–95.

251. Korchak V., Korchak K., Duvalko O., Khomyak I., Kvasivka O., Andronik S., Pererva L., Khanenko V., Zubkov O., Davidenko N., Romaniv Y.

Laparoscopic No-Touch Pancreaticoduodenectomy. *Journal of the pancreas*. 2015. Vol. 16. № 6. P. 586–590.

252. Копчак В., Копчак К., Ratushniuk A., Davidenko N., Pererva L., Andronik S., Kvasivka O. Pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer in Jehovah's Witness using inferior pancreatoduodenal artery first approach. *International research journal of surgery*. 2014. Vol. 1(2). P. 005–008.

253. Копчак В. М., Копчак К. В., Перерва Л. А., Хомяк И. В., Дувалко А. В., Андроник С. В., Скрипничук И. В. Современные аспекты хирургического лечения пациентов с опухолями поджелудочной железы. *Международный научно-практический журнал Хирургия. Восточная Европа*. 2017. Т. 6. №3. С. 429–437.

254. Pererva L., Kopychak V., Duvalko O., Trachuk V., Lynnyk S. Sarcopenia as a Predictor of Postoperative Complications and Pancreatic Fistula in Patients with Pancreatic Cancer. *EC Gastroenterology and Digestive System*. 2020. Vol. 7.6. P. 63–68.

255. Копчак В. М., Хомяк И. В., Дувалко О. В., Копчак К. В., Перерва Л. О. Можливості лапароскопічної хірургії псевдокіст підшлункової залози. *Хірургія України*. 2010. №1(33). С. 68–72.

256. Копчак В. М., Ткачук О. С., Копчак К. В., Дувалко О. В., Хомяк И. В., Перерва Л. О., Квасівка О. О., Андронік С. В., Шевколенко Г. Г., Ханенко В. В., Романів Я. В., Гребінь Р. М. Хірургічне лікування пухлин лівого анатомічного сегмента підшлункової залози. *Клінічна хірургія*. 2015. №4. С. 9–12.

257. Копчак В. М., Перерва Л. О., Кондратюк В. А., Дувалко О. В., Ханенко В. В., Андронік С. В., Трачук В. І. Ендоваскулярні методики зупинки кровотечі після резекцій підшлункової залози. *Харківська хірургічна школа*. 2020. №1(100). С. 115–120.

258. Копчак В. М., Копчак К. В., Хомяк И. В., Дувалко О. В., Ткачук О. С., Перерва Л. О., Андронік С. В. Роль лапароскопії в хірургічному

лікуванні пухлин лівого анатомічного сегмента підшлункової залози. Одеський медичний журнал. 2015. №2(148). С. 83–86.

259. Копчак К. В., Копчак В. М., Хомяк И. В., Дувалко А. В., Андроник С. В., Перерва Л. А., Квасивка А. А., Копецкий В. И. Лапароскопические оперативные вмешательства при опухолях поджелудочной железы. Международный научно-практический журнал Хирургия. Восточная Европа. 2017. Т. 6. №3. С. 382–393.

260. Jaïs B., Rebours V., Malleo G., Salvia R., Kim M.-H., Ha Y., Marchegiani G., Castillo C. F., Jang J.-Y., Kim S.-W., Crippa S., Falconi M., Milanetto A. C., Sperti C., Ricci C., Casadei R., Delhaye M., Bernier B., Chiaro M. D., Segersvärd R., Gomatos I. P., Neoptolemos J., Huggett M., Oppong K., Pererva L., Kопchak K., Osvaldt A. B., Campos V. J., Lévy P. Pancreatic serous cystadenoma related mortality is almost nil. 46st European Pancreatic Club Meeting, Southampton, UK, June 24–28, 2014: abstracts book. Pancreatology. 2014. № 14(3). P. O-09.

261. Kопchak V., Kопchak K., Khomyak I., Duvalko A., Cheverdiuk D., Vasiliev O., Zelinskiy A., Pererva L., Andronik S. Implementation of no-touch Pancreaticoduodenectomy (PD). Single center 3-year experience. 44st European Pancreatic Club Meeting. Prague, Czech Republic. June 20–23, 2012: abstracts book. Pancreatology. 2012. №12. P. 59.

262. Kопchak K., Kопchak V., Khomiak I., Duvalko O., Cheverdiuk D., Zelinskiy A., Pererva L., Andronik S. 3-year experience of no-touch pancreaticoduodenectomy (PD). Single center experience. 10th World congress of International Hepato-Pancreato-Biliary Association. Paris, France, July 1–5, 2012: abstracts book. HPB. 2012. Jul. 14; Suppl. 2: P. 463.

263. Kопchak K., Kопchak V., Khomyak I., Duvalko O., Pererva L., Andronic S. Early ligation of inferior pancreaticoduodenal artery does not decrease blood loss during pancreaticoduodenal resection. 45th Annual Meeting of the European Pancreatic Club, Zurich, Switzerland, June 26–29, 2013: abstracts book. Pancreatology. 2013. Vol. 13 (3). P. S46.

264. Kopchak K., Kopchak V., Khomyak I., Duvalko O., Pererva L., Andronic S., Khomyak A. Laparoscopic pancreatic resections. 46th Combined EPC & IAP Meeting, Southampton, Great Britain, June 24–28, 2014: abstracts book. *Pancreatology*. 2014. №14 (3). P. S114.

265. Pererva L., Kopchak V. M., Kopchak K.V., Shevkolenko G. G. Surgical treatment of tumors, localized in left anatomical segment of the pancreas. 47th Annual Meeting of the European Pancreatic Club, Toledo, Spain, June 24–26, 2015: abstracts book. *Pancreatology*. 2015. Vol.15 (3), P. S73.

266. Pererva L., Kopchak V., Kopchak K., Khomyak I., Duvalko A., Skrypnychuk I. Minimally invasive techniques in treatment of cystic lesions of the pancreas. 48th Annual Meeting of the European Pancreatic Club, Liverpool, UK, July 6–9, 2016: abstracts book. *Pancreatology*. 2016. Vol. 16(3). P. S93.

267. Kopchak V. M., Kopchak K. V., Pererva L. A., Khomyak I. V., Duvalko A. V., Khanenko V. V., Kvasivka A. A., Andronic S. V. Laparoscopic no-touch pancreaticoduodenectomy. 24 th UEG Week. Vienna, Austria, October, 15–19 2016: abstracts book. *United European Gastroenterology Journal*. 2016. Vol. 4. P. A1–A156.

268. Pererva L. A., Kopchak V. M., Kopchak K. V., Khomyak I. V., Duvalko O. V., Andronic S. V., Tkachuk O., Davydenko N., Khanenko V. V., Khanenko V. V., Skrypnychuk I. Extended surgery in patients with locally advanced pancreatic cancer. 49th Annual Meeting of the European Pancreatic Club, Budapest, Hungary, June 28 – July 01, 2017: abstracts book. *Pancreatology*. 2017. Vol.17 (3). P. S37.

269. Tkachuk O., Kopchak V., Kopchak K., Khomiak I., Duvalko O., Pererva L., Andronic S., Khanenko V. The results of the diagnosis and surgical treatment of tumors, localized in left anatomical segment of the pancreas. 49th Annual Meeting of the European Pancreatic Club, Budapest, Hungary, June 28 – July 01, 2017: abstracts book. *Pancreatology*. 2017. Vol. 17(3). P. S52.

270. Pererva L., Kopchak V., Kopchak K., Khomyak I., Duvalko A., Khanenko I., Andronic S., Skrypnychuk V. Extended pancreatectomy in patients

with locally advanced pancreatic cancer. 12th Biennial E-AHPBA Congress, Mainz, Germany, May 23–26, 2017: abstracts book. Mainz, 2017. P. 114.

271. Pererva L., Kopchak V., Khomiak I., Duvalko O., Andronik S., Davydenko N., Skrypnychuk I., Kopchak K. Sarcopenia is a predictor of complications following pancreatic resections for pancreatic adenocarcinoma. The jubilee meeting of the European Pancreatic Club, Berlin, June 13–16, 2018: abstracts book. *Pancreatology*. 2018. Vol. 18(4). P. S166–S167.

272. Kopchak V. M., Kopchak K. V., Pererva L. A., Khomyak I. V., Duvalko A.V., Andronik S.V. Extended Surgery in treatment of patients with pancreatic cancer. Abstract of the 13th World Congress of IHPBA, Geneva, Switzerland, September 4–7, 2018: abstracts book. Geneva, 2018. P. 00.

273. Pererva L., Kopchak V., Khomyak I., Duvalko A., Davydenko N., Kopchak K. Sarcopenia as a predictor of complications after pancreatic resections in patients with pancreatic adenocarcinoma. UEG Journal of 26th UEG Week, Vienna, October 24–26, 2018: abstracts book. Vienna, 2018. P. A 581.

274. Pererva L., Kopchak V., Khomiak I., Duvalko O., Khanenko V., Shevkolenko H., Andronik S. Extended pancreatectomy in patients with pancreatic cancer. 51th Annual Meeting of the European Pancreatic Club, Bergen, Norway, June 26–29, 2019: abstracts book. *Pancreatology*. 2019. Vol. 19. P. S126–127.

275. Pererva L., Kopchak V., Khomiak I., Duvalko O., Andronik S., Khanenko V., Trachuk V. Sarcopenia as a predictor of postoperative complications and surgical outcomes after pancreatic resections in patients with pancreatic cancer. 52th Annual Meeting of the European Pancreatic Club, Paris, France, July 1–3, 2020: abstracts book. *Pancreatology*. 2020. Vol. 20. P. S184.

276. Pererva L., Kopchak V. Extended pancreatectomy in patients with pancreatic cancer. ESMO Congress, September 19–20, 2020: abstracts book. *Annals of Oncology*. 2020. Vol. 31(4). P. S951.

277. Копчак В. М., Копчак К. В., Хомяк І. В., Дувалко О. В., Перерва Л. О. Можливості лапароскопічної хірургії в лікуванні кістозної патології підшлункової залози. Актуальні питання невідкладної хірургії:

Ювілейна науково-практична конференція з міжнародною участю присвячена 80-річчю зі дня заснування Інституту загальної та невідкладної хірургії АМН України та 80-річчю зі дня народження Заслуженого діяча науки і техніки України, Лауреата Державної премії України Володимира Терентійовича Зайцева, м. Харків, 1–2 квітня 2010 року: тези доповіді. Хірургічна перспектива. Всеукраїнський збірник наукових праць. 2010. №1. С. 93–97.

278. Копчак В. М., Хомяк И. В., Копчак К. В., Дувалко А. В., Шевколенко Г. Г., Перерва Л. О., Симонов О. М., Борисов Б. В. Профилактика ранних послеоперационных осложнений прямых оперативных вмешательств на поджелудочной железе. Актуальні проблеми клінічної хірургії: Щорічна науково-практична конференція з міжнародною участю, м. Київ, 26–27 травня 2011 року: тези доповіді. Клінічна хірургія. 2011. № 5. С. 26.

279. Копчак В. М., Хомяк И. В., Копчак К. В., Дувалко А. В., Перерва Л. О., Симонов О. М., Сердюк В. П., Борисов Б. В. Radikальное хирургическое лечение злокачественных периампулярных новообразований. Сучасні технології в хірургії раку шлунково-кишкового тракту: Науково-практична конференція з міжнародною участю, м. Київ, 5–6 травня 2011 року: тези доповіді. Клінічна онкологія. 2011. Спеціальний випуск I. С. 36–39.

280. Копчак В. М., Дувалко О. В., Хомяк И. В., Копчак К. В., Зелінський А. І., Перерва Л. О. Патент на корисну модель №59801 Україна, МПК А61В 17/00. Спосіб мобілізації панкреатодуоденального комплексу при виконанні панкреатодуоденальної резекції; власник ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова» НАМН України № u201015517; заявлено 23.12.2010; опубліковано 25.05.2011. Бюл. №10.

281. Копчак В. М., Дувалко О. В., Хомяк И. В., Копчак К. В., Зелінський А. І., Перерва Л. О. Патент на корисну модель №59729 Україна, МПК А61В 17/00. Спосіб хірургічного лікування злоякісних периампулярних

новоутворень; власник ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова НАМН України»; № u201013676; заявлено 18.11.2010; опубліковано 25.05.2011. Бюл. №10.

282. Копчак В. М., Дувалко О. В., Хомяк І. В., Копчак К. В., Перерва Л. О., Зелінський А. І., Борисов Б. В. Патент на корисну модель №63481 Україна, МПК А61В 17/00. Спосіб виконання панкреатодуоденальної резекції; власник ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова НАМН України»; № u201103116; заявлено 17.03.2011; опубліковано 10.10.2011. Бюл. №19.

283. Копчак В. М., Дувалко О. В., Хомяк І. В., Копчак К. В., Перерва Л. О., Зелінський А. І., Борисов Б. В. Патент на корисну модель №63531 Україна, МПК А61В 17/00. Спосіб виконання панкреатодуоденальної резекції; власник ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова НАМН України»; № u201103482; заявлено 24.03.2011; опубліковано 10.10.2011. Бюл. №19.

284. Копчак В. М., Копчак К. В., Ратушнюк А. В., Хомяк І. В., Дувалко О. В., Перерва Л. О., Квасівка О. О. Патент на корисну модель №95976 Україна, МПК А61В 17/00. Спосіб резекції пухлини голівки підшлункової залози з інвазією в ворітну вену; власник ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова НАМН України»; № u201408808; заявлено 04.08.2014; опубліковано 12.01.2015. Бюл. №1.

285. Копчак В. М., Дувалко О. В., Зубков О. О., Ратушнюк А. В., Перерва Л. О., Хомяк А. І. Патент на корисну модель №111847 Україна, МПК А61В 17/00. Спосіб панкреатодуоденальної резекції з пухлинною інвазією верхньої брижової вени; власник ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова НАМН України»; № u201604805; заявлено 29.04.2016; опубліковано 25.11.2016. Бюл. №22.

286. Копчак В. М., Копчак К. В., Дувалко О. В., Перерва Л. О., Ханенко В.В., Мотельчук С.О. Патент на корисну модель №142726 Україна, МПК А61В5/00 А61В6/00. Спосіб прогнозування виникнення

післяопераційних ускладнень після резекції підшлункової залози; власник ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова НАМН України»; № u201912021; заявлено 19.12.2019; опубліковано 25.06.2020. Бюл. №12.

287. Кропельницький В. О., Тумасова К. П., Перерва Л. О., Курдельчук О. О., Канцера І. В., Григорова І. В. Патент на корисну модель №143419 Україна, МПК А61В 10/00. Спосіб діагностики аденокарциноми ампули фатерового соска; власник ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова НАМН України»; № u202001499; заявлено 03.03.2020; опубліковано 27.07.2020. Бюл. №14.

288. Копчак В. М., Копчак К. В., Дувалко О. В., Перерва Л. О., Ханенко В. В., Трачук В. І., Мотельчук С. О., Азадов П. А. Патент на корисну модель №142802 Україна, МПК А61В 10/00 А61В 17/00. Спосіб прогнозування ризику виникнення панкреатичної нориці після панкреатодуоденальної резекції; власник ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова НАМН України»; № u202000601; заявлено 03.02.2020; опубліковано 25.06.2020. Бюл. №12.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ

Статті у наукових фахових виданнях України:

1. Копчак В. М., Хомяк І. В., Копчак К. В., Дувалко О. В., **Перерва Л. О.**, Борисов Б. В., Давиденко Н. Г. Порівняльна оцінка ефективності панкреатоентеростомії після панкреатодуоденальної резекції. *Хірургія України*. 2011. №1 (37). С. 23–26. *(Здобувачкою проведений статистичний аналіз клінічного матеріалу, оформлена стаття)*.
2. Бурий О. М., Терешкевич І. С., Щербина С. І., **Перерва Л. О.** Ендоскопічна ультрасонографія при кістозних захворюваннях підшлункової залози. *Український журнал малоінвазивної та ендоскопічної хірургії*. 2014. Т. 18. №2-3. С. 5–9. *(Здобувачкою вивчено діагностичні можливості ендоскопічної ультрасонографії в діагностиці кістозних захворювань підшлункової залози, проведено узагальнення матеріалу)*.
3. Копчак К. В., Хомяк І. В., Терешкевич І. С., Дувалко О. В., Ткачук О. С., **Перерва Л. О.**, Андронік С. В. Роль ендоскопічної ультрасонографії в діагностиці та лікуванні пухлинних утворень лівого анатомічного сегмента підшлункової залози. *Науковий вісник Ужгородського університету. Серія «Медицина»*. 2015. Вип. 1(51). С. 141–146. *(Здобувачкою вивчено діагностичні можливості ендоскопічної ультрасонографії в діагностиці пухлинних утворень лівого анатомічного сегмента підшлункової залози, проведено узагальнення матеріалу)*.
4. Захарцева Л. М., Копчак В. М., Дятел М. В., Пекур Е. А., Копчак К. В., **Перерва Л. А.**, Квасивка А. А. Солидно-псевдопапілярная неоплазия поджелудочной железы. *Онкология*. 2015. Т. 17. №2. С. 107–112. *(Здобувачкою проведено лікування хворих з солідно-псевдопапілярними пухлинами підшлункової залози та узагальнення матеріалу)*.
5. Копчак В. М., Копчак К. В., **Перерва Л. О.**, Дувалко О. В., Ханенко В. В., Давиденко Н. Г. Розширені резекції в лікуванні хворих із

місцеворозповсюдженими пухлинами підшлункової залози та фактори ризику виникнення післяопераційних ускладнень. Науковий вісник Ужгородського університету. 2018. Вип. 1(57). С. 75–82. *(Здобувачці належить ідея дослідження, здобувачем проаналізовано фактори ризику виникнення п/о ускладнень, виконано узагальнення матеріалу та написання статті).*

6. Копчак В. М., **Перерва Л. О.**, Хомяк І. В., Дувалко О. В., Ханенко В. В., Андронік С. В., Трачук В. І., Лінник С. В. Профілактика післяопераційних ускладнень у хворих після панкреатодуоденальних резекцій. Проблеми клінічної педіатрії. 2020. №3(49). С. 32–40. *(Здобувачці належить ідея методів профілактики післяопераційних ускладнень у хворих під час виконання панкреатодуоденальних резекцій).*

**Статті у наукових фахових виданнях України,
включених до міжнародних наукометричних баз даних:**

7. Копчак В. М., Усенко О. Ю., Хомяк І. В., **Перерва Л. О.** Діагностика та хірургічне лікування хворих з новоутвореннями великого сосочка дванадцятипалої кишки. Клінічна хірургія. 2006. № 9 (додаток). С. 119–121. *(Здобувачкою виконано узагальнення матеріалу, вивчено безпосередні результати лікування хворих з новоутвореннями великого сосочка дванадцятипалої кишки).*

8. Копчак В. М., Хомяк І. В., Дувалко А. В., Шевколенко Г. Г., **Перерва Л. О.** Новоутворення великого сосочка дванадцятипалої кишки. Сучасний погляд на проблему. Клінічна хірургія. 2007. № 9. С. 57–59. *(Здобувачкою проведено аналіз літератури, проведено узагальнення результатів).*

9. Копчак В. М., Костылев М. В., Егорова О. Н., Хомяк І. В., Дувалко А. В., Романив Я. В., **Перерва Л. А.** Применение препаратов-аналогов соматостатина в хирургической панкреатологии. Клінічна хірургія. 2008.

№ 1. С. 18–21. *(Здобувачкою проаналізовано безпосередні результати хірургічного лікування хворих з захворюваннями підшлункової залози, написано статтю).*

10. Копчак В. М., Копчак К. В., Ханенко В. В., Шевколенко Г. Г., **Перерва Л. А.** Диагностика и хирургическая тактика при кистозных опухолях поджелудочной железы. Клінічна хірургія. 2009. № 7–8. С. 75–76. *(Здобувачкою розроблено діагностичний алгоритм та лікувальну тактику у хворих з кістозними пухлинами підшлункової залози, виконано узагальнення результатів лікування хворих).*

11. Копчак К. В., Дувалко А. В., **Перерва Л. А.** Первый опыт лапароскопической дистальной резекции поджелудочной железы по поводу муцинозной цистаденомы. Клінічна хірургія. 2010. № 1. С. 56–57. *(Здобувачкою проведено оперативне втручання, написано статтю).*

12. Копчак В. М., Хомяк И. В., Копчак К. В., Дувалко А. В., Симонов О. М., **Перерва Л. О.**, Сердюк В. П., Борисов Б. В. Новые хирургические технологии в лечении злокачественных опухолей поджелудочной железы и периампулярной зоны. Український журнал хірургії. 2011. №5 (14). С. 76–82. *(Здобувачкою розроблені нові методики оперативних втручань у хворих зі злякисними пухлинами підшлункової залози, проведено узагальнення матеріалу).*

13. Копчак К. В., Дувалко А. В., **Перерва Л. А.**, Давиденко Н. Г., Квасивка А. А., Сухачев С. В. Первый опыт лапароскопической no-touch панкреатодуоденальной резекции. Клінічна хірургія. 2013. № 9. С. 73–74. *(Здобувачкою проведено узагальнення матеріалу та написання статті).*

14. Копчак В. М., Копчак К. В., Хомяк І. В., Дувалко О. В., Андронік С. В., **Перерва Л. О.**, Ткачук О. С., Романів Я. В. Резекція підшлункової залози з використанням лапароскопічного доступу. Клінічна хірургія. 2013. № 11. С. 5–8. *(Здобувачкою виконано аналіз безпосередніх результатів лікування, написано статтю).*

15. Копчак В. М., Копчак К. В., Хомяк І. В., Дувалко А. В., Андроник С. В., **Перерва Л. А.** Хирургическое лечение кистозных опухолей поджелудочной железы. Український журнал хірургії. 2013. №3 (22). С. 116–120. *(Здобувачкою проведено аналіз безпосередніх та віддалених результатів лікування хворих з кистозними пухлинами підшлункової залози).*

16. Копчак В. М., Копчак К. В., Хомяк І. В., Дувалко О. В., Андроник С. В., **Перерва Л. О.**, Шевколенко Г. Г., Давиденко Н. Г., Романів Я. В. Лапароскопічні технології в резекційній хірургії підшлункової залози. Вісник невідкладної і відновної медицини. 2013. Т. 14. №4. С. 465–467. *(Здобувачкою проаналізовано результати застосування лапароскопічних технологій при виконанні резекцій підшлункової залози, проведено узагальнення результатів).*

17. Копчак В. М., Хомяк І. В., Копчак К. В., Дувалко О. В., Андроник С. В., **Перерва Л. О.**, Сердюк В. П., Шевколенко Г. Г., Ханенко В. В. Порівняльна оцінка препаратів – аналогів соматостатину при оперативних втручаннях на підшлунковій залозі. Медицина невідкладних станів. 2013. №2(49). С. 37–40. *(Здобувачкою проведено порівняльну характеристику препаратів, вивчено безпосередні результати лікування хворих, оформлено статтю).*

18. Копчак В. М., Копчак К. В., Хомяк І. В., Дувалко О. В., **Перерва Л. О.**, Давиденко Н. Г., Романів Я. В. Післяопераційне знеболювання при виконанні резекційних оперативних втручань на підшлунковій залозі. Медицина неотложных состояний. 2015. №3(66). С. 84–86. *(Здобувачкою вивчено безпосередні результати лікування, написано статтю).*

19. Копчак В. М., Копчак К. В., Хомяк І. В., **Перерва Л. О.**, Дувалко О. В., Шевколенко Г. Г., Давиденко Н. Г., Андроник С. В., Скрипничук І. В. Виконання розширеної резекції підшлункової залози в лікуванні хворих з приводу її пухлин. Клінічна хірургія. 2017. №9. С. 5–9. *(Здобувачкою проаналізовано безпосередні та віддалені результати*

лікування хворих при виконанні розширених резекцій підшлункової залози, написано статтю).

20. Копчак В. М., **Перерва Л. О.**, Хомяк І. В., Дувалко О. В., Шевколенко Г. Г., Давиденко Н. Г., Копчак К. В. Саркопенія як фактор прогнозування розвитку післяопераційних ускладнень у хворих з аденокарциномою підшлункової залози. Клінічна хірургія. 2018. № 11. С. 17–20. *(Здобувачці належить ідея роботи, проаналізовано вплив наявності саркопенії на безпосередні результати лікування, написано статтю).*

21. Копчак В. М., **Перерва Л. О.**, Дувалко О. В., Ханенко В. В., Шевколенко Г. Г., Андронік С. В. Методи профілактики виникнення ускладнень після панкреатодуоденальної резекції підшлункової залози. Клінічна хірургія. 2019. Т. 86. № 5. С. 3–7. *(Здобувачці належить ідея виконання профілактичних заходів щодо попередження розвитку післяопераційних ускладнень, проаналізовано результати застосування профілактичних заходів, проведено узагальнення результатів та написано статтю).*

22. Копчак В. М., Костилев М. В., **Перерва Л. О.**, Дувалко О. В., Ханенко В. В., Шевколенко Г. Г., Андронік С. В., Трачук В. І. Хірургічне лікування хворих з місцеворозповсюдженими пухлинами підшлункової залози. Шпитальна хірургія. 2020. №1 (89). С. 51–57. *(Здобувачкою проаналізовано результати лікування хворих з місцево розповсюдженими пухлинами підшлункової залози, оформлено статтю).*

23. Копчак В. М., Перерва Л. О., Дувалко О. В., Ханенко В. В., Шевколенко Г. Г., Андронік С. В. Місце розширених резекцій в лікуванні хворих з місцеворозповсюдженою аденокарциномою підшлункової залози. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2019. Т. 18. №2. С. 89–95. *(Здобувачкою проаналізовано безпосередні та віддалені результати виконання розширених резекцій підшлункової залози, проведено узагальнення результатів та написано статтю).*

Статті у наукових виданнях інших держав:

24. Kopchak V., Kopchak K., Duvalko O., Khomyak I., Kvasivka O., Andronik S., **Pererva L.**, Khanenko V., Zubkov O., Davidenko N., Romaniv Y. Laparoscopic No-Touch Pancreaticoduodenectomy. Journal of the pancreas. 2015. Vol. 16. №6. P. 586–590. *(Здобувачкою виконано узагальнення матеріалу, вивчено безпосередні результати лікування хворих, написано статтю).*

25. Kopchak V., Kopchak K., Ratushniuk A., Davidenko N., **Pererva L.**, Andronik S., Kvasivka O. Pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer in Jehovah's Witness using inferior pancreatoduodenal artery first approach. International research journal of surgery. 2014. Vol. 1(2). P. 005–008. *(Здобувачкою проведено огляд літератури, узагальнено та проаналізовано результати лікування хворих, написано статтю).*

26. Копчак В. М., Копчак К. В., Перерва Л. А., Хомяк И. В., Дувалко А. В., Андроник С. В., Скрипничук И. В. Современные аспекты хирургического лечения пациентов с опухолями поджелудочной железы. Международный научно-практический журнал Хирургия. Восточная Европа. 2017. Т. 6. №3. С. 429–437. *(Здобувачкою проведено огляд літератури, узагальнено та проаналізовано результати оперативного лікування хворих, написано статтю).*

27. **Pererva L.**, Kopchak V., Duvalko O., Trachuk V., Lynnyk S. Sarcopenia as a Predictor of Postoperative Complications and Pancreatic Fistula in Patients with Pancreatic Cancer. EC Gastroenterology and Digestive System. 2020. Vol. 7.6. P. 63–68. *(Здобувачкою проведено огляд літератури, узагальнено та проаналізовано найближчі та віддалені результати оперативного лікування хворих, написано статтю).*

Статті у інших наукових виданнях України:

28. Копчак В. М., Хомяк И. В., Дувалко О. В., Копчак К. В., **Перерва Л. О.** Можливості лапароскопічної хірургії псевдокіст підшлункової залози. Хірургія України. 2010. №1(33). С. 68–72.

(Здобувачкою виконано аналіз та обробка клінічного матеріалу, оформлена стаття).

29. Копчак В. М., Ткачук О. С., Копчак К. В., Дувалко О. В., Хомяк І. В., **Перерва Л. О.**, Квасівка О. О., Андронік С. В., Шевколенко Г. Г., Ханенко В. В., Романів Я. В., Гребінь Р. М. Хірургічне лікування пухлин лівого анатомічного сегмента підшлункової залози. Клінічна хірургія. 2015. №4. С. 9–12. *(Здобувачкою проведено огляд літератури, підготовлено статтю до друку).*

30. Копчак В. М., **Перерва Л. О.**, Кондратюк В. А., Дувалко О. В., Ханенко В. В., Андронік С. В., Трачук В. І. Ендоваскулярні методики зупинки кровотечі після резекцій підшлункової залози. Харківська хірургічна школа. 2020. №1(100). С. 115–120. *(Здобувачкою проведено огляд літератури, узагальнено та проаналізовано найближчі результати лікування хворих після резекцій підшлункової залози, ускладнених кровотечею, написано статтю).*

31. Копчак В. М., Копчак К. В., Хомяк І. В., Дувалко О. В., Ткачук О. С., **Перерва Л. О.**, Андронік С. В. Роль лапароскопії в хірургічному лікуванні пухлин лівого анатомічного сегмента підшлункової залози. Одеський медичний журнал. 2015. №2(148). С. 83–86. *(Здобувачкою проведено підбір пацієнтів, статистична обробка та узагальнення результатів, підготовлено статтю до друку).*

Стаття у іншому науковому виданні інших держав:

32. Копчак К. В., Копчак В. М., Хомяк І. В., Дувалко А. В., Андронік С. В., **Перерва Л. А.**, Квасівка А. А., Копецкий В. І. Лапароскопические оперативные вмешательства при опухолях поджелудочной железы. Международный научно-практический журнал Хирургия. Восточная Европа. 2017. Т. 6. №3. С. 382–393. *(Здобувачкою проаналізовано результати виконання лапароскопічних оперативних втручань на підшлунковій залозі, підготовлено статтю до друку).*

Тези наукових доповідей:

33. Jaïs B., Rebours V., Malleo G., Salvia R., Kim M.-H., Ha Y., Marchegiani G., Castillo C. F., Jang J.-Y., Kim S.-W., Crippa S., Falconi M., Milanetto A. C., Sperti C., Ricci C., Casadei R., Delhaye M., Bernier B., Chiaro M. D., Segersvärd R., Gomatos I. P., Neoptolemos J., Huggett M., Oppong K., **Pererva L.**, Kopchak K., Osvaldt A. B., Campos V. J., Lévy P. Pancreatic serous cystadenoma related mortality is almost nil. 46st European Pancreatic Club Meeting, Southampton, UK, June 24–28, 2014: abstracts book. *Pancreatology*. 2014. № 14(3). P. O-09. *(Здобувачкою проведено огляд літератури, узагальнено та проаналізовано результати виконання оперативних втручань, підготовлено тези до друку).*

34. Kopchak V., Kopchak K., Khomyak I., Duvalko A., Cheverdiuk D., Vasiliev O., Zelinskiy A., **Pererva L.**, Andronik S. Implementation of no-touch Pancreaticoduodenectomy (PD). Single center 3-year experience. 44st European Pancreatic Club Meeting. Prague, Czech Republic. June 20–23, 2012: abstracts book. *Pancreatology*. 2012. №12. P. 59. *(Здобувачкою проаналізовано результати виконання оперативного втручання, написано тези до друку).*

35. Kopchak K., Kopchak V., Khomiak I., Duvalko O., Cheverdiuk D., Zelinskiy A., **Pererva L.**, Andronik S. 3-year experience of no-touch pancreaticoduodenectomy (PD). Single center experience. 10th World congress of International Hepato-Pancreato-Biliary Association. Paris, France, July 1–5, 2012: abstracts book. *HPB*. 2012. Jul. 14; Suppl. 2: P. 463. *(Здобувачкою проаналізовано результати виконання оперативного втручання, підготовлено тези до друку).*

36. Kopchak K., Kopchak V., Khomyak I., Duvalko O., **Pererva L.**, Andronic S. Early ligation of inferior pancreaticoduodenal artery does not decrease blood loss during pancreaticoduodenal resection. 45th Annual Meeting of the European Pancreatic Club, Zurich, Switzerland, June 26–29, 2013: abstracts book. *Pancreatology*. 2013. Vol. 13 (3). P. S46. *(Здобувачкою проаналізовано клінічний матеріал, написано тези до друку).*

37. Копчак К., Копчак В., Хомяк І., Дувако О., **Pererva L.**, Andronic S., Khomyak A. Laparoscopic pancreatic resections. 46th Combined EPC & IAP Meeting, Southampton, Great Britain, June 24–28, 2014: abstracts book. *Pancreatology*. 2014. №14 (3). P. S114. *(Здобувачкою проаналізовано клінічний матеріал, написано тези до друку)*.

38. **Pererva L.**, Копчак V. M., Копчак K.V., Shevkolenko G. G. Surgical treatment of tumors, localized in left anatomical segment of the pancreas. 47th Annual Meeting of the European Pancreatic Club, Toledo, Spain, June 24–26, 2015: abstracts book. *Pancreatology*. 2015. Vol.15 (3), P. S73. *(Здобувачкою проаналізовано клінічний матеріал, написано тези до друку)*.

39. **Pererva L.**, Копчак V., Копчак K., Хомяк І., Дувако А., Skrypnychuk I. Minimally invasive techniques in treatment of cystic lesions of the pancreas. 48th Annual Meeting of the European Pancreatic Club, Liverpool, UK, July 6–9, 2016: abstracts book. *Pancreatology*. 2016. Vol. 16(3). P. S93. *(Здобувачкою проаналізовано клінічний матеріал, написано тези до друку)*.

40. Копчак V. M., Копчак K. V., **Pererva L. A.**, Хомяк І. V., Дувако А. V., Khanenko V. V., Kvasivka A. A., Andronik S. V. Laparoscopic no-touch pancreaticoduodenectomy. 24 th UEG Week. Vienna, Austria, October, 15–19 2016: abstracts book. *United European Gastroenterology Journal*. 2016. Vol. 4. P. A1–A156. *(Здобувачкою проаналізовано результати виконання лапароскопічних оперативних втручань, підготовлено тези до друку)*.

41. **Pererva L. A.**, Копчак V. M., Копчак K. V., Хомяк І. V., Дувако О. V., Andronik S. V., Tkachuk O., Davydenko N., Khanenko V. V., Khanenko V. V., Skrypnychuk I. Extended surgery in patients with locally advanced pancreatic cancer. 49th Annual Meeting of the European Pancreatic Club, Budapest, Hungary, June 28 – July 01, 2017: abstracts book. *Pancreatology*. 2017. Vol.17 (3). P. S37. *(Здобувачкою проведено огляд літератури, узагальнено та проаналізовано результати виконання оперативних втручань, підготовлено тези до друку)*

42. Tkachuk O., Kopchak V., Kopchak K., Khomiak I., Duvalko O., **Pererva L.**, Andronik S., Khanenko V. The results of the diagnosis and surgical treatment of tumors, localized in left anatomical segment of the pancreas. 49th Annual Meeting of the European Pancreatic Club, Budapest, Hungary, June 28 – July 01, 2017: abstracts book. Pancreatology. 2017. Vol. 17(3). P. S52. *(Здобувачкою проведено огляд літератури, узагальнено та проаналізовано результати виконання оперативних втручань, підготовлено тези до друку).*

43. **Pererva L.**, Kopchak V., Kopchak K., Khomyak I., Duvalko A., Khanenko I., Andronik S., Skrypnychuk V. Extended pancreatectomy in patients with locally advanced pancreatic cancer. 12th Biennial E-AHPBA Congress, Mainz, Germany, May 23–26, 2017: abstracts book. Mainz, 2017. P. 114. *(Здобувачкою проведено огляд літератури, узагальнено та проаналізовано результати виконання оперативних втручань, підготовлено тези до друку).*

44. **Pererva L.**, Kopchak V., Khomiak I., Duvalko O., Andronik S., Davydenko N., Skrypnychuk I., Kopchak K. Sarcopenia is a predictor of complications following pancreatic resections for pancreatic adenocarcinoma. The jubilee meeting of the European Pancreatic Club, Berlin, June 13–16, 2018: abstracts book. Pancreatology. 2018. Vol. 18(4). P. S166–S167. *(Здобувачкою проаналізовано вплив саркопенії на результати виконання оперативних втручань, підготовлено тези до друку).*

45. Kopchak V. M., Kopchak K. V., **Pererva L. A.**, Khomyak I. V., Duvalko A.V., Andronik S.V. Extended Surgery in treatment of patients with pancreatic cancer. Abstract of the 13th World Congress of IHPBA, Geneva, Switzerland, September 4–7, 2018: abstracts book. Geneva, 2018. P. 00. *(Здобувачкою проведено огляд літератури, узагальнено та проаналізовано результати виконання оперативних втручань, підготовлено тези до друку).*

46. **Pererva L.**, Kopchak V., Khomyak I., Duvalko A., Davydenko N., Kopchak K. Sarcopenia as a predictor of complications after pancreatic resections in patients with pancreatic adenocarcinoma. UEG Journal of 26th UEG Week, Vienna, October 24–26, 2018: abstracts book. Vienna, 2018. P. A 581.

(Здобувачкою узагальнено та проаналізовано результати виконання оперативних втручань, підготовлено тези до друку).

47. **Pererva L.**, Kopchak V., Khomiak I., Duvalko O., Khanenko V., Shevkolenko H., Andronik S. Extended pancreatectomy in patients with pancreatic cancer. 51th Annual Meeting of the European Pancreatic Club, Bergen, Norway, June 26–29, 2019: abstracts book. *Pancreatology*. 2019. Vol. 19 P. S126–127.

(Здобувачкою узагальнено та проаналізовано результати виконання оперативних втручань, підготовлено тези до друку).

48. **Pererva L.**, Kopchak V., Khomiak I., Duvalko O., Andronik S., Khanenko V., Trachuk V. Sarcopenia as a predictor of postoperative complications and surgical outcomes after pancreatic resections in patients with pancreatic cancer. 52th Annual Meeting of the European Pancreatic Club, Paris, France, July 1–3, 2020: abstracts book. *Pancreatology*. 2020. Vol. 20. P. S184. *(Здобувачкою узагальнено та проаналізовано результати виконання оперативних втручань, підготовлено тези до друку).*

49. **Pererva L.**, Kopchak V. Extended pancreatectomy in patients with pancreatic cancer. ESMO Congress, September 19–20, 2020: abstracts book. *Annals of Oncology*. 2020. Vol. 31(4). P. S951. *(Здобувачкою узагальнено та проаналізовано результати виконання оперативних втручань, підготовлено тези до друку).*

50. Копчак В. М., Копчак К. В., Хомяк І. В., Дувалко О. В., **Перерва Л. О.** Можливості лапароскопічної хірургії в лікуванні кістозної патології підшлункової залози. Актуальні питання невідкладної хірургії: Ювілейна науково-практична конференція з міжнародною участю присвячена 80-річчю зі дня заснування Інституту загальної та невідкладної хірургії АМН України та 80-річчю зі дня народження Заслуженого діяча науки і техніки України, Лауреата Державної премії України Володимира Терентійовича Зайцева, м. Харків, 1–2 квітня 2010 року: тези доповіді. Хірургічна перспектива. Всеукраїнський збірник наукових праць. 2010. №1.

С. 93–97. *(Здобувачкою узагальнено та проаналізовано результати виконання оперативних втручань, підготовлено тези до друку).*

51. Копчак В. М., Хомяк И. В., Копчак К. В., Дувалко А. В., Шевколенко Г. Г., **Перерва Л. О.**, Симонов О. М., Борисов Б. В. Профилактика ранних послеоперационных осложнений прямых оперативных вмешательств на поджелудочной железе. Актуальні проблеми клінічної хірургії: Щорічна науково-практична конференція з міжнародною участю, м. Київ, 26–27 травня 2011 року: тези доповіді. Клінічна хірургія. 2011. № 5. С. 26. *(Здобувачкою проаналізовано результати виконання оперативних втручань, підготовлено тези до друку).*

52. Копчак В. М., Хомяк И. В., Копчак К. В., Дувалко А. В., **Перерва Л. О.**, Симонов О. М., Сердюк В. П., Борисов Б. В. Radikальное хирургическое лечение злокачественных периампулярных новообразований. Сучасні технології в хірургії раку шлунково-кишкового тракту: Науково-практична конференція з міжнародною участю, м. Київ, 5–6 травня 2011 року: тези доповіді. Клінічна онкологія. 2011. Спеціальний випуск I. С. 36–39. *(Здобувачкою проаналізовано результати виконання оперативних втручань, підготовлено тези до друку).*

Патенти на корисну модель:

53. Копчак В. М., Дувалко О. В., Хомяк И. В., Копчак К. В., Зелінський А. І., **Перерва Л. О.** Патент на корисну модель №59801 Україна, МПК А61В 17/00. Спосіб мобілізації панкреатодуоденального комплексу при виконанні панкреатодуоденальної резекції; власник ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова» НАМН України № u201015517; заявлено 23.12.2010; опубліковано 25.05.2011. Бюл. №10. *(Здобувачкою запропоновано спосіб мобілізації панкреатодуоденального комплексу).*

54. Копчак В. М., Дувалко О. В., Хомяк И. В., Копчак К. В., Зелінський А. І., **Перерва Л. О.** Патент на корисну модель №59729 Україна,

МПК А61В 17/00. Спосіб хірургічного лікування злоякісних периампулярних новоутворень; власник ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова НАМН України»; № u201013676; заявлено 18.11.2010; опубліковано 25.05.2011. Бюл. №10. *(Здобувачкою запропоновано та виконано спосіб хірургічного лікування злоякісних периампулярних новоутворень).*

55. Копчак В. М., Дувалко О. В., Хомяк І. В., Копчак К. В., **Перерва Л. О.**, Зелінський А. І., Борисов Б. В. Патент на корисну модель №63481 Україна, МПК А61В 17/00. Спосіб виконання панкреатодуоденальної резекції; власник ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова НАМН України»; № u201103116; заявлено 17.03.2011; опубліковано 10.10.2011. Бюл. №19. *(Здобувачкою розроблено спосіб виконання панкреатодуоденальної резекції, зібрано клінічний матеріал, оформлено патент).*

56. Копчак В. М., Дувалко О. В., Хомяк І. В., Копчак К. В., **Перерва Л. О.**, Зелінський А. І., Борисов Б. В. Патент на корисну модель №63531 Україна, МПК А61В 17/00. Спосіб виконання панкреатодуоденальної резекції; власник ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова НАМН України»; № u201103482; заявлено 24.03.2011; опубліковано 10.10.2011. Бюл. №19. *(Здобувачкою запропонована методика, зібрано клінічний матеріал, проведено його аналіз, оформлено патент).*

57. Копчак В. М., Копчак К. В., Ратушнюк А. В., Хомяк І. В., Дувалко О. В., **Перерва Л. О.**, Квасівка О. О. Патент на корисну модель №95976 Україна, МПК А61В 17/00. Спосіб резекції пухлини голівки підшлункової залози з інвазією в ворітну вену; власник ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова НАМН України»; № u201408808; заявлено 04.08.2014; опубліковано 12.01.2015. Бюл. №1. *(Здобувачкою запропонована методика, зібрано клінічний матеріал, проведено його аналіз, оформлено патент).*

58. Копчак В. М., Дувалко О. В., Зубков О. О., Ратушнюк А. В., **Перерва Л. О.**, Хомяк А. І. Патент на корисну модель №111847 Україна, МПК А61В 17/00. Спосіб панкреатодуоденальної резекції з пухлинною інвазією верхньої брижової вени; власник ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова НАМН України»; № u201604805; заявлено 29.04.2016; опубліковано 25.11.2016. Бюл. №22. *(Здобувачкою запропоновано спосіб виконання панкреатодуоденальної резекції, зібрано клінічний матеріал, проведено його аналіз, оформлено патент).*

59. Копчак В. М., Копчак К. В., Дувалко О. В., **Перерва Л. О.**, Ханенко В.В., Мотельчук С.О. Патент на корисну модель №142726 Україна, МПК А61В5/00 А61В6/00. Спосіб прогнозування виникнення післяопераційних ускладнень після резекції підшлункової залози; власник ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова НАМН України»; № u201912021; заявлено 19.12.2019; опубліковано 25.06.2020. Бюл. №12. *(Здобувачкою запропонована методика прогнозування, зібрано клінічний матеріал, проведено його аналіз, оформлено патент).*

60. Кропельницький В. О., Тумасова К. П., **Перерва Л. О.**, Курдельчук О. О., Канцера І. В., Григорова І. В. Патент на корисну модель №143419 Україна, МПК А61В 10/00. Спосіб діагностики аденокарциноми ампули фатерового соска; власник ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова НАМН України»; № u202001499; заявлено 03.03.2020; опубліковано 27.07.2020. Бюл. №14. *(Здобувачкою запропонована методика, зібрано клінічний матеріал, проведено його аналіз, оформлено патент).*

61. Копчак В. М., Копчак К. В., Дувалко О. В., **Перерва Л. О.**, Ханенко В. В., Трачук В. І., Мотельчук С. О., Азадов П. А. Патент на корисну модель №142802 Україна, МПК А61В 10/00 А61В 17/00. Спосіб прогнозування ризику виникнення панкреатичної норичі після

панкреатодуоденальної резекції; власник ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова НАМН України»; № u202000601; заявлено 03.02.2020; опубліковано 25.06.2020. Бюл. №12. *(Здобувачкою запропоновано спосіб прогнозування ризику виникнення панкреатичної нориці після панкреатодуоденальної резекції, зібрано клінічний матеріал, проведено його аналіз, оформлено патент).*

ВПРОВАДЖЕННЯ