

ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ім. М.І. ПИРОГОВА
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

СУХОДОЛЯ СЕРГІЙ АНАТОЛІЙОВИЧ

УДК: 617.55-089.168:611.018.2:616-008.9-092.4-092.9

ДИСЕРТАЦІЯ
**ДІАГНОСТИКА ТА ХІРУРГІЧНЕ ЛІКУВАННЯ УСКЛАДНЕНИХ ФОРМ
ХРОНІЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ З ВИСОКИМ РИЗИКОМ РОЗВИТКУ
РАКУ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ
(КЛІНІКО-ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ)**

14.01.03 –Хірургія
22 – Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук.

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

_____ **С. А. Суходоля**

Вінниця - 2025

АНОТАЦІЯ

Суходоля С. А. Діагностика та хірургічне лікування ускладнених форм хронічного панкреатиту з високим ризиком розвитку раку підшлункової залози (клініко-експериментальне дослідження). – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.03 – Хірургія (22 – Охорона здоров'я). – Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова МОЗ України, Вінниця, 2025.

Робота присвячена удосконаленню сучасних підходів до діагностики та хірургічного лікування пацієнтів із раком підшлункової залози (РПЗ), а також у пацієнтів з ускладненими формами хронічного панкреатиту (ХП) з високим ризиком розвитку РПЗ.

Дисертація є клініко-експериментальною роботою. Експериментальна частина проведена на 50 білих нелінійних щурах-самцях масою 200 ± 10 г, які рандомізовано були поділені на 3 експериментальні групи: 1- контрольна ($n=10$); 2 – щури із змодельованим ХП ($n=20$); 3 – щури з ХП, на тлі якого був викликаний цукровий діабет типу 1 (ЦД1) ($n=20$).

У клінічній частині роботи проаналізовані результати обстеження та лікування 388 пацієнтів із морфологічно підтвердженою патологією підшлункової залози: а саме 197 (50,8%) пацієнтів із ускладненими формами хронічного панкреатиту, 136 (35%) пацієнтів із пухлинами різної локалізації підшлункової залози, а також 55 (14,2%) пацієнтів із пограничними станами хвороби серед яких 33 (60%) чоловіків та 22 (40%) відповідно жінок, де до виконання оперативного втручання та застосування загальноприйнятих методик обстеження не було змоги чітко та переконливо спростувати наявність малігнізації процесу зміненої паренхіми ПЗ, та відповідно застосувати найоптимальніший та радикальний метод лікування притаманний для РПЗ. Саме ця група пацієнтів викликала найбільший інтерес та сприяла їх поглибленому вивченню із застосуванням та впровадженням

запропонованих нами методик. Досліджувані пацієнти перебували на лікуванні у КНП «Хмельницька обласна лікарня» ХОР, ПП «Приватна хірургічна клініка професора Суходолі», а також у Sana klinikum Hof (м. Хоф, Німеччина) протягом 2013-2024 років. Із Sana klinikum Hof було залучено результати лікування 62 пацієнтів (16%) із аналізом до- та післяопераційного періодів, прооперованих з приводу ускладнених форм ХП та РПЗ.

В результаті проведених експериментальних досліджень на щурах встановлено, що розвиток ХП супроводжується значним зростанням вмісту металопротеїназ (ММР-2 та ММР-9) у сироватці крові, печінці та підшлунковій залозі. Більш виражені зміни вмісту ММР-2 було виявлено у групі щурів з ХП+ЦД1, а вмісту ММР-9 – у групі тварин з ХП окремо. Зростання відносного вмісту протеїназ у печінці тварин може бути одним з патогенетичних механізмів, що лежать в основі розвитку поліорганної недостатності, характерної для перебігу ХП.

Беручи до уваги, що ММР-9 належить до індукцйбельних ферментів, виявлене нами зростання відносного вмісту даного ферменту за умов розвитку досліджуваних патологій може бути безпосереднім наслідком накопичення низки медіаторів, зокрема цитокінів, здатних впливати на рівень експресії генів ММР-9. Тому нами було визначено відносний вміст ІЛ-6 та ФНПа, які належать до ключових молекул, асоційованих з розвитком запалення. Встановлено, що у щурів перебіг ХП як окремо, так і за умов наявності ЦД1, супроводжувався відхиленням значень досліджуваних показників від контрольних величин. Такі результати однозначно вказують на існування вираженого запального процесу, а високі рівні запальних медіаторів у сироватці крові тварин дозволяють говорити про системний характер даного процесу. Незважаючи на значне зростання рівня інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) та фактору некрозу пухлин альфа (ФНПа) у тварин обох дослідних груп, більш виражені зміни було виявлено у групі з ЦД1, що пов'язано з особливостями патогенезу даного захворювання, зокрема запаленням у тканинах підшлункової залози. Виявлене нами значне зростання вмісту ММР, зокрема ММР-9, на 44 добу

розвитку ХП може бути негативним прогностичним маркером, що вказує на потенційну загрозу виникнення РПЗ.

Певним підтвердженням активізації протеолітичних реакцій за патогенезу ХП слугує встановлене у ході роботи зниження вмісту загального білка на фоні зростання вмісту пептидного пулу. Так, у печінці тварин з ХП вміст загального білка був 1,4 рази нижчим, а вміст пептидного пулу у 4 рази вищим у порівнянні з контролем. Наявність у тварин ЦД1 обумовлювала більш виражені зміни показників – за цих умов вміст загального білка був нижче контролю у 1,8 рази, а вміст пептидного пулу перевищував контрольний рівень у 6,5 рази. Подібна тенденція спостерігалась і у ПЗ тварин за обох дослідних станів (ХП та ХП+ЦД1).

Оскільки пептиди є складовою фракції молекул середньої маси, їх накопичення дозволяє говорити про наявність у тварин з ХП та ХП+ЦД1 стану ендогенної інтоксикації. Значне зростання рівня пептидного пулу є не лише маркером ендотоксикації, але й чинником, який ускладнює перебіг захворювання.

Враховуючи зміни вмісту пептидного пулу, надалі було проаналізовано якісний та кількісний склад пептидних пулів, одержаних з тканин тварин з ХП та ХП+ЦД1. Результати фракціонування пептидних пулів методом хроматографії показали, що у сироватці крові щурів з ХП та ХП+ЦД1 з'являлись піки пептидного пулу, які були відсутні в контрольних зразках. Якщо сироватка крові контрольних тварин містить набір пептидів з молекулярною масою (м.м.) від 444 Да до 1017 Да (відсоток пептидів з найвищою м.м. становить 50%, то за ХП спостерігається поява низки молекул проміжної м.м., а також пептидів з м.м. 1239 Да. У групі тварин з ХП+ЦД1 домінуючою (44%) є частка пептидів з м.м. 645 Да. Оскільки рівень пептидів безпосередньо пов'язаний із білковим метаболізмом, накопичення у крові даних сполук свідчить про активізацію протеолітичних процесів за обох досліджуваних патологій. Молекулярна маса пептидів, одержаних з печінки тварин обох експериментальних груп, у цілому залишалась у діапазоні мас, характерних для контролю, проте спостерігався певний перерозподіл між вмістом даних пептидів. Так як склад пептидних пулів є досить стабільним параметром, виявлені

зміни свідчать про значні метаболічні порушення за ХП та активізацію катаболічних реакцій.

Гістопатологічна оцінка показала патологічні зміни в гістологічних структурах ПЗ груп ХП та ХП+ЦД1. У групі ХП зміни ПЗ характеризуються наявністю фіброзу у всіх тварин цієї групи. У більшості випадків спостерігалася поліморфно-клітинна запальна інфільтрація. У половини тварин із ХП спостерігався фіброз стінки міжчасточкової вивідної протоки з утворенням залоз у фіброзній тканині протоки, також розвивалась проліферація залозистого епітелію з дисплазією. Описані зміни класифікуються за рівнем патогістологічної шкали як PanIN1. ПЗ щурів групи ХП+ЦД1 мала більш виражені патологічні зміни. Спостерігалась протокова дисплазія з вираженою ацинарною метаплазією. Ці та інші зміни відповідають високій і помірній дисплазії протоки за рівнем патогістологічної шкали як PanIN2 і PanIN3. Ці зміни є прямими та переконливими предикторами розвитку у РПЗ і безпосередньо протокової аденокарциноми.

Результати, одержані у ході проведеного дослідження, свідчать про високу активність протеолітичних процесів у віддалені терміни патогенезу ХП як окремо, так і за умов ЦД 1 типу. Посилення протеолізу певною мірою пов'язано зі значним накопиченням у сироватці крові, печінці та підшлунковій залозі тварин матриксних металопротеїназ. Надмірна активація останніх призводить до порушення стабільності якісного та кількісного складу пептидних пулів організму та може розглядатися як одна з першопричин формування синдрому ендогенної інтоксикації за умов ХП.

В клінічній частині роботи показано, що у пацієнтів за умов хронічного запалення при ХП значення переважної більшості досліджуваних параметрів (вміст Pg, PC, TM, IGF-1, MMP-1, -2, -3, -8, -10, TIMP-1, IL-1 β , -4, -6, -8, а також TNF- α) на рівні системної циркуляції виражено зростали. Зважаючи на те, що статистично достовірні відхилення в плазмі крові за умов РПЗ вдалося виявити лише для протеїну С та тромбомодуліну, інші параметри, зокрема, вміст MMPs та ILs, можуть слугувати перспективним діагностичним критерієм для визначення переходу хронічного запалення у ПЗ до злоякісної трансформації.

На противагу, дослідження вищезазначених параметрів у патологічно змінній тканині виявило суттєве підвищення значення більшості з них за умов РПЗ. Так, вміст MMP-2, -3, -9, -10 й TIMP-1, а також всіх досліджуваних ILs (окрім IL-4 і IL-6) у тканині ПЗ хворих на РПЗ, статистично достовірно перевищував значення відповідних показників у хворих на ХП. Протизапальний цитокін IL-10 виявився єдиним, для якого було зафіксовано зниження вмісту в плазмі крові за умов ХП, тоді як за РПЗ його рівні лишалися на рівні контрольних значень. У гомогенаті тканини ПЗ вміст IL-10 при запаленні залишався незмінним, а за РПЗ – виражено зростав. Вочевидь, підвищення рівнів IL-10, яке не спостерігається за умов ХП, може допомагати пухлинним клітинам уникати розпізнання імунною системою, а відтак блокувати їхнє виявлення та елімінацію.

Виявлені особливості протеолітичних процесів, що мають місце в крові і панкреатичній тканині за умов ХП і РПЗ. Встановлені зміни були пов'язані з акумуляцією низько- і середньомолекулярних білків і пептидів, серед яких значна кількість характеризується вираженими регуляторними функціями та токсичними впливами.

Як процеси запалення, так і онкопатологія супроводжувались ремоделюванням екстрацелюлярного матриксу внаслідок зміни складу матриксних металопротеїназ, що в представленому дослідженні проявлялась зростанням кількості смужок (бендів) при електрофоретичному розділенні на фоні розширення спектру молекулярних мас ензимів, які проявляли желатиназну та колагенолітичну активності як в плазмі, так і в ураженому органі за досліджуваних патологій.

Вміст TLPs у плазмі крові хворих із патологіями ПЗ був вищим, а у тканині ПЗ – нижчим відносно значень відповідних показників у групі УЗО. Фракції TLPs, отримані з плазми крові пацієнтів усіх досліджених груп, містять велику кількість високомолекулярних протеїнів, тоді як TLPs з гомогенатів тканини ПЗ хворих із патологіями ПЗ представлені в основному низькомолекулярними білками. При цьому в плазмі крові пацієнтів з групи УЗО переважають TLPs із високою та середньою М.м., у хворих на ХП - низькомолекулярні компоненти, а в пацієнтів із РПЗ - середньомолекулярні білки. Білки із М.м. 100-67 кДа у фракціях, отриманих

із плазми та тканини ПЗ, ймовірно, є різними ферментами: у плазмі крові – мономерними білками (оскільки при проведенні електрофорезу за відновлювальних умов ця фракція залишається присутньою), а в тканині ПЗ – комплексами, стабілізованими дисульфідними зв'язками (оскільки за відновлювальних умов вона зникає). Серед TLPs, отриманих із плазми крові та гомогенатів тканини ПЗ пацієнтів із патологіями ПЗ, наявні ферменти із фібриногенолітичною, желатинолітичною та колагенолітичною активностями. У плазмі перші представлені середньомолекулярними білками, тоді як серед представників двох останніх груп переважають білки із великою (желатинази в хворих на ХП та РПЗ, колагенази в хворих на РПЗ) та дуже великою (колагенази в пацієнтів із ХП) М.м. У гомогенатах фібриногенолітичну активність мають виключно низькомолекулярні білки, а желатинази і колагенази є білками із середньою та низькою М.м, причому у випадку желатиназ переважають протеїни із М.м. 100-67 кДа (ХП) та 35-10 кДа (РПЗ), а у випадку колагеназ – білки із М.м. 67-35 кДа.

Розроблена математична модель діагностики злоякісної патології підшлункової залози на основі наявної групи реальних статистичних даних у формі симптомів типу присутності (наявності) дало змогу оптимізувати вибір об'єму оперативного втручання при ускладнених формах ХП у пацієнтів із високим ризиком розвитку РПЗ. Точність моделі складає до 96% у найгірших випадках. Якщо ж кількість помилкових симптомів не перевищує п'яти у кожному переліку групи ознак (симптомів) з меншим та більшим ступенем впливу на збільшення вірогідності розвитку злоякісної патології, то 10^4 -класифікатор визначає діагноз безпомилково. Проте, в такому випадку більш надійним, хоча й незначно повільнішим, являється 53130-класифікатор. Основною перевагою застосування математичної моделі у діагностиці злоякісної патології підшлункової залози залишається її рання діагностика на доклінічному етапі та на ранній стадії захворювання. Отримані нами результати надають можливість в подальшому покращити якість та радикалізм виконаних оперативних втручань.

Беручи до уваги вищеописані методи дослідження та діагностики, ми ставили більш ранні покази до оперативного втручання, та виконували його у більшому резекційному об'ємі, притаманному для злоякісної патології, у пацієнтів із основної групи дослідження.

В результаті запропонованого дообстеження - інтраопераційно в основній групі у 6 пацієнтів (26,1%) діагностована ацинарна метаплазія, у 8 (34,7%) - PanIN високого ступеню, у решти 9 (39,2%) інтраопераційно підтвердили наявність РПЗ з локалізацією в її головці у 5 (55,5%) і у 4 пацієнтів (44,5%) із локалізацією в ділянці лівого анатомічного сегменту. Отже було виконано 13 (56,5%) операцій Whipple і 10 (43,5%) обширних лівобічних дистальних резекцій ПЗ із спленектомією та лімфодисекцією.

Ключові слова: хронічний панкреатит, рак підшлункової залози, матриксні металопротеїнази, пептидний пул, інтраопераційна діагностика захворювання підшлункової залози, рання діагностика та прогнозування раку підшлункової залози.

ANNOTATION

Sukhodolia S. A. Diagnostic and surgical treatment of complicated forms of chronic pancreatitis, with a high risk of pancreatic cancer (clinical - experimental study). – Qualifying scientific work on the rights of a manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Medical Sciences in the specialty 14.01.03 - surgery (22 - Healthcare). – National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ministry of Health of Ukraine, Vinnytsya, 2025.

The work is devoted to improving modern approaches to the diagnosis and surgical treatment of patients with pancreatic cancer (PC), as well as in patients with complicated forms of chronic pancreatitis (CP) with a high risk of PC.

The dissertation is a clinical and experimental work. The experimental part was performed on 50 white nonlinear rats with a weighing 200 ± 10 g, which were randomized by 3 experimental groups: 1- control (n = 10); 2 - rats with modeled CP (n = 20); 3 - rats with CP, on the background of which was caused by diabetes type 1 (DM1) (N = 20).

The clinical part of the work analyzes the results of the examination and treatment of 388 patients with morphologically confirmed pathology of the pancreas: namely 197 (50.8%) patients with complicated forms of chronic pancreatitis, 136 (35%) patients with tumors of different localization of the pancreas, as well as 55. (60%) men and 22 (40%) of women, where before surgery and the use of conventional survey methods was not able to clearly and convincingly refute the presence of malignancy of the process of altered parenchyma of the pancreas, and accordingly apply the most optimal and radical method of treatment inherent in the PC.

It was this group of patients who aroused the most interest and contributed to their in-depth study with the use and implementation of the methods proposed by us. The test patients were treated at the Khmelnytsky Regional Hospital, PE "Private Surgical Clinic of Professor Sukhodoli", as well as at Sana Klinikum Hof (Hof, Germany) during 2013-2024. Sana Klinikum Hof involved the results of treatment of 62 patients (16%) with analysis of pre- and postoperative periods operated on complicated forms of CP and PC.

As a result of experimental studies on rats, it was found that the development of CP is accompanied by a significant increase in the content of metalproteinases (MMR-2 and MMR-9) in serum, liver and pancreas. More pronounced changes in the content of MMR-2 were found in a group of rats with CP+DM1, and the content of MMR-9-in the group of animals with CP separately. The increase in the relative content of proteinases in the liver of animals can be one of the pathogenetic mechanisms that underlie the development of multi-organ failure characteristic of the course of CP.

Considering that MMR-9 belongs to the induction enzymes, the growth of the relative content of this enzyme in the conditions of development of the studied pathologies can be a direct consequence of the accumulation of a number of mediators, in particular cytokines, capable of influencing the level of MMR-9 genes. Therefore, we determined the relative content of IL-6 and $\text{TNF}\alpha$, which belong to key molecules associated with the development of inflammation. It is established that the rats of the CP, both separately and in the presence of DM1, was accompanied by a deviation of the values of the studied indicators from the control quantities. Such results clearly indicate the existence of a pronounced inflammatory process, and high levels of inflammatory

mediators in the serum of animals allow to speak about the systemic nature of this process. Despite the significant increase in the level of interleukin-6 (IL-6) and the necrosis factor of alpha tumors (TNF α) in animals of both experimental groups, more pronounced changes were found in the group with DM1, which is associated with the peculiarities of the pathogenesis of the disease, in particular inflammation in the tissues of the pancreas. We have identified a significant increase in the content of MMP, in particular MMP-9, for 44 days the development of CP can be a negative prognostic marker, which indicates the potential threat of the PC.

A certain confirmation of the activation of proteolytic reactions for the pathogenesis of CP serves as a decrease in the content of the total protein on the background of the growth of the content of the peptide pool. Thus, in the liver of animals with CP, the content of total protein was 1.4 times lower, and the content of the peptide pool is 4 times higher than the control. The presence of DM1 animals caused more pronounced changes in the indicators - under these conditions, the content of total protein was 1.8 times the control, and the content of the peptide pool exceeded the control level by 6.5 times. A similar tendency was observed in the pancreas of animals in both experimental states (CP and CP+DM1).

Since peptides are part of the fraction of medium mass molecules, their accumulation suggests the presence of endogenous intoxication in animals with CP and CP+DM1. A significant increase in the level of peptide pool is not only a marker of endotoxicity, but also a factor that complicates the course of the disease.

Given the changes in the content of the peptide pool, the qualitative and quantitative composition of peptide pools obtained from the tissues of animals with CP and CP+DM1 was further analyzed. The results of the fractionation of peptide pools by chromatography showed that in the serum of rats with CP and CP+DM1, peptide pool peaks, which were absent in the control samples, appeared. If the serum of blood of control animals contains a set of peptides with molecular weight (M.M.) from 444 to 1017 da (percentage of peptides with the highest MM is 50%, then the appearance of a number of molecules of intermediate MM, as well as peptides with MMU (1239, in the group, is observed in CP. peptides with M. 645. As the level of peptides is directly related to protein

metabolism, the accumulation of these compounds in the blood indicates the activation of proteolytic processes in both pathologies under study. The molecular weight of peptides obtained from the liver of animals of both experimental groups remained in the range of masses characteristic of control, but there was a certain redistribution between the content of these peptides. Since the composition of peptide pools is a fairly stable parameter, the detected changes indicate significant metabolic disorders by CP and activation of catabolic reactions.

Histopathological assessment showed pathological changes in histological structures of pancreas of groups of CP and CP+DM1. In the CP group, pancreas changes are characterized by the presence of fibrosis in all animals in this group. In most cases, polymorphic-cell inflammatory infiltration was observed. Half of the animals with CP observed fibrosis of the wall of the intercretion duct with the formation of glands in the fibrous tissue of the duct, also developed proliferation of the glandular epithelium with dysplasia. The described changes are classified by the level of pathohistological scale as Panin1. The pancreas of the rats of the CP+DM1 group had more pronounced pathological changes. There was a pronounced acinaric metaplasia of duct dysplasia. These and other changes correspond to the high and moderate dysplasia of the duct by the level of pathohistological scale as PaNin2 and PaNin3. These changes are direct and convincing development predictors in the PC and directly the ductal adenocarcinoma.

The results obtained during the study indicate the high activity of proteolytic processes in the long term of the pathogenesis of CP, both separately and under conditions of type 1 diabetes. Exacerbation of proteolysis is to some extent associated with a significant accumulation in serum, liver and pancreas of animals of matrix metalloproteinases. Excessive activation of the latter leads to a violation of the stability of the qualitative and quantitative composition of peptide pools of the body and can be considered as one of the root causes of formation of endogenous intoxication syndrome under the conditions of CP.

The clinical part of the work shows that in patients in the conditions of chronic inflammation in the CP value of the vast majority of the test parameters (content Pg, PC, TM, IGF -1, MMP -1, -2, -3, -8, -10, TIMP -1, IL -1 β , -4, -4, -6, -8, and TNF-a). Due to

the fact that statistically reliable abnormalities in the blood plasma under the conditions of PC were detected only for protein C and thrombomodulin, other parameters, in particular, the content of MMP and ILS, can serve as a promising diagnostic criterion for determining the transition of chronic inflammation to malignant transformation.

In contrast, the study of the above parameters in the pathologically altered tissue revealed a significant increase in the value of most of them under the conditions of PC. Thus, the content of MMP-2, -3, -9, -10 and TIMP-1, as well as all studied ILS (except IL-4 and IL-6) in the tissue of pancreas of patients with PC patients, statistically exceeded the value of the corresponding indicators in patients with CP. The anti-inflammatory cytokine IL-10 was the only one for which a decrease in blood plasma was recorded under CP conditions, while at the PC its level remained at the level of control values. In homogenate, the tissue of the pancreas, the content of IL-10, with inflammation remained unchanged, and at the PC-increased pronounced. Obviously, an increase in IL-10 levels, which is not observed under CP conditions, can help tumor cells avoid recognition by the immune system, and therefore block their detection and elimination.

Features of proteolytic processes that occur in the blood and pancreatic tissue under the conditions of CP and PC have been identified. The established changes have been associated with the accumulation of low- and medium-molecular weight proteins and peptides, among which a significant number is characterized by pronounced regulatory functions and toxic effects.

Both the processes of inflammation and oncopathology were accompanied by the remodulation of the extracellular matrix due to the change in the composition of matrix metalproteinases, which in the presented study was manifested by an increase in the number of stripes (beodies) in electrophoretic separation on the background of expansion which showed gelatinase and collagenic activity both in the plasma and in the affected organ under the pathologies under study.

The content of TLPS in the blood plasma of patients with pancreas pathologies was higher, and in the tissue of the pancreas - lower relative to the values of the corresponding indicators in the controls group. TLPS fractions obtained from the blood plasma of patients of all studied groups contain a large amount of high molecular weight

proteins, whereas TLPS from homogenate tissue of the pancreas tissue patients with pancreas pathologies are represented mainly by low -molecular weight proteins. At the same time, in the blood plasma of patients from the control group, TLPS with high and medium MM, in patients with CP - low molecular weight components, and in patients with PC - medium molecular weight proteins.

Proteins with M.M. 100-67 KDA in the fractions obtained from plasma and pancreas tissue is probably different enzymes: in blood plasma-monomeric proteins (since when conducting electrophoresis under renewable conditions, this fraction remains present), and in the tissue of the pancreas-complexes, stabilized disulfide. Among the TLPS obtained from blood plasma and homogenates tissue of pancreas tissue patients with pancreas pathologies, there are enzymes with fibrinogenic, gelatinolic and collagenic activity. In the plasma, the first is represented by medium -molecular weight proteins, while among the representatives of the last two groups are dominated by large proteins (gelatinases in patients with CP and PC, collagenase in patients with PC) and very large (collagenase in patients with CP) M.M.

In homogenates, fibrinogenic activity is exclusively low molecular weight proteins, and gelatinases and collagenases are proteins with medium and low MM, and in the case of gelatinases proteins from M.M. 100-67 KDA (CP) and 35-10 KDA (RPZ), and in the case of collagenase-proteins with M.M. 67-35 KDA.

A mathematical model of diagnosis of malignant pancreatic pathology on the basis of an existing group of real statistics in the form of symptoms of the type of presence (presence) made it possible to optimize the choice of volume of surgery in complicated forms of CP in patients at high risk of development of PC. The accuracy of the model is up to 96% in the worst cases. If the number of erroneous symptoms does not exceed five in each list of a group of signs (symptoms) with a less and more impact on increasing the likelihood of malignant pathology, then the classifier determines the diagnosis without mistakes.

However, in this case, a 53130-classifier is more reliable, albeit slower. The main advantage of the use of a mathematical model in the diagnosis of malignant pathology of the pancreas is its early diagnosis at the preclinical stage and at an early stage of the

disease. The results we obtained provide an opportunity to further improve the quality and radicalism of surgical interventions.

Considering the above methods of research and diagnostics, we put faster shows for surgery and performed it in a more resection volume inherent in malignant pathology, in patios from the main study group.

As a result of the proposed examination - intraoperatively in the main group in 6 patients (26.1%) diagnosed acinar metaplasia, in 8 (34.7%) - PaNin high degree, in the remaining 9 (39.2%) intraoperatively confirmed the presence with localization in the left anatomical segment area. Therefore, 13 (56.5%) of Whipple operations and 10 (43.5%) of extensive left -sided distal resections of pancreas with splenectomy and lymphodissection.

Key words: chronic pancreatitis, pancreatic cancer, matrix metalproteinase, peptide pool, intraoperative diagnosis of pancreatic disease, early diagnosis and prediction of pancreatic cancer.

Список публікацій здобувача за темою дисертації

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Sukhodolia AI, Pidmurnyak OO, Sukhodolia SA, Troparchuk OI, Kolomiets O. V. Діагностика та визначення тактики хірургічного лікування ускладнених форм хронічного панкреатиту. Шпитальна хірургія. Журнал імені Л.Я. Ковальчука. 2016;3:53-56. <https://doi.org/10.11603/2414-4533.2016.3.6794>. (У науковому фаховому виданні затвердженому Міністерством освіти та науки України, категорія Б). (Особистий внесок здобувача – виконання оперативних втручань, збір та аналіз даних, статистичний аналіз, оцінка та аналіз отриманих результатів, написання та підготовка публікації до друку).

2. Моргун АС, Суходоля АІ, Кабанов ОВ, Суходоля СА. Корекція внутрішньочеревного тиску у щурів з гострим панкреатитом введенням міорелаксанту тривалої дії піпекуронію броміду. Клінічна хірургія. 2017;1:67-69.

(У науковому фаховому виданні затвердженому Міністерством освіти та науки України, категорія Б). (Особистий внесок здобувача – виконання оперативних втручань, збір та аналіз даних, статистичний аналіз, оцінка та аналіз отриманих результатів, написання та підготовка публікації до друку).

3. Sukhodolia AI, Sukhodolia SA, Monastyrskiy VM, Loboda IV. Інтраопераційна панкреатовірсунгографія в комплексній діагностиці ускладнень хронічного панкреатиту. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2017;16(3):50-53. doi: 10.24061/1727-0847.16.3.2017.76. (У науковому фаховому виданні затвердженому Міністерством освіти та науки України, категорія Б). (Особистий внесок здобувача – виконання оперативних втручань, збір та аналіз даних, статистичний аналіз, оцінка та аналіз отриманих результатів, написання та підготовка публікації до друку).

4. Усенко ОЮ, Суходоля АІ, Суходоля СА, Лобода ІВ, Монастирський В. М., Просвітлюк П. В. Панкреатичні нориці як ускладнення хронічного панкреатиту. Діагностика й лікування. Клінічна хірургія. 2017;9:10-13. doi: 10.26779/2522-1396.2017.09.10. (У науковому фаховому виданні затвердженому Міністерством освіти та науки України, категорія Б). (Особистий внесок здобувача – виконання оперативних втручань, збір та аналіз даних, статистичний аналіз, оцінка та аналіз отриманих результатів, написання та підготовка публікації до друку).

5. Sukhodolya AI, Morgun AS, Sukhodolya SA, Loboda IV, Morgun YuV. Вплив корекції внутрішньочеревної гіпертензії на показання до оперативного втручання при гострому панкреатиті. Клінічна хірургія. 2017;10:20-22. <https://doi.org/10.26779/2522-1396.2017.10.20>. (У науковому фаховому виданні затвердженому Міністерством освіти та науки України, категорія Б). (Особистий внесок здобувача – виконання оперативних втручань, збір та аналіз даних, статистичний аналіз, оцінка та аналіз отриманих результатів, написання та підготовка публікації до друку).

6. Sukhodolia AI, Sukhodolia SA, Mosiychuk VP, Makohonskyi MV. Хронічний панкреатит та цукровий діабет-предиктори розвитку раку підшлункової

залози. The Ukrainian Journal of Clinical Surgery. 2019;86(4):67-71. doi.org/10.26779/2522-1396.2019.04.67 (У науковому фаховому виданні затвердженому Міністерством освіти та науки України, категорія Б). (Особистий внесок здобувача – збір та аналіз даних, обробка наукової літератури, оцінка та аналіз отриманих результатів, написання та підготовка публікації до друку).

7. Raksha NG, Halenova TI, Vovk TB, Sukhodolia SA., Beregova TV, Ostapchenko LI. Proteolytic imbalance as a key factor of the development of chronic pancreatitis with and without type 1 diabetes mellitus. Visnik problem biologii i medicine. 2019;3(152):186-191. doi: 10.29254/2077-4214-2019-3-152-186-191 (У науковому фаховому виданні затвердженому Міністерством освіти та науки України, категорія Б). (Особистий внесок здобувача – розробка експерименту, формування концепції та дизайн роботи, збір та аналіз даних, статистичний аналіз, оцінка та аналіз отриманих результатів, написання та підготовка публікації до друку).

8. Raksha N, Halenova T, Vovk T, Savchuk O, Berehovyi S, Beregova T, Sukhodolia S, Ostapchenko L. Disturbances of extracellular protein metabolism in cerulein induced pancreatitis. Current Issues in Pharmacy and Medical Sciences. 2020;33(3):121-124. <https://doi.org/10.2478/cipms-2020-0022> (У науковому фаховому виданні затвердженому Міністерством освіти та науки України, категорія А, яке внесене до наукометричної бази Scopus, Q4). (Особистий внесок здобувача – формування концепції та дизайн роботи, збір та аналіз даних, статистичний аналіз, оцінка та аналіз отриманих результатів, написання та підготовка публікації до друку).

9. Synelnyk TB, Kravchenko OO, Kostiuk OS, Savchuk OM, Sukhodolia SA, Ostapchenko LI. The trigger components of the proteolytic system and their modulators content under pancreatic pathologies development. Fiziol Zh. 2022;68(5):33-44. doi: <https://doi.org/10.15407/fz68.05.033> (У науковому фаховому виданні затвердженому Міністерством освіти та науки України, категорія А, яке внесене до наукометричної бази Scopus, Q4). (Особистий внесок здобувача – збір та аналіз даних, статистичний аналіз, оцінка та аналіз отриманих результатів, написання та підготовка публікації до друку).

10. Synelnyk TB, Kravchenko OO, Kostiuk OS, Savchuk OM, Sukhodolia SA, Ostapchenko LI. Distribution of serine proteases in blood plasma and pancreas in chronic pancreatitis and oncopathology. *Fiziol Zh.* 2022;68(6):31-43. DOI: <https://doi.org/10.15407/fz68.06.031> (У науковому фаховому виданні затвердженому Міністерством освіти та науки України, категорія А, яке внесене до наукометричної бази Scopus, Q4). (Особистий внесок здобувача – оперативні втручання, збір та аналіз даних, статистичний аналіз, оцінка та аналіз отриманих результатів, написання та підготовка публікації до друку).

11. Усенко О, Суходоля А, Суходоля С, Савчук О. Внутрішні кровотечі як наслідок ускладнених форм хронічного панкреатиту. Шпитальна хірургія. Журнал імені Л.Я. Ковальчука. 2023;3:77-85. <https://doi.org/10.11603/2414-4533.2023.3.14154>. (У науковому фаховому виданні затвердженому Міністерством освіти та науки України, категорія Б). (Особистий внесок здобувача – виконання оперативних втручань, збір та аналіз даних, статистичний аналіз, оцінка та аналіз отриманих результатів, написання та підготовка публікації до друку).

12. Petrushenko VV, Sukhodolia SA, Sukhodolia AI, Radoga IV, Rudnichenko EY. Mathematical model of diagnostics of malignant pancreas pathology. *Reports of Vinnytsia National Medical University.* 2024;28(1):64-74. DOI: [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2024-28\(1\)-12](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2024-28(1)-12). (У науковому фаховому виданні затвердженому Міністерством освіти та науки України, категорія Б). (Особистий внесок здобувача – виконання оперативних втручань, збір та аналіз даних, статистичний аналіз, оцінка та аналіз отриманих результатів, написання та підготовка публікації до друку).

13. Usenko OYu, Petrushenko VV, Sukhodolia SA, Sukhodolia AI, Savchuk OM, Radoga IaV, Savchuk II. Optimization of the selection of the volume of surgical intervention in cases of pronounced morphological and structural changes of the parenchyma in patients with a high risk of developing pancreatic cancer. 2024;30(1):47-54. doi: [https://doi.org/10.31393/morphology-journal-2024-30\(1\)-06](https://doi.org/10.31393/morphology-journal-2024-30(1)-06). (У науковому фаховому виданні затвердженому Міністерством освіти та науки України, категорія А, яке внесене до наукометричної бази Scopus, Q4). (Особистий внесок

здобувача – оперативні втручання, збір та аналіз даних, статистичний аналіз, оцінка та аналіз отриманих результатів, написання та підготовка публікації до друку)

14. Usenko O, Sukhodolia S, Sukhodolia A, Savchuk O. Results of surgical treatment of chronic pancreatitis with a high risk of developing pancreatic cancer. *The Ukrainian Journal of Clinical Surgery*. 2024;91(4): 27-33. doi: 10.26779/2786-832X.2024.4.27. (У науковому фаховому виданні затвердженому Міністерством освіти та науки України, категорія Б). (Особистий внесок здобувача – виконання оперативних втручань, збір та аналіз даних, статистичний аналіз, оцінка та аналіз отриманих результатів, написання та підготовка публікації до друку).

15. Kravchenko O, Synelnyk T, Kostiuk O, Halenova T, Raksha N, Savchuk O, et al. Proteolytic activity in chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Minerva Biotechnol Biomol Res* 2024;36:161-168. doi: 10.23736/S2724-542X.24.03150-X (У науковому фаховому виданні затвердженому Міністерством освіти та науки України, категорія А, яке внесене до наукометричної бази Scopus, Q4). (Особистий внесок здобувача – оперативні втручання, збір та аналіз даних, статистичний аналіз, оцінка та аналіз отриманих результатів, написання та підготовка публікації до друку).

16. Суходоля СА, Савчук ІІ. Метод лікування хронічного панкреатиту, ускладненого повною панкреатичною норицею з непрохідністю проксимального відділу вірсунгової протоки, за умов збереження лівого анатомічного сегмента. *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 2024;28(4):708-711. doi: [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2024-28\(4\)-22](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2024-28(4)-22). (У науковому фаховому виданні затвердженому Міністерством освіти та науки України, категорія Б). (Особистий внесок здобувача – виконання оперативних втручань, збір та аналіз даних, статистичний аналіз, оцінка та аналіз отриманих результатів, написання та підготовка публікації до друку).

17. Суходоля СА, Мороз ВА. Спосіб інтраопераційної множинної біопсії тканини підшлункової залози, як ефективніший метод діагностики. *Вісник проблем біології і медицини*. 2024;4(175):469-476. doi 10.29254/2077-4214-2024-4-175-469-476 (У науковому фаховому виданні затвердженому Міністерством освіти та науки

України, категорія Б). (Особистий внесок здобувача – виконання оперативних втручань, впровадження біопсії, збір та аналіз даних, статистичний аналіз, оцінка та аналіз отриманих результатів, написання та підготовка публікації до друку).

18. Суходоля С.А. Експериментальна модель хронічного панкреатиту у щурів із подальшим моделюванням ЦД стрептозитоцином. Перспективи та інновації науки. Серія «Медицина». 2024;12(46):1828-1835. doi: [https://doi.org/10.52058/2786-4952-2024-12\(46\)-1828-1835](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2024-12(46)-1828-1835). (У науковому фаховому виданні затвердженому Міністерством освіти та науки України, категорія Б). (Особистий внесок здобувача – розробка експерименту, формування концепції та дизайн роботи, збір та аналіз даних, статистичний аналіз, оцінка та аналіз отриманих результатів, написання та підготовка публікації до друку). (У науковому фаховому виданні затвердженому Міністерством освіти та науки України, категорія Б). (Особистий внесок здобувача – виконання оперативних втручань, збір та аналіз даних, статистичний аналіз, оцінка та аналіз отриманих результатів, написання та підготовка публікації до друку).

19. Sukhodolia S, Kalmukova O, Raksha N, Sukhodolia A, Kuryk O, Savchuk O. Peptide pool instability of precancerous lesions in rats with chronic pancreatitis model and/or without type 1 diabetes mellitus [published online as ahead of print on January 14, 2025]. Advances in Clinical and Experimental Medicine. 2025. doi:10.17219/acem/193243. (У науковому фаховому виданні затвердженому Міністерством освіти та науки України, категорія А, яке внесене до наукометричної бази Scopus, Q1). (Особистий внесок здобувача – розробка експерименту, формування концепції та дизайн роботи, збір та аналіз даних, статистичний аналіз, оцінка та аналіз отриманих результатів, написання та підготовка публікації до друку).

20. Суходоля СА, Безверхній ВА, Савчук І., Оленич СП. Вдосконалений спосіб визначення протокової гіпертензії підшлункової залози при виборі хірургічної корекції ускладненого хронічного панкреатиту. Перспективи та інновації науки. Серія «Медицина». 2025;1(47):2506-2516. doi: [https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-1\(47\)](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-1(47)). (У науковому фаховому виданні

затвердженому Міністерством освіти та науки України, категорія Б).

Наукові праці, які засвідчують апробацію результатів дисертації.

21. Суходоля АІ, Суходоля СА, Інтраопераційна діагностика і лікування ускладнень хронічного панкреатиту. Матеріали Науково-практичної конференції з міжнародною участю «1-й Буковинський хірургічний форум: попередження ускладнень в абдомінальній хірургії»; 2017 вересень 29-29; Чернівці.

22 Усенко ОЮ, Суходоля АІ, Суходоля СА, Підмурняк ОО, Мосійчук ВП, Панкреатичні нориці: проблеми та їх вирішення. В: Усенко ОЮ, відповідальний редактор. Збірник наукових робіт XXIV з'їзду хірургів України, присвяченого 100-річчю з дня народження академіка О.О. Шалімова; 2018 вересень 26-28; Київ, [Електронний ресурс]: Зб. наук робіт. Електрон. текст. дані. Київ, Клін. хірургія, 2018. 1 електрон. опт. диск (CD–R). С. 218-219.

23. Суходоля СА. Панкреатичні нориці: проблеми та їх вирішення. XI міжрегіональна науково-практичній конференції, присвяченій 100-річчю з дня народження (1918-2007 р.р.) почесного громадянина Хмельниччини професора-хірурга Чорнобрового Миколи Петровича (згідно розпорядження директора Департаменту охорони здоров'я Хмельницької ОДА № 1122 вид «04» вересня 2018р.) 2018 вересень 04; Хмельницький.

24. Суходоля АІ, Суходоля СА, Мосійчук ВП. Матеріали LXI науково-практичної конференції «Здобутки клінічної та експериментальної медицини». 2018; Тернопіль.

25. Sukhodolia S, Sukhodolia A, Kernychnyi V, Mosiichuk V. Pancreatic fistulas as a complication of acute and chronic pancreatitis. Abstract book of the 48th World Congress of Surgery WCS 2019; 2019 Aug 11-15; Krakow, Poland. Abstract ID: 13.11. www.wcs2019.org. Available from: <https://drive.google.com/file/d/1pE48cU3hXjVtc5BS3TUPgEietB-XNCej/view>

26. Sukhodolia S, Sukhodolia A, Kernychnyi V, Chubar I, Savchuk O, Mosiichuk V. Possibility of early prognosis of the development of pancreatic cancer. Abstracts of 138th Congress of the German Society of Surgery (DGCH); 2020; Berlin,

Germany. Eur Surg Res 2020;61(suppl 1):1–49. Abstract ID: 276. Published online: April 30, 2020. DOI: 10.1159/000507618. Available on: <https://drive.google.com/file/d/1b0rjkMQv1QXuCmvMhv37X2Nc6oH0AOY1/view>

27. Sukhodolia S, Savchuk O, Sukhodolia A, Krenytska D, Mohilnikova D, Study of the protein profile of the pancreas for the development of pancreatic cancer. In: Hauke Lang, Mainz, guest editor. Abstracts of 139th Congress of the German Society of Surgery (DGCH); 2022 Apr 06-08; Leipzig, Germany. Abstract ID: 15. Eur Surg Res 2022;63(suppl 1):1–21. ID: 15. Published online: April 1, 2022. DOI: 10.1159/000523882. Available from <http://karger.com/esr/article-pdf/63/Suppl.1/1/4008085/000523882.pdf>

28. Суходоля СА, Савчук ОМ. Аналіз зміни білкового профілю тканини підшлункової залози при розвитку раку підшлункової залози. Матеріали VI Прикарпатського хірургічного форуму. 2022; Івано-Франківськ.

29. Sukhodolia S, Savchuk O. Study of MMP in patients with chronic pancreatitis at risk of developing of pancreatic cancer. Proceedings of III International Scientific and Practical Conference «Theories, methods and practices of the latest technologies»; 2022 Nov 07-09; Tokyo, Japan. P. 183-185. Available from: https://drive.google.com/file/d/1tPAIeokQwCWk3ZqxZs_NSehAQzUFnMFO/view

30. Sukhodolia S. Selection of the volume of surgical intervention in patients with complicated forms of chronic pancreatitis and high risk of developing of pancreatic cancer. Abstracts of 141st Congress of the German Society of Surgery. 2024; Leipzig.

31. Sukhodolia S, Kalmukova O, Savchuk O. Peptide pool analysis in blood plasma and pancreas as early indicators of pancreatic cancer in rats with chronic pancreatitis and type 1 diabetes mellitus. Науково-практична конференція за участю молодих вчених «Організаційно-прикладні аспекти клінічної та профілактичної медицини в умовах сучасних викликів і загроз: проблеми та перспективи інноваційного розвитку». 2024; Київ.

Праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

32. Суходоля С. А., Суходоля А. І., Мосійчук В. П., Науковий твір «Прилад

для визначення протокової гіпертензії підшлункової залози» №121087, від 04.08.2023;

33. Суходоля А. І., Суходоля С. А., Савчук І. І., Драгочинський Б. О., Любицький М. О., Науковий твір «Метод лікування хронічного панкреатиту, ускладненого повною панкреатичною норицею з непрохідністю проксимального відділу вірсунгової протоки, за умов збереження лівого анатомічного сегмента» №120597, від 18.07.2023;

34. Суходоля С. А., Суходоля А. І., Савчук І. І., Науковий твір «Методика інтраопераційної біопсії підшлункової залози», №115178, від 11.10.2022;

35. Суходоля С. А., Суходоля А. І., Савчук І. І., Науковий твір «Методика інтраопераційної множинної біопсії підшлункової залози», №114856 від 19.09.2022;

36. Усенко О. Ю., Суходоля С. А., Суходоля А. І., Савчук О. М. Науковий твір «Експериментальна модель хронічного панкреатиту у щурів із подальшим моделюванням цукрового діабету стрептозотоцином», №115176 від 11.10.2022;

В усіх статтях збір та статистичний аналіз даних, вивчення результатів світових досліджень, у напрямку, що вивчався, написання тексту, формулювання висновків та співставлення результатів дослідження є внеском здобувача.

ЗМІСТ

ЗМІСТ.....	23
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	26
ВСТУП.....	29
РОЗДІЛ I Сучасні аспекти патогенезу, діагностики та лікування ускладненого хронічного панкреатиту та раку підшлункової залози (огляд літератури).....	43
1.1. Епідеміологія хронічного панкреатиту та раку підшлункової залози: сьогодення та майбутні проблеми.....	43
1.2. Класифікація панкреатитів.....	45
1.3. Хронічний панкреатит, діабет і розвиток раку підшлункової залози..	47
1.4. Цитокіни та їх роль у розвитку хронічного панкреатиту та раку підшлункової залози.....	54
1.5. Матричні металопротеїнази та їх вплив при патології підшлункової залози.....	59
1.6. Сучасні підходи до діагностики пухлин ПЗ.....	61
1.7. Сучасні підходи до лікування захворювань підшлункової залози.....	76
1.8. Не вирішені проблеми діагностики та лікування ускладнених форм хронічного панкреатиту та раку підшлункової залози.....	84
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	97
2.1. Загальна клінічна характеристика пацієнтів з захворюванням підшлункової залози. Дизайн дослідження.....	97
2.2. Клініко-лабораторні та інструментальні методи діагностики та обстеження пацієнтів основної та групи порівняння.....	106
2.3. Моделювання хронічного панкреатиту та цукрового діабету у щурів шляхом інтраперитонеального введення церелуїну та введення стрептозотоцину.....	117
2.4. Біохімічні та гістологічні методи дослідження крові та тканин.....	119

2.5. Інтраопераційна біопсія зміненої тканини підшлункової залози та її результати.....	127
2.6. Застосування математичної моделі алгоритму діагностики та лікування пацієнтів з патологією підшлункової залози.....	133
2.7. Методи хірургічної корекції у пацієнтів із патологією підшлункової залози.....	134
2.8. Дотримання етичних норм дослідження.....	140
2.9. Методи статистичної обробки даних.....	140

РОЗДІЛ 3. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ МОДЕЛЮВАННЯ ХРОНІЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ ТА ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ, ЯК ПРЕДИКТОРА РОЗВИТКУ РАКУ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ.....142

3.1. Дослідження біохімічних змін у тканинах підшлункової залози і печінки та в плазмі крові із змодельованими патологіями підшлункової залози. Можливість впровадження отриманих результатів у клініку.....	142
3.2. Порівняльна характеристика морфологічних змін паренхіми підшлункової залози тварин у експерименті.....	150

Розділ 4. ПРОТЕОЛІЗ ТА ЙОГО РЕГУЛЯЦІЯ В ОРГАНІЗМІ ЛЮДИНИ ЗА ПАТОЛОГІЙ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ.....157

4.1. Вміст тригерних компонентів системи протеолізу та цитокінів в організмі людини за патологій підшлункової залози.....	161
4.2. Протеолітична активність в крові та підшлунковій залозі за умов хронічного панкреатиту та раку підшлункової залози.....	175
4.3. Особливості прояву протеолітичної активності матриксних металопротеїназ за патологій підшлункової залози.....	177
4.4. Особливості прояву протеолітичної активності трипсиноподібних серинових протеаз за патологій підшлункової залози.....	182

РОЗДІЛ 5 Застосування математичної моделі діагностики та лікування пацієнтів при патології підшлункової залози.....	198
5.1. Ознаки збільшення вірогідності розвитку патології.....	201
5.2. Математична модель діагностики на основі бінарної класифікації...	206
5.3. Формування набору статистичних даних пацієнтів з коректно поставленим діагнозом.....	216
5.4. Якість класифікаторів та побудова об'єднаного класифікатора.....	221
5.5. Тестування бустинг-класифікатора та остаточна якість діагностики на основі розробленої моделі.....	227
 РОЗДІЛ 6. Хірургічне лікування пацієнтів: покази до оперативного втручання та шляхи їх виконання.....	233
6.1. Операції при різних типах нориць підшлункової залози.....	234
6.2. Операції при внутрішньоочеревинних та зовнішніх кровотечах.....	249
6.3. Операції при кістах, псевдокістах та інших рідинних утвореннях підшлункової залози.....	273
6.4. Операції при хронічному панкреатиті з високим ризиком раку підшлункової залози після впровадження запропонованих вдосконалених методик до- та інтраопераційної діагностики.....	279
 АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	299
ВИСНОВКИ.....	316
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	324
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ЛІТЕРАТУРИ	325
ДОДАТКИ.....	387

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ВБА – верхня брижова артерія
ВБВ – верхня брижова вена
ВВ – ворітна вена
ДП – дистальна панкреатектомія
ДПК – дванадцятипала кишка
ЕУЗД – ендоскопічна ультразвукова діагностика
ІФА – імуноферментний аналіз
КПГ – кінцеві продукти глікації
КТ – комп’ютерна томографія
МРТ – магнітно-резонансна томографія
МР-ХП – МР-холангіопанкреатографія
МРХПГ – магнітно-резонансна холангіопанкреатографія
МСКТ – мультиспіральна комп’ютерна томографія
ПА – печінкова артерія
ПААГ – поліакриламідний гель
ПЕТ-КТ – позитронна-емісійна комп’ютерна томографія
ПЗ – підшлункова залоза
ПН – панкреатична нориця
РАІ-1 – інгібітор тканинного активатора плазміногену-1
РЕА – раковомембріональний антиген
РПЗ – рак підшлункової залози
ТАУЗД – трансабдомінальне ультразвукове дослідження
ТЕМЕД – N,N,N',N'-тетраметилен-1,2-діамін
ТП – тотальна панкреатектомія
УЗД – ультразвукова діагностика
УЗО – умовно здорові особи
ФЕГДС – фібро-езофаго-гастродуоденоскопія
ХП – хронічний панкреатит

ЧС – черевний стовбур

ШКТ – шлунково-кишковий тракт

CA 19-9 – раковий карбогідратний антиген 19-9 (Carbohydrate Antigen 19-9)

CAPS – міжнародний консорціум скринінгу раку підшлункової залози

CASR – рецептор, що сприймає кальцій

CFTR – регулятор трансмембранної провідності муковісцидозу

CLDN2 – клаудин 2

CTR – хімотрипсин

ECM – позаклітинний матрикс

FGF-2 – фактор росту фібробластів (fibroblast growth factor-2)

IFN- γ – інтерферон- γ

Ig – імуноглобулін

IGF-1 – інсуліно-подібний фактор-1

IL – інтерлейкін

MMPs – matrix metalloproteinases (матриксні металопротеїнази)

PanIN – панкреатична інтраепітеліальна неоплазія (Pancreatic Intraepithelial Neoplasia)

PAS – plasminogen activation system (система активації плазміногену)

PC – протеїн C (protein C)

Pg – plasminogen

PRSS2 – трипсин 2, протеаза, серин, 2 (трипсин 2)

PRSSI – катіонічний трипсиноген

PSTI – інгібітор секреторного трипсину

RAGE – рецептор кінцевих продуктів глікування

RAMPS – радикальна антеградна модульна панкреатоспленектомія

REG3 β – регенеративний білок острівцевого походження (regenerating islet-derived 3 β)

SPINK1 – інгібітор серинової протеази Kazal типу 1

TGF- β 1 – фактор росту пухлин- β 1 (tumor growth factor- β 1)

TIMP-1 – тканинний інгібітор матриксних металопротеїназ-1 (tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1)

TM – тромбомодулін (thrombomodulin)

TNF- α – фактор некрозу пухлин альфа- α

t-PA – тканинний активатор плазміногену

VEGF – судинний ендотеліальний фактор росту

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження та її актуальність. На сьогодні хронічний панкреатит (ХП) займає третє місце серед всіх патологій органів шлунково-кишкового тракту. Розвиток фіброзу за ХП пов'язаний із накопиченням надмірної кількості позаклітинного матриксу (ЕСМ) через посилене накопичення та дезорганізацію його білків (фібрoneктин, ламінін, колагени типу I, III, а також IV), що є причиною дисфункції тканин і органної недостатності. Ряд дослідників розглядають ХП, як один із головних факторів розвитку раку підшлункової залози (РПЗ) – хвороби, на яку припадає біля 10% усіх видів раку органів травлення [1–4]. Дійсно, неконтрольоване запалення ПЗ, що виникає за ХП, формує середовище, збагачене цитокінами й хемокінами та сприяє злоякісному переродженню клітин на фоні погіршення імунного виявлення пухлини.

У всьому світі РПЗ визнаний, як основна причина смертності, пов'язаної з раком. У 2019 році РПЗ був четвертою причиною смерті від раку в Японії [5]. За оцінками низки авторів та дослідників, наближаючись до 2030 року РПЗ стане другою причиною смерті, пов'язаної з раком, у Сполучених Штатах, випередивши рак передміхурової залози, молочної залози, а також колоректальний рак [6].

За останні три десятиліття було зареєстровано більш ніж 2,5-кратне збільшення глобальної щорічної кількості випадків РПЗ. Так, у 2017 році у світі було приблизно 441 000 нових ідентифікованих пацієнтів із РПЗ, тоді як у 2020 вже 495773 були вперше виявлені, підтверджені та зареєстровані. Для порівняння, у 1990 році кількість вперше діагностованих пацієнтів із злоякісною патологією ПЗ становила лише 196 000 суб'єктів [7]. У всьому світі РПЗ визнаний, як основна причина смертності, пов'язаної з раком. У 2019 році РПЗ був четвертою причиною смерті від раку в Японії [5]. Перш за все це пов'язано з пізньою діагностикою, не достатньо ефективною терапією та відсутністю можливостей повноцінного скринінгу серед загальної популяції населення. Крім того, РПЗ пов'язаний із підступним клінічним перебігом і неспецифічною симптоматикою на початкових

доклінічних стадіях захворювання [8, 9]. Досить часто дана патологія виявляється на пізній стадії, проте ще маючи безсимптомний перебіг [10].

Слід зауважити, що хірургічне лікування у об'ємі обширних резекцій та панкреатектомій, є єдиним лікувальним варіантом, що дає шанс на більш тривале виживання. Тим не менш, хірургічна резекція та стандартна хіміотерапія призводять до 5-річної виживаності нижче 30%. Крім того, лише у 20–30% хворих, РПЗ діагностується на резектабельній стадії захворювання [11, 12]. Як наслідок, загальна 5-річна виживаність пацієнтів із РПЗ значно нижча і оцінюється лише приблизно у 10% [13]. Незважаючи на такі несприятливі дані, Ansari, D та співавтори, вважають, що скринінг безсимптомного дорослого населення не є перспективним та рекомендованим через низьку частоту захворювання, відсутність простих діагностичних тестів та неефективність лікування. Близько 90% всіх випадків з РПЗ є спорадичними, тоді як 10% випадків розвиваються у пацієнтів зі спадковими синдромами або вираженою сімейною схильністю. Автор рекомендує скринінг осіб у групах високого ризику, але його ефективність не є задовільною, а детальні графіки та стандарти підходу досі не розроблені [14]. Постійно ведуться пошуки нових біомаркерів раннього РПЗ.

Поганий прогноз та лікування, пояснюється раннім системним поширенням даного захворювання і агресивним місцевим зростанням. Майже у 50–60% пацієнтів спостерігається віддалене метастазування, у 25–30% – регіонарне захворювання і лише у 10–15% пацієнтів – локальне ураження ПЗ [15]. Лікування і прогноз для пацієнтів з місцевим або регіонарним захворюванням залежать від резектабельності пухлини. Відомо, що неповна резекція (R2) із мікроскопічними залишками пухлини, негативно впливає на виживаність, наближаючись до випадків, що мають метастатичне ураження та пацієнтів із виконаним паліативним оперативним втручанням [16–18]. Тому відбір пацієнтів, які підлягають радикальній резекції, має вирішальне значення. Однак, визначення резектабельності – резектабельна чи прикордонно резектабельна – варіювалося у різних хірургів, що призвело до певного ступеня розбіжностей в дослідженнях різних груп пацієнтів, яким була виконана резекція ПЗ [19].

Саме тому необхідно приділяти більше уваги пацієнтам із потенційним РПЗ, що вимагає підвищення клінічної уваги та прагнення до раннього виявлення. На сьогодні «СА19-9» залишається єдиним затвердженим біомаркером для діагностики та оцінки РПЗ, проте його результат обмежений не достатньою чутливістю та специфічністю. Незважаючи на численні дослідження, спрямовані на пошук та впровадження нових біомаркерів для діагностики та верифікації РПЗ, жоден з них не був встановлений для використання в клінічній практиці. На жаль, поки що не існує рекомендованої комбінації біомаркерів, затвердженої для діагностики та прогнозу розвитку РПЗ [20, 21].

Результати численних досліджень сьогодні також свідчать про існування тісного взаємозв'язку між механізмами, залученими у загоєння ран, хронічний фіброз та розвиток/прогресування раку, які поширюються на клітини та оточуюче їх мікросередовище [22–24]. Принциповими компонентами цих механізмів є цитокіни та ростові фактори, що регулюють поширення процесів запалення і загоєння, включаючи системи протеолізу, залучені у ремоделювання ЕСМ та фіброгенез.

Життєво необхідні протеолітичні реакції переважно представлені сериновими, до яких належать компоненти системи активації плазміногену (plasminogen activation system, PAS) та металовмісними матриксними протеазами (matrix metalloproteinases, MMPs) [25]. Останні є родиною ферментів, відповідальних за деградацію колагенових і неколагенових компонентів позаклітинного матриксу. MMPs виділяються різними клітинами, включаючи фібробласти, ендотеліальні клітини, макрофаги та лімфоцити, в неактивній формі, що потребує подальших впливів для активації.

Вирішальне значення різних ізоформ ММП у розвитку панкреатиту та РПЗ показано численними дослідженнями [26–29]. Хоча переважна більшість досліджень спрямована на визначення локалізації ММП у патологічно змінених тканинах (за допомогою імуногістохімічних досліджень) або на визначення їх класів та кількості (вестерн-блот та ІФА-аналіз), у літературі наведено незначну кількість даних про їх ферментативну активність. Тому актуальності набуває

дослідження активності матриксних метало- та серинових протеаз, електрофоретичний аналіз розподілу їх активності в залежності від молекулярної маси та білків різної молекулярної маси у підшлунковій залозі та крові хворих на хронічний панкреатит та рак підшлункової залози.

Останнім часом, рентгенологічна візуалізація (УЗД, МСКТ, МРТ) та ЕУЗД відіграють ключову роль у виявленні, постановці, диференціальній діагностиці або подальшому спостереженні за патологією ПЗ. ЕУЗД та МРТ пропонуються як методи, корисні для скринінгу осіб з високим ризиком розвитку РПЗ. ЕУЗД характеризується більш високою чутливістю для виявлення пухлини РПЗ діаметром менше 2см в порівнянні з КТ (95,2% проти 42,8%) [30]. У свою чергу, ЕУЗД може не відрізнити злоякісні утворення від доброякісних без проведеної біопсії. Це пов'язано з тим, що більшість пухлин підшлункової залози, навіть доброякісні, мають гіпоехогенний вигляд.

Для диференціації запальних утворень, притаманних ХП, і злоякісних новоутворень ендоскопічна тонкогілкова біопсія під контролем ультразвуку, мабуть, має вищу діагностичну точність і чутливість. Як наслідок, тонкогілкова біопсія, повинна бути кращим методом діагностики раку, особливо на тлі ХП, який може імітувати РПЗ у вигляді псевдопухлинних утворень [31]. Вибір адекватної та ефективної голки забезпечує якісний та повноцінний забір тканин. Досить часто дана діагностична маніпуляція супроводжується відносно високим рівнем хибнонегативних результатів, що залежать від неякісних зразків тканин, не точному місці біопсії, що відображає помилки у діагностиці РПЗ. Це викликано, головним чином, постійною наявністю фіброзу і некрозу всередині панкреатичної маси, що перешкоджають правильній діагностиці [32].

Різні методи діагностики характеризуються різними можливостями виявлення раннього РПЗ. Аналіз показав, що діагностична точність трансабдомінального ультразвукового дослідження (ТАУЗД), КТ, МРТ та ЕУЗД становила 67,5%, 98,0%, 86,5% та 86,5% відповідно. Крім того, дилатація із гіпертензією та перемінна обструкція головної протоки ПЗ є основними симптомами раннього РПЗ, які можуть бути не помічені та інтерпретовані як такі, що не пов'язані

зі злоякісними новоутвореннями [33]. Слід зазначити, що диференціація між РПЗ та ХП також утруднена та не достовірна при проведенні КТ, МРТ і МРХПГ. Отже, нові біомаркери, особливо вимірювані в легкодоступному біологічному матеріалі, в майбутньому можуть представляти значний діагностичний прогрес та перспективу. Власне, не існує єдиного біомаркера, який би чітко відрізняв РПЗ від ХП. Було запропоновано багато цитокінових панелей разом із запальними біомаркерами для розрізнення аутоімунного панкреатиту та РПЗ. Достовірно вищі рівні IL-1 β , IL-7, IL-13 та гранулоцитарного колонієстимулюючого фактора (G-CSF) спостерігалися у пацієнтів з аутоімунним панкреатитом порівняно з суб'єктами з РПЗ [34].

Таким чином, існують певні прогалини та невирішені завдання в діагностиці та лікуванні РПЗ, що створює певні виклики та проблеми, які потребують покращення в майбутньому. Рання діагностика РПЗ, яка є ключовою та необхідною для вчасного та радикального лікування, залишається складним завданням. Це вимагає вдосконалення діагностичних технологій і методик. На жаль, сьогодні, використання будь-якого рутинного біомаркера в діагностиці РПЗ не відіграє достатньо ефективної ролі та залишається досить дорогавартісним.

Необхідні подальші клінічні дослідження для покращення діагностики та лікування РПЗ шляхом визначення нових фармакологічних мішеней, терапевтичних варіантів та біомаркерів захворювання, а також нової діагностичної візуалізації. Власне, необхідно розробити нові профілактичні, діагностичні та терапевтичні стратегії, які могли б підвищити ефективність лікування РПЗ. Виявлення нових діагностичних маркерів може виявитися ключовим для ранньої діагностики РПЗ, вчасного та радикального лікування та збільшення тривалості життя у післяопераційному періоді.

Не дивлячись на те, що проблема хірургічного лікування ХП, його ускладнень та РПЗ розроблялась в Україні та за кордоном відомими науковцями [35-45], зростання захворюваності на дані патології свідчить про актуальність досліджень та необхідність наукового обґрунтування удосконалення підходів до підвищення ефективності їх діагностики та хірургічного лікування пацієнтів.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом теми планової наукової роботи кафедри хірургії №1 з курсом урології ВНМУ імені М.І. Пирогова: «Розробка оптимальних методів хірургічного лікування та профілактика післяопераційних ускладнень у хворих з захворюваннями органів черевної та грудної порожнини з використанням мініінвазивних технологій» (номер державної реєстрації 0118U005500; 2019 – 2023 рр.), а також «Обґрунтування та розробка інноваційних методів діагностики, хірургічного лікування і профілактики ускладнень при захворюваннях і пораненнях органів грудної і черевної порожнини» (номер державної реєстрації 0124U001265; 2024 – 2028 рр.).

Мета дослідження – удосконалити сучасні підходи та підвищити ефективність діагностики і хірургічного лікування пацієнтів з ускладненими формами хронічного панкреатиту з високим ризиком розвитку раку підшлункової залози за рахунок впровадження нових і вдосконалених методів до- та інтраопераційної діагностики та оперативного лікування.

Відповідно до поставленої мети були сформульовані **наступні задачі дослідження:**

1. Визначити якісний і кількісний склад пептидних пулів у щурів із хронічним панкреатитом та визначити наявність зв'язку між гістопатологічними особливостями підшлункової залози та змінами у пулах пептидів в її тканині у щурів із експериментально змодельованим хронічним панкреатитом та хронічним панкреатитом у поєднанні з цукровим діабетом.

2. Визначити вміст тригерних компонентів системи протеолізу та цитокінів у сироватці крові, печінці та підшлунковій залозі щурів із хронічним панкреатитом окремо та у поєднанні з цукровим діабетом.

3. Визначити вміст тригерних компонентів системи протеолізу та цитокінів у плазмі крові та підшлунковій залозі пацієнтів за умов розвитку хронічного панкреатиту та раку підшлункової залози.

4. Дослідити протеолітичну активність у плазмі крові та підшлунковій залозі пацієнтів із хронічним панкреатитом та раком підшлункової залози.

5. Визначити протеолітичну активність матричних металопротеїназ у крові

та підшлунковій залозі пацієнтів за розвитку хронічного панкреатиту та раку підшлункової залози.

6. Дослідити протеолітичну активність трипсиноподібних серинових протеаз у крові та підшлунковій залозі пацієнтів за розвитку хронічного панкреатиту та раку підшлункової залози.

7. Проаналізувати вміст протеолітичних компонентів (плазміногену (Pg), протеїну C, тканинного активатору плазміногену (t-PA), їх модулятору (PAI-1) і матриксних металопротеїназ (MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-8, MMP-9, MMP-10), ростові фактори та цитокіновий профіль у хворих на ХП та РПЗ на рівні системної циркуляції та патологічно зміненої тканини підшлункової залози.

8. Розробити математичну модель ранньої діагностики злоякісної патології підшлункової залози на доклінічному етапі та на ранній стадії захворювання для вибору найоптимальнішого та радикального об'єму оперативного втручання.

9. Визначити переваги розробленої нами математичної моделі та продемонструвати її вплив на ранню діагностику патології ПЗ, а також вивчити можливий вплив на зміну вибору оперативного втручання.

10. Розробити алгоритми проведення розширених ранніх радикальних оперативних втручань на підшлунковій залозі у пацієнтів групи ризику.

11. Проаналізувати ефективність запропонованого нами поглибленого діагностичного алгоритму та вибору об'єму оперативного втручання в залежності від отриманого результату.

Об'єкт дослідження: ускладнений хронічний панкреатит із патологічно-зміненою тканиною підшлункової залози, загрозою малігнізації та розвитком раку підшлункової залози.

Предмет дослідження: фіброз паренхіми підшлункової залози, протокова гіпертензія підшлункової залози, малігнізація паренхіми, панкреатична інтраепітеліальна неоплазія (PanIN) високого ступеню, зміна білкового профілю плазми досліджуваних пацієнтів.

Методи дослідження: клініко-лабораторні обстеження хворих, інструментальні методи обстеження (ультразвукова діагностика (УЗД) органів

черевної порожнини, комп'ютерна томографія, ЕРХПГ, магнітно-резонансна панкреатохолангіографія, фібро-езофаго-гастроудоденоскопія (ФЕГДС)), інтраопераційна експрес-біопсія, біохімічні методи досліджень (імуноферментний аналіз, афінна хроматографія, диск-електрофорез у поліакриламідному гелі (ПААГ), ензим-електрофоретичний аналіз, визначення загальної протеолітичної активності і активностей металопротеїназ та серинових протеаз та ін.), патогістологічне дослідження, математичні методи дослідження.

Наукова новизна одержаних результатів. Проведені дослідження та визначення параметрів у крові та панкреатичній тканині пацієнтів при хронічному панкреатиті і раку підшлункової залози дозволили виявити ряд особливостей, які є діагностичними критеріями переходу хронічного запалення у РПЗ до малігнізації.

Дисертантом встановлене в умовах ХП зростання переважної більшості досліджуваних параметрів (вміст Pg, PC, TM, IGF-1, MMP-1, -2, -3, -8, -10, TIMP-1, IL-1 β , -4, -6, -8, а також TNF- α) на рівні системної циркуляції та вдалося виявити статистично достовірні відхилення в плазмі крові при РПЗ лише для протеїну С та тромбомодуліну.

Автором було доведене суттєве збільшення вміст MMP-2, -3, -9, -10 і TIMP-1, а також всіх досліджуваних ILs (окрім IL-4 і IL-6) у патологічно зміненій тканині ПЗ хворих на РПЗ, що статистично достовірно перевищувало значення відповідних показників у хворих на ХП.

Вперше досліджено та доведено зниження рівня протизапального цитокіна IL-10 в плазмі крові при ХП, та зростання його у гомогенаті тканин ПЗ при РПЗ, що сприяє пухлинним клітинам уникати розпізнання імунною системою та блокує їхнє виявлення і елімінацію.

Проведені дослідження автором дозволили виявити особливості протеолітичних процесів у крові і панкреатичній тканині за умов хронічного панкреатиту і раку. Встановлені зміни були пов'язані з акумуляцією низько- і середньомолекулярних білків і пептидів, серед яких значна кількість характеризується вираженими регуляторними функціями та токсичними впливами

Автором вперше було доведено, що як ХП, так і РПЗ супроводжуються

ремодуляцією екстрацелюлярного матриксу за рахунок зміни складу матриксних металопротеїназ.

Дисертантом уточнено, що вміст трипсиноподібних серинових протеаз (TLPs) у плазмі крові хворих із патологіями ПЗ був вищим, ніж у тканині ПЗ відносно значень відповідних показників у групі умовно здорових осіб, а також вперше виявлено, що фракції TLPs, отримані з плазми крові пацієнтів з патологіями, містять велику кількість високомолекулярних протеїнів, тоді як TLPs з гомогенатів тканини ПЗ пацієнтів з патологіями представлені в основному низькомолекулярними білками.

Вперше виявлено, що серед TLPs, отриманих із плазми крові та гомогенатів тканини ПЗ пацієнтів із патологіями ПЗ, наявні ферменти із фібриногенолітичною, желатинолітичною та колагенолітичною активностями. У плазмі перші представлені середньомолекулярними білками, тоді як серед представників двох останніх груп переважають білки із великою (желатинази в хворих на ХП та РПЗ, колагенази в хворих на РПЗ) та дуже великою (колагенази в пацієнтів із ХП) молекулярною масою. У гомогенатах ПЗ фібриногенолітичну активність мають виключно низькомолекулярні білки, а желатинази і колагенази є білками із середньою та низькою молекулярною масою.

Вперше розроблена та науково доведена доцільність і ефективність застосування математичної моделі ранньої діагностики злоякісної патології підшлункової залози на доклінічному етапі та на ранній стадії захворювання.

Удосконалені та розроблені методики проведення біопсії підшлункової залози (свідectvo про реєстрацію авторського права на твір: «Методика інтраопераційної біопсії підшлункової залози» № 115178 від 11.10.2022 та «Методика інтраопераційної множинної біопсії підшлункової залози» № 114856 від 19.09.2022).

Науково доведена доцільність і ефективність застосування впровадженої математичної моделі діагностики РПЗ, змін білкового профілю плазми у передопераційному періоді, інтраопераційного дослідження тканин підшлункової залози – експрес-діагностики для верифікації вірного діагнозу.

Практичне значення одержаних результатів. Отримані результати експериментального дослідження дозволили впровадити їх у клінічну практику, що дало змогу покращити ранню діагностику та застосовувати найефективніший метод хірургічної корекції злоякісної патології підшлункової залози.

Розроблена математична модель дала змогу проводити ранню діагностику РПЗ з точністю до 96 % у найгірших випадках, покращити її якість та виконати радикальні оперативні втручання.

Автором запропоновано спосіб лікування хронічного панкреатиту, ускладненого повною панкреатичною норицею з непрохідністю проксимального відділу вірсунгової протоки зі збереженням лівого анатомічного сегмента.

Покращені оперативні втручання при внутрішньочеревних та зовнішніх арозивних кровотечах з паралельною хірургічною корекцією ускладнень ХП. Основною нашою метою було проведення зупинки шлунково-кишкової кровотечі, а також паралельна хірургічна корекція ускладнень ХП таких, як протокова гіпертензія із вираженим больовим синдромом, вірсунголітіаз, нориця ПЗ. У післяопераційному періоді ми притримувались усіх канонів fast track хірургії. Пацієнти максимально швидко активізовувались, переконавшись у відсутності стази у шлунку, дозволяли з другої післяопераційної доби пити воду та рідку їжу.

Доведено, що при формуванні асцити внаслідок травми ПЗ питання про хірургічну корекцію необхідно ставити якомога раніше, до виникнення ускладнень. При появі асцити у хворих на РПЗ лікування симптоматичне, оскільки це є ознакою декомпенсації процесу. На теперішній час відсутні уніфіковані протоколи хірургічного лікування ПА та ПН, тому у різних клініках застосовують різні підходи, від консервативних методів до обширних багатоетапних втручань.

Впроваджена інтраопераційна пункційна панкреатовірсунгографія у комплексній діагностиці є простим, безпечним та інформативним методом діагностики рідинних утворень із протоковою гіпертензією за умови ускладненого ХП, що дозволяє диференціювати тип змін протокової системи підшлункової залози, рівень обструкції, наявність конкрементів у просвіті, а також

диференціювати вирогідність сполучення кістозних утворень із протоковою системою у хворих з ускладненим ХП.

Застосування інтраопераційної пункційної панкреатівірсунгографії доповнює відомі діагностичні методики і цим полегшує вибір методу операції та забезпечує кращий результат оперативного втручання при ускладнених формах ХП. Завдяки комплексному підходу та діагностиці нам вдалося диференціювати тип змін протокової системи підшлункової залози у хворих з ускладненим ХП та виявити у 64% протокову гіпертензію із стриктурою протоки у ділянці перешийка та голівки, а у 43,4% сполучення кістозних утворень з протокою ПЗ, у 9% – наявність внутрішньої нориці ПЗ.

Запропоновані та впроваджені нами нові та вдосконалені методи діагностики патології ПЗ, на які було отримано свідоцтво про реєстрацію авторського права: «Методика інтраопераційної біопсії підшлункової залози» №115178 (від 11.10.2022) та «Методика інтраопераційної множинної біопсії підшлункової залози» №114856 (від 19.09.2022), були причиною зміни хірургічної корекції патології підшлункової залози. Інтраопераційно після проведення панч-біопсії серед пацієнтів основної групи, у 6 (26,1%) встановлена ацинарна метаплазія, у 8 (34,7%) зміни у тканині, котрі характерні для PanIN високого ступеню. У решти 9 (39,2%) інтраопераційно підтвердили наявність раку підшлункової залози з локалізацією в її головці у 5 з них (55,5%) та у 4 пацієнтів (44,5%) із локалізацією лівого анатомічного сегменту. Зміни у білковому профілі плазми, яку ми визначали на доопераційному етапі, а також характерні зміни у тканині підшлункової залози дозволили встановити вірний діагноз та дали підстави для виконання розширених резекційних втручань, що потрібно виконувати пацієнтам при злоякісній патології ПЗ.

Основні положення дисертації використовуються у навчальному процесі на кафедрі хірургії з курсом стоматології ФПО Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова МОЗ України, впроваджені у практичну роботу хірургічних стаціонарів КНП «Подільський регіональний центр онкології Вінницької обласної ради», КП «Хмельницька міська лікарня» Хмельницької

міської ради та впроваджені у Навчально-науковому центрі «Інститут біології та медицини» Київського національного університету імені Тараса Шевченка.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є завершеною науковою працею, виконаною автором відповідно до програми досліджень, спланованих, проведених і узагальнених упродовж 2016-2024 рр.

Дисертант особисто розробив концепцію роботи та методологію досліджень, здійснив пошук та проаналізував дані літератури, самостійно прооперував більшість хворих, дав наукову оцінку одержаним даним, здійснив їх статистичну обробку та сформулював основні положення та висновки.

Мета та задачі дослідження були сформульовані самостійно здобувачем. За консультативну допомогу при плануванні ключових етапів дослідження та всебічну підтримку у формуванні як науковця здобувач висловлює вдячність академіку НАМН України, заслуженому лікарю України, лауреату Державної премії України, Генеральному директору Національного наукового центру хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова, завідувачу кафедри хірургії та трансплантології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика доктору медичних наук, професору О. Ю. Усенку.

Частина експериментальної роботи з піддослідними тваринами проводилась у співпраці з кафедрою біохімії Навчально-наукового центру «Інститут біології та медицини» Київського національного університету імені Тараса Шевченка відповідно до договору про творчу співдружність. Гістологічні дослідження виконані у співпраці з професоркою кафедри патологічної анатомії Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця д.м.н., проф. О.Г. Курик. Математичне моделювання здійснено за безпосередньої участі професора кафедри менеджменту та адміністрування Хмельницького національного університету д.е.н., проф. Є.М. Рудніченка.

В опублікованих працях основна частина результатів одержана здобувачем. Автор висловлює глибоку та неоціненну вдячність колегам за допомогу в проведенні досліджень, співучасть яких у виконанні роботи відмічена в спільних публікаціях.

Апробація результатів дисертації. Результати наукових досліджень, основні положення, висновки та практичні рекомендації, які включені до дисертації, були представлені на міжнародних і вітчизняних наукових конференціях і з'їздах: науково-практичній конференції з міжнародною участю «1-й Буковинський хірургічний форум» (Чернівці, 2017); XXIV з'їзді хірургів України (Київ, 2018); XI міжрегіональній науково-практичній конференції, присвяченій 100-річчю з дня народження (1918-2007 р.р.) почесного громадянина Хмельниччини професора-хірурга Чорнобрового Миколи Петровича (згідно розпорядження директора Департаменту охорони здоров'я Хмельницької ОДА № 1122 вид «04» вересня 2018р.) (Хмельницький, 2018); підсумковій LXI науково-практичній конференції «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (Тернопіль, 2018); 48th World Congress of Surgery (Krakow, Poland, 2019); DGCH (The German Society of Surgery) Annual Congress (Berlin, 2020); DGCH (The German Society of Surgery) Annual Congress (Leipzig, Germany, 2022); VI Прикарпатському хірургічному форумі (Івано-Франківськ, 2022); III International Scientific and Practical Conference «Theories, methods and practices of the latest technologies» (Tokyo, Japan, 2022); the 141st Congress of the German Society of Surgery (Leipzig, 2024), Науково-практична конференція за участю молодих вчених «Організаційно-прикладні аспекти клінічної та профілактичної медицини в умовах сучасних викликів і загроз: проблеми та перспективи інноваційного розвитку» (Київ, 2024).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 31 наукову працю, що повністю відображає основні результати дисертації, з них 6 статей – у наукових періодичних виданнях, проіндексованих у базах даних Scopus, з яких 3 – у закордонних наукових періодичних виданнях, внесених до міжнародної наукометричної бази Scopus, одна з яких у наукометричній базі Scopus, Q1; 14 статей – у наукових фахових виданнях України; 11 – у збірниках наукових конференцій з міжнародною участю. Отримано 5 свідоцтв про реєстрацію авторського права на твір. .

Структура та обсяг дисертації. Загальний обсяг дисертації складає 404 сторінок. Робота містить анотацію, зміст, перелік умовних позначень, вступ,

основну частину, що складається з викладу матеріалів та методів дослідження, 4 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій; список використаних джерел літератури, додатки. Робота ілюстрована 73 рисунками та 24 таблицями. Список використаної літератури складає 500 літературних джерел, 35 – кирилицею, 435 – латиницею. Список використаних джерел і додатки викладено на 82 сторінках.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНІ АСПЕКТИ ПАТОГЕНЕЗУ, ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ УСКЛАДНЕНОГО ХРОНІЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ ТА РАКУ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Епідеміологія хронічного панкреатиту та раку підшлункової залози: сьогодення та майбутні проблеми

На сьогодні хворобам органів травлення надають важливого соціально-медичного значення, так як їм належить третє місце у структурі загальної захворюваності, також вони на третьому місці серед причин госпіталізації у стаціонарні відділення [46]. Хвороби органів травлення займають четверте місце серед причин смерті та шосте місце серед причин втрати працездатності. ВООЗ прогнозує, що в ХХІ столітті патологічні стани органів травної системи займуть одне з провідних місць в структурі всіх захворювань населення [47].

Серед захворювань органів травлення особливе місце належить запальним захворюванням підшлункової залози (ПЗ), які залежно від особливостей їх початку та перебігу прийнято поділяти на дві основні категорії: гострий (ГП) та хронічний (ХП) панкреатит. Багаторічні дослідження наводять також на думку про те, що ГП і ХП є різними етапами одного і того ж захворювання [48].

Згідно гіпотези «сигнального» нападу ГП, запропонованої D. Whitcomb, розвиток панкреатиту зазвичай починається з первинної події – гострого прояву ГП внаслідок ураження підшлункової залози алкоголем, палінням цигарок, токсинами, впливом промислових хімікатів або анальгетиків, гіперліпідемією, травмами та рядом інших факторів [40, 49-51]. Всі ці чинники сприяють хронізації процесу.

В останній час захворюваність на ХП зростає як в Україні, так і в усьому світі [39, 52]. За даними літератури на 2013 рік захворюваність на ХП в європейських країнах складала 4-8 випадків на 100 тис. населення, а в Україні – 226 випадків на 100 тис. населення [39]. Вже за даними 2022 року, захворюваність в європейських країнах зросла до 50 випадків на 100 тис. населення [53]. Зростання захворюваності легко пояснити, адже суттєво покращилися методи діагностики,

зріс вплив несприятливих факторів зовнішнього середовища та збільшилося споживання алкоголю. Також зріс вплив лікарських препаратів на організм за рахунок збільшення їх споживання, в тому числі неконтрольованого, на тлі зниження якості харчування та загального рівня життя [39]. Крім того, ожиріння, яке швидко зростає в глобальній поширеності, стало визнаною причиною хронічного субклінічного запалення та здатне сприяти канцерогенезу в печінці і ПЗ [54, 55].

Хоча на частку ХП припадає лише 5-10% від усіх випадків захворювань органів травлення, він займає третє місце серед всіх патологій органів шлунково-кишкового тракту. Розвиток фіброзу за ХП пов'язаний із накопиченням надмірної кількості позаклітинного матриксу (ЕСМ) через посилене накопичення та дезорганізацію його білків (фібронектин, ламінін, колагени типу I, III та IV), що спричиняє дисфункцію тканин і органу недостатність. Ряд дослідників розглядають ХП одним із головних факторів розвитку РПЗ – хвороби, на яку припадає біля 10% усіх видів раку органів травлення [1-4]. Дійсно, неконтрольоване запалення ПЗ, що виникає за ХП, формує середовище, збагачене цитокінами й хемокінами та сприяє злоякісному переродженню клітин на фоні погіршення імунного виявлення пухлини.

Рак ПЗ є однією з найскладніших аденокарцином через свою ворожу молекулярну поведінку та складне мікрооточення пухлини [56]. Середня виживаність при раку ПЗ становить від шести місяців до максимум п'яти років менш ніж у 5% пацієнтів [3]. За даними інших авторів п'ятирічна виживаність у пацієнтів із раком ПЗ досягає 9%, а 10-ти річна смертність складає 99% [57].

За даними ряду авторів, які належать до школи О.О. Шалімова, РПЗ у переважній більшості пацієнтів (до 80%), локалізується в голівці, рідше - в тілі та хвості ПЗ. Досить рідко діагностують мультицентричну локалізацію пухлини, а також дифузний рак з ураженням всієї паренхіми ПЗ [35, 47, 58, 59]. До пухлин периампулярної зони відносять пухлини ДПК, дистального відділу загальної жовчної протоки, пухлини великого сосочка дванадцятипалої кишки (ДПК).

Ампулярний рак (рак великого сосочка дванадцятипалої кишки) починається в ампулі сосочка та часто розповсюджується на паренхіму голівки ПЗ.

Більш як 90% випадків РПЗ припадає на протокову, або дуктальну аденокарциному ПЗ. Рівень виживаності за даної форми онкології є надзвичайно низьким, з коефіцієнтом летальності близько 0,9 та середньою тривалістю менше 6 місяців після встановлення діагнозу при 5-річній виживаності менше 10% [29, 60-62]. Протокова аденокарцинома ПЗ є четвертою основною причиною смерті, пов'язаної з раком, у США та сьомою причиною смерті, пов'язаної з раком, у всьому світі з 5-річною відносною виживаністю менше 8% [63]. Протокова аденокарцинома ПЗ, за прогнозами, стане другим найбільш смертельним раком у США до 2026 року [64, 65].

Згідно результатів Усенка О.Ю. та його колег, відносно мала частота виконання обширних резекцій та реконструкцій судин у пацієнтів із місцевопоширеним пухлинним процесом, зумовлена тим, що в більшості хворих при цьому виявляють інші ознаки неоперабельності, зокрема, віддалені метастази, асцит та погіршений загальносоматичний стан хворого [37, 38, 66].

Пухлини різних гістологічних типів мають відмінності за агресивністю, чутливістю до різних схем хіміотерапії та прогнозами щодо виживаності. Відповідно встановлення точного гістологічного типу пухлини є основним фактором планування подальшого спостереження та лікування. Також потрібно відмітити, що за даними літератури прогноз при пухлинах ВСДК кращий, ніж при протоковій аденокарциномі підшлункової залози, що зумовлює необхідність більш ретельного дослідження препаратів пухлин панкреатодуоденальної зони для встановлення чіткої анатомічної локалізації процесу [38, 67].

1.2. Класифікація панкреатитів

Активація травних ферментів у ПЗ перед їх виділенням у тонкий кишківник пошкоджує клітини ПЗ, що призводить до запалення та болю в черевній порожнині. Гострий або ХП може бути пов'язаний з аутоімунними порушеннями або гіперліпідемією. Дієта з низьким вмістом жиру та відмова від вживання алкоголю

та тютюнопаління є ключовими для контролю прогресування гострого панкреатиту до хронічного.

Пацієнти з гострим панкреатитом займають провідну позицію у госпіталізації хворих з порушенням роботи шлунково-кишкового тракту, що супроводжується болем в епігастральній ділянці [68, 69]. Діагностика захворювання включає виявлення сироваткової амілази або ліпази, що перевищує верхню межу норми в ≥ 3 рази. Важкий ГП супроводжується органною недостатністю з накопиченням перипанкреатичної рідини, перипанкреатичним некрозом, крайовим некрозом паренхіми ПЗ та, як наслідок, утворенням псевдокіст та кіст із сформованими стінками [70]. Гострий панкреатит можна діагностувати за допомогою комп'ютерної томографії або магнітно-резонансної холангіопанкреатографії для виявлення каменів загальної жовчної протоки, а також змін у паренхімі ПЗ та парапанкреатичної клітковини. Ендоскопічна ретроградна холангіопанкреатографія у пацієнтів з підозрою на жовчнокам'яний панкреатит і магнітно-резонансна томографія допомагають відрізнити некроз із стінками від псевдокісти. Ендоскопічне ультразвукове дослідження (УЗД) є високочутливим тестом для виявлення холелітіазу та холедохолітіазу при ГП. Пацієнти з ГП можуть повністю одужати; однак такі фактори ризику, як куріння, вживання алкоголю та панкреонекроз у цих пацієнтів можуть призвести до розвитку рецидивуючого або ХП після першого епізоду [42].

Ще однією частою причиною розвитку ГП є важка гіпертригліцеридемія [71]. ГП зустрічається приблизно у 15–20% суб'єктів із порушенням ліпідного обміну та гіпертригліцеридемією. Патофізіологія такого панкреатиту включає гідроліз тригліцеридів панкреатичною ліпазою та надмірне утворення вільних жирних кислот із запальними змінами, які сприяють пошкодженню капілярів. Терапевтичні заходи при гіперліпідемічному та гіпертригліцеридемічному ГП включають плазмафорез, модифікацію дієти, використання антигіперліпідемічних засобів, лікування інсуліном і інфузію гепарину [72, 73]. Жінки з порушенням ліпідного обміну також мають ризик розвитку гіперліпідемічного гестаційного панкреатиту [74].

Аутоімунний панкреатит – це хронічне запалення, яке виникає внаслідок самореактивності ПЗ імунною системою, що веде до кальцифікації і обструкції, що є характерним для ХП [448]. Лікування аутоімунного панкреатиту включає супресію стероїдною терапією [75]. Аутоімунний панкреатит типу I, також названий лімфоплазмоцитарним склерозуючим панкреатитом, характеризується значною інфільтрацією імуноглобулін G4 (IgG4)-позитивними плазматичними клітинами, тоді як тип II аутоімунного панкреатиту характеризується нейтрофільною інфільтрацією та гранулоцитарним епітеліальним ураженням ПЗ та з ураженням Вірсунгової протоки [76]. Аутоімунний панкреатит типу II є менш поширеним та пов'язаний із запальними захворюваннями кишечника [77]. Симптоми аутоімунного панкреатиту включають темну сечу, блідий або плаваючий стілець, жовтяницю, біль у верхній частині живота, нудоту, блювання, слабкість, втрату апетиту та втрату ваги. Ускладнення при аутоімунному панкреатиті включають недостатність підшлункової залози/нездатність виробляти панкреатичні ферменти, діабет і кальцифікацію ПЗ.

1.3. Хронічний панкреатит, діабет і розвиток раку підшлункової залози

Хронічний панкреатит — це мультифакторне прогресуюче фіброзно-запальне захворювання з хронічними, незворотніми, запальними змінами, при якому повторювані епізоди запалення ПЗ призводять до значного заміщення фіброзною тканиною, в результаті чого розвиваються хронічний біль, екзокринна (зовнішня) та ендокринна (внутрішня) недостатності ПЗ, знижується якість життя та скорочується тривалість життя [52, 78, 79]. ХП часто пов'язаний з надмірним вживанням алкоголю, палінням сигарет, впливом промислових хімікатів або анальгетиків [50, 51]. Якщо пацієнт вживає алкоголь і палить, то фіброзно-запальна фаза невпинно прогресує. І навіть коли він припиняє приймати етанол та палити, прогресування цієї фази продовжується, хоча і повільніше [80]. Це вказує на те, що етанол та тютюн активують субклінічний фіброз зірчастих клітин ПЗ протягом багатьох років, перш ніж стати клінічно очевидним [81, 82]. На клітинному рівні алкоголь викликає пошкодження мітохондрій, підвищує рівень

внутрішньоклітинного кальцію, порушує експресію та функцію регулятора трансмембранної провідності муковісцидозу (CFTR), зменшує секрецію бікарбонату, збільшує вміст травних ферментів ПЗ, перенаправляє екзоцитоз на базолатеральну поверхню, посилює зміни в ПЗ, викликані гіперстимуляцією, індукує стрес ендоплазматичного ретикулуму, сприяє окислювальному стресу, збільшує ламкість лізосом та гранул зимогену і активує зірчасті клітини, що сприяє фіброзу [81]. Генетична схильність може потенціювати вплив алкоголю, і варіанти локусів CLDN2-MORC4, CTRB1-CTRB2, CTRC, PRSS1-PRSS2 та SPINK1 були остаточно пов'язані з алкогольним панкреатитом [83].

До основних факторів розвитку ХП належать також діабет, ожиріння, стрес, вагітність та ряд гастроентерологічних захворювань (виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки, некам'яний холецистит, жовчнокам'яна хвороба тощо) [40, 84-86].

Станом на 2020 рік дослідники виявили 12 генів, залучених до патогенезу панкреатиту [87]. Генетичні мутації у хворих з ХП найчастіше виникають в гені CFTR (трансмембранний регулятор провідності при муковісцидозі, він відомий ще як регулятор трансмембранної провідності кістозного фіброзу [59]), який кодує хлоридний і бікарбонатний канал, експресований в апікальній мембрані епітеліальних клітин [88]. Мутації в гені CFTR є причиною цілого ряду інших спадкових форм захворювання [88, 89]. Також генетичні мутації у пацієнтів зі спадковим ХП включають мутації генів, що кодують трипсиноген (PRSS1 і PRSS2), протеази, серин, хімотрипсин С (CTRC), клаудин 2 (CLDN2) та інгібітор серинової протеази Kazal типу 1 (SPINK1), можливо, рецептор, що сприймає кальцій (CASR) [90-92]. Інгібітор серинової протеази Kazal типу 1 (SPINK1), також відомий як інгібітор секреторного трипсину ПЗ (PSTI), є пептидом, який секретується ацинарними клітинами ПЗ. Генетичні дослідження показали зв'язок між варіантами гена SPINK1 і ХП або рецидивуючим ГП. Патогенні мутації SPINK1 — це мутації втрати функцій, що призводять до зниження інгібування трипсину, що сприяє розвитку панкреатиту [93]. Варіант N34S є найпоширенішим гаплотипом, зареєстрованим у всьому світі. У більшості випадків мутації SPINK1

успадковою в гетерозиготній формі та потребують інших генетичних факторів та/або факторів навколишнього середовища, щоб викликати панкреатит. Таким чином, їх краще розглядати як модифікатори захворювання [94].

Панкреатит починається як панкреастаз, який запобігає апікальному екзоцитозу в ацинарних клітинах ПЗ. Отже, щойно синтезовані та збережені травні ферменти вивільняються через базолатеральну мембрану в лімфатичні шляхи та через інтерстицій у кров, що викликає запалення [95]. Типові гістопатологічні ознаки ХП включають атрофію ацинарних клітин, фіброз ПЗ, інфільтрацію лейкоцитів і заміщення жиру, а також спотворені та закупорені протоки [96].

ХП є фактором підвищеного ризику розвитку раку ПЗ [97-103]. Насамперед це стосується людей старшого віку. Паління, вживання алкоголю, діабет, ожиріння сприяють зростанню ризику РПЗ [104]. Через п'ять років після верифікації діагнозу ХП у пацієнтів приблизно у 8 разів зростає ризик розвитку РПЗ [105]. Слід зазначити, що і ХП, і рак ПЗ мають спільну етіологію [106].

Ацинарна клітина ПЗ - це функціональна одиниця панкреатичної екзокринної секреції. Передчасна активація травних ферментів в ацинарних клітинах ПЗ ініціює панкреатит [107]. При панкреатитах та раку ПЗ ацинарні клітини можуть піддаватися редиференціації в протокові клітини і блокувати систему протоків [108]. Зменшення надходження Ca^{2+} і гальмування секреції амілази зменшувало ураження клітин ПЗ у мишей із церулеїн-індукованим панкреатитом. Наведена література та багато інших даних дозволили запропонувати центральну роль ацинарним клітинам в розвитку раку ПЗ, так як вони можуть піддаватися протоковій метаплазії в запальному середовищі панкреатиту. Метаплазія ацинарних клітин ПЗ спостерігається при прогресуванні ХП до аденокарциноми протоки ПЗ. Ця метастатична зміна ацинарних клітин зараз є визнаним попередником раку ПЗ [106]. Оксидно-нітрозативний стрес і фіброзно-запальні сигнали сприяють розвитку панкреатиту та взаємодіють з онкогенними мутаціями KRAS і втратою пухлинних супресорних бар'єрів p16/INK4A/CDKN2A, TP53 і SMAD4/DPC4 і подальшому прогресуванню до

панкреатичних інтраепітеліальних неоплазій. Патологічна прогресія зростає від уражень PanIN-1A, PanIN-1B та PanIN 2-3 і, зрештою, до інвазивної протокової аденокарциноми [91, 106]. Загалом, протокова аденокарцинома ПЗ має виражений ЕСМ [109], що ускладнює лікування, і є комплексним захворюванням, асоційованим із геномними, епігенетичними, метаболічними змінами та активацією сигнальних шляхів, що сприяють виживанню, проліферації, міграції та інвазії клітин і завершується утворенням дистальних метастазів.

Запальні молекули також сприяють росту пухлини через аутокринні та паракринні ефекти в епітелії та стромі.

Строма ПЗ, яка оточує ацинуси і протоки, має як неклітинний, так і клітинний компоненти. Неклітинний компонент є важливим для підтримки нормальної архітектури та розвитку тканини ПЗ і представлений компонентами позаклітинного матриксу – сумішшю фібрилярних білків, адгезивних глікопротеїнів і протеогліканів; за фізіологічних умов він є невеликим за обсягом і рівномірно розподілений у ПЗ [26]. Клітини строми включають нейрони, ендотеліальні клітини, резидентні макрофаги, фібробласти, тучні та зірчасті клітини [110]. Нещодавно було припущено, що зірчасті клітини ПЗ, резидентні клітини ПЗ, що зберігають ліпіди, є важливими компонентами мікрооточення пухлини, оскільки вони можуть трансдиференціюватися у високопроліферативні міофібробласти в контексті пошкодження тканини [56]. Зірчасті клітини ПЗ, які складають приблизно 4-7% ПЗ, зазвичай знаходяться в спокої та відіграють певну роль у стандартній архітектурі тканин, регулюючи рух позаклітинного матриксу [111]. Зірчасті клітини можуть синтезувати та секретувати ацетилхолін і відігравати роль у опосередкуванні екзокринної секреції з ацинарних клітин [112]. Зірчасті клітини перетворюються на активовані міофібробластоподібні клітини у відповідь на запалення. Ці клітини відіграють важливу роль в утворенні, міграції та проліферації ЕСМ, а також сприяють прогресуванню ХП до РПЗ [113]. При ГП PSC реагують на прозапальні цитокіни та можуть сприяти переходу гострого панкреатиту до хронічного з пошкодженням ПЗ та розвитком фіброзу [114]. Агоністи TLR9 стимулюють зірчасті клітини ПЗ, які виділяють хемокини і

стають фіброгенними та проліферативними, а також опосередковують пропуклині ефекти через CCL11 [115]. Також доведено, що IL-6, що виділяється з зірчастих клітин, сприяє епітеліально-мезенхімальному переходу у клітинах протокової аденокарциноми ПЗ через шлях Stat3/Nrf2 [116]. А епітеліально-мезенхімальний перехід є ключовим процесом для каскаду метастазування.

Ракові та стромальні клітини виділяють безліч медіаторів – цитокінів, хемокинів, факторів росту – що сприяють прогресії пухлини, а також зумовлюють стійкість до протиракової терапії. Стромальні клітини також секретують різноманітні протеолітичні ферменти, що залучаються у деградацію та ремоделювання ЕСМ – процес, який в нормі є важливим фактором фізіологічного розвитку та відновлення тканин, але водночас виступає критичним чинником прогресування раку. У процесі формування пухлини строма стає найважливішим компонентом пухлинного мікрооточення. Пухлинне мікрооточення — це унікальне середовище, що адаптується до потреб пухлини, що росте, дозволяє їй розвиватися та сприяє її злоякісності.

Отже, хоча ХП і РПЗ – це два різні захворювання з абсолютно різними прогнозами, проте, часом їх розрізнити досить важко. Адже для обох патологій є характерним розвиток фіброзу, зумовлений ремоделюванням позаклітинного матриксу, що у випадку РПЗ поєднується із гіперпроліферацією міофібробластоподібних клітин, викликаючи десмопластичну реакцію, що сприяє гіповаскуляризації мікрооточення пухлини та імунному ухиленню.

Вище ми вказували на фактори ризику розвитку ХП, який, в свою чергу, є фактором ризику розвитку раку ПЗ. До основних етіопатогенетичних факторів, що сприяють ХП, належить діабет. Нещодавно з'явився ряд робіт, в яких показано, що протокова аденокарцинома ПЗ надзвичайно пов'язана з діабетом [43, 117, 118]. У серії зі 100 пацієнтів, у яких діагностовано рак легенів, молочної залози, товстої кишки, передміхурової залози або підшлункової залози, 68% пацієнтів із протоковою аденокарциномою ПЗ мали одночасно діабет, тоді як поширеність діабету коливалася від 15 до 21% в інших вікових групах когорти раку та 24% у 100 контрольних суб'єктах відповідного віку [43]. Підвищена захворюваність на рак

підшлункової залози серед популяцій із цукровим діабетом неодноразово спостерігалася в епідеміологічних дослідженнях із відносним співвідношенням ризику, яке коливається від 1,5 до 2,0 [119]. Важливо, що серед пацієнтів із протоковою аденокарциномою ПЗ, які також мають діабет, діабет діагностували менш ніж за 24 місяці до встановлення діагнозу протокової аденокарциноми ПЗ у 74–88% пацієнтів [120].

Глобальне поширення цукрового діабету ще більше підкреслює необхідність кращого розуміння патофізіології цукрового діабету 2 типу та відрізнення його від панкреатогенного діабету або діабету 3с типу (ЦД 3с), який був класифікований як вторинний діабет до зовнішньосекреторного захворювання підшлункової залози. Довготривалий діабет типу 2 є фактором ризику протокової аденокарциноми ПЗ [118]. До того ж, діабет типу 2 часто асоціюється із ожирінням, а ожиріння саме по собі також збільшує ризик розвитку протокової аденокарциноми ПЗ [121]. Цукровий діабет типу 2 пов'язаний із резистентністю до дії інсуліну, що пригнічує вивільнення глюкози печінкою. Одночасно спостерігається нездатність підвищити утилізацію глюкози периферичними тканинами (переважно скелетними м'язами) з початковим підвищенням рівня інсуліну, оскільки β -клітина намагається подолати резистентність до інсуліну [122]. З часом прогресує недостатність β -клітин, що призводить до цукрового діабету 2 типу, включаючи аномальну активацію шляху відповіді розгорнутого білка, що може індукувати як апоптоз, так і старіння та призводить до зменшення маси β -клітин [123]. Тим не менш, як ожиріння, так і цукровий діабет 2 типу, ймовірно, призведуть до тривалих періодів часу, протягом яких такі особи матимуть високі інтрапанкреатичні рівні інсуліну через постійне збудження β -клітин і виділення інсуліну для подолання інсулінрезистентного стану та підтримки гомеостазу глюкози.

Інсулін, виділений β -клітинами, попадає у внутрішньопанкреатичний порталний кровообіг, який забезпечує кров'ю ацинарні та протокові клітини, прилеглі до острівців. Обидва типи клітин можуть бути поруч з острівцями і можуть постачатися кров'ю з внутрішньопанкреатичної порталної циркуляції. Ця

близькість дозволяє високим рівням острівцевих гормонів безпосередньо досягати груп ацинарних і протокових клітин, надаючи так звані проксикринові ефекти на рецептори інсуліну, які присутні на ацинарних клітинах, і на рецептори IGF-I у будь-яких трансформованих клітинах, які можуть виникнути в цій області, тим самим сприяючи їх виживанню та розповсюдженню. Таким чином, гіперінсулінемія, особливо інтрапанкреатична, як результат ожиріння та резистентності до інсуліну в переддіабеті або на ранніх стадіях цукрового діабету 2 типу може вірогідно сприяти підвищенню ризику розвитку протокової аденокарциноми ПЗ [43]. Слід зазначити, що не лише діабет 2 типу, але і типу 1 підвищує ризик раку ПЗ, причому в однаковій мірі, що свідчить про загальний механізм взаємозв'язку діабету з раком ПЗ [124, 125].

Крім того, в результаті поганого контролю глікемії підвищується рівень кінцевих продуктів глікації (КПГ), які зв'язуються і активують декілька типів специфічних КПГ-зв'язувальних рецепторів. Їх позначають як RAGE [126]. Ці рецептори належать до суперсімейства імуноглобулінів і зв'язують кілька лігандів на додаток до КПГ, включаючи певні запальні цитокіни та члени сімейства білків S100, які були залучені до запалення та раку, включаючи протокову аденокарциному ПЗ [126-129]. Крім того, активація RAGE сприяє розвитку ожиріння та пов'язаного з ним прозапального профілю [130]. Імовірно, таким чином, надмірна активація RAGE також може сприяти вищій частоті протоковій аденокарциномі ПЗ при цукровому діабеті типу 2 [131], а також до збільшення частоти колоректального раку, раку молочної залози та інших видів раку, які можуть виникнути при цукровому діабеті та ожирінні. Також доведено залучення RAGE в активацію зірчастих клітин при протоковій аденокарциномі ПЗ [132]. Показано, що у пацієнтів із діабетом та супутньою патологією у вигляді метаболічного синдрому збільшена активність панкреатичних зірчастих клітин та збільшена експресія RAGE [132].

Усі три хвороби (ХП, діабет, РПЗ) мають такі спільні характеристики: 1) усі мають підгрупи пацієнтів, які повідомляють про сімейний анамнез або групування в сім'ї, що є показниками спільної генетичної та/або екологічної етіології, 2)

коливання віку на момент встановлення діагнозу було пов'язане з сімейним ризиком у деяких групах пацієнтів 3) Менделівський сегрегаційний аналіз забезпечує офіційну демонстрацію того, що в деяких сім'ях є докази спадкового компонента (зазвичай через головний ген). Крім того, існують епідеміологічні фактори ризику (наприклад, ожиріння [діабет], вживання алкоголю [хронічний панкреатит] і паління [протокова аденокарцинома ПЗ]), які можуть взаємодіяти з генетичними факторами для підвищення ризику [43].

1.4. Цитокіни та їх роль у розвитку хронічного панкреатиту та раку підшлункової залози

Результати численних досліджень свідчать про існування тісного взаємозв'язку між механізмами, залученими у загоєння ран, хронічний фіброз та розвиток/прогресування раку (the wound healing, chronic fibrosis, and cancer progression triad, WHFC), які поширюються на клітини та оточуюче їх мікросередовище [61]. Принциповими компонентами цих механізмів є цитокіни та ростові фактори, що регулюють поширення процесів запалення і загоєння, включаючи системи протеолізу, залучені у ремоделювання ПМ та фіброгенез. Життєво необхідні протеолітичні реакції переважно опосередковуються сериновими протеазами, до яких, зокрема, належать компоненти системи активації плазміногену (plasminogen activation system, PAS), та металовмісними матриксними протеазами (matrix metalloproteinases, MMPs) [62].

У розвитку панкреатиту та раку ПЗ суттєва роль належить цитокінам, які вивільняються в системний кровотік у відповідь на різні стимули і захищають тканини і органи від атак антигенів і патогенів. Прозапальній відповіді протистоїть протизапальна відповідь, і дисбаланс між цими двома системами призводить до локалізованого руйнування тканин і пошкодження органів [133]. При панкреатиті надмірне вивільнення цитокінів стимулює різні запальні сигнали та вивільнення цитокінів, що, у свою чергу, індукує накопичення запальних клітин і виснажує Т-клітинну відповідь. Ці події викликають пошкодження ацинарних клітин, що супроводжується фіброзом з активацією зірчастих клітин ПЗ, які знаходяться в

стані спокою, до активованого міофібробластоподібного фенотипу та пошкодження ПЗ [134]. Подібним чином при раку ПЗ відповідь на запальні цитокіни проявляється проліферацією ацинарних, протокових і зірчастих клітин із переходом епітелію в мезенхіму та прогресуючим пухлиноутворенням [135]. Отже, розуміння ролі цитокінів у розвитку панкреатиту та його прогресуванні до раку ПЗ дозволить відкрити нові шляхи для лікування панкреатиту та запобігання його переродження на рак.

Інтерлейкін 4 (IL4) – це цитокін, який є індуктором диференціювання наївних Т-хелперів (Th0-клітин) у Th2-клітини. Він регулює клітинну проліферацію та апоптоз і відіграє роль у запаленні [3, 136]. Він належить до про-онкогенних цитокінів [137]. Рівні IL-4 підвищуються при індукованому церулеїном панкреатиті у мишей, IL-4 стимулює макрофаги та активує зірчасті клітини ПЗ. Ракові клітини ПЗ експресують високий рівень як IL-4, так і рецепторів до IL-4, а IL-4 діє як фактор росту ракових клітин ПЗ, сприяючи росту пухлини та її метастазуванню. Нейтралізуючі IL-4 антитіла пригнічують ріст панкреатичних клітинних ліній [138].

Інтерлейкін 5 (IL-5) є прозапальним цитокіном, який відіграє вирішальну роль в ініціації, розвитку, міграції та залученні еозинофілів до тканин при алергії та запаленні [139]. Дефіцит GATA-1 та IL-5 пригнічує індукцію активних еозинофілів хемокінів і профіброзних цитокінів і захищає мишей під час експериментальної моделі фіброзно-запальної патології ПЗ, викликаній панкреатитом [140]. Значення IL-5 було показано в експериментах на клітинах раку сечового міхура, в яких він посилював міграцію та інвазію через активацію ERK1/2, MMP-9, NF-κB, AP-1 і p21WAF1 [141]. Еозинофіли відіграють активну роль у імунному нагляді за пухлинами та знищують спричинену метилхолантреном фібросаркому у трансгенних мишей за IL-5 [142].

Передача сигналів інтерлейкіну 6 (IL-6) відіграє ключову роль у хронічному запаленні, аутоіmunітеті та раку, пов'язаному із запаленням. Передача сигналів IL-6 контролює диференціацію та активацію Т-лімфоцитів шляхом індукції шляхів Jak/STAT-3 і Ras/Erk/C/EBP і регулює баланс між клітинами Treg і клітинами Th17

[143]. Дослідження на мишах показали, що панкреатит пов'язаний з підвищеним рівнем ІЛ-6, що приводить до пошкодження ацинарних клітин. У людей рівні ІЛ-6 є прогностичним показником при ГП [144]. Доведено, що гостре ураження легенів асоціюється з важким ГП. При відсутності ІЛ-6 миші мали нижчий рівень смертності порівняно з мишами з його наявністю та з ГП; однак миші, яких заразили ІЛ-6, померли внаслідок гострого ураження легень через фосфорилування STAT3 і вироблення аттрактанта нейтрофілів CXCL1. Терапевтичне інгібування ІЛ-6 може запобігти тяжкому ГП, пов'язаному з гострим ураженням легень [143]. ІЛ-6 грає роль в малігнізації ПЗ. Його експресія локалізована в стромі пухлини. Блокада ІЛ-6 і PD-L1 виявила протипухлинну активність у носіях ортотопічних пухлин KPC-luc і пригнічення прогресування пухлини та збільшила загальну виживаність у мишей KPC-Brca2 [145].

Класифікація родини ІЛ-10 базується на подібності структури, використання одного рецептора та низхідній сигналізації. Ця родина складається з 9 членів, включаючи ІЛ-10 та членів підродини ІЛ-20 ІЛ-19, ІЛ-20, ІЛ-22, ІЛ-24, ІЛ-26, ІЛ-28А, ІЛ-28В і ІЛ-29, які класифікуються як інтерферони III типу (IFNs) [146, 147]. Усі члени сімейства ІЛ 10 переважно зв'язуються з Янускіназою 1 і тирозинкіназою 2 та опосередковують диференціювання через низхідний сигнальний шлях фактора транскрипції JAK/STAT [146]. ІЛ-10 та ІЛ-22 – найбільш широко вивчені члени родини в ПЗ [148, 149].

Інтерлейкін 13 (ІЛ-13) продукується Th2 клітинами і відіграє критичну роль в алергічних захворюваннях [150, 151]. Активація макрофагів залежить від ІЛ-4 та ІЛ-13 сигналізу, і миші без ІЛ4Ra та ІЛ-4/ІЛ-13 менш сприйнятливі до індукованого церулеїном фіброзу ПЗ [152]. ІЛ-13 виробляється панкреатичними клітинами з інтраепітеліальною неоплазією (Pancreatic Intraepithelial Neoplasia - PanIN) і Tuft під час розвитку раку ПЗ, сприяє поляризації макрофагів і сприяє проліферації та фіброзу клітин панкреатичної інтраепітеліальної неоплазії. ІЛ-13 нейтралізуючі антитіла зменшують активацію макрофагів у ураженнях ПЗ пацієнтів із аутоімунним діабетом та PanIN і зменшують фіброз і ріст ураження ПЗ [153].

Інтерлейкін 15 (IL-15) за структурою подібний до IL-2, він активує проліферацію NK-клітин, який є природними кітерами (natural killers – NK), цитотоксичність і продукцію цитокінів і регулює взаємодію NK-клітин/макрофагів. IL-15 відіграє протизапальну роль на тлі астми та опосередкованих еозинофілами алергічних захворювань [151, 154]. Лікування IL-15 викликає збільшення чутливих до інтерферону- γ незмінних природних Т-кілерів (iNKT) у крові. У тканинах він захищає від індукованого церулеїном фіброзного запалення ПЗ у мишей [144]. IL-15 сприяє опосередкованій NK-клітинами цитотоксичності як засобу для лікування раку ПЗ та зірчастих клітин [155].

Інтерлейкін 17 (IL-17) є прозапальним цитокіном Th17, який відіграє роль у захисті організму, сприяючи запальній патології та викликаючи опосередковані еозинофілами алергічні захворювання [156].

Стимулятор активації генів інтерферону (STING) посилює ГП; однак, він є захисним при ХП та обмежує фіброз. Дефіцит STING призводить до поляризації IL-17, яка, можливо, пригнічується активацією STING. Нейтралізація IL-17A пригнічує ХП, опосередкований дефіцитом STING [157]. IL-17, отриманий з імунних клітин, регулює розвиток клітин пучка та обумовлює особливості стовбурових клітин за раку ПЗ через підвищену експресію DCLK1, POU2F3, ALDH1A1 та IL-17RC і сприяє росту та прогресуванню пухлини ПЗ у мишей і людей [158]. Loncle et al. продемонстрували той факт, що IL17 є індуктором експресії REG3 β , добре відомого медіатора панкреатиту, під час ацинарно-протокової метаплазії та на ранніх стадіях ураження ПЗ інтраепітеліальною неоплазією (PanIN) [159]. Крім того, вони виявили, що REG3 β сприяє росту клітин і знижує чутливість до загибелі клітин через активацію gp130-JAK2-STAT3-залежного шляху. Генетична інактивація REG3 β в контексті онкогенної Kras-керованої протокової аденокарциноми ПЗ призвела до зменшення утворення PanIN, ефект, який можна було забезпечити введенням екзогенного REG3 β . Kras – це молекула, також відома як білок, асоційований з панкреатитом, p23 або білок гепатокарциноми-кишечник-підшлункова залоза. Kras спочатку був виявлений в панкреатичному соку щурів із ГП, але був відсутнім в панкреатичному соку

здорових щурів [160]. Наведені результати дають механістичне розуміння шляхів, що лежать в основі раку ПЗ, пов'язаного із запаленням, виявляючи подвійну та контекстну патофізіологічну роль REG3 β під час панкреатиту та ініціації протокової аденокарциноми ПЗ.

Інтерлейкін-18 (IL-18), або фактор індукції IFN- γ , є прозапальним цитокіном, який синтезується у вигляді неактивного попередника. Перетворюється він у активну форму за допомогою каспази-1. IL-18 відіграє центральну роль у запальних процесах та бере участь у патогенезі і патофізіології запалення та опосередкованих еозинофілами алергічних захворюваннях [154, 161- 163]. Підвищення рівня IL-18 спостерігалось при ХП у мишей і людей. Це послугувало підставою вважати його прогностичним маркером [140, 164]. Рівень IL-18 підвищується в крові та тканинах більшості хворих на рак, включаючи РПЗ; він пов'язаний із прогресуванням захворювання та ризиком метастазування і, як наслідок, зниженням виживаності [165].

Інтерлейкін-22 (IL-22) в основному походить із CD4⁺ Т клітин (Th1, Th17 і Th22), NK клітин та вроджених лімфоїдних клітин, і відіграє важливу роль у захисті організму, відновленні тканин та утворення пухлин в шлунково-кишковому тракті [166]. ПЗ є однією з головних мішеней IL-22, так як IL-22R стабільно експресується в епітеліальних клітинах і фібробластах ПЗ [167]. IL-22 активує STAT-3 у координації із запальною відповіддю і впливає на експресію генів виживання Reg, судинний ендотеліальний фактор росту (VEGF) та антиапоптичний білок Bcl-X [168, 169]. Він також сприяє передачі сигналів відновлення та оновлення у пошкоджених везикулярних клітинах ПЗ, ефективно захищаючи мишей від індукованого ГП або ХП [170]. Проте, IL-22 до цього часу не досліджений клінічно [170, 171]. І навпаки, при тривалому підвищенні експресії IL 22 і дисбалансі сигналів цей захисний ефект може стимулювати канцерогенез [149].

IFN- γ відіграє вирішальну роль у захисті хазяїна у вродженому та набутому імунітеті та демонструє як про-, так і протипухлинну роль [172]. Індукований церулеїном панкреатит загострюється у IFN- γ $-/-$ нокаутних мишей із підвищеним вмістом нейтрофілів. Введення IFN- γ справляло протизапальну дію та

послаблювало протікання ГП, індукованого церулеїном, як у мишей WT, так і IFN- γ нокаутних, через зниження активації NF- κ B та експресії ЦОГ-2 [Hayashi, 2006]. Клітини NKT є джерелом IFN- γ , і нещодавно було показано, що церулеїн індукує зниження IFN- γ у мишей із змодельованим хронічним панкреатитом. Проте, введення IL-15 викликає секрецію IFN- γ і захищає патологічно змінену ПЗ через залучення NKT клітин [144]. Вивільнений IFN- γ в мікрооточення ракової пухлини гальмує ріст клітин панкреатичної карциноми через каспаза-1 залежну індукцію апоптозу [173].

TNF α є прозапальним цитокіном, який робить свій внесок в оксидативний стрес в місці запалення, та приймає участь у вазодилатації і утворенні набряку. Також він відіграє роль у малігнізації та гальмуванні раку ПЗ [161, 174]. TNF α безпосередньо індукує передчасну активацію протеази та некроз у ацинарних клітинах ПЗ через кальцій та катепсин-B. Генетична делеція TNF α та нейтралізуючі антитіла проти TNF α запобігали індукованій нейтрофілами і макрофагами активності трипсину та некрозу в ацинусах ПЗ, оброблених форбол-12-міристат-13-ацетатом, церулеїном або TNF α , і запобігали індукованому церулеїном експериментальному панкреатиту у мишей [175]. Анти-TNF- α зменшує десмоплазію та запальне мікрооточення в аденокарциномі проток ПЗ, а анти-TNF α у поєднанні з хіміотерапією вбиває пухлинні клітини [157].

Отже, запалення відіграє ключову роль у розвитку раку ПЗ, від ініціації до прогресування і до метастазування [176].

1.5. Роль матриксних металопротеїназ при розвитку патологій підшлункової залози

Вище ми писали про існування взаємозв'язку між механізмами, що залучені у тріаду «загоєння, хронічний фіброз, розвиток/прогресування раку» [177] та описали роль цитокінів у цих механізмах. Не менш важливими є протеолітичні реакції, що переважно опосередковуються сериновими протеазами, до яких належать компоненти системи активації плазміногену (САП), а також матриксні металопротеїнази [24].

Матричні металопротеїнази (ММР) відіграють значну роль у патогенезі РПЗ і можуть впливати на перебіг ХП, хоча немає достатніх даних для підтвердження даного твердження [178]. ММРs належать до групи цинкзалежних протеаз – ендопептидаз, які відповідають за базальну мембрану і деградацію позаклітинного матриксу (ЕСМ)) [179].

Було показано, що ММРs є промоторами запальних процесів шляхом підвищення активності прозапальних цитокінів [24]. Двадцять три з цих ММРs були визначені на сьогоднішній день і секретуються клітинами в позаклітинний простір, причому їх активність регулюється тканинними інгібіторами (TIMPs) [180]. ММРs і TIMPs залучені в численні фізіологічні і імунологічні процеси (органогенез, ангіогенез, запліднення, міграцію клітин, загоєння ран, утворення рубців, запальну відповідь). В численних роботах описана їх участь у розвитку багатьох патологій: аутоімунних захворюваннях, виразковій хворобі шлунка та дванадцятипалої кишки, цирозі печінки, хворобі Крона, інфаркті міокарда, атеросклерозі, аневризмах, дегенеративних та гіпоксичних захворюваннях центральної нервової системи, раку [127].

Що стосується зв'язку між раком та ММРs, то останні сприяють розвитку пухлини, регулюючи/сприяючи збільшенню інвазивності та росту метастатичних пухлин. Вирішальну роль у цьому відіграє, зокрема, ММР-14, як єдина мембранозв'язана колагеназа. Однак, різноманітні функції ММРs у мікрооточенні пухлини виходять далеко за межі простого ремоделювання [181].

Різні протеази, такі як розчинні та мембранозв'язані ММРs, розчинні дезінтегрин і металопротеїназа з тромбоспондиновими мотивами і трансмембранні дезінтегрин і металопротеїназа, катепсини, кістковий морфогенетичний білок 1 і Tolloid-подібні протеїнази, а також гіалуронідаза і гепариназа беруть участь у формуванні мікрооточення пухлини різноманітними шляхами [182]. У метастатичному каскаді вони суттєво залучені в інвазію ракових клітин і метастазування. Серед різних позаклітинних протеаз ММРs мають виняткове значення, оскільки вони значно впливають на цілісність ЕСМ, фенотип і поведінку клітин, вбудованих у матрикс, і обмін тканин шляхом деградації білків ЕСМ і

вибіркового вивільнення клітинної поверхні цитокінів, факторів росту, або їх рецептори [181]. Залежно від їх типу, вони можуть мати желатинолітичну і навіть колагенолітичну активність щодо ЕСМ. Особливо важливою є MMP-14, який зазвичай міститься на низькому рівні в нормальних клітинах, але може досягати вищого рівня в ракових клітинах. Це єдина мембранозв'язана колагеназа, яка також може активувати інші MMP, такі як розчинні желатинази MMP-2 і MMP-9, а також колагенолітичний MMP-13 [183, 184].

Мікрооточення пухлини містить численні субстрати для MMP, включаючи нативні фібрилярні колагени та денатурований желатин, а також ламініни. Стромальні фібробласти з MMP-14-дефіцитних пухлин не руйнують колаген типу I, що свідчить про те, що дисемінація ракових клітин залежить від ремоделювання мікрооточення пухлини стромальними клітинами [185]. На додаток до руйнування матричних бар'єрів, MMPs можуть вивільняти антиметастатичні продукти розщеплення, відомі як матрикіни, з компонентів ЕСМ первинної пухлини.

Після систематичного огляду досліджень, зосереджених на матрикських металопротеїназах при РПЗ [186-191], ми дійшли висновку, що доступна література не така переконлива, як очікувалося, і що, хоча окремі MMPs можуть сприяти росту та метастазам раку ПЗ, це не підтверджує узагальненого уявлення, що MMPs керують прогресуванням протокової аденокарциноми ПЗ [29].

1.6. Сучасні підходи до діагностики пухлин підшлункової залози

На сьогоднішній день найактуальнішим та необхідним питанням є рання, доклінічна діагностика пухлини ПЗ та периампулярної зони з максимально точним визначенням та верифікацією поширеності процесу для визначення резектабельності, та, відповідно, подальшої радикальності лікування.

Успіх та перевага раннього виявлення захворювання РПЗ призводять до кращого ефекту лікування, поліпшення якості життя та позитивних віддалених результатів після оперативного втручання. Метою скринінгової програми [192, 193, 194] для протокової аденокарциноми ПЗ є виявлення і лікування T1N0M0 або дисплазії високого ступення (панкреатичної інтраепітеліальної неоплазії (PanIN),

муцинозної кістозної неоплазії (MCN), внутрішньопротокової папілярної муцинозної неоплазії (IPMN)), як попередників розвитку РПЗ. Ідея ефекту скринінгу також полягає в тому, що раннє виявлення захворювання на безсимптомній стадії або стадії передвісника дає змогу вчасно почати процес лікування, а отже, покращить прогноз у ранньому та пізньому післяопераційних періодах [195]. В даний час існує декілька відомих глобальних скринінгових програм: pan-European EUROPAC registry, North American National Familial Pancreatic Tumor Registry, German National Case Collection [196-200]. Дані протоколи включають в себе рутинні обстеження, такі як аналізи крові (з відомими пухлинними маркерами), МРТ, УЗД, КТ, ПЕТ КТ та інші інструментальні обстеження.

РПЗ розвивається певними клітинними та молекулярними шляхами з добре описаними існуючими попередниками, такими як PanIN і кістозно-муцинозні попередники муцинозно-кістозних новоутворень (MCN) і внутрішньопротокових папілярних муцинозних новоутворень (IPMN), що містять специфічні асоційовані генетичні характеристики [201]. Ураження PanIN є мікроскопічними, що зазвичай виявляються в резектованих зразках, часто з інших причин, і зазвичай не можуть бути виявлені на передопераційній візуалізації. Ураження PanIN передують будь-якому розвитку клінічно виявленого захворювання. Вони являють собою частину багатоетапної моделі прогресування пухлини до інвазивної протокової аденокарциноми, в якій збільшення морфологічних ступенів дисплазії супроводжується накопиченням різноманітних генетичних змін [202]. Таким чином, ці передракові ураження зазвичай ідентифікуються шляхом інтенсивного спостереження за групами особливо високого ризику, такими як ті, хто бере участь у вищевказаних програмах спостереження [203]. У осіб з високим ризиком PanIN високого ступеня часто є мультифокальною і пов'язана з лобулоцентричною атрофією, яку було запропоновано для можливого виявлення на ЕУЗД, що опосередковано свідчить про потенційний інструмент скринінгу в цій конкретній групі пацієнтів [33, 204, 205]. Однак, більшість передракових новоутворень виявляються як випадкові кісти підшлункової залози на звичайній візуалізації або

при резекційних та дренуючих оперативних втручаннях у пацієнтів із ускладненим ХП.

Певні автори у своїх дослідженнях, показують 100% виживання прооперованих пацієнтів з РПЗ, у яких діагностовано пухлину до 10 мм [30, 206-208]. Це є одним з ключових факторів позитивного результату оперативних втручань та віддалених результатів. Саме тому протягом останніх років широко впроваджуються скринінгові методи обстеження населення для раннього виявлення РПЗ. Проте, профілактична панкреатектомія у людей, яких ми по певних критеріях можемо віднести до групи ризику не виправдана та широко не застосовується [209-212]. На думку Yantiss та співавторів, на сьогодні, основне, що цікавить панкреатологів це створення критеріїв для формування груп-ризiku населення із доклінічними (безсимптомними) стадіями РПЗ та загрозами його виникнення [213].

У одному із систематичних оглядів проспективних когортних досліджень (у тому числі з більш ніж 20 пацієнтами) безсимптомних дорослих, у яких визначено високий ризик розвитку РПЗ (довічний ризик $>5\%$, включаючи специфічні генетично-асоційовані захворювання), обстеження проводили за допомогою ендоскопічного ультразвуку (ЕУЗД) та/або магнітно-резонансної томографії (МРТ) для виявлення уражень підшлункової залози. Опрацьовано 19 досліджень у які було включено 7085 особам із високим ризиком РПЗ. З них 1660 пацієнтів були обстежені за допомогою УЗД та/або МРТ. Було виявлено 59 уражень високого ризику (43 аденокарциноми, з яких 28 під час первинного обстеження та 15 під час подальшого спостереження), і 257 пацієнтів перенесли операцію на ПЗ. На підставі мета-аналізу, загальний діагностичний результат скринінгу для виявлення злоякісного ураження ПЗ високого ризику становив 0,74 (95% ДІ, 0,33-1,14), з помірною гетерогенністю серед досліджень. «Кількість, необхідна для скринінгу», щоб ідентифікувати 1 пацієнта з ураженням високого ризику, становила 135 осіб (95% ДІ, 88-303) на виявлене ураження високого ризику. Діагностична ефективність була подібною для пацієнтів з різними генетичними особливостями, що підвищують ризик, і незалежно від того, чи проходили пацієнти скринінг за

допомогою ЕУЗД чи МРТ. За даними Siegel RL та співавторів, у 2022 році РПЗ було діагностовано у 62 210 американців, при умові, що населення США на кінець 2022 року становило близько 334 мільйонів [214]. Це означає, що лише у 0,0186 відсотка населення того року розвинувся РПЗ. Скринінгові тести з чутливістю та специфічністю майже 100% були б необхідні для ефективного виявлення більшості цих видів раку в безсимптомній загальній популяції населення, водночас, не викликаючи надмірного занепокоєння занадто великої кількості людей із хибнопозитивними результатами та надмірного занепокоєння щодо скринінгу. Таким чином, результати скринінгу, навіть у популяціях із високим ризиком, наразі є досить кошовними із обмеженим та недостатнім результатом щодо рівня раннього виявлення та можливості адекватного оперативного втручання. Не зважаючи на це, очікується покращення у діагностиці та вдосконалення із систематизацією в міру розвитку технологій та інструментальних методів і уточнення визначень групи ризику [7, 215].

Проте, на теперішній час, не зважаючи на появу нових сучасних методів дослідження, покращення діагностичного обладнання, початку розуміння шляхів розвитку РПЗ на молекулярному рівні, рівень виявлення пухлин на ранніх стадіях залишається низьким.

За даними різних авторів основними скаргами у хворих із злоякісними пухлинами ПЗ та периаампулярної зони були слабкість, схуднення та виснаження, які виникали приблизно у 80-92% хворих, абдомінальний біль, який виникав у 70-72% хворих, нудота, відсутність апетиту відмічались у 37-64%. У хворих з пухлинами голівки ПЗ, ВСДПК та при пухлинах дистального відділу холедоха (ДВХ) часто одним із перших симптомів є жовтяниця, котра виникає у 80-93% пацієнтів, а також зміна забарвлення сечі та ахолія калу. Це дозволяє запідозрити наявність механічної жовтяниці пухлинного генезу [216]. Що стосується пухлин лівого анатомічного сегменту ПЗ, специфічні симптоми при цій патології яскраво не виражені, або ж взагалі відсутні. Досить часто у пацієнтів розвивається анорексія, диспепсія, нудота та втрата маси тіла, може виникати больовий синдром. Також, досить часто, хвороба може починатись з раптового початку нетипового

ЦД, або з декомпенсації вже наявного ЦД. За даними багатьох авторів при виникненні первинної гіперглікемії слід обов'язково виключати наявність пухлини підшлункової залози [217-219].

При мануальному обстеженні у пацієнтів може пальпуватись пухлиноподібне утворення. При механічній жовтяниці може виникати симптом Курвуазьє, хоча за даними літератури частота його виникнення сягає лише від 26 до 55% хворих з пухлинною обструкцією жовчовивідних шляхів [220, 221].

На сьогодні єдиним достовірним 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 [222, 223].

Perumal та співавтори повідомили, що СА19-9 був найважливішим фактором у прогнозуванні розвитку РПЗ у хворих на ХП, а рівень його, що перевищував 127IU/ml мав чутливість 85,7% і був специфічним на 96,5% [224]. Проте, СА19-9 не є специфічним виключно для РПЗ, і тому не може бути використаний, як скринінговий для цієї пухлини. Доведено, що деякі інші стани, включаючи гепатобіліарні захворювання, захворювання ПЗ і злоякісні пухлини шлунково-кишкового тракту, бронхіт, застійна серцева недостатність, муковісцидоз, дивертикуліт, рак легенів, кісти яєчників, ниркові кісти та ревматоїдний артрит можуть супроводжуватись підвищенням рівня СА 19-9 [225].

Вимірювання рівня концентрації СА 19-9 до початку неoad'ювантної або ад'ювантної хіміотерапії, вказує на зниження рівня антигену після хіміотерапії та прогнозує триваліше виживання, як це було підтверджено в кількох дослідженнях [226]. Warshaw та його колеги, виявили, що післяопераційне зниження рівня СА19–9 є об'єктивним та достовірним предиктором виживання після хірургічної резекції [227]. Hanash та співавтори виявили, що комбінація рівнів TIMP1 та СА19–9 у сироватці крові є більш чутливою у виявленні безсимптомного РПЗ, ніж лише рівні СА19–9 [228].

З моменту відкриття TIMP1 було використано декілька технологій для виявлення інших потенційних нових білкових і глікопротеїнових маркерів крові [229, 230]. У своєму дослідженні Cao та його колеги, у складі Clinical Proteomic Tumor Analysis Consortium (CPTAC) провели комплексний протеомний, фосфопротеомний та глікопротеомний аналіз 140 видів РПЗ. Вони ідентифікували понад 200 білків, експресованих на більш високих рівнях в пухлинах в порівнянні з нормальною ПЗ і макророзчленованими нормальними панкреатичними протоками. Важливо, що багато з цих білків були однаково поширені при раку на низьких стадіях, і передбачалося, що деякі з них будуть секретованими білками, що зробить їх предикторами для раннього виявлення злоякісної патології [229].

Важливим фактором є і ще те, що у пацієнтів з механічною жовтяницею та ХП досить часто можуть виникати хибнопозитивні результати при визначенні СА19-9 [231]. 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 диференціювати наявність пухлини від ускладненого ХП із схожими клінічними проявами. В той же час, за даними літератури, існує багато досліджень які демонструють кореляцію значення маркера між стадією захворювання та онкологічним результатом лікування [232-234].

Серед значної кількості усіх методів дослідження патології ПЗ на сьогодні, на жаль, не існує ідеального, що б міг надати максимально достовірну та ефективну інформацію з приводу злоякісності, характеру та розповсюдженості патологічного процесу.

Під час доопераційного обстеження важливим фактором є визначення точної локалізації пухлини, а також оцінка її розповсюдження, зв'язку пухлини з навколишніми органами та судинами, та виявлення і візуалізація потенційних метастазів.

Одним із основних методів інструментального дослідження ПЗ протягом тривалого часу залишається УЗД. Метод є простим, безпечним, безболісним, не інвазивним, дешевим та, відповідно, економічно вигідним у виконанні та впровадженні. Виконання УЗД є першим етапом в діагностиці пухлин ПЗ та у

визначенні можливих та ймовірних причин виникнення скарг пацієнта, в появі абдомінального больового синдрому та жовтяниці. 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 у ділянці голівки ПЗ чи ВСДПК [30, 235].

Ультразвукова діагностика, як правило, являється стартовим методом інструментальної діагностики у пацієнтів із абдомінальним болем, жовтяницею та підозрою наявності патології ПЗ.

Гіпоехогенна маса, розширення панкреатичного протоку та розширення жовчного протоку є типовими характеристиками зображень пухлини головки ПЗ. Використовуючи УЗД без контрастування, важко диференціювати РПЗ від інших фокальних уражень, таких як нейроендокринна пухлина або фіброзні зміни паренхіми притаманні для ускладнених форм ХП, оскільки характеристики зображень схожі. В цілому, трансабдомінальне УЗД є першочерговим методом обстеження, хоча і не є надійним для встановлення точного діагнозу або виключення маленьких пухлин ПЗ.

Зазвичай, такі 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, не достатньо висока і складає лише 50-70% [236]. За даними Н. Beger, чутливість методу від 44% до 94%. Reiko Ashida з співавторами показали, що чутливість та специфічність трансабдомінального УЗД при злоякісних пухлинах ПЗ коливається від 75% до 89% [237].

Проте, у випадках раку тіла та хвоста ПЗ, виявлення пухлини є досить складним завданням через присутність пухирців газу в шлунку, дванадцятипалій та поперечно-ободовій кишці, які викликають задні тіні, не значні розміри пухлини на початкових стадіях, недостатню дилатацію жовчних шляхів. Вказані перешкоди допомагає усунути ендоскопічне УЗД (ЕУЗД), яке стало однією з ключових

методик для остаточного підтвердження діагнозу раку. ЕУЗД нівелює ультразвукові перешкоди шлунка та дванадцятипалої кишки, спроможне встановити малі панкреатичні (до 10 мм) та периампулярні пухлини, а також забезпечує гістологічне підтвердження діагнозу можливістю виконати тонкоголкову аспіраційної біопсію [238, 239]. Ендоскопічне ультразвукове дослідження (ЕУЗД), ймовірно, є найчутливішим із методів візуалізації ПЗ, і воно використовується для виявлення безсимптомних уражень-попередників, включаючи внутрішньопротокові папілярні муцинозні новоутворення, невеликі інвазивні ракові пухлини ПЗ та незначні вторинні зміни в ПЗ, що свідчать про множинні мікроскопічні попереджувальні ураження – PanIN [45, 240, 241].

Щодо світових стандартів, то в останніх рекомендаціях NCCN не згадується застосування трансабдомінального 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 [231, 242-245].

З огляду сучасної літератури, обов'язковим в передопераційному обстеженні є виконання комп'ютерної томографії з в/в контрастуванням та артеріальною реконструкцією. Мультидетекторні протоколи КТ для візуалізації ПЗ, як правило, включають багатофазні зображення з високою частотою зрізів та багатоплановою судинною реконструкцією [246].

КТ та МРТ також можуть надати детальні зображення ПЗ, а ряд незначних змін, включаючи дилатацію головної панкреатичної протоки, вогнищеву атрофію ПЗ та різке перекриття (обрив) протоки ПЗ, можуть бути присутніми та діагностованими за роки до того, як пацієнтам буде поставлено діагноз РПЗ, що дасть нам змогу діагностувати патологію на ранній стадії [247, 248]. Аналіз зображень за допомогою методів 3D-рендерингу, таких як кінематографічний рендеринг, має потенціал для більш раннього виявлення уражень шляхом розгляду численних особливостей, таких як текстура ПЗ, а не просто пошуку зміненої паренхіми [249]. Зміни текстури можуть виявитися одними з найбільш ранніх знахідок і часто були критичними знахідками при огляді переддіагностичних КТ

зображень. Narinck та його колеги порівняли ендоскопічне ультразвукове дослідження з магнітно-резонансною томографією у скринінговому дослідженні 139-ти безсимптомних осіб високого ризику [250]. Вони виявили, що ці два методи візуалізації доповнюють один одного, кожен з них має свої сильні та слабкі сторони, отже, відповідно свої переваги та недоліки.

При виконанні КТ можна формувати зображення зрізів в різних площинах, що дозволяє виконувати тривимірну 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.

Під час обстеження на КТ, пухлина діагностується, як гіповаскулярна, гіподенсивна ділянка, що характеризується слабким накопиченням контрастної речовини на відміну від здорової паренхіми ПЗ, як на ранній фазі КТ, так і під час відстроченої фази.

Чутливість КТ за даними літератури в діагностиці пухлин ПЗ та периаампулярної 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 [246, 251, 252].

Під час виконання даного обстеження виконується двофазна візуалізація. Перша фаза вважається паренхіматозною фазою для ПЗ, визначається приблизно через 35–50с після початку введення контрастної речовини. Друга фаза оцінюється через 50–70с після введення контрасту і визначається, як портальна венозна фаза. Пухлина ПЗ найкраще візуалізується під час першої фази контрастування. Щодо метастазів в печінку, то найкраще вони діагностуються у другій фазі - фазі портального контрастування. Зображення реконструюються з товщиною зрізу 0,625 або 1,25мм. Зображення з більш частими зрізами можуть допомогти у багатопланових реконструкціях та в покращенні виявлення невеликих пухлин, супутніх вторинних ознак пухлин та ураження судин.

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

Додатковими ознаками пухлинного ураження, може бути втрата нормальної тканинної структури паренхіми ПЗ, звуження та деформація Вірсунгової протоки ПЗ або її обструкція з дилатацією протоки в лівому анатомічному сегменті ПЗ при перешкоді у проксимальному відділі.

Що стосується оцінки судинної інвазії, КТ залишається досить важливим методом та фактором прийняття рішення, щодо резектабельності пухлини та забезпечення радикальності оперативного втручання. Важливим моментом при КТ є оцінка інвазії пухлини в магістральні судини з подальшим визначенням резектабельності процесу. На основі залучення в пухлинний процес ворітної вени (ВВ), верхньої брижової вени (ВБВ) або портоспленомезентеріального конфлюєнса, 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% [19, 253, 254]. У дослідженні 2017 року Wolfgang та співавтори, 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 [255]. В цілому здатність КТ передбачити, чи потрібна резекція вен у всіх випадках приблизно 40%, але це може бути значно важчим після неоад'ювантної хіміотерапії. Дослідження Lu та співавторів показали чутливість до 84%, а специфічність до 98% при діагностиці судинної інвазії на КТ. Накауама та ін. використовували критерії, встановлені Lu та співавторами, 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 в 60% у визначенні артеріальної інвазії. М'яка тканина, що оточує артерії, може бути віднесена до периартеріального фіброзу або атеросклеротичних змін. Дослідниками було запропоновано використовувати критерії нерівності судинної стінки та звуження судин для прогнозування судинного ураження [248].

При інвазії пухлини в ворітну вену або портоспленомезентеріальний конфлюєнс на КТ може виявлятися наявність нерівності та дефекту наповнення контуру вени, звуження вени аж до повної її оклюзії. Ступінь контакту пухлини з магістральною судиною та ступінь оточення 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 [254, 256].

Для якісної оцінки 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, а також виконання КТ ангіографії з 3D реконструкцією.

Наявність кальцинатів у паренхімі ПЗ, а також у Вірсунговій протоці при одночасній її гіпертензії, як правило свідчить про наявність ХП. Проте, в деяких випадках, локальна наявність кальцинатів не виключає наявності пухлини ПЗ. Все частіше це стали помічати, вивчаючи ранні форми РПЗ, а також предиктори розвитку злоякісної патології ПЗ, чинників, що провокують малігнізацію тканини ПЗ за ХП. Тобто наявність вірсунголітіазу або ж літіаза в цілому паренхіми ПЗ не виключає наявності РПЗ у пацієнтів із характерними клінічними ознаками [3, 44, 257, 258].

Згідно деяким даними літератури УЗД та КТ є взаємодоповнюючими методами дослідження, отже - їх слід застосовувати разом, послідовно, після виникнення найменших підозр, що дозволяє підвищити точність діагностики пухлинного ураження ПЗ до 90%. Проте, загальна проблема використання візуалізації для скринінгу полягає в тому, що ці тести, як правило, дорогі, деякі включають опромінення (КТ), а деякі (ЕУЗД) є інвазивними та коштовними. Таким чином, скринінгові програми, засновані на візуалізації, не можуть бути легко застосовані до загальної популяції [208].

Беручи до уваги обстеження за допомогою МРТ, ми отримуємо певні переваги у порівнянні із УЗД та КТ. Забезпечується краще контрастування м'яких тканин, порівняно із КТ. Також забезпечується можливість обстеження та діагностика гепатопанкреатобіліарної системи. Під час виконання МРХПГ ми повністю отримаємо контрастовану біліарну та панкреатичну протокові системи.

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 [214, 259].

При проведенні диференційної діагностики пухлин ПЗ та ХП, при виконанні МРТ, також, виникає багато запитань. Для ХП характерна наявність низькоінтенсивного сигналу на T1 зображеннях, яке асоціюється з обструкцією біліарної або панкреатичної протокової системи. Низка авторів не знайшли статистичної різниці в T1 та T2 зображеннях при ХП та злоякісних пухлинах ПЗ [260].

Hanada та співавтори повідомили, що виконання МРПХГ може бути більш корисною для диференційної діагностики між пухлиною та ХП, а також про те, що виконання МРТ з контрастуванням може дати більше інформації, у порівнянні з КТ, про наявність локального розповсюдження пухлини та артеріальну інвазію, за винятком наявності інвазії в венозні судини [261].

Sheridan та співавтори, як результат своїх досліджень 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%, $P=0.02$) та відповідно несе більше корисної інформації для лікування та, відповідно впливає на одужання та якість життя пацієнта. Michele Fiore та співавтори показали, навпаки, достовірно більшу чутливість методики КТ

в діагностиці як локалізації пухлини, так і її розповсюдження на суміжні органи та магістральні судини ($P < 0.01$) [262].

Кілька останніх досліджень підтверджують, що МРТ ПЗ може бути особливо цінною та має більшу чутливість у візуалізації дрібних, субсантиметрових пухлин/метастазів у печінку, перитонеального канцироматозу та у виявленні незначних ознак судинної інфільтрації – відповідно ранній доклінічній діагностиці патології злоякісної патології [263, 264].

На сьогодні, діагностика судинної інвазії та визначення анатомічної резектабельності пухлини залишається найбільш актуальним питанням у діагностиці місцеворозповсюджених пухлин.

За останні кілька років МРТ-сканери стали більш витонченими, що покращило і якість зображень, і діагностичну точність. Тому МРТ з використанням МР-холангіопанкреатографії (МРХП) в даний час використовується, як інструмент вирішення проблем у складних діагностичних випадках. Враховуючи більшу контрастність МРТ у м'яких тканинах в порівнянні з КТ, існує кілька конкретних ситуацій в яких МРТ перевершує КТ: малі пухлини, гіпертрофована головка ПЗ, РПЗ з ізозатемненням, фокальна жирова інфільтрація. МРХП також дуже корисна для виявлення тонкого звуження протокової системи, що може свідчити про наявність невеликої пухлини. Крім того, МРХП дуже корисна для розрізнення наявності каменів як альтернативної причини дилатації жовчних чи панкреатичних протоків. Хоча МКТ в даний час відіграє важливу роль у оцінці РПЗ, натомість МРТ та МРХП дозволяє більш успішно виявити пухлини на ранній стадії, забезпечуючи всеосяжний аналіз морфологічних змін в паренхімі ПЗ, а також панкреатичних протоках [251, 263, 265, 266].

Ще одним сучасним методом діагностики захворювання ПЗ є ендосонографія. Даний метод є малоінвазивним, проте на відміну від традиційного УЗД - при виконанні ЕУС немає перешкод через метеоризм та глибини розташування структур, що вивчаються. Якість зображення, а також його інформативність можуть бути підвищені за допомогою внутрішньовенного контрастування, ендоскопічного доплерівського сканування та трьохмірної

ендоультрасонографії [267-269]. У недавньому проспективному дослідженні при порівнянні КТ та ендосонографії, чутливість ЕУЗД була суттєво більшою, в порівнянні з КТ (98% проти 86%, $p=0,012$) [270]. За даними деяких авторів ЕУЗД перевершує КТ та МРТ, особливо для виявлення невеликих уражень ПЗ діаметром <2 см [271, 272]. 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 H., 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 [231].

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

Позитронно–емісійна томографія (ПЕТ) є новим та сучасним методом для більш точної діагностики між доброякісним та злоякісним процесом ПЗ, а також, визначення їх розповсюдженості та мультифокального ураження, широко використовується комбінація радіоізотопного та променевого методів дослідження - із застосуванням флюорорезоксіглюкози (ФДГ) у поєднанні з КТ (ПЕТ–КТ). Численні результати досліджень повідомляють, що чутливість та специфічність ПЕТ КТ для виявлення злоякісних пухлин підшлункової залози складають від 71% до 100% та від 64% до 90% відповідно [273-275].

Проте, дані літератури наголошують, що при виконанні ПЕТ КТ слід пам'ятати про те, що при хронічному та гострому панкреатиті тканина ПЗ може накопичувати флюорорезоксіглюкозу, та що інтерпретація дослідження може бути хибнопозитивною. Хибнонегативні результати ПЕТ КТ можуть бути при пухлинах менше ніж 1 см. Незважаючи на переваги методу, періодично виникають складнощі під час порівняльної діагностики пухлин із місцевими запальними змінами, що виникають на фоні та в наслідок ХП. Існують певні обмеження в діагностиці злоякісних пухлин ПЗ, так як при хронічному та гострому панкреатиті також може накопичуватись контраст в тканині ПЗ і це призводять 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 [276, 277].

Можливість оцінки прогностичного значення розвитку захворювання та моніторингу хіміотерапевтичного лікування пухлини є важливою функцією та перевагою ПЕТ КТ.

У різних літературних джерелах є чисельні відомості про можливість визначення при ПЕТ КТ ступеня злоякісності пухлини, в залежності від інтенсивності накопичення контрастного препарату. Nakata із співавторами повідомили про те, що у пацієнтів з аденокарциномою ПЗ та низьким рівнем накопичення контрасту виживання довше, ніж у пацієнтів з високим рівнем накопичення. Maissey з співавторами повідомили про те, що відсутність накопичення контрасту через 1 місяць після хіміотерапії для карциноми ПЗ є показником покращення загального виживання. Проте недоліками для рутинного виконання ПЕТ КТ залишається висока вартість обстеження, що обмежує його застосування в усіх пацієнтів, де виникає підозра [263, 278-280].

Однак, за даними літератури, що стосується оцінки резектабельності пухлини, то ПЕТ КТ не може замінити КТ у повній мірі. ПЕТ КТ, не дозволяє поставити топічний діагноз, тому його рекомендовано застосовувати тільки в поєднанні з КТ [281].

Саме тому, проаналізувавши усі дані, можна визначити, що даний метод є доповненням до основних базових методів діагностики, та не зважаючи на свою достатню ефективність, не може застосовуватись, як основний.

ФЕГДС є базовим обов'язковим методом обстеження, якому підлягають усі пацієнти, що знаходяться на стаціонарному лікуванні із захворюваннями ПЗ. Дозволяє виявити можливі зміни слизової шлунка та ДПК, а також виявити непрямі ознаки пухлини. Запалення, зміна слизової, деформація задньої стінки шлунка та ДПК є непрямими ознаками пухлинного процесу ПЗ. Під час виконання

дослідження діагностується патологія та пухлина ВСДПК, дистального відділу жовчної протоки. Доступним також є виконання біопсії для більш точної верифікації діагнозу.

Діагностична лапароскопія для виконання доопераційного стадіювання дозволяє уникнути експлоративних лапаротомій у пацієнтів із наявним канцероматозом чи віддаленими метастазами. За даними літератури серед пацієнтів, у яких за даними доопераційних обстежень пухлина ПЗ визнана резектабельною, у 8–35% випадків інтраопераційно був діагностований канцероматоз або визначались віддалені метастази [282-284]. Відповідно дані знахідки не дозволяли виконати радикальне оперативне втручання та змушували змінювати хід оперативного втручання.

Підводячи підсумки, актуальним завданням є розробка чіткого діагностичного алгоритму виявлення місцеворозповсюджених пухлин ПЗ для покращення виявлення пухлин на ранніх доклінічних стадіях та для максимально достовірної оцінки резектабельності процесу та визначення оптимальної тактики лікування.

1.7. Сучасні підходи до лікування захворювань підшлункової залози

Рак підшлункової залози є однією з основних причин смертності, пов'язаної з раком, як у Сполучених Штатах, так і у інших розвинутих країнах світу. У більшості пацієнтів спостерігається нерезектабельне або метастатичне захворювання, що підтверджує діагностика та виявлення даної патології на пізній стадії. Саме тому необхідний мультидисциплінарний підхід для ефективного лікування, максимального виживання та оптимізації результатів пролікованих пацієнтів.

Комбіноване лікування з радикальним хірургічним видаленням пухлини ПЗ є єдиним шансом на продовження життя та одужання пацієнта [10, 245, 275].

Якість та безпека хірургічного втручання при РПЗ покращилися в останні роки завдяки зростаючому впровадженню малоінвазивних методів та переважному виконанні даних оперативних втручань у центрах із досвідом виконання великих

об'ємів надскладних оперативних втручань в області гепатопанкреатобіліарної зони. В останні роки системна хіміотерапія також еволюціонувала, що позитивно вплинуло на тривалість виживання. Все частіше хіміо- та променева терапія використовуються у якості неoad'ювантної терапії перед проведенням оперативного лікування. Більш широке використання геномного тестування при метастатичному РПЗ призвело до кращого розуміння його біології, тим самим дозволяючи клініцистам розглядати потенційну таргентну терапію. Таким чином, РПЗ залишається захворюванням з поганим довгостроковим виживанням. Однак останні дані та досконалий діагностичний алгоритм із комплексним підходом до лікування призвели до покращення результатів і змінили результати протягом останнього десятиліття [285].

Поганий прогноз лікування пояснюється раннім системним поширенням даного захворювання і агресивним місцевим зростанням. Майже у 50–60% пацієнтів спостерігається віддалене метастазування, у 25–30% – регіонарне захворювання і лише у 10–15% пацієнтів – локальне ураження. Лікування і прогноз для пацієнтів з місцевим або регіонарним захворюванням залежать від резектабельності пухлини. Відомо, що неповна резекція (R2) із мікроскопічними залишками пухлини, негативно впливає на виживаність, наближаючись до випадків, що мають метастатичне ураження та пацієнтів із виконаним паліативним оперативним втручанням [16-18]. Тому відбір пацієнтів, які підлягають радикальній резекції, має вирішальне значення. Однак, визначення резектабельності – резектабельна чи прикордонно резектабельна – варіювалося у різних хірургів, що призвело до певного ступеня розбіжностей в дослідженнях різних груп пацієнтів, яким була виконана резекція ПЗ [19]. За даними NCCN 2020 в таблиці відображено критерії резектабельності у пацієнтів із РПЗ (табл. 1.1) [256].

Передопераційне обстеження РПЗ включає оцінку взаємозв'язку між пухлиною та прилеглими магістральними судинами, ворітною веною (ВВ), верхньою брижовою веною (ВБВ), верхньою брижовою артерією (ВБА), черевним стовбуром (ЧС), печінковою артерією (ПА), а також наявністю метастазів (найчастіше печінка, очеревина, легені). За допомогою сучасних методів

візуалізації важко відрізнити справжню пухлинну інфільтрацію стінки судини від запальних змін, спричинених пухлиною. Цінність діагностичної візуалізації може бути покращена за допомогою структурованих протоколів, таких як той, що розроблений радіологами в США [286].

Таблиця 1.1

Критерії резектабельності за Національною всеосяжною онкологічною мережею (NCCN) та Онкологічним центром доктора Андерсона (MDACC)

	Резектабельний		Гранична операбельність		Локально просунутий	
	NCCN	MDACC	NCCN	MDACC	NCCN	MDACC
SMV/PV	Без контакту з пухлиною або при контакті під $<180^\circ$ без порушень	Гарантована	Окружність пухлини $\geq 180^\circ$ +/- нерівність судини. Піддається реконструкції	Оклюдія з коротким сегментом з відповідною судиною зверху/знизу для реконструкції	Пухлин не ураження або оклюдія, що не піддається реконструкції	Закрито без можливості технічної реконструкції
SMA/печінкова артерія	Немає контакту	Без контакту, нормальна жирова площа	Окружність пухлини $<180^\circ$ окружності стінки судини	Пухлинний абатмент $\leq 180^\circ$ окружності стінки судини	Оболонка пухлини $\geq 180^\circ$ окружності стінки судини	В оболонці ($\geq 180^\circ$ із залученням судна)
CHA	Немає контакту	Немає контакту	Реконструйований, короткосегментний інтерфейс між пухлиною і судиною будь-якого ступеня	Короткий сегмент оболонки/редукція	Не підлягає реконструкції або довгосегментний корпус	У закритому корпусі та без реконструктивної опції

Примітка. SMV: Верхня брижова вена. PV: Вена порте. CHA: Загальна печінкова артерія. NCCN: National Comprehensive Cancer Network. MDACC: MD Anderson Cancer Center. 2020.

Вибір хірургічного втручання при РПЗ залежить від локалізації пухлини в ПЗ. У тих випадках, коли пухлина розташована дистальніше головки підшлункової залози, зазвичай виконується дистальна або лівобічна резекція ПЗ, також відома, як дистальна панкреатектомія. Натомість, переважна більшість пухлин ПЗ, що локалізовані в голівці, вимагають панкреатодуоденальної резекції (ПДР), операції Whipple, для радикальної резекції ураженої тканини та чистих країв тканини, що залишається [17].

Вперше згадки про панкреатодуоденектомію існують від 1889 року після виконання італійським хірургом Codivilla [287]. Проте, вперше виконана та описана ця складна процедура була відомим американським хірургом Allen Whipple у своєму двоетапному підході до лікування злоякісних новоутворень дуоденального сосочка в 1935 році [288]. Проте, слід зазначити, що післяопераційна смертність, у таких пацієнтів залишалася високою протягом десятиліть. Ранні повідомлення про післяопераційну смертність сягали 30-45% [289-291]. Сьогодні показники смертності значно зменшилися і становлять умовно задовільні 1-3% у центрах із великим об'ємом подібних оперативних втручань [202, 292]. Тим не менш, короткострокова захворюваність залишається значною та не вирішеною проблемою [289].

Незважаючи на те, що з того часу, як Whipple став автором виконання та впровадження найпопулярнішого та ефективнішого оперативного втручання при РПЗ із локалізацією в голівці, були досягнуті значні успіхи в хірургічному лікуванні, проте довгострокове виживання хворих на РПЗ все ще надзвичайно низьке. У скандинавських країнах, як і в решті країн світу, 5-річна виживаність при РПЗ залишається незмінною з 1960-х років. РПЗ в даний час є четвертою провідною причиною смерті від раку в США і Європі, але, як очікується, до 2030 року стане другою причиною смерті від раку після раку легенів [6].

Як описує Alcazar С та автори, не всі дистальні панкреатектомії (ДП) однакові. Стандартна ДП, що розуміється як резекція тіла/хвоста підшлункової залози зі спленектомією чи ні, – це не те саме, що ДП з резекцією та реконструкцією судин (венозних або артеріальних) або з резекцією інших органів та відповідно

відновленням ШКТ. Дані оперативні втручання мають різну хірургічну складність, що зазвичай призводить до збільшення післяопераційної захворюваності та смертності. Таким чином, впровадження нової та вдосконаленої класифікації різних резекційних методик дозволила б краще визначити результати лікування та оперативних втручань [293].

Класифікація ДП, запропонована Loos, Martin, зрозуміла і проста. Автори розділили ДП на чотири групи зростаючої складності. Стандартна ДП зі спленектомією або без неї (тип 1). ДП, що пов'язана з резекцією ворітної вени або ж верхньої брижової вени та/або із резекцією лівої ниркової вени (тип 2). ДП з резекцією суміжного прилягаючого органу, окрім селезінки (тип 3). Та останній тип ДП, найскладніший, тому що передбачає резекцію інших магістральних артерій, не враховуючи селезінкової артерії (тип 4) [294]. Ми вважаємо, що ця класифікація покращує ту, яку запропонували Hartwig et al. у 2014 році [295].

У наступній класифікації, що запропонована групою хірургів-науковців Хайдельберзької університетської клініки, було б цікаво більш точно визначити орган і кількість органів, що були задіяні у пухлинному процесі, та були резектовані при 3-му типі. Для прикладу - часткова резекція печінки може не мати такої складності або наслідків для ускладнень та смертності, як, наприклад, резекція товстої кишки з первинним анастомозом. Таким чином, у дослідженні автори показують, що при ДП 2-го типу частка великих ускладнень, таких як нориця ПЗ grade B–C та відсоток пацієнтів із кровотечею при нориці типу C вищі, ніж при 3-му типі. Попередні дослідження показали, що резекція більше двох органів при хірургії ПЗ є незалежним фактором при виконанні релапаротомії, а резекція товстої кишки демонструє тенденцію до збільшення кількості повторних операцій [296].

На сьогодні активно розвивається малоінвазивна хірургія у лікуванні злоякісних патологій ПЗ. На думку Klompmaker S малоінвазивна резекція ПЗ в даний час вважається «золотим стандартом» методики [297]. З досвіду Marchegiani G та співавторів, наявні значні переваги над відкритим втручанням з точки зору меншої крововтрати, меншої частоти затримки евакуації шлунка, коротшого

перебування в лікарні та меншого часу для досягнення функціонального відновлення пацієнта [298, 299]. Малоінвазивний підхід у лікуванні патології ПЗ включає в себе як лапароскопічну, так і роботизовану хірургію. Роботизована хірургія ПЗ в останні роки продемонструвала значне зростання і досягла більш високих показників збереження селезінки, більш низьких коефіцієнтів конверсії, аналогічних результатів з точки зору онкології (резекції R0 і кількості резектованих лімфатичних вузлів) та післяопераційної захворюваності і смертності. З основних недоліків роботизованої хірургії - вважається збільшення витрат [300]. Можливо, в недалекому майбутньому, коли витрати на робототехніку знизяться, ми станемо свідками заміни лапароскопічного підходу роботизованою хірургією.

На сьогодні, одна з відкритих дискусій, у хірургії ПЗ - як закрити культю підшлункової залози після ДП. У двох останніх метааналізах (2015 та 2022 рр.) закриття степлером проксимальної культи ПЗ після ДП значно знижує частоту післяопераційної панкреатичної нориці grade B/C порівняно з закриттям шляхом застосування класичних швів [301]. Проте, у 2023 році новий метааналіз показав, що армовані степлери не додають жодного посилення та переваг у формуванні культи ПЗ у порівнянні із стандартним степлером. У рукописі немає відомостей про те, як автори закрили куксу ПЗ, тому ми не можемо зробити жодних об'єктивних висновків на цю тему [302].

Досить актуальною темою є використання методики радикальної антеградної модульної панкреатоспленектомії (RAMPS) для отримання кращих онкологічних результатів. Спочатку RAMPS проводився з використанням відкритого підходу, але нещодавній мета-аналіз припускає, що MIS-RAMPS у порівнянні може давати короткострокові та довгострокові результати з відкритими RAMPS. У рукописі автора відсутня інформація про застосування методики RAMPS [303].

Тотальна панкреатектомія (ТП) вважається стандартною процедурою в хірургії ПЗ і виконується у випадках великих пухлин ПЗ при місцево поширеному процесі для досягнення радикалізму та отримання чистих країв резекції [294].

На думку низки авторів показання до ТП досить широкі. До них належать: внутрішньопротокові папілярні муцинозні новоутворення із залученням головної панкреатичної протоки на протязі всієї ПЗ, мультицентричні внутрішньопротокові сосочкові муцинозні новоутворення змішаного типу із залученням бічних гілок, ХП із тотальним ураженням та вираженими клінічними проявами, нейроендокринні пухлини з мультицентричним пухлинним ростом і, рідше, мультифокальні метастази в ПЗ (наприклад, нирково-клітинний рак) [209, 304, 305]. За даними Marchegiani, у деяких складних випадках хірурги інтраопераційно розглядають можливість застосування ТП з технічних причин, наприклад, щоб уникнути накладання панкреатоентерального анастомозу із високим ризиком із м'якою ПЗ з надзвичайно пухкою тканинною текстурою. Також Вірсунгова протока товщиною до 3мм або у пацієнтів з РПЗ із складними судинними резекціями є показом до ТП, щоб попередити розвиток панкреатичної нориці при неспроможності анастомозу та розвитку її наслідків, особливо ерозивних кровотеч із ділянки культі ПЗ та прилеглих судин (ППГ) [306].

У 2022 команда хірургів із Німеччини прозвітувала про найбільше одноцентрове дослідження, в якому повідомлялося про короткострокові післяопераційні результати після ТП. У когорті з 1451 пацієнта ТП проводили з прийнятною та задовільною хірургічною захворюваністю та смертністю. Загальна хірургічна захворюваність становила 46,0%, 30-денна летальність – 3,4%, 90-денна летальність – 6,1%. У період з 2017 по 2020 рік, зі збільшенням використання подібних оперативних втручань та вдосконалення методик, рівень смертності послідовно знижувався до 2,2% для 30-денної та 3,7% для 90-денної смертності. Martin Loos та інші, також відзначили значні відмінності в післяопераційних результатах, коли враховувалася хірургічна складність кожної процедури. Хірургічна захворюваність та 90-денна смертність зростали разом із категорією складності ТП. Пацієнти, які перенесли ТП та супутню артеріальну резекцію (тип 4), мали найвищі показники як хірургічної захворюваності, так і 90-денної смертності. Таким чином, ризик несприятливого результату не є порівняним серед усіх ТП, і ступінь резекції слід визнавати окремо. Запропонована градація за 4

різними типами ТП може бути важливою для оперативної класифікації ризиків та стандартизованої звітності про результати, а також може підвищити порівнянність майбутніх досліджень для підвищення їх достовірності [306].

Як стверджує Hartwig W та інші, хірургія ПЗ є технічно складною і вимагає від хірурга як глибоких анатомічних знань, так і хірургічного досвіду. Досить часто до пухлинного процесу залучені верхня брижова артерія, черевний стовбур з його основними гілками до печінки, селезінки та шлунка. Більш пізні резекції у пацієнтів із занедбаними випадками тягнуть за собою більш високий ризик післяопераційних ускладнень, які зазвичай не виникають після стандартних резекцій, наприклад, неспроможність анастомозу після резекції товстої кишки з первинним анастомозом, артеріальна оклюзія при ішемії кишечника або печінки, а також венозний застій. Ці відмінності в обсязі, складності та технічній складності рідко висвітлюються та демократично дискутуються в літературі. Тому порівнянність короткострокових післяопераційних результатів після ТП обмежена [307].

Nata та співавтори проаналізували 13 досліджень, заснованих на загальнонаціональних базах даних з 11 країн, включаючи загалом 58 023 пацієнтів, які перенесли панкреатодуоденектомію. Їхній мета-аналіз надав докази зворотного зв'язку між обсягом госпіталізацій та смертністю [202]. Відповідно до цих висновків, Nimptsch та співавтори [308] повідомили про 23% внутрішньолікарняної смертності після ТП у загальнонаціональній стаціонарній базі даних, яка включала дані з лікарень з невеликим обсягом лікарень. Натомість Krautz та співавтори, виявили значно нижчий рівень госпітальної смертності з поправкою на ризик – 6,5% після обширних резекцій підшлункової залози в лікарнях з дуже великим обсягом порівняно з 11,5% у лікарнях з дуже низьким обсягом радикальних оперативних втручань [309]. Їхній аналіз ґрунтувався на даних про виписки з національних лікарень. У нещодавньому багатоцентровому загальноєвропейському дослідженні (червень 2018 р. – червень 2019 р.) Latenstein та співавтори виявили 25% серйозних ускладнень та 90-денну смертність 8% у 277 пацієнтів, які перенесли ТП у 43 центрах. Частота венозної резекції становила 21%,

а частота артеріальної резекції – 4%. У разі виконання менше 60 ТП, збільшення віку пацієнта та інтраопераційній крововтраті 2л або більше були пов'язані з високою післяопераційною смертністю [310]. Hunger and Mantke, які проаналізували загальнонаціональну базу даних з 43213 пацієнтів з 800 лікарень протягом 5-річного періоду спостереження, виявили, що лікарні з найбільшим досвідом класичної панкреатодуоденектомії мали найнижчий скоригований рівень госпітальної смертності – 8,3%. Однак, аналіз також показав, що 44% лікарень з невеликим обсягом працювали так само або краще, ніж лікарні з найбільшою кількістю прооперованих пацієнтів [311].

Отже, РПЗ залишається хворобою з негативними та малоефективними результатами після оперативного лікування, а користь від нових методів лікування досі була скромною та не досить ефективною. Проте, результати хірургічного лікування продовжують покращуватися, і за останні кілька років впроваджуються нові шляхи лікування та діагностики. На сьогоднішній день лікування та діагностика пацієнтів із РПЗ є мультидисциплінарним процесом і потребує комплексного підходу до патології та пацієнта, в цілому.

1.8. Не вирішені проблеми діагностики та лікування ускладнених форм хронічного панкреатиту та раку підшлункової залози

Як відомо на сьогодні, РПЗ – це смертельне захворювання, що характеризується несприятливим прогнозом та незадовільним ефектом від лікування. За останні три десятиліття було зареєстровано більш ніж 2,5-кратне збільшення глобальної щорічної кількості випадків РПЗ. Так, у 2017 році у світі було приблизно 441000 нових ідентифікованих пацієнтів із РПЗ, тоді як у 2020 вже 495773 були вперше виявлені, підтверджені та зареєстровані. Для порівняння, у 1990 році кількість вперше діагностованих пацієнтів із злоякісною патологією ПЗ становила лише 196000 суб'єктів [7, 312]. У всьому світі РПЗ визнаний, як основна причина смертності, пов'язаної з раком. У 2019 році РПЗ був четвертою причиною смерті від раку в Японії [5]. За оцінками низки авторів та дослідників, наближаючись до 2030 року РПЗ стане другою причиною смерті, пов'язаної з

раком, у Сполучених Штатах, випередивши рак передміхурової залози, молочної залози, а також колоректальний рак [6]. Перш за все це пов'язано з пізньою діагностикою, не достатньо ефективною терапією та відсутністю можливостей повноцінного скринінгу серед загальної популяції населення. Крім того, РПЗ пов'язаний із підступним клінічним перебігом і неспецифічною симптоматикою на початкових до клінічних стадіях захворювання [8, 9]. Досить часто дана патологія виявляється на пізній стадії, проте ще маючи безсимптомний перебіг [10]. Слід зауважити, що хірургічне лікування у об'ємі обширних резекцій та панкреатектомій, є єдиним лікувальним методом, що дає шанс на більш тривале виживання. Тим не менш, хірургічна резекція та стандартна хіміотерапія призводять до 5-річної виживаності менше 30% пролікованих пацієнтів. Крім того, лише у 20–30% хворих, РПЗ діагностується на резектабельній стадії захворювання [11, 12]. Як наслідок, загальна 5-річна виживаність пацієнтів із РПЗ значно нижча і оцінюється лише приблизно у 10% [13]. Незважаючи на такі несприятливі дані, Ansari D та співавтори, вважає, що скринінг безсимптомного дорослого населення не є перспективний та рекомендованим через відносно низьку частоту захворювання, відсутність простих діагностичних тестів або неефективність лікування. Близько 90% всіх випадків з РПЗ є спорадичними, тоді як 10% випадків розвиваються у пацієнтів зі спадковими синдромами або вираженою сімейною схильністю. Автор рекомендує скринінг осіб у групах високого ризику, але його ефективність не є задовільною, а детальні графіки та стандарти підходу досі не розроблені [14]. Постійно ведуться пошуки нових біомаркерів раннього РПЗ.

Саме тому необхідно приділяти більше уваги пацієнтам із потенційним РПЗ, що вимагає підвищення клінічної уваги та прагнення до раннього виявлення патології.

Як правило, типові симптоми притаманні РПЗ, такі як жовтяниця, втрата ваги, обструкція головної протоки ПЗ, що призводить до розвитку протокової гіпертензії або холангіту, пов'язані з протоковою аденокарциномою, з'являються на занедбаній, неоперабельній стадії захворювання. На ранній стадії захворювання, зазвичай, протікає безсимптомно або супроводжується неспецифічними

симптомами, такими як: біль в епігастральній ділянці або спині, нудота, втома, здуття живота, відчуття переповнення живота або зміна консистенції калу. Саме тому відбувається затримка адекватної та повноцінної діагностики. На момент встановлення діагнозу найпритаманніші клінічні симптоми включають: біль у животі, відхилення від норми функціональних проб печінки, жовтяницю, вперше виявлений діабет, диспепсію, нудоту, блювоту, біль у спині та втрату ваги. Варто підкреслити, що клінічна картина захворювання залежить від локалізації пухлини в ПЗ. Обструкція жовчовивідних шляхів і подальша жовтяниця характерні для раку головки ПЗ. Рак тіла ПЗ характеризується схильністю до інвазії в місцеві судинні структури, включаючи черевний стовбур, печінкові та верхні брижові судини та ворітну вену, що є причиною розвитку та клінічних проявів портальної гіпертензії. Крім того, вони частіше викликають біль у спині [313].

У свою чергу, рак хвоста ПЗ у більшості випадків є занедбаний на момент встановлення діагнозу, через ріст та прогресування без клінічних проявів та скарг, а поява симптомів є результатом метастазування. Слід зазначити, що рак, який спричиняє обструкцію головної протоки ПЗ, може викликати симптоми панкреатичної недостатності, а також синдроми мальдигестії та мальабсорбції, що сприяє болю в животі, метеоризму, стеатореї та дефіциту жиророзчинних вітамінів, а також до значної втрати маси тіла, аж до розвитку саркопенії [314].

У проспективному когортному дослідженні Walter та співавтори, довели, що такі симптоми, як розлад травлення, біль у спині, діабет, що раптово з'явився, тривога або депресія, про які повідомляли пацієнти, були пов'язані з тривалим загальним діагностичним інтервалом (час між виникненням симптому та постановкою діагнозу). Це вказує на те, що при виникненні цих симптомів слід зберігати особливу пильність [315]. Перш за все, резистентний до інгібіторів протонної помпи біль, і біль у ділянці спини, не пов'язані із захворюваннями опорно-рухового апарату, можуть вказувати на біль, пов'язаний та спричинений РПЗ. Цікаво, що хронічне застосування інгібіторів протонної помпи є фактором ризику виникнення раку, серед інших факторів: гіпергастринемія або низька

секреція шлункової кислоти, що сприяє росту бактерій і секреції нітрозаміну, що стимулює надмірний ріст клітин ПЗ [316].

Останнім часом, рентгенологічна візуалізація (УЗД, МСКТ, МРТ) та ЕУЗД відіграють ключову роль у виявленні, постановці, диференціальній діагностиці або подальшому спостереженні за патологією ПЗ. Виконання ЕУЗД та МРТ пропонуються як методи, корисні для скринінгу осіб з високим ризиком розвитку РПЗ. ЕУЗД характеризується більш високою чутливістю для виявлення пухлини РПЗ діаметром менше 2см в порівнянні з КТ (95,2% проти 42,8%) [30]. У свою чергу, ЕУЗД може не відрізнити злоякісні утворення від доброякісних без проведеної біопсії. Це пов'язано з тим, що більшість пухлин ПЗ, навіть доброякісні, мають гіпоехогенний вигляд. Для диференціації запальних утворень, притаманних ХП, і злоякісних новоутворень - ендоскопічна тонкогілка біопсія під контролем ультразвуку, мабуть, має вищу діагностичну точність і чутливість. Як наслідок, тонкогілкова біопсія, повинна бути кращим методом діагностики раку, особливо на тлі ХП, який може імітувати РПЗ у вигляді псевдопухлинних утворень [31]. Вибір адекватної та ефективної голки забезпечує якісний та повноцінний забір тканин. Досить часто дана діагностична маніпуляція супроводжується відносно високим рівнем хибнонегативних результатів, що залежать від неякісних зразків тканин, не точному місці біопсії, що відображає помилки у діагностиці РПЗ. Це викликано, головним чином, постійною наявністю фіброзу і некрозу всередині панкреатичної маси, що перешкоджають правильній діагностиці [32].

Різні методи діагностики характеризуються різними можливостями виявлення раннього РПЗ. Багатоцентрове ретроспективне дослідження, проведене Каппо та співавторами, виявило кілька ключових моментів, що стосуються діагностики та лікування ранніх стадій РПЗ у групі з 200 випадків на стадіях 0 та I, серед яких тільки у 20% була наявна симптоматика, притаманна для пухлини ПЗ. Аналіз показав, що діагностична точність трансабдомінального ультразвукового дослідження (ТАУЗД), КТ, МРТ та ЕУЗД становила 67,5%, 98,0%, 86,5% та 86,5% відповідно. Крім того, дилатація із гіпертензією та перемінна обструкція головної протоки ПЗ є основними симптомами раннього РПЗ, які можуть бути не помічені

та інтерпретовані як такі, що не пов'язані зі злоякісними новоутвореннями [33]. Пошук нових методів візуалізації та їх розробка, що дозволяють адекватно ідентифікувати нехарактерні ознаки РПЗ, включаючи штучний інтелект, може полегшити діагностику захворювання. Вищеописане показує, що нові технології візуалізації необхідні для покращення виявлення РПЗ на доклінічних стадіях для радикального та максимально ефективного у подальшому лікуванні [317, 318].

РПЗ належить до однієї з найпоширеніших причин смерті, пов'язаної з раком. Незважаючи на це, скринінг для загальної популяції населення не здобув значної популярності і поширення, та не є впровадженим і загальноприйнятим [30, 57]. За оцінками, від 10% до 15% РПЗ пов'язані зі спадковими мутаціями. За умов наявного високого ризику розвитку захворювання може бути запропонований інтенсивний нагляд, залежно від генетичної мутації. Ризик розвитку РПЗ за окремих генетичних патологій наступний: синдром Пейца-Сгерса – 36%, синдром Лінча – 5%, кістозний фіброз – 5%, спадковий панкреатит – 30-40%, мутація генів BRCA1/BRCA2 – різний за даними різних джерел. Cancer of the Pancreas Screening (CAPS Міжнародний консорціум скринінгу РПЗ) пропонує спостереження за особами з наявним сімейним ризиком, починаючи з 50–55 років або на 10 років раніше, ніж, коли був діагностований РПЗ у наймолодшого родича. Особи із високим ризиком РПЗ повинні підлягати епіднагляду, а також обов'язковим обстеженням у об'ємі УЗД, МРТ, МРХПГ [319]. Програми епіднагляду як у Європі, так і в США показали, що епіднагляд за особами з високим ризиком за допомогою УЗД, МРТ, МРХПГ сприяє ранньому виявленню РПЗ із дуже високими показниками радикальної резектабельності (75–90%) [45, 320]. Однак, слід підкреслити, що відносна користь від епіднагляду в сім'ях з сімейним РПЗ не є очевидною. Крім того, незважаючи на скринінг, РПЗ на пізній стадії виявляється занадто часто, а п'ятирічна виживаність суттєво не збільшується. Проте, на думку Cai, J., для загальної популяції скринінг не рекомендується через недостатню економічну ефективність, фактично низьку захворюваність на РПЗ, відсутність простого біомаркера, а також через обмежену доступність та інвазивність ЕУЗД [321].

На сьогодні СА 19-9 залишається єдиним затвердженим біомаркером для діагностики та оцінки РПЗ, проте його результат обмежений недостатньою чутливістю та специфічністю. Незважаючи на численні дослідження, спрямовані на пошук та впровадження нових біомаркерів для діагностики та верифікації РПЗ, жоден з них не був затверджений для використання в клінічній практиці. На жаль, поки що не існує рекомендованої комбінації біомаркерів, затвердженої для діагностики та прогнозу розвитку РПЗ [21, 322].

Крім того, диференціація між РПЗ та ХП також утруднена та не достовірна при проведенні КТ, МРТ і МРХПГ. Отже, нові біомаркери, особливо вимірювані в легкодоступному біологічному матеріалі, в майбутньому можуть представляти значний діагностичний прогрес та перспективу. Власне, не існує єдиного біомаркера, який би чітко відрізняв РПЗ від ХП. Було запропоновано багато цитокінових панелей разом із запальними біомаркерами для розрізнення аутоімунного панкреатиту та РПЗ. Достовірно вищі рівні IL-1 β , IL-7, IL-13 та гранулоцитарного колонієстимулюючого фактора (G-CSF) спостерігалися у пацієнтів з аутоімунним панкреатитом порівняно з пацієнтами із РПЗ [34].

Цукровий діабет, що вперше з'явився у зрілому віці, насправді є раннім симптомом РПЗ, проте часто ігнорується лікарями загальної практики. Також слід пам'ятати, що пацієнти з РПЗ можуть мати більш високий ризик розвитку ЦД. На додаток до звичайної візуалізації, для діагностики діабету з високим ризиком рекомендується щорічне тестування рівня глюкози або оцінка HbA1C. Скринінг РПЗ при ЦД, що вперше з'явився, був запропонований, але фактично не запроваджений у практику [235]. Це пов'язано з діагностикою дуже великої кількості нових випадків діабету щорічно, які здебільшого не пов'язані з РПЗ. Саме тому, існує нагальна потреба в пошуку достовірного біомаркера, що відрізняє РПЗ - асоційований діабет від ЦД 2 типу.

Радикальне хірургічне лікування може бути причиною численних ускладнень, які пов'язані як із самою операцією, так і тривалим анестезіологічним забезпеченням. Евентерація черевної стінки, зовнішні та внутрішні нориці, як наслідок неспроможності панкреатоентеро анастомозу чи культі ПЗ, сепсис,

інсульт, венозна тромбемболія, пневмонія, ниркова недостатність або інфекція є типовими для тривалих та об'ємних оперативних втручань. Крім того, внутрішньочеревні абсцеси, внутрішньочеревні ерозивні кровотечі, нориці панкреатокишкового анастомозу, шлунковий стаз є характерними хірургічними ускладненнями, що більш специфічні для обширних резекцій ПЗ. За останніми даними Henry, A.C ризик виникнення ускладнень після резекції ПЗ оцінюється приблизно в 50% [323-325]. Хірургічне втручання, ранній післяопераційний догляд та хірургічна стратегія повинні бути ретельно сплановані, щоб детально оцінити можливість резекції пухлини, знизити ризик виникнення ускладнень, а також в першу чергу уникнути непотрібного - експлоративного хірургічного втручання, через прогресування та занедбаний стан пухлини [326]. Слід зазначити, що принципово важливий належний ретельний відбір пацієнтів для адекватного планування операції та уникнення неможливості проведення радикальної резекції ПЗ з пухлиною через неоперабельність, що підтверджується тільки під час лапаротомії. Така ситуація може бути наслідком утрудненої диференціації між некрозом, фіброзом та набряклою тканиною ПЗ між паренхімою злоякісної пухлини, а також відсутності надійної оцінки обсягу, інфільтрації та інвазії пухлинного росту у оточуючі тканини, продемонстрованої в передопераційних методах діагностики [327].

Протягом останніх років розроблялися нові схеми хіміотерапії. Проте, хіміотерапія пов'язана з масою побічних ефектів. З'являються нові хіміотерапевтичні засоби з низькою токсичністю, що все ще користуються попитом. Існують різні схеми хіміотерапії РПЗ в залежності від прогресування захворювання: операбельний РПЗ, метастатичні випадки, або місцево-поширені інкурабельні випадки [328]. Barnes та його колеги виявили прогалини у лікуванні РПЗ серед онкологів у Сполучених Штатах. Вони продемонстрували, що 44% онкологів не підібрали доказову схему ад'ювантної хіміотерапії у пацієнтів з резектабельним РПЗ. У свою чергу, 57% онкологів не обрали схему хіміотерапії другої лінії, засновану на доказових базах, а 35% обрали схему, що містить оксаліплатин - хіміотерапевтичний препарат, що викликає виражену нейропатію.

Були виявлені значні прогалини та невідповідності у лікувальних закладах між онкологічними рекомендаціями та рекомендаціями, що засновані на доказових базах. Namad A, та співавтори проаналізувавши результати лікування у різних центрах - підтвердили, що лікування пацієнтів із РПЗ у провідних закладах із великим об'ємом оперативних втручань з даною патологією, є більш ефективним та виконується із дотриманням стандартів лікування притаманним стадіям захворювання [329].

Більшості пацієнтів, із патологією ПЗ, притаманна панкреатична недостатність. Вона проявляється втратою маси тіла, дефіцитом поживних речовин та з часом розвитком кахексії. Все це негативно впливає на якість життя та обмежує ефективність протипухлинного лікування, а також є одним із факторів ранніх післяопераційних ускладнень.

Останні дані вказують на те, що існує зв'язок між ЦД і РПЗ. Крім того, доведено, що ЦД може бути незалежним фактором ризику розвитку, а також ускладненням РПЗ на доклінічному етапі класичних проявів даного захворювання. За оцінками приблизно 85% пацієнтів з РПЗ мають порушення толерантності до глюкози або навіть цукровий діабет. ЦД 2-го типу, що виникає у літніх людей, як правило, старше 65 років, цукровий діабет з раптовим початком (менше 30 днів) у пацієнтів літнього віку, інтенсивних курців, наявність низького ІМТ, раптова втрата маси тіла, пов'язана з початком ЦД, є тривожними ознаками та показниками, які можуть свідчити про розвиток РПЗ. У свою чергу, близько 0,8–1% осіб віком від 50 років з вперше виниклим ЦД, як правило, мають діабет на фоні прихованого РПЗ [330, 331].

Крім того, підвищений рівень глікованого гемоглобіну (HbA1c), що є ознакою погіршення існуючого глікемічного контролю, може бути пов'язаний з розвитком РПЗ. Ли, У та його колеги довели, що рівень HbA1c зростав від діагнозу ЦД до виявлення РПЗ значно інтенсивніше, ніж у пацієнтів без діагнозу РПЗ після виявлення ЦД. Показано, що підвищення HbA1c може бути незалежним фактором ризику розвитку протокової аденокарциноми ПЗ [332].

З більшою вірогідністю, ці дані можуть вказувати на те, що раптовий початок ЦД може бути раннім біомаркером для РПЗ. Детальні механізми, що лежать в основі цього збігу, залишаються незрозумілими. Однак, вважається, що РПЗ може призводити до ЦД через вивільнення медіаторів ракових клітин, що стимулюють гіперглікемію або дисфункцію β -клітин і посилюють резистентність до інсуліну, таких як адреномедулін, острівцевий амілоїдний поліпептид. ЦД пов'язаний з дисфункцією β -клітин, спричинений запаленням, втратою β -клітин, що відбувається внаслідок окислювального стресу та аберантної активації шляхів, пов'язаних із запаленням та раком, індукцією апоптозу клітин [333].

Хоча, на думку Pizzato, M та співавторів, рутинне використання дороговартісних обстежень для виявлення РПЗ після діагностики ЦД не є економічно ефективним. Візуалізація у цієї групи пацієнтів не відповідає критеріям скринінгу, а захворюваність на ЦД у загальній популяції занадто висока і в переважній більшості випадків РПЗ відсутній. Тим не менш, візуалізаційна діагностика, включаючи МРТ/КТ підшлункової залози, може бути ефективною та доцільною для пацієнтів середнього та літнього віку (≥ 50 років), у яких розвивається ЦД, а також у пацієнтів із швидко зміненими глікемічними індексами, втратою маси тіла незадовго до початку ЦД, відсутністю типових ознак метаболічного синдрому або сімейного анамнезу РПЗ [334]. Тим не менш, ЦД може бути «корисним» з діагностичною метою та вказувати на діагноз РПЗ. Тому необхідні подальші дослідження для виявлення нових маркерів, що відрізняють РПЗ - асоційований діабет від типового ЦД 2 типу [335].

Загальновідомо, що рецидивуючий ГП може призводити до ХП, який є добре відомим фактором ризику розвитку РПЗ. За останнє десятиліття численні дослідження оцінювали ГП як фактор ризику розвитку РПЗ [336]. Крім того, у загальнонаціональному популяційному когортному дослідженні Kirkegård та співавтори продемонстрували, що суб'єкти з ГП мали підвищений ризик РПЗ порівняно із загальною популяцією, відповідного віку та статі [337]. Крім того, є два мета-аналізи, які показують підвищений ризик РПЗ після ГП [64, 264].

Таким чином, у всіх пацієнтів з ГП без встановленої причини можна розглянути можливість визначення рівня СА 19-9 у сироватці крові. Тенг і співавтори довели, що достовірно підвищений рівень СА 19-9 у хворих з ГП передбачає наявність РПЗ [338]. Тим не менш, нормальний рівень цього маркера не виключає онкологічне захворювання. Саме тому слід відносити ГП до факторів ризику РПЗ та бути настороженим при появі відповідної симптоматики.

Сучасні методи дослідження надають нові можливості у діагностиці проблеми, яку ми вивчаємо. Штучний інтелект може бути застосований у прогнозі будь-якої патології, а також РПЗ. Дослідження, проведене Alliance of Pancreatic Cancer Consortium Imaging Working Group, було спрямоване на залучення зображень КТ, МРТ та трансабдомінального ультразвукового дослідження до, та після діагностики у пацієнтів, яким після лікування встановили діагноз РПЗ. Зображення будуть використані для створення сховища, яким можна буде поділитися та дослідити пізніше, і це може сприяти побудові моделей ШІ, що діагностує РПЗ на ранніх стадіях та обчислює появу раку [232]. Аналіз реальних клінічних записів з використанням підходів автоматичного вивчення є ще однією можливою платформою для ознайомлення ШІ з необхідністю раннього виявлення РПЗ.

Проте, незважаючи на численні переваги, використання ШІ також має деякі обмеження, включаючи статистичне управління, малий розмір вхідних даних, незадовільну якість вхідних даних, неефективну обробку даних, недостатню стандартизацію та валідацію або етичні та правові аспекти [339].

В даний час з'явилися нові можливості в терапії РПЗ, як в радикальному, так і в паліативному лікуванні. У контексті радикальних методів лікування мінімально інвазивна панкреатодуоденектомія є процедурою з меншим ризиком ускладнень, що покращує прогноз пацієнтів з РПЗ [340]. Крім того, резекції мезентеріальних судин з реконструкціями можливі і при лапароскопічній панкреатодуоденектомії, яка є складною і вимагає виражених навичок як резекції, так і реконструкції в порівнянні з відкритою панкреатодуоденектомією [341].

Цікаво, що дані двох мета-аналізів не виявили суттєвих відмінностей у показниках хірургічної летальності та панкреатичних нориць, або загальної виживаності та 5-річної виживаності після лапароскопічної та відкритої панкреатодуоденектомії. Однак, резекції R0 та забір лімфатичних вузлів, згідно результатів дослідників, були значно вищими в групі лапароскопічної панкреатодуоденектомії.

У занедбаних випадках широко розповсюджені методи паліативної допомоги. Наявні можливості в хірургічному, ендоскопічному та онкологічному способах лікування. Обструкція жовчовивідних шляхів, що виникає при неоперабельному РПЗ, вимагає дренування за допомогою ендоскопічної ретроградної холангіопанкреатографії (ЕРХПГ) зі стентуванням або імплантацією черезшкірного транспечінкового холангіодренажу для ліквідації біліарної гіпертензії. У занедбаних пацієнтів з гастродуоденальною обструкцією слід розглянути обхідний анастомоз або формування ентеростомії, як паліативний напрямок лікування, для забезпечення харчування.

Паліативна хіміотерапія призначена для пацієнтів з неоперабельними та метастатичними формами РПЗ для покращення загальної виживаності та продовження життя занедбаним пацієнтам. На сьогодні наявна велика кількість схем терапії. Схеми поліхіміотерапії мають перевагу перед схемами з одним хіміотерапевтичним препаратом. Клінічні дослідження III фази продемонстрували, що застосування ФОЛФІРИНОКС® або наб-паклітакселу з гемцитабіном покращувало медіану загальної виживаності порівняно з монотерапією гемцитабіном [231]. Крім того, дослідження ад'ювантної хіміотерапії після операції при РПЗ все ще тривають. Доведено покращення загальної виживаності після терапії монопрепаратом ад'ювантної терапії із застосуванням 5-ФУ або гемцитабіну [342, 343].

На сьогодні, РПЗ вважається імунологічно «холодним», і останні дослідження не виявили жодної відповіді на імунотерапію. Тим не менш, дослідження з використанням імунологічних механізмів в контексті лікування РПЗ все ще тривають. Існують деякі дослідження, спрямовані на те, щоб зробити

пухлини імунологічно активними шляхом стимуляції вроджених лімфоцитів, або індукції запальної реакції в мікрооточенні пухлини. Leidner, R та його співдослідники довели корисність генної терапії неоантигенними Т-клітинними рецепторами при прогресуючому метастатичному РПЗ [344].

Також слід розробити неоад'ювантну променеву терапію. Дослідження PREOPANC-1 від 2018 року представило докази користі та ефективності неоад'ювантної хіміопроменевої терапії у пацієнтів з прикордонно резектабельними пухлинами. У 246-ти пацієнтів з прикордонно операбельним РПЗ, що отримували або неоад'ювантний гемцитабін з опроміненням 36Гр, що вводили між двома циклами гемцитабіну, або виконували одразу хірургічне втручання. Варто підкреслити, що обидві групи отримували ад'ювантну хіміотерапію. Меншій кількості пацієнтів у групі хіміопроменевої терапії була проведена хірургічна резекція (62% проти 72%). Однак, ці суб'єкти досягли значно кращої чистоти резекції R0 (65% проти 31%), виживаності без захворювання (медіана 11,2 проти 7,9 місяця) та загальної виживаності (медіана 17,1 проти 13,3 місяця) [345]. Таким чином, неоад'ювантна хіміопроменева терапія може бути можливою для деяких пацієнтів з прикордоно-операбельним РПЗ.

Найновіші дані свідчать про ефективність та безпеку застосування онколітичних вірусів при лікуванні РПЗ. Онколітичні віруси, створені шляхом модифікованої інженерії геному онколітичних вірусів і введення передбачуваних трансгенів, включаючи цитокіни або shRNAs, можуть пригнічувати розвиток пухлин безпосередньо, а деякі, шляхом активації імунних реакцій. Таке лікування призвело до підвищення виживаності пацієнтів порівняно з контрольною групою. Однак, використання лише онколітичних вірусів не виявилось ефективним у пригніченні розвитку пухлин [346].

Отже, існують певні прогалини та невирішені завдання в діагностиці та лікуванні РПЗ, що створює певні виклики та проблеми, які потребують покращення в майбутньому. Рання діагностика РПЗ, яка є ключовою та необхідною для вчасного та радикального лікування, залишається складним завданням. Це вимагає вдосконалення діагностичних технологій і методик. На жаль, сьогодні

використання будь-якого рутинного біомаркера в діагностиці РПЗ, не відіграє достатньо ефективної ролі та залишається досить дороговартісним.

Необхідні подальші клінічні дослідження для покращення діагностики та лікування РПЗ шляхом визначення нових фармакологічних мішеней, терапевтичних варіантів та біомаркерів захворювання, а також нової діагностичної візуалізації. Власне, необхідно розробити нові профілактичні, діагностичні та терапевтичні стратегії, які могли б підвищити ефективність лікування РПЗ. Виявлення нових діагностичних маркерів може виявитися ключовим для ранньої діагностики РПЗ, вчасного та радикального лікування та збільшення тривалості життя у післяопераційному періоді.

Основні положення розділу 1 опубліковані в наступних роботах [347]:

1. Sukhodolia AI, Sukhodolia SA, Mosiychuk VP, Makohonskyi MV. Хронічний панкреатит та цукровий діабет-предиктори розвитку раку підшлункової залози. The Ukrainian Journal of Clinical Surgery. 2019;86(4), 67-71. doi.org/10.26779/2522-1396.2019.04.67

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Загальна клінічна характеристика пацієнтів із захворюванням підшлункової залози. Дизайн дослідження.

У представленій роботі проаналізовані результати обстеження та лікування 388 пацієнтів із морфологічно підтвердженою патологією підшлункової залози: а саме 197 (50,8%) пацієнтів із ускладненими формами хронічного панкреатиту, 136 (35%) пацієнтів із пухлинами різної локалізації підшлункової залози, а також 55 (14,2%) пацієнтів із пограничними станами хвороби, серед яких 33 (60%) чоловіків та 22 (40%) відповідно жінок, де до виконання оперативного втручання та застосування загальноприйнятих методик обстеження не було змоги чітко та переконливо спростувати наявність малігнізації процесу зміненої паренхіми ПЗ, та відповідно застосувати найоптимальніший та радикальний метод лікування притаманний для РПЗ. Саме ця група пацієнтів викликала найбільший інтерес та сприяла їх поглибленому вивченню із застосуванням та впровадженням запропонованих нами методик. Досліджувані пацієнти перебували на лікуванні у КНП «ХОЛ» ХОР, ПП «Приватна хірургічна клініка професора Суходолі», а також у Sana klinikum Hof (м. Хоф, Німеччина) протягом 2013-2024рр. Із Sana klinikum Hof було залучено результати лікування 62 пацієнтів (16%) із аналізом до- та післяопераційного періодів прооперованих з приводу ускладнених форм ХП та РПЗ. Договори про співпрацю – наявні.

З 2013 по 2017 роки виконували ретроспективний набір та аналіз матеріалу, а з 2018 по 2024 роки - проспективний. Серед усіх хворих чоловіків було 221 (57%), жінок – 167 (43%). Вік пацієнтів коливався від 22 до 83 років, становивши в середньому (52,5 $\pm$ 10) років. Клінічна частина роботи погоджена та схвалена Комітетом з біоетики ВНМУ ім. М.І. Пирогова, протоколи №15 від 26.09.2021р. та № 6 від 07.05.2025 р.. Розподіл пацієнтів за віком та статтю, наведений у таблиці 2.1.

Вікова характеристика пролікованих пацієнтів обох статей

Вік (роки).	Кількість пацієнтів					
	чоловіки		жінки		разом	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
До 30	2	0,5	8	2,0	10	2,57
30–39	10	2,6	9	2,32	19	4,9
40–49	29	7,5	28	7,2	57	14,7
50–59	71	18,3	43	11,0	114	29,4
60–69	80	20,6	61	15,7	141	36,3
70 і більше	29	7,5	18	4,64	47	12,1
Всього	221	57%	167	43%	388	100%

Як видно з наведеної таблиці, патологія ПЗ переважала у пацієнтів чоловічої статі, що узгоджується з даними літератури, і пояснюється такими факторами ризику розвитку захворювань (паління, вживання алкоголю), що притаманні чоловічому населенню [224, 348, 349]. Також слід звернути увагу на те, що переважна більшість пацієнтів є люди працездатного віку, що в черговий раз підтверджує соціальну значимість і нагальність даної проблеми та актуальність пошуків шляхів її вирішення.

У табл. 2.2 відображено кількісний розподіл пацієнтів за групами нозологій, які підлягали лікуванню та оперативному втручанню. Пацієнтів із післяопераційним підтвердженням РПЗ було 136 (35%). Клінічно та морфологічно ХП із його ускладненнями був верифікований у 197 (50,8%) пролікованих пацієнтів. Інші 55 (14,2%) складали пацієнти із сумнівним діагнозом на доопераційному етапі. До них відносились пацієнти, у яких, не зважаючи на глибоке повноцінне передопераційне обстеження, чітко та переконливо віддиференціювати ХП від РПЗ ми не змогли. Досить часто клінічні симптоми та

діагностична картина у цих захворюваннях – схожа, а глибоке та детальне вивчення причинно наслідкового зв'язку розвитку малігнізації тканини ПЗ давало підстави нам для ретельного, всебічного дослідження даних випадків.

Таблиця 2.2.

Розподіл хворих із патологіями підшлункової залози

Основне захворювання	Кількість спостережень	
	абс.	%
Пухлини ПЗ;	136	35
Хронічний панкреатит із ускладненнями;	197	50,8
Пацієнти із сумнівним діагнозом;	55	14,2
Разом.	388	100

Більшість пацієнтів мали супутню патологію, характер та частота якої, наведена в табл. 2.3.

Таблиця. 2.3

Характер та частота виявлення супутньої патології у досліджуваних хворих

Супутня патологія пацієнтів	Кількість хворих	
	кількість	%
Патологія серцево–судинної системи	151	38,91
Патології органів дихання	24	6,18
Захворювання органів шлунково–кишкового тракту	85	21,9
Хвороби сечостатевої системи	17	4,38
Ожиріння	31	8
Цукровий діабет	148	40,5
Ендокринологічні захворювання (захворювання щитоподібної залози)	19	4,89
Новоутворення іншої локалізації	11	2,83
Патологія опорно-рухової системи	12	3,09

Наявність супутньої патології, перенесених оперативних втручань в анамнезі, вік пацієнта визначали його стан, як поліморбідний, та досить часто впливало на лікувальну тактику. Нерідко поєднані супутні патології були факторами ризику

розвитку післяопераційних ускладнень та летальних наслідків. У деяких пацієнтів ми одночасно реєстрували декілька супутніх захворювань, що негативно впливало на перебіг та лікування основного захворювання і сприяло розвитку поліморбідності.

У 55 (14,2%) пацієнтів із пограничними станами хвороби, серед яких 33 (60%) чоловіків та 22 (40%) відповідно жінок, де до виконання оперативного втручання та застосування загальноприйнятих методик обстеження не було змоги чітко та переконливо спростувати наявність малігнізації процесу запалення підшлункової залози, та відповідно застосувати найоптимальніший та радикальний метод лікування притаманний для РПЗ. (рис. 2.1).

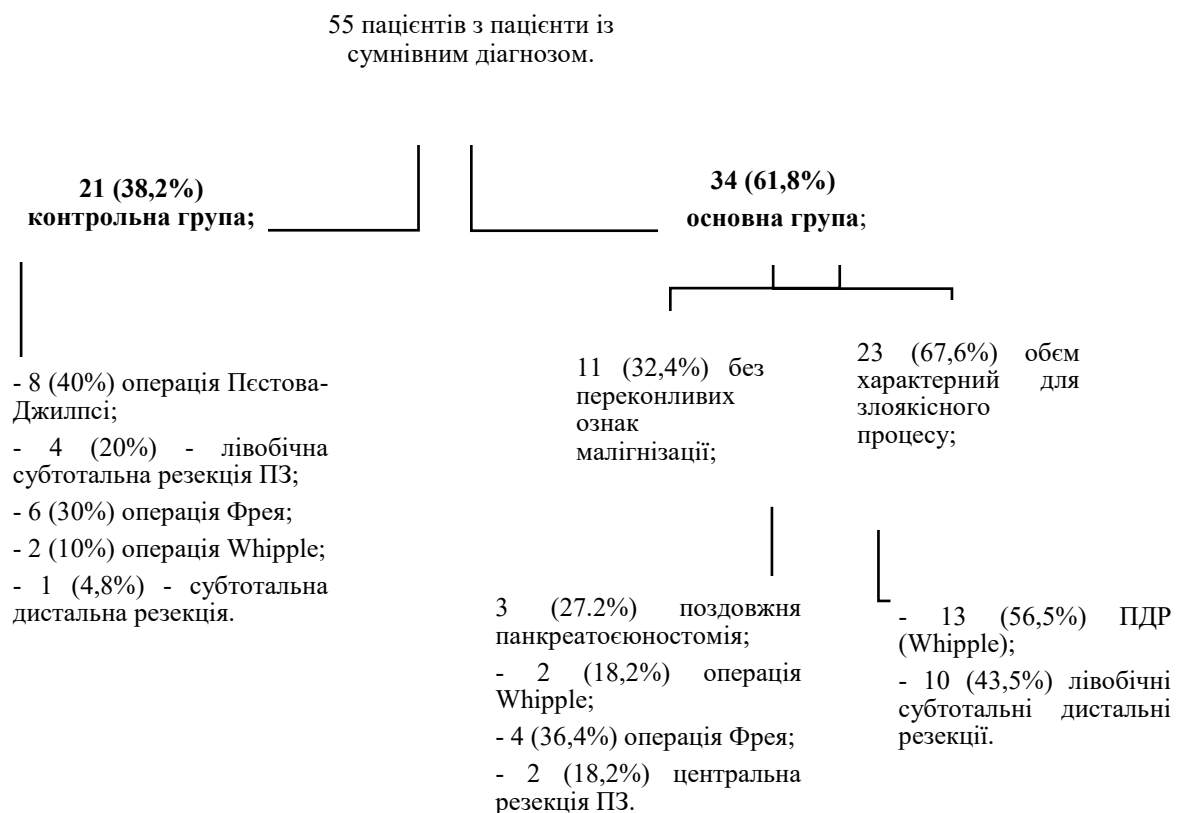


Рис. 2.1. Характеристика пролікованих пацієнтів із ускладненими формами ХП та високим ризиком розвитку РПЗ

Середній вік становив 54 роки (39-77 років). У даних пацієнтів, незважаючи на глибоке повноцінне передопераційне обстеження, чітко та переконливо

віддиференціювати ХП від змін, котрі викликали у нас підозру щодо наявного злоякісного переродження ПЗ було неможливим, тому що клінічні симптоми та діагностична картина у цих захворюваннях – спільні. Власне, дані пацієнти склали основну групу 34 (61,8%), та групу порівняння 21 (38,2%).

В залежності від діагнозу нами були виконані наступні оперативні втручання, що представлені у табл. 2.4.

Таблиця 2.4.

Види оперативних втручань, що виконані всім пацієнтам і характер та відсоток ранніх післяопераційних ускладнень

Назва операції	К-ть	%	Ускладнення	Летальність
Поздовжня панкреатоеюностомія - Операція Пестова	67	17,2	Неспроможність анастомозу, зовнішня нориця – 7 (10%) grade B (5 – 7.5%) C (2 – 3%)	3
Операція Фрея	27	6,95	Неспроможність анастомозу grade B, зовнішня нориця – 3 (11%).	2
Операція Бегера	9	2,3	Холангіт – 2, пневмонія – 1	–
Дренування кіст (Зовнішнє і внутрішнє)	68	17,52	Тривала панкреатична нориця з значним дебітом grade C – 7 (10,3%).	3
Операції при панкреатичному асциті, плевриті	35	9,02	Інфікування та п/о перитоніт – 8 (22,8%), емпієма – 4 (11,4%).	3
Операції при зовнішній панкреатичній нориці	24	6,18	Часткова неспроможність анастомозу – 3 (12,5%), рецидив нориці 5 (20,8%).	1
Операції при кровотечах за ускладненого ХП	18	4,64	Підпечінковий абсцес – 1 (5,55%), Рецидив зовнішньої кровотечі 3 (16,6%).	1

Назва операції	К-ть	%	Ускладнення	Летальність
ПДР Операція Whipple/ Traverso-Longmire	42/9	13,14	Неспроможність анастомозу grade B 5 (9,8%), білома 4 (7,84%), кишкова непрохідність – 2 (3,9%).	3
Дистальна лівобічна резекція ПЗ	32	8,24	Піддіафрагмальний абсцес -5 (15,62%), зовнішня нориця grade B – 2 (6.25%).	2
Центральна резекція ПЗ із двома анастомозами	12	3,09	Неспроможність із панкреатичною норицею 3, grade B – 1 (8,3%), grade C – 2 (16,6%).	–
Паліативні оперативні втручання (обхідні анастомози)	45	11,59	Дуоденальна нориця – 4 (8,9%), жовчна нориця - 4 (8,9%), зовнішня кровотеча - 2 (4,44%).	4
Загальна кількість	388	100	75 – 19,32%	21 – 5,41%

У 67 пацієнтів (17,2%) із вираженим та тривалим ХП, що проявлявся протоковою гіпертензією та помірними фіброзними змінами виконувалась поздовжня панкреатоєюностомія за методикою Пестова-Джилпсі. Усім пацієнтам під час оперативного втручання виконувалась інтраопераційна панкреатовірсунгографія для візуалізації Вірсунгової протоки, конкрементів у її просвіті, а також можливого витоку контрасту за межі протоки, із підтвердженням таким чином, можливої панкреатичної нориці. При вільному контрастуванні протоки на усьому протязі до хвоста, а також до обструкції у ділянці її голівки виконували економний модифікований панкреатоентероанастомоз. Вважали, класичним розсіченням протоки на всьому протязі аж з виходом на ДПК не доцільним. Враховуючи фіброз, вже наявні ознаки панкреатичної недостатності - додаткова коагуляція під час гемостазу, а також ішемія під час прошивання при формуванні анастомозу, негативно вплинуть на залишкову екзо- та ендокринну функції ПЗ. Серед прооперованих пацієнтів у 7 з них (10,4%) виникли зовнішні панкреатичні нориці через часткову неспроможність панкреатоєюноанастомозу. У 5 пацієнтів (7,5%) була діагностована панкреатична нориця grade B, що

ліквідувалася консервативно, без повторних оперативних втручань. У решти 2 пацієнтів (3%) була підтверджена нориця grade C, для ліквідації якої були необхідні повторні оперативні втручання у об'ємі лівобічної резекції ПЗ із збереженням селезінки.

Операція Фрея виконана 27 пацієнтам (6,95%) із діагностованою протоковою гіпертензією та вираженими фіброзними змінами, що були причиною значного больового синдрому. Як відомо голівка ПЗ та фіброзні маси у ній є пейсмейкером болю при ускладнених формах ХП. Саме тому дане оперативне втручання передбачає комбінований об'єм, а саме: дренування розширеної протоки ПЗ, а також фронтальна резекція фіброзно-зміненої тканини ПЗ із подальшим формуванням розширеного панкреатоєюноанастомозу. Серед прооперованих пацієнтів у 3 із них (11%) була наявна зовнішня панкреатична нориця grade B, яка у ранньому післяопераційному періоді ліквідувалася шляхом консервативного лікування.

Із вираженими фіброзними змінами у голівці ПЗ, значним больовим синдромом, а також анатомічно зміненою вірсунговою протокою у 9 пацієнтів (2,3%) виконали резекційне оперативне втручання по Beger. Серед них у 4 (44,4%) після виконання інтраопераційної вірсунгографії і переконання у вільному пасажі контрасту через дуоденальний сосочок, проксимальний кінець Вірсунгової протоки лігували. Після цього формували панкреатоентероанастомоз кінцею у бік. Решті 5 пацієнтам (53,6%) оперативне втручання виконували класичним шляхом.

Оперативні втручання при сформованих кістах, а також, парапанкреатичних скопиченнях рідини було виконане у 68 пацієнтів (17,52%). Ідеальним на сьогодні вважається внутрішнє дренування кіст ПЗ. Тобто формування цистоентеро- або з цистодуоденоанастомозів. У тих випадках, коли кіста інтимно прилягає до стінки шлунка, а можливості сформувати інший атастомоз немає – виконували цистогастро анастомоз. У випадках, коли стінки кісти достатньо несформовані для анастомозу, або ж її вміст є інфікованим, що є несприятливим для виконання чистих радикальних оперативних втручань, виконували зовнішнє дренування. Передумовою виконання зовнішнього дренування кісти ПЗ – було виконання

інтраопераційної цистопанкреатографії. У випадку сполучення порожнини кісти з протоковою системою ПЗ вірогідність формування зовнішньої панкреатичної нориці – велика. Серед наших пацієнтів, що були прооперовані із кістами, у 7 з них (10,3%) ми отримали панкреатичну норицю grade C, що було причиною повторних оперативних втручань для їх ліквідації.

У пацієнтів із панкреатичним асцитом та плевритом (гідротораксом), що власне є наслідком внутрішньої панкреатичної нориці, була діагностована у 35 пацієнтів (9,02%) і характеризувалась, як важкі ускладнення занедбаного ХП. Метою оперативного втручання у даної групи пацієнтів була ліквідація причини виникнення накопичення рідини у черевній та плевральній порожнинах, тобто верифікація, підтвердження та ліквідація панкреатичної нориці, шляхом переведення її з неконтрольованої внутрішньої у контрольовану зовнішню із подальшою її ліквідацією при повторному оперативному втручанні. У 8 з них (22,8%) внаслідок інфікування асцитичної рідини розвинувся перитоніт, що вимагало серії оперативних втручань та більш тривалого лікування та перебування у стаціонарі. У 4 пацієнтів (11,4%) при інфікованому гідротораксі розвинулась емпієма плеври, що була причиною дренування за Бюлау, у 3 з них (75%) двобічного дренування та, відповідно, мультидисциплінарного підходу до лікування даних пацієнтів. У даній групі троє (8,6%) пацієнтів померло від ускладнень.

Операції при зовнішній панкреатичній нориці, grade C, виконані у 24 пацієнтів (6,18%). До них відносились пацієнти після оперативних втручань з приводу загострень ХП, панкреатичного асциту, а також різних резекційних та дренуючих оперативних втручань при ускладнених формах ХП із наявною панкреатичною гіпертензією. Серед прооперованих пацієнтів, часткова неспроможність анастомозу, виникла у 3 з них (12,5%), а рецидив панкреатичної нориці виник у 5 прооперованих пацієнтів (20,8%) через дефект протоки ПЗ по задній стінці залози.

Кровотеча за ускладненого ХП є досить рідкісним ускладненням у пацієнтів із ХП, проте, є одним із найнебезпечніших, і зустрічалось у 18 пацієнтів (4,64%)

серед усіх нами пролікованих. Причинами кровотеч були вірсунговенозна нориця, псевдоаневризми селезінкової артерії, що інтимно контактувала із Вірсунговою протокою, кровотеча із тканини пухлини, а також кровотеча у просвіт кісти. Усі пацієнти були прооперовані. Серед ускладнень у післяопераційному періоді ми діагностували підпечінковий абсцес – у 1 пацієнта (5,55%), а також рецидив зовнішньої кровотечі у 3 пацієнтів (16,6%). Один пацієнт (5,55%) – помер.

Операція Whipple - єдине радикальне оперативне втручання при злоякісному захворюванні ПЗ у ділянці голівки, ВДС, а також дистальної – інтрапанкреатичної частини холедоха. Інколи виконується при вираженому больовому синдромі та у пацієнтів із значними фіброзними змінами, що трактується, як Groove pancreatitis, та є єдиним способом ліквідувати клінічні прояви хвороби та виключити злоякісний процес. Ми виконували операцію Whipple в усіх вищеперерахованих випадках, а також у тих пацієнтів, що відносились до основної групи із відсутністю можливості виключити РПЗ на доопераційному етапі, у пацієнтів із ускладненим ХП. За період виконання наукової роботи нами було прооперовано 51 пацієнта (13,14%) з них 9 (17,6%) у модифікації Traverso – Longmire. Неспроможність анастомозу grade B виникла у 5 пацієнтів (9,8%), підпечінкова білома діагностована 4 пацієнтам (7,84%), кишкова непрохідність розвинулась у 2 пацієнтів (3,9%). Усі ускладнення, що виникли у післяопераційному періоді потребували повторних оперативних втручань для їх хірургічної корекції. Троє (5,88%) з прооперованих за методикою Whipple пацієнтів, померли.

Дистальна лівобічна резекція ПЗ - типове оперативне втручання, що виконується при пухлинах лівого анатомічного сегменту, а також різних ускладненнях ХП. В залежності від показів - із спленектомією так і з збереженням селезінки. Нами було виконано 32 пацієнтам (8,24%) дистальну лівобічну резекцію ПЗ. Ми отримали типові та характерні ускладнення після проведення даних оперативних втручань. Піддіафранмальний абсцес ліворуч діагностовано у 5 пацієнтів (15,62%), зовнішня панкреатична нориця grade B спостерігалася у 2

прооперованих пацієнтів (6,25%). Двоє (6,25%) виснажених та декомпенсованих пацієнтів – померли.

Центральна резекція ПЗ із двома анастомозами, із проксимальним та дистальним кінцями ПЗ, з метою максимального збереження залишкової панкреатичної функції ПЗ, виконана нами у 12 пацієнтів (3,09%). Методика виконання оперативного втручання була нами дещо вдосконалена, на що було отримано авторське право на твір [№120597 від 18.07.2023]. Неспроможність панкреатоентероанастомозу із панкреатичною норицею виникло у 3 пацієнтів (25%), grade B – у 1 (8,3%), grade C – у 2 (16,6%), що потребувало повторного оперативного втручання в об'ємі – екстирпації хвоста ПЗ.

Паліативні оперативні втручання у занедбаних та декомпенсованих пацієнтів виконано у 45, що складало 11,59% серед усіх пролікованих випадків. До них відносились, як пацієнти із місцево-поширеними пухлинами із віддаленими метастазами, так і пацієнти із ускладненим та вираженими клінічними проявами ХП. Механічна жовтяниця, стеноз виходу із шлунка, портальна гіпертензія, а також інвазія у інші суміжні органи – типові ускладнення для пацієнтів із захворюванням ПЗ у занедбаних випадках. У післяопераційному періоді ми спостерігали певні характерні післяопераційні ускладнення. Дуоденальна нориця виникла – у 4 пацієнтів (8,9%), жовчна нориця сформувалася також у 4 пацієнтів (8,9%). Зовнішня кровотеча виникла раптово у 2 пацієнтів (4,44%) та потребувала ургентної релапаротомії із проведенням інтраопераційного гемостазу.

2.2. Клініко-лабораторні та інструментальні методи діагностики та обстеження пацієнтів основної та групи порівняння

Клінічне обстеження пацієнтів із патологією ПЗ охоплювало ретельний збір анамнезу захворювання, сімейного анамнезу, фізикальне обстеження. Особливого значення дані обстеження набували у пацієнтів на початкових стадіях захворювання з не великими розмірами пухлини, що ще не проявилися характерними ускладненнями або клінічними ознаками. Саме ці випадки в подальшому потребують максимально прецизійного та ретельного застосування

усіх можливих та сучасних діагностичних методик, як інструментальних, так і лабораторних. Неповноцінне обстеження на певних етапах лікування, у не профільних спеціалістів, досить часто не дає змоги діагностувати патологію на ранній стадії і тим самим зменшує шанси пацієнта на проведення у майбутньому радикального оперативного втручання з позитивними віддаленими результатами.

Серед прооперованих та проаналізованих пацієнтів із морфологічно підтвердженою пухлиною підшлункової залози лише тільки у 7 (5,14%) із 136 захворювання діагностували на ранній стадії – 1 (a+b) здебільшого як знахідку під час оперативних втручань з приводу іншої патології. Стадії 2А та 2В діагностували у 31 (22,8%) хворих із РПЗ. Їм виконали радикальне оперативне втручання. Віддалені результати лікування оцінені як позитивні. Це підтверджує пізнє звернення пацієнтів у профільний лікувальний заклад, а також не вчасну діагностику патології, що негативно впливає на якість віддалених результатів та виживаність пацієнтів.

На доопераційному етапі пацієнтам виконувались клінічні та лабораторні дослідження, включаючи запропоновані нами та впроваджені у практику визначення відносного вмісту цитокінів, зміну білкового пулу, структуру, якісний та кількісний білковий склад плазми крові.

Серед інструментальних методів ми використовували ультрасонографію, езофагогастродуоденофіброскопію, мультidetекторну спіральну комп'ютерну томографію органів черевної порожнини із контрастуванням, ангіографію, магніто-резонансну томографію, запропонований нами та запатентований спосіб інтраопераційного вимірювання протокової гіпертензії, а також інтраопераційну множинну експрес панч-біопсію зміненої тканини підшлункової залози (рис. 2.2).

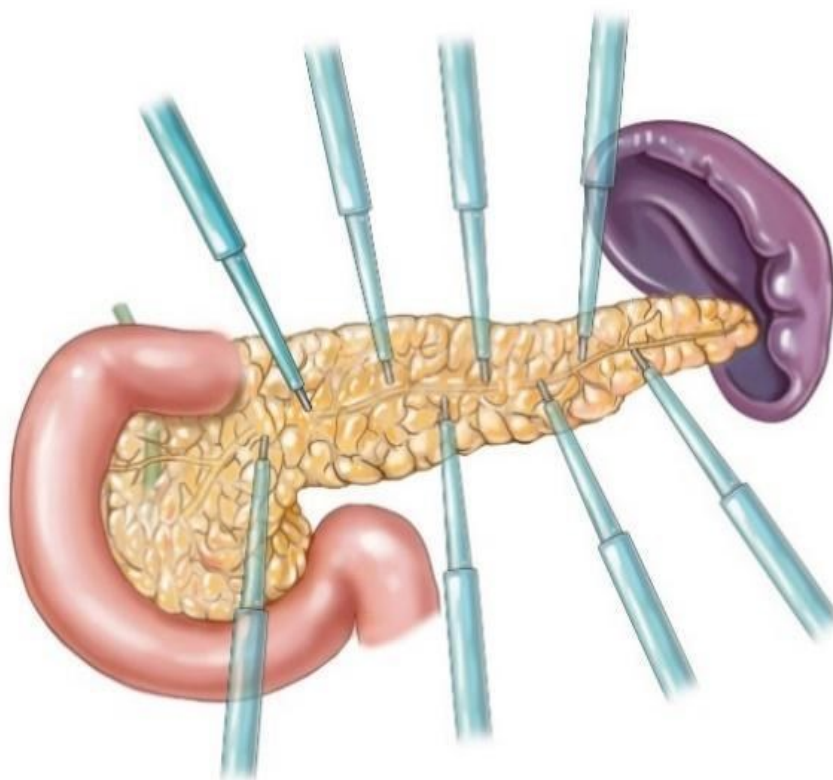


Рис. 2.2. Запропоноване та впроваджене нами схематичне зображення інтраопераційної множинної панч-біопсії підшлункової залози

У пацієнтів із групи ризику виконували МРТ та МРХПГ, що за даними останніх досліджень сприяє ранньому виявленню РПЗ та відповідно – високим показникам радикальної резектабельності рис. 2.3, 2.4, 2.5, 2.6 [45, 320].

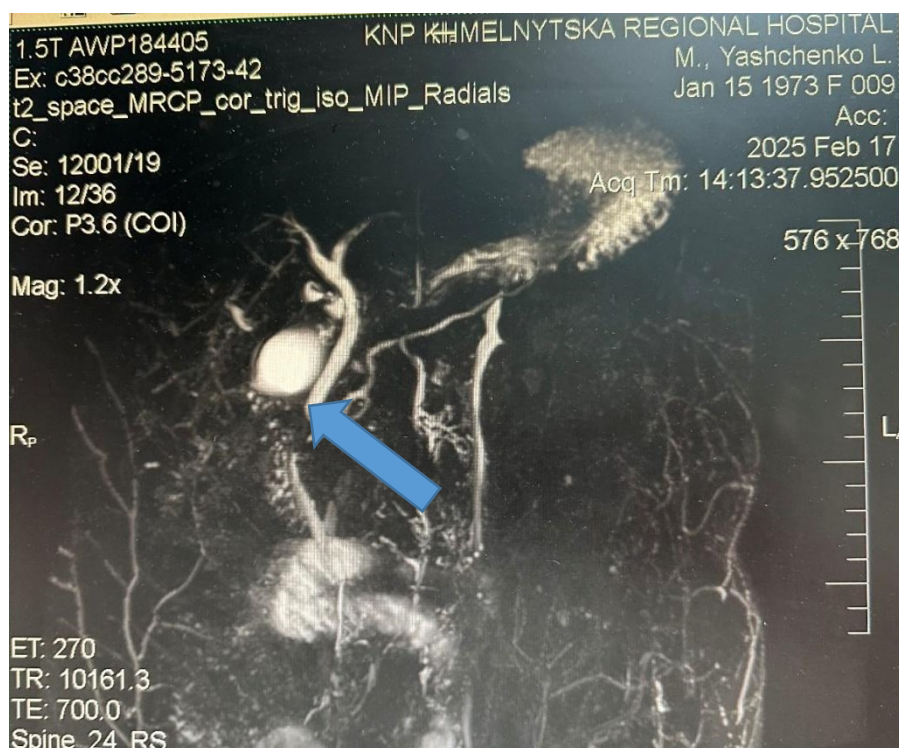


Рис. 2.3. МРТ у пацієнта без патології гепатопанкреатобіліарного дерева

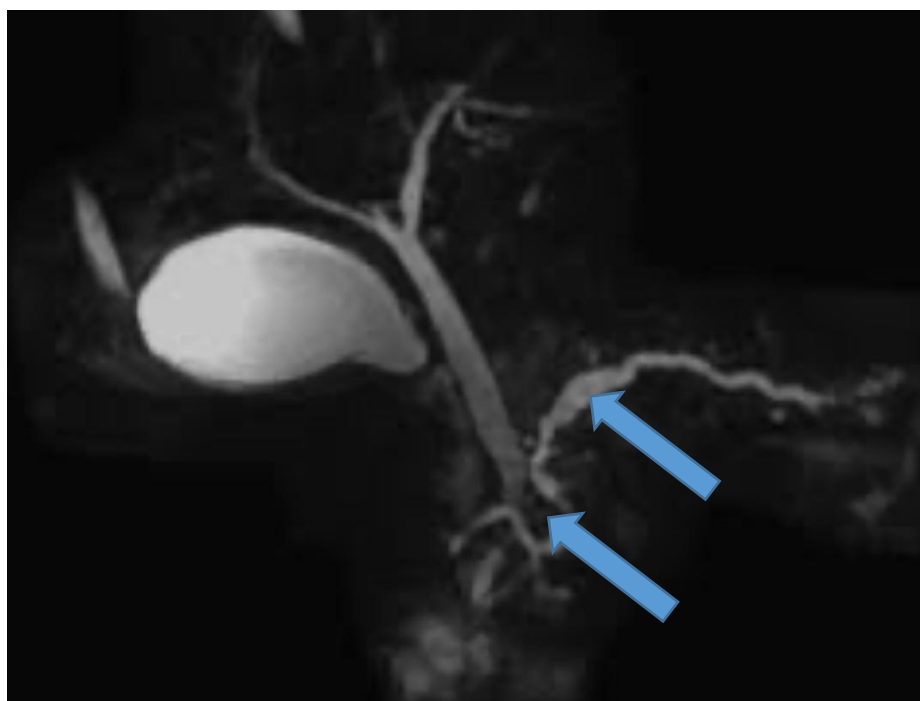


Рис. 2.4. МРТ ознаки пухлини голівки ПЗ із помірною протоковою гіпертензією та різким обриванням у проекції голівки

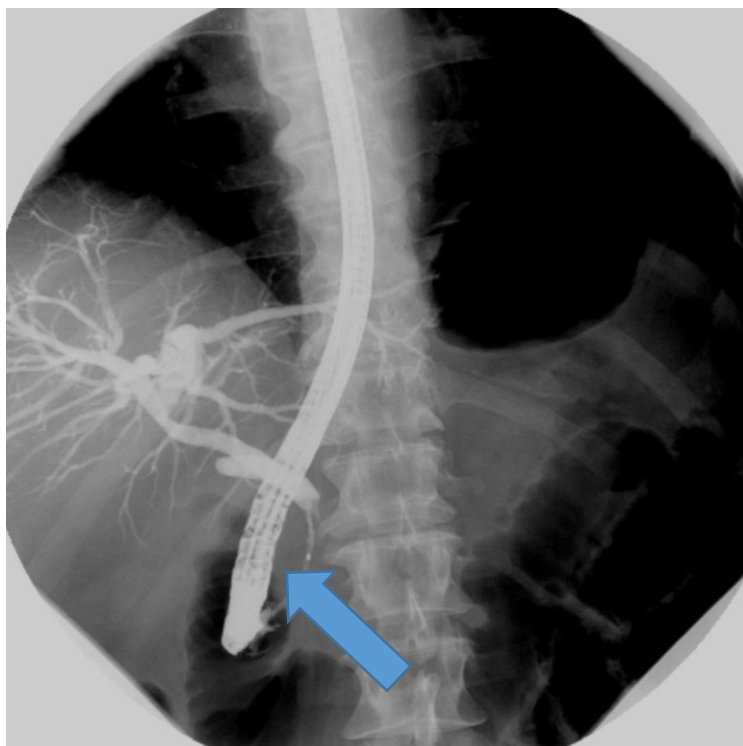


Рис. 2.5. ЕРХПГ пацієнта із пухлиною голівки ПЗ із помірною біліарною гіпертензією та повною стриктурою Вірсунгової протоки в ділянці голівки

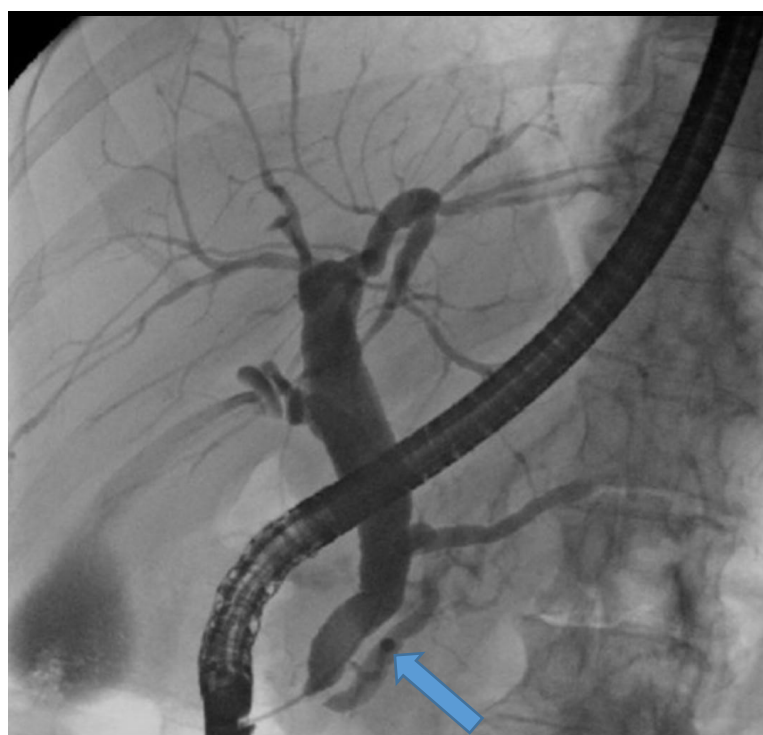


Рис. 2.6. ЕРХПГ пацієнта із пухлиною голівки ПЗ із вираженою біліарною гіпертензією та обструкцією Вірсунгової протоки в ділянці голівки по типу double-duct. Відсутність контрастованої ділянки проксимального відділу протоки

Усім пацієнтам із ускладненими формами хронічного панкреатиту та підозрою можливої наявності пухлини підшлункової залози виконувався комплекс стандартних лабораторних обстежень, який включав у себе загальний аналіз крові (визначення концентрації гемоглобіну, кількості лейкоцитів, швидкості осідання еритроцитів, показника гематокриту, підрахунок лейкоцитарної формули). Серед біохімічних показників сироватки крові визначали рівень загального білка, загального білірубіну та розподіл по фракціях, сечовину, креатинін, активність печінкових ферментів, аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази, лужної фосфатази, рівень глюкози, рівень Na, K, Ca сироватки крові, C – пептид. Також досліджували вміст онкомаркера СА 19-9 (Carbohydrate Antigen 19-9), раковомембріонального антигену (PEA). За допомогою визначення фекальної еластази-1 (Е-1) підтверджували наявність зовнішньої секреторної недостатності ПЗ, яка розвивається як при хронічному панкреатиті, муковісцидозі, так і пухлинах ПЗ або ЦД. Також усім пацієнтам на доопераційному етапі виконували електрокардіографічне обстеження в стандартних відведеннях на апараті Biomed «BE 300», глікемічний профіль, оглядову рентгенографію органів грудної та черевної порожнини за допомогою стаціонарного апарату OPERA T90cs. Усі прилади проходять щорічний метрологічний контроль.

Пацієнти, що перебували на обстеженні та лікуванні у стаціонарі підлягали рутинному скринінговому методу інструментальної діагностики – ультрасонографії органів черевної порожнини. Дослідження виконували, переважно, із використанням ультразвукового апарату General Electric logiq p5 – розробник General Electric (USA), укомплектований лінійним та конвексним датчиками з характеристиками різної частоти (3,5-5,0 МГц). Всі прилади працюють у режимі «реального часу», що дає нам змогу чітко візуалізувати рухомі органи, дослідити їх анатомію та структуру у статичному положенні, а також при зміні положення тіла відносно дослідника. Датчики оснащені спеціалізованими лінійними пункційними приладами, що дає змогу виконувати мініінвазивні втручання під контролем ультразвукового зображення. Обстеження органів черевної порожнини та, безпосередньо, патології підшлункової залози та

гепатопанкреатобіліарної зони, виконували згідно загальноприйнятої методики сонографічного обстеження: натщесерце, після 3-4 денної підготовки ферментами, при цьому перед УЗД виключали процедури, що могли ускладнювати візуалізацію органів черевної порожнини (ендоскопічні та рентгенологічні обстеження органів шлунково-кишкового тракту). Дослідження виконували в положенні пацієнта на спині, лівому та правому боках, а також, при потребі, у вертикальному положенні для визначення рухомості та мобільності досліджуваного органу відносно інших органів. Це давало змогу візуалізувати та проаналізувати стан органів гепатопанкреатобіліарної зони, отримати дані про характер супутньої патології органів шлунково-кишкового тракту.

Виконуючи обстеження, ми маємо змогу оцінити структуру, дольчастість підшлункової залози, наявність патологічних змін (фіброз, кальцинати, протокову гіпертензію), наявність пухлини, її розмір та детальне місце локалізації. Також ми виконували ретельний огляд та оцінку стану суміжних із підшлунковою залозою органів та заочеревинного простору. Ми мали змогу візуалізувати наявність чи відсутність лімфаденопатії, метастазів, ознак механічної жовтяниці, портальної гіпертензії, високої кишкової непрохідності та ін.

Під час УЗД обстеження, основною ознакою пухлини ПЗ вважали наявність гіпоехогенної або анехогенної ділянки на тлі незміненої паренхіми ПЗ. До непрямих ознак можна віднести розширення Вірсунгової протоки з раптовим обривом її у проекції голівки, розширення загальної жовчної протоки, збільшення у розмірах жовчного міхура, а також ознаки високої непрохідності, що проявляється гастро- та дуоденостазом за умови патології у ділянці голівки підшлункової залози. При ХП із протоковою гіпертензією ми мали змогу чітко оцінити фіброзно-змінену паренхіму ПЗ, візуалізувати ектазовану протоку із наявними конкрементами, що досить часто є причиною виникнення у подальшому некрозу однієї із стінок та, як наслідок, розвитку внутрішньої панкреатичної нориці, що може поширюватись у заочеревинний простір, вільну черевну порожнину із подальшим розвитком панкреатичного асцити, та плевральну порожнину, що є причиною гідротораксу, емпієми та у подальшому - дихальної

недостатності. Наявність дуплексного сканування з кольоровим доплерівським картуванням дозволяло віддеференціювати головну протоку від судин, оцінити зв'язок пухлини з судинами (компресію, інвазію судин), а також у деяких випадках, діагностувати псевдоаневризму селезінкової артерії, або ж вірсунговенозну норицю. При обстеженні та дослідженні уражених лімфатичних вузлів чи наявності метастазів звертали увагу на округлі гомогенні або гіпоехогенні утвори більше 10мм із чіткими краями.

Ультразвуковий метод дослідження є простим у використанні, має високу інформативність, безпечний, може бути виконаний та інтерпретований самим хірургом із порівнянням інтраопераційної картини із доопераційним обстеженням, що сприяє швидкому вдосконаленню та ще кращій кваліфікації із інтерпретацією результатів у подальшому. Великою перевагою УЗД є можливість, при потребі, щоденної оцінки стану паренхіми прооперованих органів, суміжних органів, на ранньому, доклінічному етапі, діагностувати ускладнення та вчасно почати боротьбу з ними. Для інвазивних втручань під сонографічним контролем, з метою декомпресії та дренування жовчних ходів, а також для взяття біопсії, використовували холангіостомний набір, що включав голку Chiba 14-22g, провідник, буж-дилататор, а також дренажну трубку. Вибір діаметру та довжини голки залежав від мети втручання та глибини розташування патологічного утворення або скопичення рідини, що може утворитися після часткової неспроможності або при не достатньо ефективному післяопераційному дренуванні простору хірургічного втручання. Калібр голки повинен бути достатнім для адекватного забору матеріалу, проте, максимально мінімальним для уникнення епізодів ятрогенії.

Ендоскопічне дослідження стравоходу, шлунка та дванадцятипалої кишки, проводили за ендоскопічного обладнання FUJINON 4400 HD.

Дослідження проводили виключно натщесерце, у положенні пацієнта на лівому боці, після попереднього виконання місцевого знечулення глотки. При обстеженні виконували огляд стравоходу, стравохідно-шлункового переходу з оцінюванням наявності та ступеню варикозно розширених вен стравоходу, стану

слизової оболонки шлунка та ДПК. Велику увагу при обстеженні приділяли великому дуоденальному сосочку та наявності пасажу жовчі. Метою дослідження було виявлення непрямих характерних ознак, притаманних пухлині підшлункової залози, таких як, деформація та звуження ДПК ззовні, наявність інвазії пухлини ПЗ у шлунок чи ДПК. При наявності інвазії чи виникнення найменших сумнівів щодо наявності патологічних змін у тканині виконували біопсію зміненої ділянки. Ознаками злоякісного новоутворення ВДС при дуоденоскопічному обстеженні вважали наявність розростань щільної ригідної тканини, що часто має зовнішній вигляд «квітної капусти» та кровоточить при контакті. При візуалізації утворення, що має щільноеластичну консистенцію із рівними краями, можемо, з більшою вірогідністю, спростувати злоякісний процес.

Мультиспіральне комп'ютерне дослідження виконували на апараті Philips Brilliance CT 64, що має режим ультра-низькодозового сканування з дозою опромінення рівносильному рентгенівському обстеженню. Зазвичай нами використовувалась методика подвійного контрастування із використанням MIP – режиму та виконанням 3D реконструкції. Сканування виконувалось при колімації рентгенівського випромінювання 2,5 та товщині реконструкції 5 мм. Згодом виконувалась реконструкція по 1,25 мм. Протокол обстеження включав нативне дослідження, а також дослідження з контрастним підсиленням. Для підсилення використовували неіонний контрастний препарат, що вводили автоматичним ін'єктором зі швидкістю 3мл/с в кількості 100мл. Затримка початку сканування для отримання артеріальної фази визначалась автоматично за програмою Bolus tracking. Як правило, середня тривалість від початку введення контрастного препарату, складала 20 с. Венозну фазу отримували на 40с від закінчення артеріальної фази. На плівках отримували зображення внутрішніх органів в поперечному зрізі із заданим інтервалом глибини зрізів. Даний метод дозволяє у повній мірі, якісно та у різних проекціях оцінити тканину ПЗ, стан протокової системи, загалом стан органів гепатопанкреатобіліарної системи та зміни у них. При виявленні чи підозрі на наявність пухлинного утворення в ПЗ – визначали його локалізацію, розміри, форму, структуру, за допомогою оцінки щільності пухлини, а також оточуючої

тканини, наявність та щільність капсули пухлини чи пухлиноподібної кісти. Досліджували відношення пухлини до головної панкреатичної протоки, контакт із магістральними судинами з оцінкою ступеня можливої інвазії, протяжність контакту, а також наявність обструкції судин пухлинним утворенням. Метод МСКТ із контрастуванням також дає нам змогу визначення віддалених метастазів, зокрема, у печінку. Це в свою чергу вирішує черговість та можливість радикального хірургічного лікування у поєднанні із неад'ювантною та ад'ювантною хіміопроменевою терапією. Критерієм наявних метастазів у лімфатичних вузлах є збільшення вузлів понад 10 мм, множинний характер процесу, а також щільність тканини, що притаманна первинній пухлині [350-353].

Досить часто ускладнені форми ХП та пухлини ПЗ супроводжуються як зовнішніми кровотечами, так і внутрішніми: у просвіт шлунково-кишкового тракту та у вільну черевну порожнину. Враховуючи генез та шлях геморагії, діагностика класичними загальноприйнятими методами досить часто є неефективною та запізнілою. Враховуючи це, при недостатній інформації від попередніх методів обстеження та при наявних ознак у пацієнта кровотечі, ми виконували селективне ангіографічне дослідження судинного басейну ПЗ.

Ангіографію виконували на апараті «Siemens Artis one VA 10D» наступним чином: трансфеморальним доступом за Сельдингером виконували аортографію в передньо-задній проекції для оцінки анатомічних варіантів гілок черевної частини аорти та можливих особливостей анатомічної будови артерій гепатоспланхнічного басейну. Далі, за допомогою катетера «Simmons» або «Cobra» заводили до черевного стовбура та проводили введення 10-20 мл контрастної речовини автоматичним шприцом зі швидкістю 1,5-3 мл/с. У випадку підозри на аневризматичний утвір даної ділянки, виконували суперселективну ангіографію відповідної гілки черевного стовбура. У випадку виявлення псевдоаневризми або розриву судини із екстравазацією контрастної речовини у протокову систему ПЗ її розцінювали як причину кровотечі з усіма характерними клінічними ознаками. У пацієнтів із кістами ПЗ та із протоковою гіпертензією, що сполучалися, за наявності кровотечі у порожнину кісти, під час виконання ангіографії ургентно, за життєвими

показами виконували емболізацію даної ділянки судини у якості стабілізуючої маніпуляції та можливої підготовки пацієнта для подальшого радикального резекційного оперативного втручання [354-356].

У пацієнтів із наявною протоковою гіпертензією для діагностики нориць ПЗ у черевну, плевральну порожнину чи у заочеревинний простір, а також за наявності рідинних утворень, що сполучаються із протоковою системою, виконували інтраопераційну панкреатівірсунгографію. Дане дослідження виконувалось за допомогою інтраопераційної рентгенографії та рентгеноскопії на апараті «Siemens Siremobil Compact». Багатофункціональна установка з обертовою С-аркою для інтраопераційної візуалізації підтвердила свою ефективність для вибору оптимального оперативного втручання, а також виявлення чи спростування супутніх патологій пов'язаних із занедбаною патологією ПЗ. Під час дослідження окрім верифікації наявності протокової гіпертензії та чіткої візуалізації норицевого ходу у певних пацієнтів із шлунково-кишковими кровотечами під час виконання інтраопераційної панкреатівірсунгографії ми діагностували вірсунго-венозну норицю. Дане ускладнення є нечастим, та складним у діагностиці, проте ігнорування його та не вчасне надання адекватного хірургічного лікування може виявитись фатальним для пацієнта.

2.3. Моделювання хронічного панкреатиту та цукрового діабету у щурів

Дизайн експерименту. Досліди проводили на 50 білих нелінійних щурах-самцях масою 200 ± 10 г. Щури були народжені від декількох самок з різницею у один-два дні. При роботі з лабораторними тваринами дотримувалися загальноприйнятих міжнародних рекомендацій щодо проведення медико-біологічних досліджень на тваринах відповідно до «Загальних принципів роботи з тваринами», затверджених 1-м Національним конгресом з біоетики (Київ, Україна, 2001 р.) і узгодженим з положеннями «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, Франція, 1986 р.). Експериментальна робота зі щурами проводилася у віварії Навчально-наукового центру «Інститут біології та

медицини» Київського національного університету імені Тараса Шевченка відповідно до договору про творчу співдружність. Робота з тваринами регламентувалася правилами проведення науково-дослідної роботи з експериментальними тваринами, що були затверджені комісією з біоетики Київського національного університету імені Тараса Шевченка протокол № 5 від 16.04.2018 [27].

Тварин утримували в стандартних умовах існування з постійною температурою і вологістю.

Щури рандомізовано були поділені на 3 експериментальні групи:

- 1) контрольна (n=10);
- 2) Хронічний панкреатит (ХП) (n=20);
- 3) ХП+ЦД (n=20).

Хронічний панкреатит був індукований у 40 щурів внутрішньоочеревинним введенням церулеїну (Sigma, St. Louis, MO, USA), який був розведений у фізіологічному розчині ($5 \text{ мкг} \times \text{кг}^{-1}$ маси тіла). Щурам вводили церулеїн п'ять разів на добу з інтервалом в годину [357]. Контрольні щури отримували п'ять разів на добу з інтервалом в годину рівні об'єми 0,9% NaCl внутрішньоочеревно. Ін'єкції проводили п'ять днів поспіль. Після останнього дня ін'єкції церулеїну, щурів утримували в стандартних умовах з вільним доступом до води протягом наступних дев'яти днів. Розвиток панкреатиту підтверджувався високим рівнем амілази в сироватці крові, а також дослідженнями патогістологічних змін паренхіми підшлункової залози піддослідних щурів, що підтверджує вищевикладене. На 14-ту добу від початку експерименту половину тварин (20 осіб) із групи хронічного панкреатиту випадковим чином відібрали та використали для моделювання цукрового діабету 1 типу (ЦД1). ЦД індукували у щурів, які голодували протягом 16 годин, шляхом одноразової внутрішньоочеревинної ін'єкції стрептозотоцину (STZ; Sigma, США) у дозі $65 \text{ мг} \times \text{кг}^{-1}$ маси тіла, розчиненого в 0,5 мл 0,01 М цитратного буфера, рН. 4.5. Інші тварини з групи ХП та всі контрольні щури отримували рівний об'єм плацебо (NaCl 0,9%). Достовірність розвитку ЦД1 була підтверджена високою концентрацією глюкози в крові (вище $15 \text{ ммоль} \times \text{л}^{-1}$), а

також високим рівнем глікозильованого гемоглобіну. В останній день експерименту (44-й день) тварин виводили з експерименту шляхом декапітації (рис 2.7), збирали кров, а потім відбирали зразки тканини ПЗ і печінки (рис. 2.8).

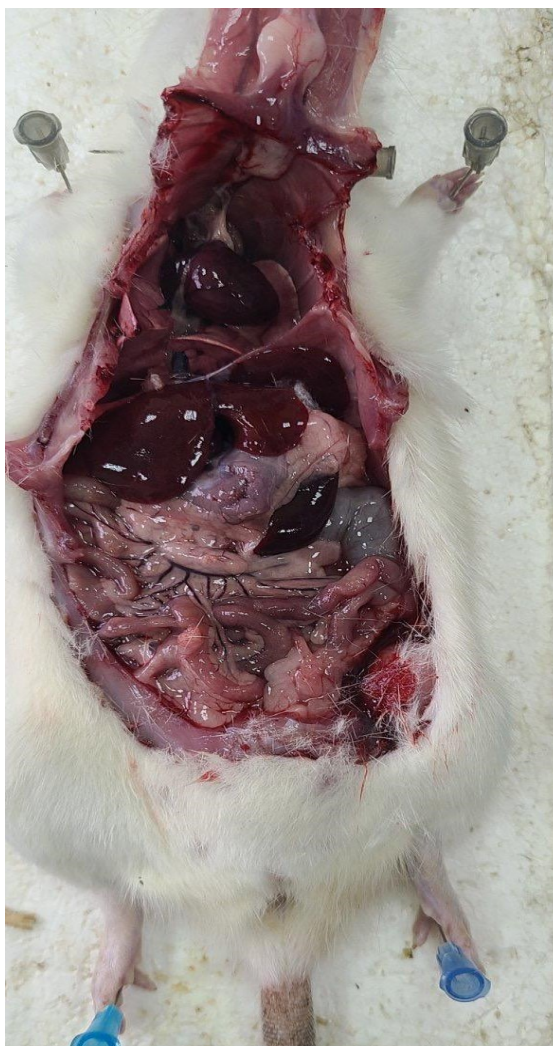


Рис. 2.7. Класичне, загальноприйняте виведення щурів із експерименту, шляхом декапітації

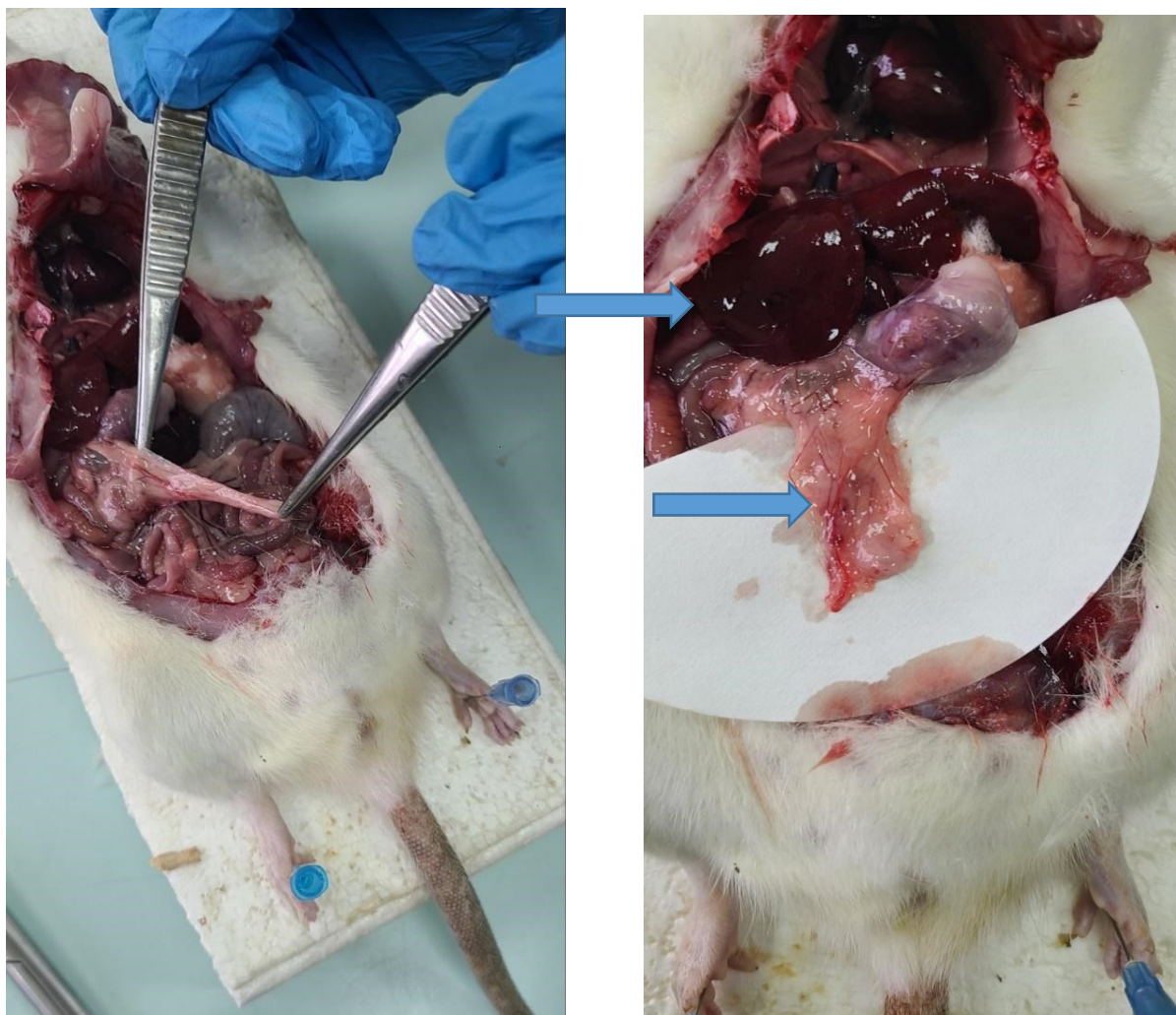


Рис. 2.8. Видалення досліджуваного матеріалу (підшлункова залоза та печінки) після виведення щурів із експерименту

2.4. Біохімічні та гістологічні методи дослідження крові і тканин

У роботі було використано наступні реактиви та матеріали: акриламід, N,N'-метилєн-біс-акриламід, персульфат амонію, TEMED (N,N,N',N'-тетраметилєн-1,2-діамін) (GE Healthcare AB, Швеція), діамінобензидин (ДАБ) та р-нітрофєнолфосфат, β -меркаптоетанол, (Sigma, Німеччина), о-фєнілєндіамін та пероксид водню (Sigma-Aldrich, США), маркєри молекулярних мас для електрєфєрезу (Fermentas, Thermo Fisher Scientific, США). Були використані антитіла для імунодетекції плазмїногену (Pg), протєїну С, тканинного активатору плазмїногену (t-PA), PAI-1 і матриксних металопротєїназ (MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-8, MMP-9, MMP-10), ростових факторів та цитокїнів (Santa Cruz

Biotechnology, Inc., США). Хімічні реактиви вітчизняного виробництва, такі як солі, кислоти та луги були кваліфікації «чда» та «хч».

В роботі використовували апарат для препаративного вертикального диск-електорофорезу (BioRad, США), спектрофотометр (SmartSpec Plus, BioRad, США), мікропланшетний спектрофотометр (BioTek Instruments, BioTek, USA), центрифуги. Магнітні мішалки, піпетки автоматичні, термостат, шейкер, водяна баня та т.ін. є продукцією фірм, що працюють згідно стандарту ISO 9001. Пластиковий лабораторний посуд (планшети для імуноферментного аналізу, планшети з несорбуючою поверхнею, пластикові мікропробірки типу епендорф,) отримано від фірми Costar і ColeParmer (США).

Для дослідження «випадок-контроль» було відібрано 60 осіб віком 28–89 років, 20 з яких становили групу хворих на ХП, 20 – групу хворих на РПЗ, а 20 осіб без патології ПЗ (тобто без клінічних ознак захворювання, фіброзу, змін у структурі, архітектоніці ПЗ) були об'єднані у групу умовно здорових осіб (УЗО). Всі групи мали однакове співвідношення пацієнтів за віком та статтю і були пацієнтами хірургічної клініки Комунального закладу охорони здоров'я «Хмельницька обласна лікарня», Україна, які пройшли стандартне передопераційне обстеження, що включало: аналізи крові та сечі; комп'ютерну томографію органів грудної клітини, черевної порожнини та малого тазу з підсиленням контрасту для оцінки ступеня поширення раку; біопсію пухлини з патологоанатомічним обстеженням. Усі пацієнти добровільно надали письмову згоду на участь у цих дослідженнях. Останні повністю відповідали етичним та моральноправовим вимогам відповідно до наказу МОЗ України № 281 від 01.11.2000 року, а також Гельсінській декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участі людини та були узгоджені з Комітетом з біоетики Вінницького національного університету імені М.І. Пирогова, (протокол № 15 від 26.09.2021; протокол № 6 від 07.05.2025).

Критеріями включення до групи ХП вважали абдомінальний больовий синдром та гістологічно підтверджені структурні зміни ПЗ (хронічне запалення,

фіброз, ацинарна атрофія, жирова трансформація та розвиток аномальних проток) із порушенням зовнішньосекреторної функції ПЗ.

Критерієм включення до групи РПЗ було дезорганізація архітекtonіки циліндричного, муцинозного епітелію дрібних панкреатичних протоків з ядерною атипією (ядра цих клітин збільшені, плеїоморфні, хибно орієнтовані), тобто морфологічні зміни, характерні для третьої, найвищої стадії панкреатичної внутрішньоепітеліальної неоплазії, яку часто позначають як панкреатичну внутрішньопротокову карциному із найвищим ступенем дисплазії.

Передопераційні зразки плазми були відібрані в день перед операцією натщесерце, а зразки тканини ПЗ – інтраопераційно. Матеріал для УЗО відбирали після аутопсій, у померлих пацієнтів від причин, не пов'язаних із онкопатологією.

Кров, відібрану пункційно з ліктьової вени пацієнтів у період з 8 до 9 годин ранку натще, вносили у пластикову пробірку, що містила лимоннокислий натрій (38 мг/мл) у кінцевому співвідношенні 9:1 та обережно перемішували. Вміст пробірки центрифугували впродовж 40 хв. при 900 g, надосадову рідину переносили у пластикові пробірки. Отриману плазму крові використовували для аналізу або, за необхідності, заморожували при 20°C у епандорфах. Плазму розморожували прогріванням на водяній бані (37°C) впродовж 20 хвилин, після чого обережно розмішували та переміщували на лід. Для отримання 10% гомогенату ПЗ 1 г тканини гомогенізували в 9 мл охолодженого 50 мМ Трис-HCl буфера (pH 7,4) і центрифугували при 12000 g протягом 30 хвилин при +4°C. Супернатант збирали та використовували для подальших досліджень чи заморожували як описано вище [358].

Рівні тканевого активатору плазміногену (tissue type plasminogen activator, t-PA) та його інгібітору (plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1), плазміногену (plasminogen, Pg), тромбомодуліну (thrombomodulin, TM), протеїну C (protein C, PC) у плазмі крові, а також цитокіновий профіль (рівні інтерлейкінів (interleukins, ILs) IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8 та IL-10, фактору некрозу пухлин- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α), інтерферону- γ (interferon- γ , IFN- γ), вміст ростових факторів (інсуліноподібний фактор росту-1 (insulin-like growth factor-1, IGF 1), фактор росту

фібробластів (fibroblast growth factor 2, FGF 2), фактор росту пухлин- $\beta 1$ (tumor growth factor- $\beta 1$, TGF- $\beta 1$), рівні матриксних металопротеїназ (MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-8, MMP-9, MMP-10) й їхнього інгібітору TIMP-1 (tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1), у плазмі крові та в тканині ПЗ визначали методом імуноферментного аналізу із застосуванням відповідних антитіл за загальноприйнятою методикою для розчинних білків відповідно до стандартних інструкцій [4].

Дослідження проводили в 96-лункових плашках, виготовлених з полістиролу, які характеризуються здатністю до сорбції розчинних білкових макромолекул.

При дослідженні показників крові 10 мкл плазми розводили в буфері (50 мМ Трис-НСІ (рН 7,4), 150 мМ NaCl) до 100 мкл, а у випадку дослідження тканин, їх гомогенати розводили розчином (50 мМ Трис-НСІ (рН 7,4), 130 мМ NaCl) так, щоб концентрація білка становила 10 мкг/мл, та відбирали 100 мкл для нанесення в лунки.

Досліджувані зразки інкубували впродовж 12 годин при $+4^{\circ}\text{C}$. Видалення несорбованого антигену проводили шляхом триразового промивання лунок 50 мМ Трис-НСІ буфером (рН 7,4), що містив 0,1% Твін-20. Для блокування неспецифічних ділянок зв'язування використовували 5% розчин знежиреного молока. Після відмивання 0,05 М Трис-НСІ буфером з 0,1% Твін-20 та 0,05 М Трис-НСІ буфером, проводили інкубацію з первинними антитілами за 37°C впродовж 60 хвилин. Після цього плашки знову двічі відмивали 50 мМ Трис-НСІ буфером (рН 7,4) та двічі цим же буфером з додаванням 0,1% Твін-20. Після додавання відповідних вторинних антитіл інкубували протягом години за тих же умов і знову відмивали за вище наведеною схемою. Як субстрати пероксидазної реакції використовували о-фенілендіамін (0,4 мг/мл) та пероксид водню (0,013%). Реакцію зупиняли 1М H_2SO_4 . Оптичну щільність проб вимірювали на плашковому спектрофотометрі $\mu\text{QuantTM}$ (BioTek Instruments, Inc., США) за довжиною хвилі 492 нм [359]. Вміст досліджуваних показників виражали в умовних одиницях на мл (у.о./мл).

Виділення ферментів виконували методом афінної хроматографії з сорбентом бензамідин-сефарозою. Бензамідин є селективним інгібітором саме трипсиноподібних ферментів, тому використання цього виду хроматографії є доцільним при дослідженні патологій, пов'язаних із цими ензимами [360]. Використовували скляну колонку з бензимедин-сефарозою об'ємом 3 мл, попередньо колонку урівнювали 10 об'ємами буферу тріс-НСІ (10 мМ, рН 8,0). Для очищення від незв'язаного матеріалу після нанесення колонку промивали 15 об'ємами буферу тріс-НСІ (10 мМ, рН 8,0). Елюцію, проводили буферним розчином наступного складу: 50 мМ гліцин-НСІ + 1М NaCl, рН буферу становив - 3,0. На наступному етапі збирали фракції трипсиноподібних серинових протеїназ, об'єднували між собою та заморожували при -20°C для подальших досліджень.

Зважаючи на те, що вміст загального білка у виділених фракціях трипсиноподібних серинових протеїназ відповідає вмісту зазначених ферментів, вміст серинових протеаз в отриманих фракціях плазми крові та гомогенату тканини ПЗ визначали за методом Бредфорд і виражали у мг/мл. Надалі готували проби для проведення електрофорезу в поліакриламідному гелі (ПААГ).

Отримані в результаті афінної хроматографії аліквоти, зразки плазми та гомогенати змішували з 25% ТХО у співвідношенні 1:1 і залишали на 10 хвилин. за кімнатної температури, після чого проводили центрифугування 5 хвилин при 9000 об./хв. Надосадову рідину видаляли і замінювали на 96 % етанол, після чого знову центрифугували за тих же умов. Цю процедуру проводили двічі. Надалі зразки залишали відкритими під витяжною шафою на ніч для випаровування всіх залишків спирту, після чого у співвідношенні 1:1 вносили буфер для електрофорезу, що містив 0,05 М Трис-НСІ буфер, рН 8,8, 2 % додецилсульфат натрію, 10% сахарозу та 0,01% бромфенолового синього.

Для подальшого проведення диск-електрофорезу зразки прогрівали впродовж 2 хвилин, тоді як проби для ензим-електрофорезу нагріванню не піддавали. Для проведення електрофорезу за денатуруючих умов до об'єму проб додавали 5 мкл бета-меркаптоетанолу. Гель електрофореуз за денатуруючих умов використовують для вивчення олігомерної будови білків: денатуруючі агенти

відновлюють дисульфідні зв'язки, що дозволяє розділити білкову молекулу на окремі мономери.

Диск-електрофорез проводили у поліакриламідному гелі (ПААГ) за присутності денатуруючого додецилсульфату натрію [361]. Використання концентруючого гелю дозволяє результативно розділяти білки у діапазоні молекулярних мас від 10 кДа до 150 кДа, що цілком відповідало вимогам експерименту. Електрофорез проводили у пластинках 10% акриламід у розділяючому та 4% – для концентруючого гелів.

Електрофорез проводили в камері для вертикального препаративного диск-електрофорезу (Bio-Rad, США) у пластинах товщиною 1 мм з силою струму 19 мА для концентруючого гелю та 36 мА для розділяючого гелів. Після закінчення електрофоретичного поділу досліджуваних зразків, яке контролювали за переміщенням фронту барвника, гелі фіксували у розчині 7,5 % оцтової кислоти та 37,5% ізопропілового спирту впродовж 10 хвилин.

Забарвлення гелів проводили у розчині, що містив 2,5 % кумасі діамантовий синій G-250, 10% етанол, 10% оцтову кислоту та 15 % ізопропанол. Гелі фарбували протягом 15 хвилин з використанням автоматичного шейкеру. Видалення залишків барвника на гелі відмивали кип'ятінням у 2-8 % розчині оцтової кислоти.

Зимографію трипсиноподібних ферментів та матриксних металопротеїназ за допомогою електрофоретичного розділення проводили згідно з загальновідомим та прийнятим методом [362]. При проведенні електрофорезу розділяючий гель полімеризували за присутності субстратів желатину, фібриногену та колагену з розрахунку 1 мг/мл. Концентрація розділяючого гелю становила 12 %. Розділення зразків проводили за сили струму 19 мА. Кінцевим етапом було відмивання гелів у 2,5 % розчині тритону X-100 протягом години для видалення залишків денатуруючого додецилсульфату натрію. Після цього гелі заливали 0,05 М трис-НСl буфером, рН 7,4, що містив 0,13 М NaCl, та інкубували протягом 12 годин. Фарбування та фіксацію гелів здійснювали відповідно до стандартного протокола проведення електрофорезу. Загальну протеолітичну активність оцінювали з використанням казеїну як субстрату.

Метод заснований на гідролізі казеїну ферментом, що міститься в досліджуваній пробі, з наступним визначенням ступеня розщеплення білка. Розрізнення активностей металопротеїназ та серинових протеаз було досягнуто за допомогою додавання етилендіамінтетраоцтової кислоти (EDTA, 5 мМ) та фенілметилсульфонілфториду (PMSF, 2 мМ) як інгібіторів MMPs і серинових протеаз, відповідно. Значення активності серинової протеази та MMP визначали шляхом віднімання від загальної активності залишкової активності, виміряної після додавання інгібітора. Отримані результати виражали в умовних одиницях на 1 мг білка.

Визначення концентрації білка проводили відповідно до методу Бредфорд [363]. Виміри проводили на мікропланшетному спектрофотометрі (BioTek Instruments, BioTek, USA) при довжині хвилі 595 нм. Концентрацію визначали за калібрувальним графіком і виражали у мг/мл.

Для характеристики морфології та функціонального стану ПЗ проводили патогістологічне дослідження. Фрагменти ПЗ розміром 5×5 мм фіксували в 4 % параформальдегіді в 0,1 М фосфатному буфері протягом 72 годин, зневоднювали, ущільнювали в парафіні і нарізали на зрізи товщиною 7 мкм за стандартною методикою. Отримані зрізи тканини фарбували гематоксиліном Бемера та еозином.

Усі мікрофотографії були отримані за допомогою світлового мікроскопа Axio Imager. A2 (Carl Zeiss Microscopy, GmbH) з об'єктивом 40 $\times$. Мікрофотографії були зроблені за допомогою цифрової камери AxioCam 105 color (Carl Zeiss Microscopy, GmbH) і програмного забезпечення Zen2 (blue edition) (Carl Zeiss Microscopy, GmbH).

Для визначення рівня MMP-2 і -9 сироватку готували центрифугуванням при 1000 g протягом 30 хвилин зразків крові, попередньо інкубованих при 37°C не менше 30 хв. Печінка і ПЗ були зібрані відразу після того, як тварин умертвили. Тканини (1 г) гомогенізували в 10 мл крижаного 50 мМ трис-HCl буфера (pH 7,4) і далі центрифугували при 12000 g протягом 30 хвилин при 4 °C. Рівень MMP-2 і -9 вимірювали імуоферментним методом за стандартним протоколом [4].

Зразки сироваток, гомогенатів печінки та ПЗ розбавляли 50 мМ Tris-HCl буфером (pH 7,4), що містить 137 мМ, до отриманих концентрацій білків 10 мкг·мл⁻¹. Первинне антитіло MMP-2 (4D3:sc-53630, Santa Cruz Biotechnology, Inc., США), антитіло MMP-9 (7-11C:sc-13520, Santa Cruz Biotechnology, Inc., США) і відповідне вторинне антитіло використовували кон'юговані з пероксидазою хрому (Sigma-Aldrich, США). Концентрацію білка визначали згідно з методом, описаним Бредфордом [363], використовуючи кристалічний бичачий сироватковий альбумін як стандартний білок, а абсорбцію вимірювали при 595 нм.

Пептидний пул готували за загальноприйнятою. Всі операції проводилися при +4 °С. Для отримання пептидного пулу до сироватки крові або тканинних гомогенатів додавали 1,2 М HClO₄ у співвідношенні 1:1. Зразки залишали на 30 хвилин, після чого центрифугували 15 хвилин при 1500 g. Надосадову рідину нейтралізували 5 н. КОН до pH 7,0, залишали на 15 хв і знову центрифугували. До отриманої на цьому етапі надосадової рідини додавали 96% етиловий спирт у співвідношенні 1:5, проби знову витримували 15 хвилин і центрифугували 15 хвилин при 1500 g. Супернатант висушували шляхом ліофілізації. Концентрацію пептидного пулу визначали після розчинення ліофілізату в 50 мМ трис-HCl буфері (pH 7,4), що містить 137 мМ хлориду натрію. Оптичну густину зразків вимірювали на спектрофотометрі (SmartSpec Plus, BioRad, США) при 210 нм. Для побудови калібрувального графіка використовували дипептид N-карбокси-гліцил-гліцин методикою [364].

Для фракціонування пептидного пулу використовували ексклюзивну хроматографію на колонці з сефадексом G 15 (Bio Rad, США). Ліофілізат пептидного пулу розчиняли в 50 мМ Трис-HCl буфері (pH 7,4), що містить 130 мМ NaCl; концентрація зразка при нанесенні становила 50 мкг/мл. Зразок наносили та збирали при швидкості потоку 0,5 мл/хв. Хід розділення контролювали спектрофотометрично за допомогою напіваавтоматичної системи «BioLogic LP» (BioRad, США). Для оцінки молекулярних мас пептидів колонку попередньо калібрували за допомогою речовин із відомою молекулярною масою – лізоциму (14,3 кДа); інсуліну (5,7 кДа); вітаміну B12 (1,35 кДа) [365].

2.5. Інтраопераційна біопсія зміненої тканини підшлункової залози та її результати

Морфологічне дослідження матеріалу проводили у певної категорії пацієнтів на доопераційному етапі шляхом виконання біопсії пухлини черезшкірно під сонографічним контролем або під час виконання ендоскопічної біопсії патологічно зміненої тканини шлунка чи великого дуоденального сосочка.

У пацієнтів із патологією ПЗ, за наявності фіброзу чи переконливих змінах, притаманних злоякісній пухлині, інтраопераційно проводили експрес (швидке) морфологічне дослідження препарату з метою визначення природи пухлини, або ж ризику її розвитку за межових стадій фіброзних змін із переходом у PanIN у пацієнтів із ускладненими формами ХП. Обов'язково визначали наявність чи відсутність метастазування у регіонарні лімфатичні вузли та «чистоту зрізу» резекційної поверхні ПЗ при підтверджених злоякісних пухлинах.

Пацієнтам, що були віднесені до основної групи виконували запропоновану та запатентовану нами методику множинної експрес діагностики патологічно зміненої тканини ПЗ. Як відомо, біопсія виконується хірургом у найбільш зручному місці та найбільш безпечному місці для пацієнта, для безпеки щодо розвитку ускладнень (кровотеча, ГПП, нориця ПЗ). Тому ефективність звичайної - точкової біопсії та її результат, досить часто є сумнівним та малоефективним з точки зору діагностики.

Не виключається можливість виконання дренажної операції та формування анастомозу в пацієнтів із наявною протоковою гіпертензією та вираженим больовим синдромом, на вже злоякісно переродженій тканині залози. Тому ми вдосконалили існуючий метод, а унікальність та новизну підтверджено отриманням свідоцтва про реєстрацію авторського права [№114856 від 19.09.2022].

Біопсія, під час виконання оперативного втручання при ускладненому хронічному панкреатиті, береться за допомогою панч-ручки, у кількох місцях (4-8), на усьому протязі Вірсунгової протоки по верхньому та нижньому її краях розсічення, у шахматному порядку по усій протяжності залози. Таким чином, відбувається безпечний забір матеріалу та повноцінне, на усьому протязі,

дослідження із подальшим фарбування гематоксилін-еозином та вивченням (рис. 2.9., 2.10., 2.11., 2.12.). У цих же пацієнтів ми впровадили інтраопераційний зіскоб з протоки, у проксимальному та дистальних напрямках, з миттєвим його цитологічним дослідженням, який є ефективним, враховуючи те, що 95% злоякісних пухлин ПЗ – це протокова аденокарцинома.

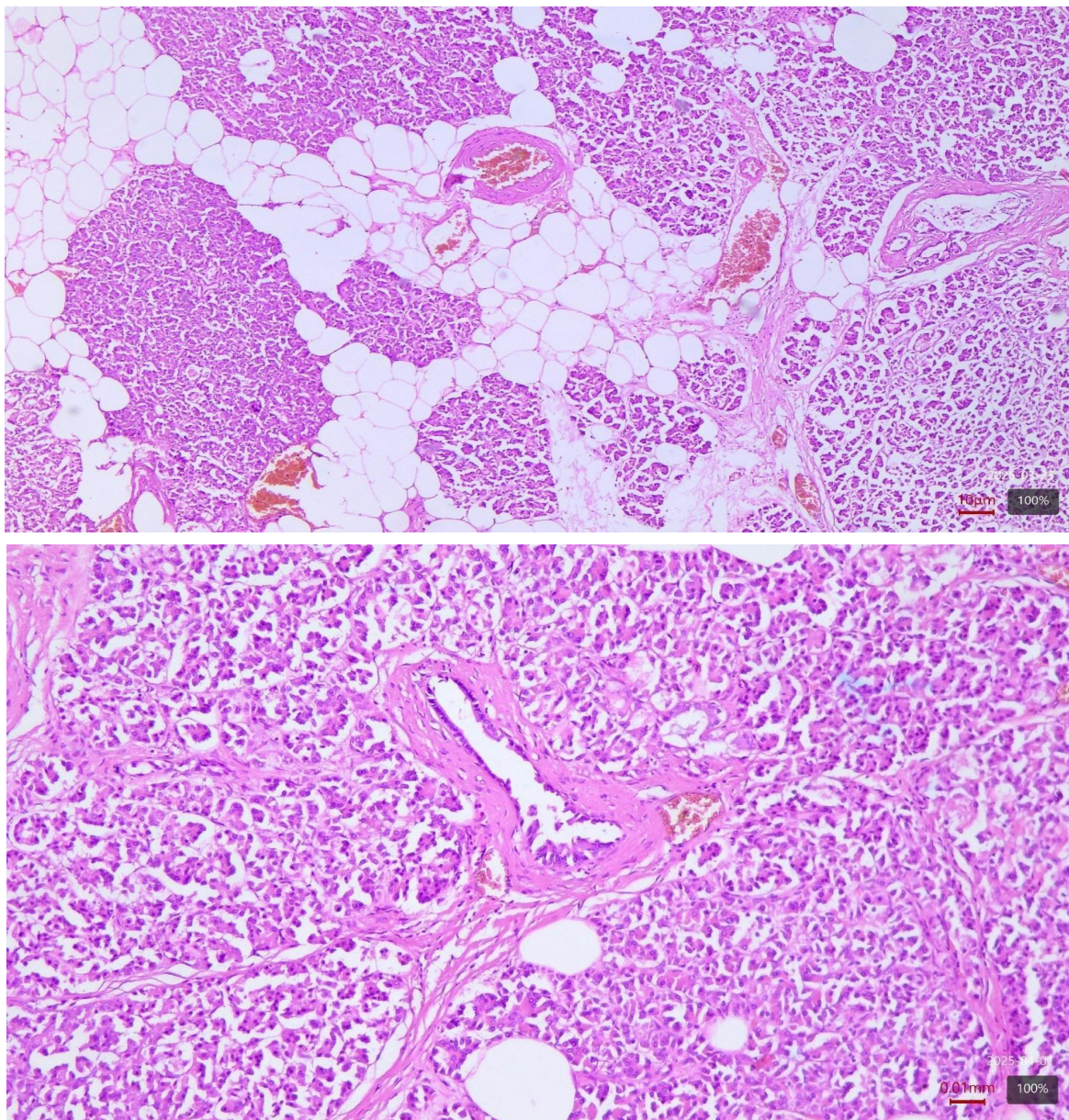


Рис. 2.9. Мікрофотографії підшлункової залози пацієнтів дослідних груп: контроль із нормальною тканиною при збільшенні $\times 100$ (А) та $\times 400$ (Б). Фарбування гематоксилін-еозином

Переваги заявлених способів полягають у відсутності сліпого пошкодження нормальної тканини, а також взятті матеріалу з великої площі тканини, що забезпечить переконливу інформативність та є основним завданням біопсії і

дозволяє застосувати найбільш ефективний спосіб хірургічної корекції після отримання результатів біопсії.

Після отримання результатів патоморфологічного дослідження видаленої пухлини, проводили остаточний висновок про характер поширення пухлини та подальші етапи ад'ювантного лікування.

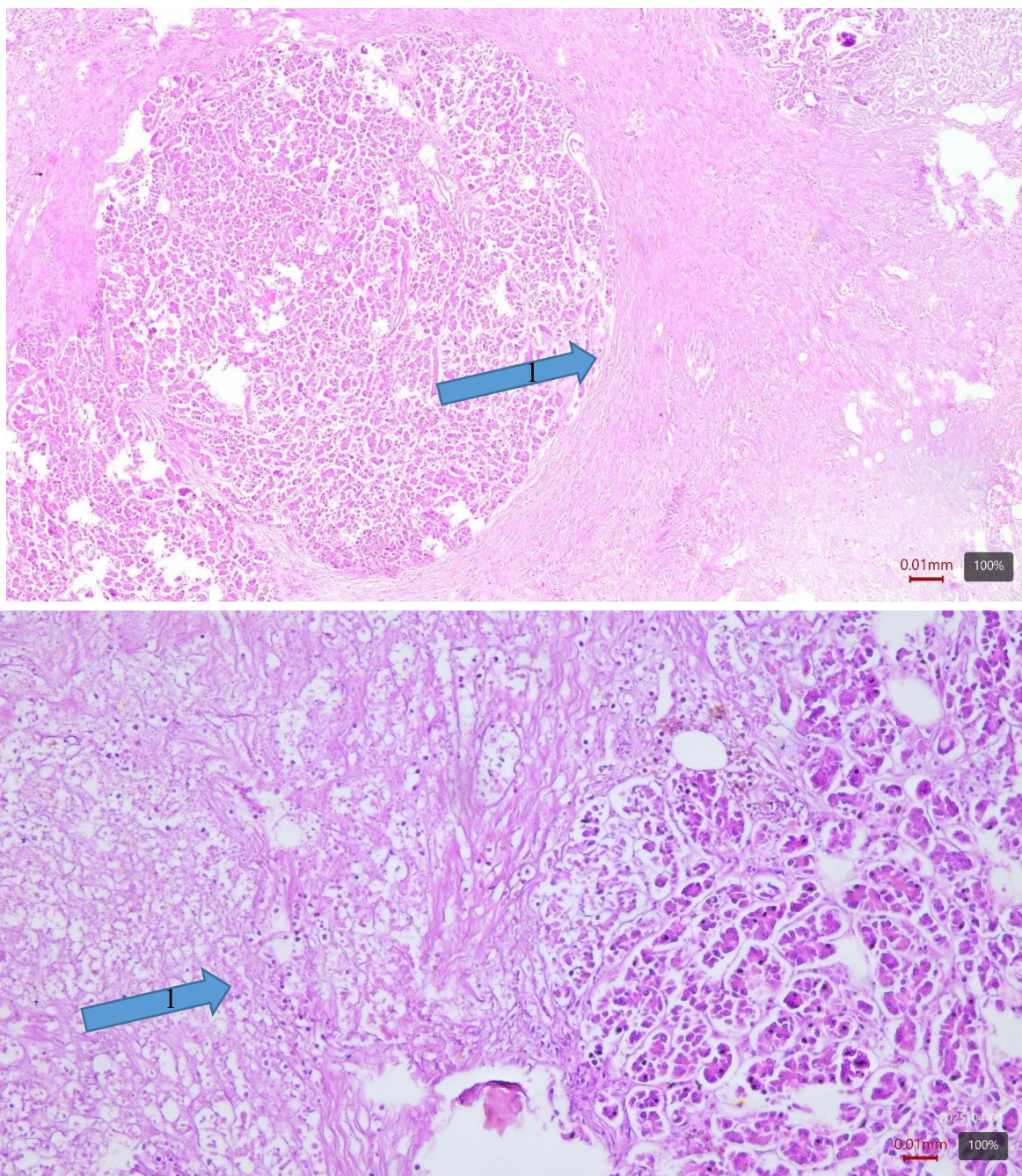


Рис. 2.10. Мікрофотографії підшлункової залози пацієнтів дослідних груп: ознаки хронічного панкреатиту (1- фіброз) із загостренням (2- некроз) при збільшенні $\times 100$ (А) та $\times 400$ (Б) Фарбування гематоксилін-еозином

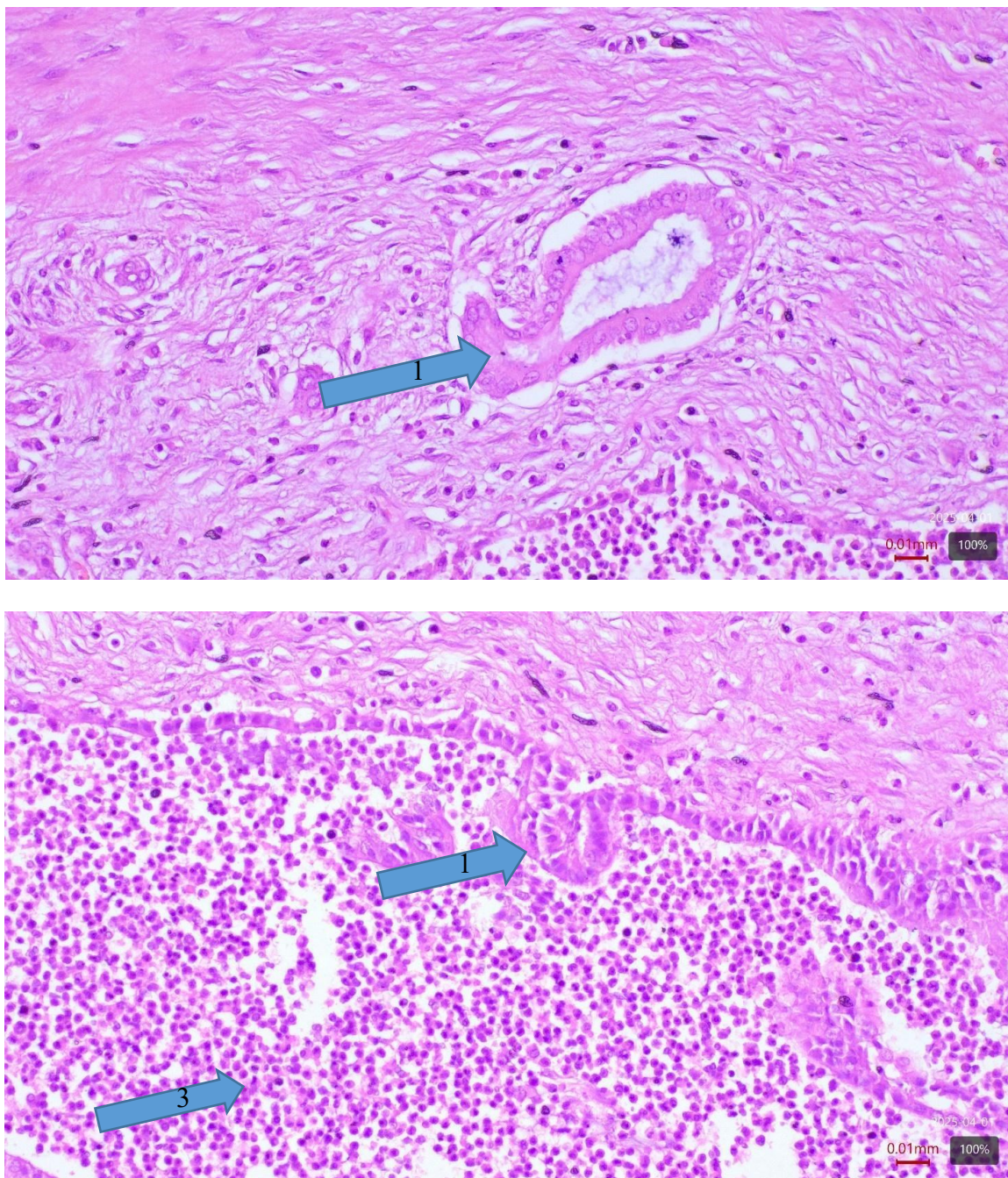


Рис. 2.11. Мікрофотографії підшлункової залози пацієнтів дослідних груп: ознаки метаблазії (1, 2 - метаблазія) на фоні вираженого запалення (3 - запалення) при збільшенні $\times 100$ (А) та $\times 400$ (Б) Фарбування гематоксилін-еозином

Метою активної та глибокої інтраопераційної діагностики є виявлення змін у паренхімі тканини ПЗ, притаманних інтраепітеліальній неоплазії ПЗ – PanIN. Це мікроскопічне неопластичне ураження ПЗ, що прогресує до інвазивної протокової аденокарциноми. Враховуючи відсутність клінічних проявів на початкових етапах

розвитку, а також дуже малі (до 0,5 см) вогнища ураження, частіше зустрічається у розгалужених протоках меншого порядку, ніж у Вірсунговій, тому класичні інструментальні методи діагностики є малоефективними. Впроваджена нами інтраопераційна множинна панч біопсія виявилася ефективним та доступним методом діагностики. Саме це дало нам змогу на ранніх доклінічних стадіях застосувати найбільш ефективне резекційне оперативне втручання.

За даними класифікації BOOЗ від 2010 року, існують наступні неоплазії, представлені у таблиці 2.5., проте у 2014 році згідно Балтиморського консенсусу класифікацію дещо вдосконалили та розділили на PanIN низького, та, відповідно, високого ступеня злоякісності.

Таблиця 2.5.

Класифікації інтраепітеліальних неоплазій підшлункової залози

Найдавніша термінологія	Класифікація BOOЗ 2010	Балтиморський консенсус 2014
Муцинозна метаплазія, ураження плоскої протоки без атипії, муцинозна гіперплазія протоки, проста гіперплазія, гіперплазія муцинозних клітин, гіперплазія плоскої протоки, непапілярна епітеліальна гіпертрофія	PanIN 1A	PanIN низького рівня
Папілярна гіперплазія, ураження папілярної протоки без атипії, протокова гіперплазія, аденоматозна гіперплазія	PanIN 1B	
Атипова гіперплазія, ураження папілярної протоки з атипією, дисплазія низького ступеня, помірна дисплазія	PanIN 2	
Карцинома in situ, внутрішньопотокова карцинома, дисплазія високого ступеня, важка дисплазія	PanIN 3	PanIN високого рівня

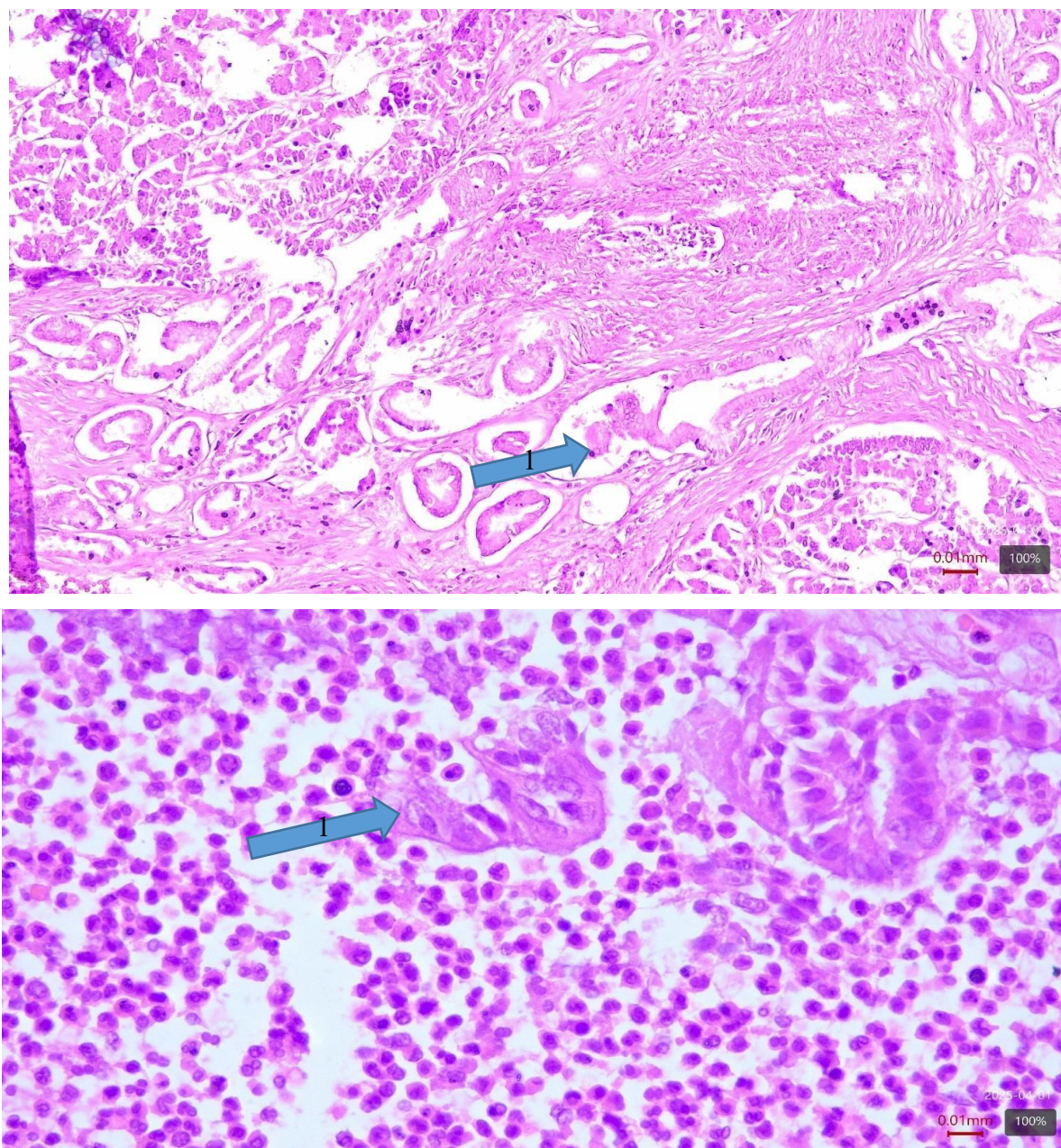


Рис. 2.12. Мікрофотографії підшлункової залози пацієнтів дослідних груп: ознаки PanIN (1, 2 – ознаки PanIN) при збільшенні $\times 100$ (А) та $\times 400$ (Б) Фарбування гематоксилін-еозином

Вважаємо множинну інтраопераційну біопсію принципово важливою та обов'язковою до виконання. Дане дослідження повинно стати рутинним для кожного хірурга, що виконує оперативні втручання на ПЗ. Підхід до лікування ускладнених форм ХП з високим ризиком розвитку РПЗ повинен бути мультидисциплінарним із проведенням інтраопераційного консилиуму у складі морфолога та лікаря функціональної діагностики для максимального унеможливлення не верифікувати малігнізовану тканину залози.

2.6. Застосування математичної моделі алгоритму діагностики та лікування пацієнтів при патології підшлункової залози

У дослідження було включено 45 пацієнтів, що були прооперовані у період 2016-2020 років. Чоловіків було 27 (60%), жінок 18 (40%). Середній вік становив 54 років (37-77 років). До них відносились пацієнти, які були проліковані із підтвердженим діагнозом ХП або РПЗ, яких ми ретроспективно проаналізували та підтвердили відповідний діагноз, а також проаналізували 25 різних ознак (симптомів та супутніх діагнозів), що притаманні даним захворюванням.

Для побудови математичної моделі діагностики ми маємо сформулювати перелік ознак (симптомів), які можуть вказувати на збільшення вірогідності розвитку злоякісної патології. Таких ознак усього 25, однак вони не є рівноважливими та рівними за впливом. Ознаки з більшою загрозою і відповідно вищим ступенем впливу на збільшення вірогідності розвитку патології слід виділити окремо. Таких ознак усього 14. У нашому дослідженні, ми використовували дані 45 пролікованих та прооперованих пацієнтів з ускладненими формами ХП, проте, з підозрою до малігнізації та неможливістю верифікувати її на доопераційному етапі.

Зауважимо, що дві ознаки, а саме протокова гіпертензія з ектазією та панкреатит у анамнезі, мають додатковий чисельний параметр. Це додає ще дві ознаки до групи ознак (симптомів) з меншим ступенем впливу на збільшення вірогідності розвитку патології.

Наявність тієї чи іншої ознаки фіксуємо за допомогою значення 1. Якщо даний симптом відсутній – це буде значення 0. Таким чином, кожна з 27 ознак є бінарною змінною:

■■■■■, ■■■■■.

Зауважимо, що якщо ■■■■■, то це означає протокову гіпертензію з ектазією – показник більше 1 см, й, отже, ■■■■■ (випадок протокової гіпертензії з ектазією з показником до 1 см виключається). Також якщо ■■■■■, то це означає протокову

гіпертензію з ектазією – показник до 1 см, й, отже, [REDACTED] (випадок з показником більше 1 см виключається). Таким чином, випадок [REDACTED] неможливий. Однак випадок [REDACTED] можливий. Це саме стосується панкреатиту в анамнезі: якщо [REDACTED], то [REDACTED]; якщо [REDACTED], то [REDACTED]; випадок [REDACTED] неможливий, але можливий випадок [REDACTED].

За даними табл. 2.6., ми отримуємо вектор

$$[REDACTED], \quad (1)$$

14 компонентів якого вказують на наявність або відсутність 14 більш впливових симптомів, що виявлені у певного пацієнта, однак при цьому вектор (1) не вказує на наявність патології. Аналогічно за даними табл. 2.7., ми отримуємо вектор

$$[REDACTED], \quad (2)$$

13 компонентів якого вказують на наявність або відсутність 13 менш впливових симптомів, що виявлені у того ж пацієнта, однак при цьому вектор (2) також не вказує на наявність патології.

2.7. Методи хірургічної корекції у пацієнтів із патологією підшлункової залози

Усі оперативні втручання із контрольної та основної груп виконували під загальною анестезією із подовженою оксигенотерапією після екстубації у палаті пробудження.

Метод виконання оперативного втручання визначали враховуючи та оцінюючи результати доопераційного обстеження, змін біохімічних показників плазми крові, наявної клініки у пацієнта, локалізації пухлини, розмірів та характеру змін у тканині залози, наявності панкреатичної нориці, вираженої протокової гіпертензії, внутрішніх шлунковокишкових кровотеч, спричинених патологією

підшлункової залози, локалізації та відношенням пухлини до протокових та судинних структур. Проте, у нашому дослідженні, одним із основних критеріїв, щодо вибору методу оперативного втручання, було вивчення змін білкового профілю плазми пацієнтів на доопераційному етапі, запропонована нами інтраопераційна множинна панч біопсія, у пацієнтів із групи ризику, та із не підтвердженим демонстративно діагнозом, а також застосування у них математичної моделі діагностики, що, власне і становило основну групу дослідження. Ми виконували інтраопераційну множинну полі-панч біопсію та зіскоб Вірсунгової протоки. Далі ми проводили експрес (інтраопераційну) діагностику для визначення подальшої тактики оперативного втручання. На дані методи ми отримали свідоцтва про реєстрацію авторського права: «Методика інтраопераційної біопсії підшлункової залози» №115178 та «Методика інтраопераційної множинної біопсії підшлункової залози» №114856 відповідно. Методи є простими і доступними, та були причиною зміни способу хірургічної корекції патології ПЗ у напрямку збільшення резекційного об'єму, що забезпечувало та гарантувало отримання більш радикального лікування.

При виконанні оперативних втручань, як правило, ми використовували верхньосерединні лапаротомні розрізи та, при потребі, подовжували його поперечно праворуч чи ліворуч, в залежності від потреби та анатомічних особливостей пацієнта. Деякі хірурги широко використовують поперечні розрізи під час оперативних втручань на ПЗ, проте вважаємо, що це є суто на вибір оператора, залежить від кривої навчання, типу будови людини (астенік, нормостенік, гіперстенік).

Оперативні втручання виконували за стандартними протоколами. Після лапаротомії та входження у черевну порожнину спершу виконувалась повноцінна ревізія внутрішніх органів для виключення суміжної хірургічної патології, а також виключення «знахідок» - патологій, що клінічно не проявлялися та не були діагностовані на доопераційному етапі. Далі ретельно вивчали гепатопанкреатобіліарну зону, після доступу та мобілізації підшлункової залози, стан паренхіми, протокової системи та судинних структур, наявність та

поширеність пухлинного процесу, наявність змінених регіонарних лімфатичних вузлів та віддалених метастазів.

Враховуючи те, що серед прооперованих пацієнтів були як пацієнти із підтвердженим злоякісним процесом, так і з ускладненими формами хронічного панкреатиту, ми виконували весь спектр хірургічних втручань, притаманних для оперативного лікування патології ПЗ. До них відносились, як дренуючі, так і резекційні, що у свою чергу, були органозберігаючими – економними, так і обширними резекціями аж до панкреатектомій.

Радикальну панкреатодуоденальну резекцію у нашому дослідженні виконували за стандартною методикою Whipple та пілорусзберігаючу резекцію у модифікації Traverso – Longmire. Всі операції у даних пацієнтів супроводжувалися стандартною лімфаденектомією за рекомендаціями International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS) [366].

У пацієнтів із локалізацією пухлинного процесу у проекції лівого анатомічного сегменту ПЗ ми виконували дистальну (лівобічну) резекцію ПЗ. До них відносилися як класичні лівобічні резекції, так і субтотальні - дистальні резекції ПЗ із спленектомією. Вищевказані оперативні втручання виконувались класичним, наступним шляхом – після виконаної лапаротомії, повноцінної ревізії черевної порожнини, виконували мобілізацію ДПК за Кохером, разом із голівкою підшлункової залози мобілізували перешийок із обережним відходженням від верхньої брижової вени. У подальшому виконували пересічення шлунково-дванадцятипалої артерії, загальної жовчної протоки. Тонку кишку пересікали дистальніше на 10-15 см від ліквідованої зв'язки Трейца. Резекцію шлунка виконували класичним шляхом по великій кривизні пересікали на межі з'єднання правої та лівої шлунково-чепцевої артерії, а по малій кривизні на 2-3 см нижче стравохідно-шлункового переходу, таким чином виконуючи повноцінну резекцію 2/3 шлунка. При панкреатодуоденальній резекції у модифікації Traverso – Longmire, ДПК пересікали на 3-4 см нижче воротаря. Наступним кроком було пересічення ПЗ у ділянці перешийка або дистальніше, в залежності від поширення пухлинного процесу та чистоти зрізу тканини. Залозу пересікали гострим шляхом

перед цим завівши під неї жолобоватий зонд для уникнення ятрогенного пошкодження селезінкових судин. Попередньо нижній та верхні краї залози у місці відсічення прошивали вісімками тонким лавсаном із гемостатичною метою, та залишали у якості трималок. Під час даної маніпуляції намагались не використовувати коагуляцію з гемостатичною метою, для уникнення у подальшому розвитку післяопераційного панкреатиту та розвитку неспроможності панкреатоентеро анастомозу. Повністю мобілізували панкреатодуоденальний комплекс та видаляли його. Далі виконували холецистектомію.

Після переконливого гемостазу починали виконувати реконструктивний етап. У переважній більшості випадків, усі анастомози, послідовно формували на одній петлі тонкої кишки починаючи із панкреатоєюностомії із прицизійним ушиванням Вірсунгового протока та подальшим інвагінаційним анастомозуванням. Далі, через 30-50 см формували гепатикоєюноанастомоз з наступним формуванням гастроентероанастомозу. Назогастральний чи назоентеральний зонд для харчування та декомпресії, залишали не завжди. Ми дотримуємось ранньої активації прооперованих пацієнтів, що передбачено Fast track хірургією та принципам ERAS, та, переконавшись у відсутності стазу у шлунку, дозволяємо з другої післяопераційної доби пити воду та рідку їжу.

Лівобічні-дистальні резекції ПЗ ми виконували із спленектомією при підтвердженій інтраопераційно експрес панч біопсії злоякісному процесі, а також із збереженням селезінки при ускладнених формах хронічного панкреатиту, проте без ознак малігнізації. Доступ до ПЗ здійснюється шляхом пересічення шлунково-ободової зв'язки, максимально звільняли залозу із заочеревинного простору, щоб можна було обійняти її пальцями у ділянці майбутнього пересічення. Мобілізували селезінкову артерію та пересікали її максимально близько до черевного стовбура. Місце пересічення залози обирали в залежності від поширення пухлини, за умов збереження частоти країв резекції – від мінімальної дистальної резекції до субтотальної лівобічної резекції із залишенням 1-2 см тканини у ділянці ДПК. Залозу пересікали скальпелем без використання різних типів «енергій» для попередження коагуляційних ускладнень, некрозу та, як наслідок, розвитку

гострого післяопераційного панкреатиту. Після мобілізації селезінки із лігуванням та пересіченням коротких судин – видаляли комплекс. Залишену частину ПЗ ушивали по типу «риб'ячого роту», перед цим прецизійно ушивши Вірсунгову протоку.

При відсутності злоякісного процесу у тканині ПЗ, проте при наявності ускладнених форм ХП, виконували лівобічну резекцію ПЗ з максимальними зусиллями для збереження селезінки. У випадках з наявною протоковою гіпертензією та утрудненим пасажом соку у ДПК, що підтверджувалося інтраопераційною вірсунгографією, обов'язково формували панкреатосюноанастомоз «кінець у бік».

Органозберігаючі оперативні втручання виконували при ізольованих пухлинах підшлункової залози, а також при наявності повної панкреатичної норичі із напів- або циркулярним дефектом головної панкреатичної протоки. Техніка виконання атипових втручань або ж комбінованих резекційних операцій - була індивідуальна та залежала від локалізації пухлини чи дефекту Вірсунгового протока з прийняттям до уваги максимального радикалізму, проте, із забезпеченням належної якості життя у віддаленому післяопераційному періоді та мінімізації панкреатичної недостатності. Центральну резекцію ПЗ виконували із стандартного доступу до лівої половини ПЗ, що включав пересічення шлунково-ободової зв'язки, мобілізацію тіла ПЗ, відокремлення паренхіми залози від селезінкових судин, що інтимно прилягають до задньої її частини. Пересічення тканини підшлункової залози виконували на жолобуватому зонді, для захисту судин, проксимальніше та дистальніше утворення чи дефекту протоки із подальшим формуванням панкреатосюноанастомозу з дистальною частиною ПЗ, при цьому протоку проксимальної частини ПЗ ушивали. При умові наявних ускладнень хронічного панкреатиту у вигляді масивного дефекту ектазованої протоки ПЗ із наявними обширними фіброзними змінами у ділянці голівки ПЗ з порушеним пасажом соку у просвіт ДПК, ми виконували запропоноване нами та запатентоване оперативне втручання [№120597 від 18.06.2023]. Дана методика оперативного втручання дозволяла окрім ліквідації ПН, найбільш простим шляхом

усувати блок у ділянці голівки ПЗ, таким чином відновивши цілісність тракту, при цьому бути більш фізіологічним та менш травматичним із збереженням хвоста залози та, відповідно, ендокринної функції. Поставлена задача вирішується шляхом виконання панкреатоєюностомії на відключеній за Ру кишці, із формування двох ізольованих анастомозів «кінець залози у бік тонкої кишки». Проксимальну та дистальну Вірсунгову протоку окремо дренують у тонку кишку шляхом формування інвагінаційного анастомозу. Для цього проводять чітку візуалізацію Вірсунгової протоки жолобоватим зондом у проксимальному та дистальному напрямках, при потребі виконуємо літоекстракцію, формуємо Ру петлю відступивши 60-70 см від зв'язки Трейца. Мобілізуються та виділяються краї ПЗ, потім накладаємо інвагінаційний панкреатоєюноанастомоз на відключеній за Ру кишці. Обидві частини Вірсунгової протоки дренують у просвіт тонкої кишки на відстані 30-50 см один від одного. Таким чином, для адекватної декомпресії, відновлення пасажу та ліквідації нориці поздовжня панкреатоєюностомія була замінена на два окремі ізольовані анастомози. Фізіологічність втручання досягається усуненням панкреатичної протокової гіпертензії, панкреатичної нориці на рівні тіла залози з збереженням хвоста ПЗ, що забезпечує компенсацію екзо- та ендокринної функції ПЗ.

Також, як у групі порівняння, так і в основній, після виключення у пацієнта злоякісного процесу, за наявних ознак ускладненого ХП, таких як – протокова гіпертензія, нориця ПЗ, кісти, що сполучаються із протоковою системою, шлунковокишкові кровотечі, що дренуються через протокову систему підшлункової залози, ми виконували відомі, загальноприйняті та найбільш ефективні оперативні втручання.

При наявності протокової гіпертензії із вираженим больовим синдромом ми застосовували поздовжню панкреатоєюностомію – операцію Пестова–Джилпсі класичну - із розсіченням протока на усьому протязі, так і її модифіковану версію із паренхімозберігаючим анастомозом. При наявному вираженому больовому синдромі, а також із масивними, збільшеними у розмірах фіброзними змінами тканини ПЗ у проекції голівки – виконували операцію Фрея. Лівобічну резекцію ПЗ

виконували за умови вірсунго-венозної нориці, псевдоаневризм судин, що інтимно прилягають до паренхіми залози, а також внутрішніх або зовнішніх норицях ПЗ. При виконанні дренуючого або резекційного оперативного втручання – обов’язковою умовою було виконання інтраопераційної панкреатовірсунгографії. При наявності кіст ПЗ, де діагностувалося сполучення з протоковою системою, обов’язково, задля запобігання формування зовнішньої панкреатичної нориці виконувалося внутрішнє її дренування.

2.8. Дотримання етичних норм дослідження

При роботі з лабораторними тваринами дотримувалися нормативів Конвенції з біоетики Ради Європи 1997 року, Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей, загальних етичних принципів експериментів на тваринах, ухвалених Першим національним конгресом України з біоетики (вересень 2001 року) та інших міжнародних угод і національного законодавства у цій галузі [367]. Дослідження були погоджені комісією з біоетики Київського національного університету імені Тараса Шевченка, протокол №5 від 16.04.2018.

Згідно з рішенням біоетичної комісії Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова (протокол №15 від 26.09.2021), проведені дослідження повністю відповідали етичним та морально-правовим вимогам діючих положень МОЗ України та Гельсінкської декларації Всесвітньої медичної асоціації про принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини. На усі дослідження, а також забір, вивчення та аналіз надлишкового матеріалу, ми отримали згоду пролікованих нами пацієнтів [368].

2.9. Методи статистичної обробки даних

Статистичну обробку результатів дослідження проводили загальноприйнятими методами варіаційної статистики. Вірогідність різниці між контрольними та дослідними вимірами оцінювали за t-критерієм Ст’юдента. Вірогідною вважали різницю між порівнювальними показниками при $p < 0,05$.

Розрахунки та побудову графіків виконували на комп'ютері з використанням прикладних програм: «OriginLab Origin 8.0» та «Microsoft Excel 2007».

Аналіз білкових фракцій здійснювали з використанням програми TotalLab.

Для кожної з вибірок перевіряли чи є нормальним розподіл досліджуваного показника, застосовуючи критерій Шапіро-Вілка.

Оскільки наші дані виявилися нормально розподіленими, порівняння вибірок проводилося за допомогою t-критерію Стюдента для незалежних вибірок. Розраховували середнє значення (M), похибка середнього значення (m). Для наших даних ми приймали рівень значущості $p < 0,05$ [369].

Основні положення розділу 2 опубліковані в наступних роботах [370, 371]:

1. Raksha N, Halenova T, Vovk T, Savchuk O, Berehovyi S, Beregova T, Sukhodolia S, Ostapchenko L. Disturbances of extracellular protein metabolism in ceruleininduced pancreatitis. Current Issues in Pharmacy and Medical Sciences. 2020;33(3):121-124. <https://doi.org/10.2478/cipms-2020-0022>.
2. Суходоля СА. Експериментальна модель хронічного панкреатиту у щурів із подальшим моделюванням цд стрептозитоцином», Перспективи та інновації науки. 2024 Грудень;12(46):1828-1835. doi: [https://doi.org/10.52058/2786-4952-2024-12\(46\)-1828-1835](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2024-12(46)-1828-1835).

РОЗДІЛ 3

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ МОДЕЛЮВАННЯ ХРОНІЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ ТА ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ ЯК ПРЕДИКТОРА РОЗВИТКУ РАКУ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ

3.1. Дослідження біохімічних змін у тканинах підшлункової залози і печінки та в плазмі крові щурів із змодельованими патологіями підшлункової залози

Згідно сучасних уявлень, структурно-функціональні порушення підшлункової залози за умов розвитку панкреатиту є наслідком каскаду молекулярних подій, спричинених неконтрольованою активацією панкреатичних ферментів та панкреатичних зірчастих клітин. Незважаючи на те, що даний чинник активно залучений на початкових стадіях захворювання, патогенез хронічного панкреатиту також тісно асоційований зі змінами у функціонуванні протеолітичної ланки, що є передумовою розвитку низки супутніх панкреатиту проявів. Одним із таких ускладнень є розвиток фіброзу та подальше виснаження екзокринної та ендокринної функцій підшлункової залози, що у подальшому є причиною розвитку та прогресування панкреатичної недостатності. Враховуючи, що основними ферментами, задіяними у підтримання метаболізму білків позаклітинного матриксу, є матриксні металопротеїнази [372], нами було визначено вміст даних ферментів у тварин з хронічним панкреатитом.

Відомо, що ХП у комбінації з ЦД є факторами ризику прогресування протокової аденокарциноми підшлункової залози [192]. На сьогодні найбільш необхідними та прогностично важливими при підозрі на рак підшлункової залози у хворих із панкреатитом в анамнезі є панкреатична інтраепітеліальна неоплазія (pancreatic intraepithelial neoplasia (PanIN)) та внутрішньопотокова папілярна муцинозна неоплазія підшлункової залози [195, 373]. PanIN – це неінвазивна проліферація епітелію ПЗ, яка залежно від ступеня прогресування класифікується від PanIN1 до PanIN3, що відображає інтенсивність архітектурних і морфологічних аномалій тканини підшлункової залози [374, 375]. Рядом авторів доведено та

проаналізовано стадії прогресування PanIN до карциноми *in situ*, однак на цій стадії ще неможливо точно передбачити відсоток малігнізації та розвиток аденокарциноми [376, 377]. Нині важко визначити PanIN, а також ступінь його прогресування малоінвазивними методами [378, 379].

Тому ми вважаємо експериментальне дослідження даної теми надзвичайно актуальним, яке потребує комплексного підходу до застосування різноманітних методів для її вирішення, зокрема молекулярного аналізу через дослідження різниці в пулі пептидів та порівняння їх складу на різних етапах розвитку ускладнень цих патологій.

Основною метою цього дослідження був аналіз біохімічних змін ПЗ та визначення пулу пептидів (як у сироватці крові, так і в ПЗ) у комбінованій моделі ХП та ЦД 1 типу у щурів.

Відповідно до одержаних результатів (табл. 3.1.), розвиток ХП супроводжується значним зростанням вмісту обох досліджуваних ММР, при цьому більш виражені зміни вмісту ММР-2 було виявлено у групі щурів з ХП+ЦД1, а вмісту ММР-9 – у групі тварин з ХП окремо. Так, вміст ММР-2 перевищував значення контролю у 3,18; 3,14 та 2,58 рази, відповідно, у сироватці, печінці та підшлунковій залозі тварин з ХП+ЦД1, а вміст ММР-9 був вищим у 3; 2,8 та 3,1 рази у групі тварин з ХП.

Зростання відносного вмісту протеїназ у печінці тварин може бути одним з патогенетичних механізмів, що лежать в основі розвитку поліорганної недостатності, характерної для перебігу хронічного панкреатиту.

Беручи до уваги, що ММР-9 належить до індукцибельних ферментів, виявлене нами зростання відносного вмісту даного ферменту за умов розвитку досліджуваних патологій може бути безпосереднім наслідком накопичення низки медіаторів, зокрема цитокінів, здатних впливати на рівень експресії генів ММР-9. Тому нами було визначено відносний вміст ІЛ-6 та ФНПа, які належать до ключових молекул, асоційованих з розвитком запалення.

Таблиця 3.1.

Відносний вміст цитокінів та матриксних металопротеїназ у сироватці, печінці та підшлунковій залозі тварин з хронічним панкреатитом (ХП) окремо та за наявності цукрового діабету 1 типу (ХП+ЦД1)

		Цитокіни, %		Матриксні металопротеїнази, %	
		ІЛ-6	ФНПа	ММР-2	ММП-9
Сироватка крові	Експериментальні групи				
	Контроль	100±5	100±5	100±5	100±5
	ХП	162±8*	383±20*	137±7*	300±16*
Печінка	ХП+ЦД1	287±15*#	533±26*#	318±16*#	275±13*
	Контроль	100±5	100±5	100±5	100±5
	ХП	214±10*	500±25*	135±6*	280±14*
Підшлункова залоза	ХП+ЦД1	271±13*#	725±36*#	314±15*#	240±12*#
	Контроль	100±5	100±5	100±5	100±5
	ХП	246±13*	466±23*	266±13*	316±16*
	ХП+ЦД1	292±15*#	766±38*#	258±12*	166±10*#

Примітки:

* - статистично достовірно відносно контрольного показника, $P \leq 0,05$;

- статистично достовірно відносно показника у групі тварин з хронічним панкреатитом, $P \leq 0,05$.

Як бачимо з даних, наведених у табл. 3.1., перебіг хронічного панкреатиту як окремо, так і за умов наявності цукрового діабету 1 типу, супроводжувався відхиленням значень досліджуваних показників від контрольних величин. Такі

результати однозначно вказують на існування вираженого запального процесу, а високі рівні запальних медіаторів у сироватці крові тварин дозволяють говорити про системний характер даного процесу. Незважаючи на значне зростання рівня ІЛ-6 та ФНПа у тварин обох дослідних груп, більш виражені зміни було виявлено у групі з ЦД1, що пов'язано з особливостями патогенезу даного захворювання, зокрема запаленням у тканинах підшлункової залози. Так, відносний вміст ІЛ-6 та ФНПа у підшлунковій залозі був найвищим і складав $292 \pm 15\%$ та $766 \pm 38\%$. Відносний вміст ІЛ-6 у сироватці та печінці тварин з ЦД1 був відповідно у 2,87 та 2,71 рази вище за контроль, а вміст ФНПа у цих же тканинах перевищував значення контрольного показника у 5,33 та 7,25 рази. Варто відмітити, що наявність у сироватці крові тварин з хронічним панкреатитом значних рівнів прозапальних цитокінів, матриксних металопротеїназ опосередковано свідчить про порушення бар'єрної функції клітинних мембран внаслідок їх ферментного чи оксидативного пошкодження та зростання частки некротизованих клітин.

Останніми роками поширеними є уявлення щодо безпосередньої залученості деяких MMP у процеси канцерогенезу [380-383]. Низкою експериментальних робіт доведено, що дані ферменти відіграють вирішальну роль під час неоангіогенезу, сприяючи формуванню судин на початкових стадіях васкуляризації пухлин. Окрім того, неконтрольована деградація білків екстрацелюлярного матриксу та індуковане MMP порушення міжклітинних взаємодій полегшує інвазію пухлинних клітин. Отже, виявлене нами значне зростання вмісту MMP, зокрема MMP-9, на 44 добу розвитку ХП може бути негативним прогностичним маркером, що вказує на потенційну загрозу виникнення РПЗ.

Певним підтвердженням активізації протеолітичних реакцій за патогенезу ХП слугує встановлене у ході роботи зниження вмісту загального білка на фоні зростання вмісту пептидного пулу (табл. 3.2.). Відповідно до одержаних результатів, у печінці тварин з ХП вміст загального білка був у 1,4 рази нижчим, а вміст пептидного пулу у 4 рази вищим у порівнянні з контролем.

Таблиця 3.2.

Рівень загального білка та пептидного пулу у сироватці, печінці та підшлунковій залозі тварин з хронічним панкреатитом (ХП) окремо та за наявності цукрового діабету 1 типу (ХП+ЦД1)

	Експериментальна група	Загальний білок	Пептидний пул
		мг·мл ⁻¹	мг·мл ⁻¹
Сироватка крові	Контроль	26,32±1,48	0,71±0,01
	ХП	31,32±1,56*	1,71±0,08*
	ХП+ЦД1	28,74±1,53	2,54±0,12*
		ум. од·г тканини ⁻¹	ум. од·г тканини ⁻¹
Печінка	Контроль	42,75±2,25	19,96±0,99
	ХП	30,59±1,52*	80,89±4,00*
	ХП+ЦД1	23,93±1,19*#	123,26±6,22*#
Підшлункова залоза	Контроль	45,47±2,27	113,39±5,66
	ХП	37,89±1,89*	124,41±6,56
	ХП+ЦД1	30,17±1,50#	163,02±8,98*#

Примітки:

* - статистично достовірно відносно контрольного показника, $P \leq 0,05$;

- статистично достовірно відносно показника у групі тварин з хронічним панкреатитом, $P \leq 0,05$.

Наявність у тварин ЦД1 обумовлювала більш виражені зміни показників – за цих умов вміст загального білка був нижче контролю у 1,8 рази, а вміст пептидного пулу перевищував контрольний рівень у 6,2 рази. Подібна тенденція спостерігалась і у ПЗ тварин за обох дослідних станів. Так, зниження вмісту білка певною мірою пов'язано з порушенням білоксинтезуючої здатності печінки та виснаженням ендо- і екзокринної функції ПЗ у тварин з ХП. На відміну від результатів у печінці та ПЗ, концентрація білка у сироватці крові тварин з ХП зростала у 1,2 рази та залишалась у межах контрольної величини для тварин з ХП+ЦД1. Також було виявлено зростання концентрації пептидного пулу у

сироватці крові щурів з $0,71 \pm 0,01$ мг·мл⁻¹ у контролі до $1,71 \pm 0,08$ мг·мл⁻¹ для тварин з ХП та $2,54 \pm 0,12$ мг·мл⁻¹ у групі щурів з ХП+ЦД1. Вища концентрація пептидного пулу у групі тварин із ЦД частково може бути наслідком хронічного окисного стресу та інтенсифікації вільно радикальних реакцій, характерних для патогенезу даного захворювання.

Невід'ємною ланкою деструктивних та запальних захворювань, у тому числі ХП та ЦД1, є розвиток ендогенної інтоксикації, характерною рисою якої є поява у тканинах та біологічних рідинах організму низькомолекулярних метаболітів, об'єднаних загальною назвою молекули середніх мас (МСМ) [384, 385]. Оскільки пептиди є складовою фракції МСМ, їх накопичення дозволяє говорити про наявність у тварин з ХП та ХП+ЦД1 стану ендогенної інтоксикації. Значне зростання рівня пептидного пулу є не лише маркером ендотоксикації, але й чинником, який ускладнює перебіг захворювання. Через структурну подібність до регуляторних пептидів, дані молекули можуть впливати на клітинний метаболізм. Подібний ефект реалізується завдяки здатності пептидів взаємодіяти з клітинними рецепторами чи зв'язуватися з регуляторними центрами ферментів. Відповідно до даних, наведених у літературі, частина пептидів здатна проникати в середину клітини і далі у ядро впливаючи, у такий спосіб, на експресію генів.

Враховуючи зміни вмісту пептидного пулу за умов нашого експерименту, надалі було проаналізовано якісний та кількісний склад пептидних пулів, одержаних з тканин тварин з ХП та ХП+ЦД1. Результати фракціонування пептидних пулів методом хроматографії, що поділяє за розмірами, представлено у табл. 3.3. В цілому при ХП як окремо, так і за наявності ЦД1 відбуваються зміни якісного складу пептидів, які виявляються у появі молекул, відсутніх у контрольних зразках. Згідно одержаних результатів, сироватка крові контрольних тварин містить набір пептидів з молекулярною масою від 444 Да до 1017 Да, причому відсоток пептидів з найвищою молекулярною масою становить 50%. За ХП спостерігається поява низки молекул проміжної молекулярної маси, а також пептидів з молекулярною масою 1239 Да. У групі тварин з ХП+ЦД1 домінуючою (44%) є частка пептидів з молекулярною масою 645 Да. Оскільки рівень пептидів

безпосередньо пов'язаний із білковим метаболізмом, накопичення у крові даних сполук свідчить про активізацію протеолітичних процесів за обох досліджуваних патологій.

Таблиця 3.3.

Результати хроматографічного розділення пептидних пулів, одержаних з сироватки, печінки та підшлункової залози тварин з хронічним панкреатитом (ХП) окремо та за наявності цукрового діабету 1 типу (ХП+ЦД1)

	Досліджувані групи	Кількість піків	Молекулярна маса пептидів (Да)	Площа під окремим піком (%)
1	2	3	4	5
Сироватка крові	Контроль	1	1017	50
		2	689	20
		3	545	18
		4	444	12
	ХП	1	1239	10
		2	1037	28
		3	800	20
		4	682	9
		5	579	9
		6	557	16
		7	434	8
	ХП+ЦД1	1	963	11
		2	829	26
		3	645	44
		4	510	19

продовження табл. 3.3

1	2	3	4	5
Печінка	Контроль	1	1104	39
		2	748	61
	ХП	1	1084	12
		2	1016	36
		3	725	52
	ХП+ЦД1	1	1048	72
		2	745	28
Підшлункова залоза	Контроль	1	1110	9
		2	952	43
		3	736	30
		4	670	10
		5	399	8
	ХП	1	1173	60
		2	1033	8
		3	787	2
		4	737	30
	ХП+ЦД1	1	1202	10
		2	1040	64
		3	740	26

Молекулярна маса пептидів, одержаних з печінки тварин обох експериментальних груп, у цілому залишалась у діапазоні мас, характерних для контролю, проте спостерігався певний перерозподіл між вмістом даних пептидів. Так, відсоток пептидів з молекулярною масою біля 1000 Да знижувався до 12% за

умов ХП та зростав до 72% для тварин з ХП+ЦД1 у порівнянні з 39% у групі контрольних тварин.

Аналіз якісного складу пептидів з підшлункової залози продемонстрував, що на 44 добу експерименту кількість піків, що відповідають фракціям пептидів певної молекулярної маси, знижувалась до 4 та 3 піків, відповідно, у групі тварин з ХП та ХП+ЦД1. При цьому, якщо у контролі переважала частка пептидів з молекулярною масою 952 Да (43%) та 736 Да (30%), за патологій зростав відсоток пептидів вищої молекулярної маси – 1173 Да (60%) у випадку ХП окремо та 1040 Да (64%) для тварин з ЦД1 [27, 358].

З огляду на той факт, що якісно-кількісний склад пептидних пулів є досить стабільним параметром [386], виявлені нами зміни свідчать про значні метаболічні порушення за ХП та активізацію катаболічних реакцій.

3.2. Порівняльна характеристика морфологічних змін паренхіми підшлункової залози тварин у експерименті

Гістопатологічна оцінка показала патологічні зміни в гістологічних структурах ПЗ груп ХП та ХП+ЦД1 (рис. 3.1.). У групі ХП зміни ПЗ характеризуються наявністю фіброзу у всіх тварин цієї групи. У більшості випадків спостерігалось розростання фіброзної тканини з поліморфно-клітинною запальною інфільтрацією.

У половини тварин із ХП спостерігався фіброз стінки міжчасточкової вивідної протоки з утворенням залоз у фіброзній тканині протоки, також розвивалась проліферація залозистого епітелію з дисплазією (рис. 3.2.). Описані зміни класифікуються за рівнем патогістологічної шкали як PanIN1.

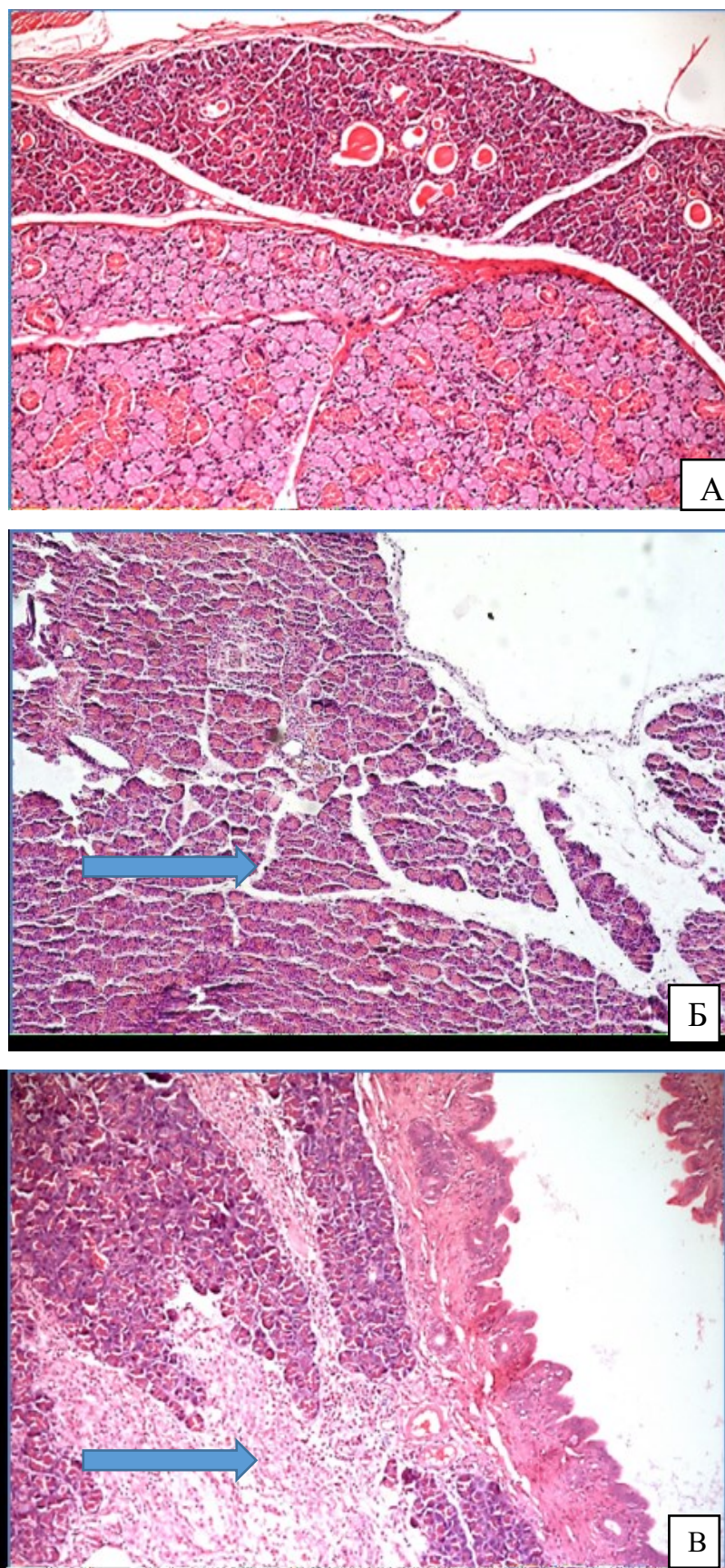


Рис. 3.1. Мікрофотографії підшлункової залози щурів дослідних груп: контроль (А), хронічний панкреатит (Б-фіброз) та хронічний панкреатит + цукровий діабет (В-більш виражений фіброз). Фарбування гематоксилін-еозином, збільшення $\times 100$.

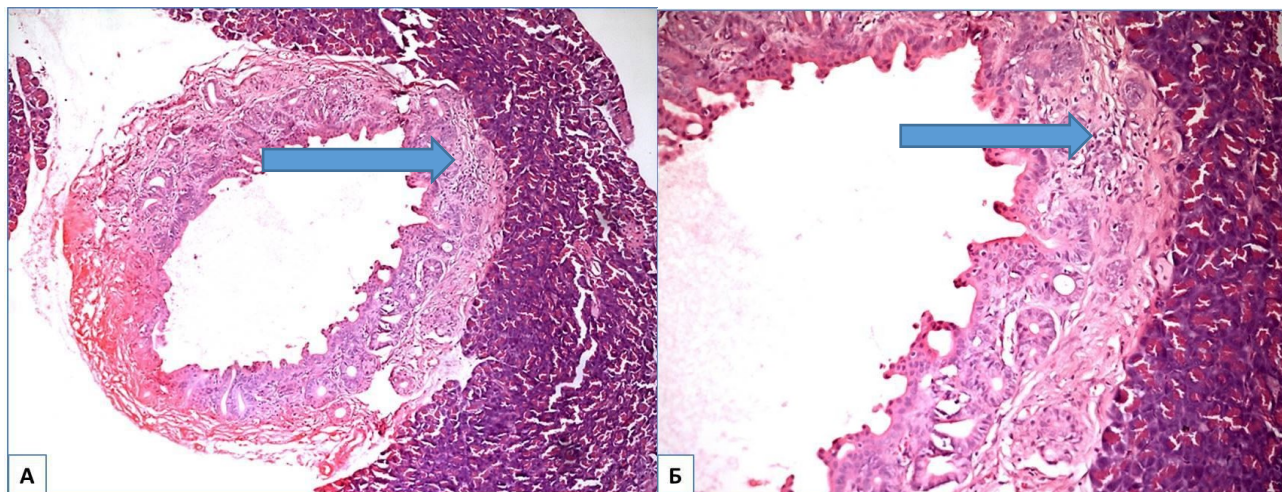


Рис. 3.2. Мікрофотографії підшлункової залози щурів групи хронічний панкреатит А+Б (виражені перипротокові фіброзні зміни). Фарбування гематоксилін-еозином, збільшення $\times 100$ (А) та $\times 400$ (Б).

Підшлункова залоза щурів групи ХП+ЦД1 мала більш виражені патологічні зміни (рис. 3.3.). Приналежність протокової дисплазії (рис. 3.3. А, Б) також спостерігалася з вираженою ацинарною метаплазією (рис. 3.3. В). Утворення залоз у фіброзній тканині протоки, проліферація епітелію залоз з вираженою дисплазією, поява папілярних і крибриподібних (ситоподібних та решітчастих) структур, що відповідали високій і помірній дисплазії протоки за рівнем патогістологічної шкали як PanIN2 і PanIN3.

Ці зміни є прямими та переконливими предикторами розвитку у підшлунковій залозі аденокарциноми. Порушення PanIN є шляхом до розвитку раку підшлункової залози і безпосередньо до протокової аденокарциноми.

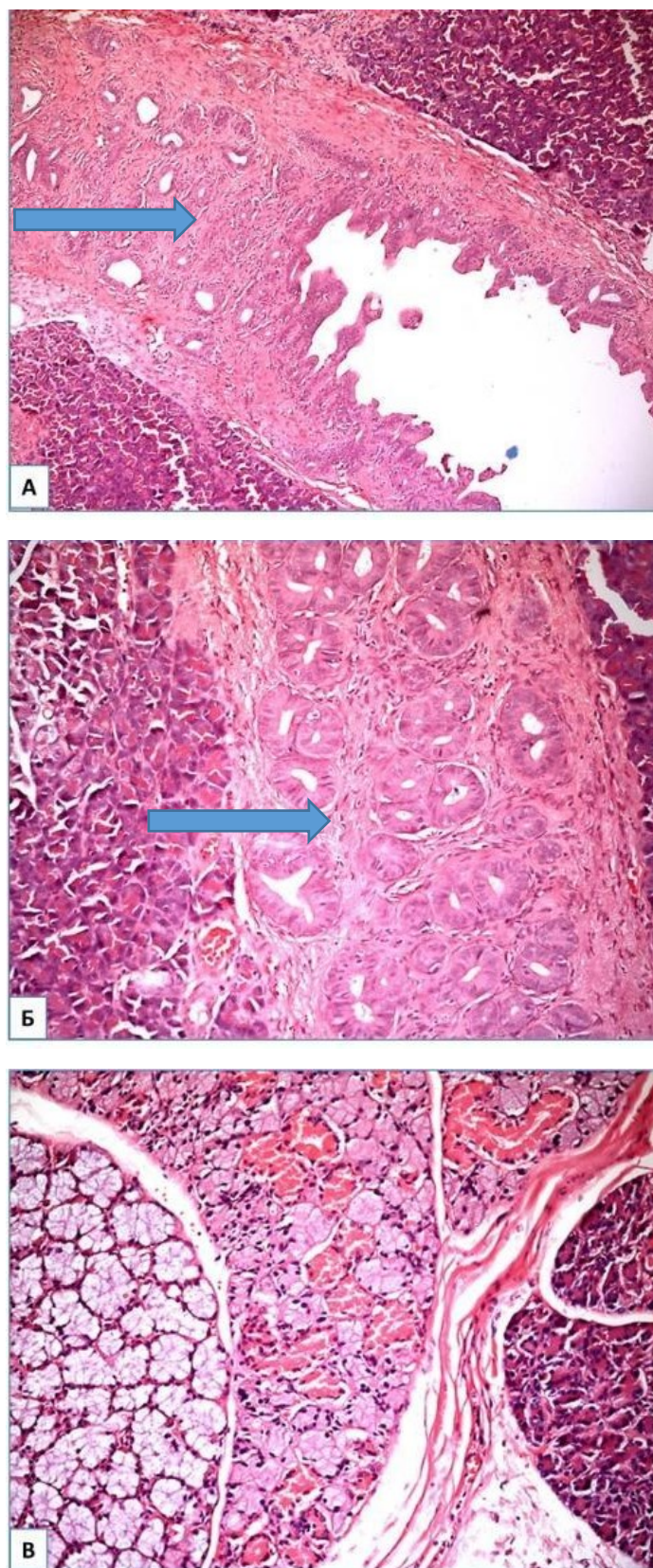


Рис. 3.3. Мікрофотографії підшлункової залози щурів групи хронічний панкреатит + цукровий діабет. Фарбування гематоксилін-еозином, збільшення $\times 100$ (А, В) та $\times 400$ (Б)

В обох групах з модельованим патологічним станом виявлено зміни кількісного та якісного складу пептидних пулів сироватки крові та підшлункової залози. Відмінності були помітніші в сироватці крові, ніж у підшлунковій залозі, і для пулів пептидів з молекулярною масою більше 700 Да. У сироватці крові ХП та ХП+ЦД1 виявлено появу піків пептидного пулу, які були відсутні в контрольних зразках (рис. 3.4.).

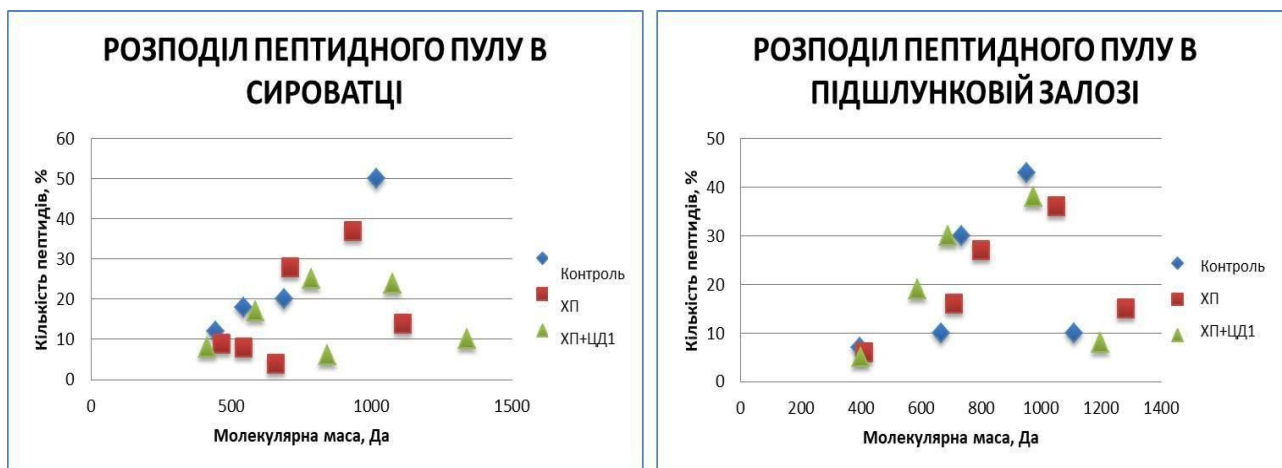


Рис. 3.4. Результати розподілу пептидного пулу в сироватці крові та підшлунковій залозі дослідних груп: контроль, ХП - хронічний панкреатит та ХП + ЦД1 - панкреатит + цукровий діабет.

Результати, одержані у ході проведеного дослідження, свідчать про високу активність протеолітичних процесів у віддалені терміни патогенезу хронічного панкреатиту як окремо, так і за умов цукрового діабету 1 типу. Посилення протеолізу певною мірою пов'язано зі значним накопиченням у сироватці крові, печінці та підшлунковій залозі тварин матриксних металопротеїназ. Надмірна активація останніх призводить до порушення стабільності якісного та кількісного складу пептидних пулів організму та може розглядатися як одна з першопричин формування синдрому ендогенної інтоксикації за умов хронічного панкреатиту [358].

Незважаючи на те, що неконтрольована активація панкреатичних ферментів бере активну участь на початкових стадіях захворювання, патогенез хронічного

панкреатиту також тісно пов'язаний зі зміною функціонування протеолітичної ланки [387], що є передумовою для розвитку панкреатиту та його супутніх проявів, пов'язаних з клініко-патофізіологічними особливостями перебігу їх розвитку [388]. Одним із таких ускладнень є розвиток фіброзу та як наслідок виснаження екзокринної та ендокринної функцій підшлункової залози, що призводить до подальшого розвитку цукрового діабету, а також мальдигестії та синдрому мальабсорбції у пацієнтів, що у комплексі є ознакою важкої панкреатичної недостатності [389, 390].

Це дослідження було першим, у якому повідомлялося про зв'язок гістопатологічних особливостей підшлункової залози та змін пулу пептидів у щурячій моделі ХП та ХП у поєднанні з ЦД. Проте повний механізм, що лежить в основі та забезпечує цей зв'язок, залишається до кінця не розкритим [391].

Наше дослідження показало достовірне підвищення вмісту IL-6, TNF α та MMP-2, MMP-9 у сироватці крові, печінці та підшлунковій залозі тварин із ХП окремо та за умов ЦД. Вміст цих ферментів ми визначали у тварин із ХП та ХП+ЦД, враховуючи, що основними ферментами, які беруть участь у підтримці метаболізму білків позаклітинного матриксу, є матриксні металопротеїнази, які сприяють виникненню змін вмісту низькомолекулярних пептидів [189]. Можливо, ці пептиди можуть брати участь у провокуванні різного ступеня дисплазії (включаючи PanIN) змін підшлункової залози [392].

Виявлені відмінності якісного та кількісного складу пептидних пулів у тварин з хронічним панкреатитом обґрунтовують доцільність проведення подальших поглиблених досліджень, спрямованих на пошук молекул, здатних слугувати маркерами тяжкості та тривалості перебігу патологічного процесу.

Резюме до розділу 3.

Отже, виявлені виражені відмінності якісного та кількісного складу пептидних пулів у тварин з хронічним панкреатитом.

Нами було встановлено зв'язок між гістопатологічними особливостями підшлункової залози та змінами у пулах пептидів в її тканині у щурів із

експериментально змодельованим хронічним панкреатитом та хронічним панкреатитом у поєднанні з цукровим діабетом.

У експерименті було доведено підвищення вмісту інтерлейкіну-6, TNF α та матриксної металопротеїнази-2, -9 у сироватці крові, печінці та підшлунковій залозі тварин із хронічним панкреатитом окремо та за умов цукрового діабету.

Основні положення розділу 3 опубліковані в наступних роботах [27, 358]:

1. Raksha, N.G., Halenova, T.I., Vovk, T.B., Sukhodolia, S.A., Beregova, T.V. and Ostapchenko, L.I., 2019. Proteolytic imbalance as a key factor of the development of chronic pancreatitis with and without type 1 diabetes mellitus. *Visnik problem biologii i medicine*. 2019; 3 (152): 186-191. DOI, 10, pp.2077-4214.
2. Sukhodolia S, Kalmukova O, Raksha N, Sukhodolia A, Kuryk O, Savchuk O. Peptide pool instability of precancerous lesions in rats with chronic pancreatitis model and/or without type 1 diabetes mellitus [published online as ahead of print on January 14, 2025]. *Adv Clin Exp Med*. 2025. Doi:10.17219/acem/193243.

РОЗДІЛ 4

ПРОТЕОЛІЗ ТА ЙОГО РЕГУЛЯЦІЯ В ОРГАНІЗМІ ЛЮДИНИ ЗА ПАТОЛОГІЙ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ

Запальні захворювання ПЗ залежно від особливостей їх початку та перебігу прийнято поділяти на три основні категорії: ГП, рецидивуючий гострий (РГП) та ХП. Саме останній найчастіше відносять до основних факторів, що викликають рак підшлункової залози (РПЗ). Багаторічні дослідження наводять також на думку про те, що ГП, РГП і ХП є різними етапами одного і того ж захворювання [48]. Згідно гіпотези «сигнального» нападу ГП, запропонованої D. Whitcomb, розвиток панкреатиту зазвичай починається з первинної події – гострого прояву ГП внаслідок ураження підшлункової залози алкоголем, токсинами, гіперліпідемією, травмами та рядом інших факторів [348]. Ці фактори викликають патологічну активацію травних ферментів в ацинарних клітинах, що спричиняє самоперетравлення тканини ПЗ і супроводжується її набряком, накопиченням перипанкреатичної рідини, панкреонекрозом та некрозом ПЗ, кровотечею, а також сильним болем [3]. Приблизно у 20% пацієнтів із першим нападом ГП за умов збереження дії факторів ризику з часом виникають повторні напади, тобто розвивається РГП, а у 35% пацієнтів РГП з часом прогресує до термінальної стадії – ХП [1].

Розвиток фіброзу за ХП пов'язаний із накопиченням надмірної кількості позаклітинного матриксу (ЕСМ) через посилене накопичення та дезорганізацію його білків (фібрoneктин, ламінін, колагени типу I, III та IV), що спричиняє дисфункцію тканин і органну недостатність. Як зазначено вище, ряд дослідників розглядають ХП одним із головних факторів розвитку РПЗ – хвороби, на яку припадає біля 10% усіх видів раку органів травлення [4]. Дійсно, неконтрольоване запалення ПЗ, що виникає за ХП, формує середовище, збагачене цитокінами й хемокінами, та сприяє злоякісному переродженню клітин на фоні погіршення імунного виявлення пухлини. При цьому більш як 90% випадків РПЗ припадає на протокову, або дуктальну, аденокарциному ПЗ. Рівень виживаності за даної форми

онкології є надзвичайно низьким, з коефіцієнтом летальності близько 0,9 та середньою тривалістю менше 6 місяців після встановлення діагнозу при 5-річній виживаності менше 10% [29, 60, 62, 65]. Загалом, протокова аденокарцинома ПЗ – це комплексне захворювання, асоційоване з геномними, епігенетичними, метаболічними змінами та активацією сигнальних шляхів, що сприяють виживанню, проліферації, міграції та інвазії клітин і завершенням утворенням віддалених метастазів.

Строма ПЗ, яка оточує ацинуси і протоки, має як неклітинний, так і клітинний компоненти. Неклітинний компонент є важливим для підтримки нормальної архітектури та розвитку тканини ПЗ і представлений компонентами позаклітинного матриксу – сумішшю фібрилярних білків, адгезивних глікопротеїнів і протеогліканів; за фізіологічних умов він є невеликим за обсягом і рівномірно розподілений у ПЗ [392]. Клітини стромы включають нейрони, ендотеліальні клітини, резидентні макрофаги, фібробласти, тучні та зірчасті клітини.

Ракові та стромальні клітини виділяють безліч медіаторів – цитокінів, хемокінів, факторів росту – що сприяють прогресії пухлини, а також зумовлюють стійкість до протиракової терапії. Стромальні клітини також секретують різноманітні протеолітичні ферменти, що залучаються у деградацію та ремоделювання ЕСМ – процес, який в нормі є важливим фактором фізіологічного розвитку та відновлення тканин, але водночас виступає критичним чинником прогресування раку. У процесі формування пухлини строма стає найважливішим компонентом пухлинного мікрооточення, яке є унікальним середовищем, що адаптується до потреб пухлини, яка росте та дозволяє їй розвиватися і сприяє її злоякісності.

Отже, хоча ХП і РПЗ – це два захворювання з абсолютно різними прогнозами, які з часом важко розрізнити. Адже для обох патологій є характерним розвиток фіброзу, зумовлений ремоделюванням позаклітинного матриксу. У випадку РПЗ фіброз поєднується з гіперпроліферацією міофібробластоподібних

клітин, викликаючи десмопластичну реакцію, що сприяє гіповаскуляризації мікрооточення пухлини та імунному ухиленню.

На сьогодні встановлено, що роль протеаз у пухлиногенезі є значно складнішою за їх участь у механічній деградації та ремоделюванні ЕСМ. Через модуляцію низки сигнальних молекул протеолітичні ферменти впливають на експресію й процесинг цитокінів та ростових факторів, відтак, здатні регулювати біодоступність цих біологічно-активних сполук, а також можуть вибірково розщеплювати цитокіни й ростові фактори, спричиняючи їхню активацію, інактивацію, або змінюючи їхню спорідненість до рецептора. Як наслідок, через вплив на мережу цитокінів протеази залучаються у модуляцію запальних реакцій та імуносупресивних ефектів, що, залежно від низки умов, може мати або пухлиностимулювальну, або супресивну дію [393, 394]. У сукупності складну мережу протеаз, їхніх інгібіторів та субстратів, поєднаних між собою через низку взаємодій, називають деградомом [395]. За патологічних умов баланс між компонентами деградоми змінюється, що спричиняє відповідні зміни у протеолітичній активності. При раку протеази, що вивільнюються з ракових і стромальних клітин, формують специфічний «раковий деградом». Він зумовлює екстенсивне ремоделювання ЕСМ, а через зміни цитокінової мережі залучається у всі стадії прогресування раку, зокрема, в ініціювання епітеліально-мезенхімального переходу та ріст пухлини, рекрутинг імунних клітин, стійкість до сигналів апоптозу, ухилення від імунної системи, ангіогенез, інвазію та метастазування.

Протеолітичні ферменти організму людини залучені у численні фізіологічні процеси і представлені щонайменш 580 протеазами, що належать до одного з п'яти каталітичних класів – метало-, серинові, цистеїнові, треонінові та аспарагінові протеази [25]. Згідно бази даних MEROPS, сучасна система класифікації на основі каталітичного механізму поділяє протеази на клани, а на основі спільності походження – на родини. Понад третину всіх відомих протеолітичних ферментів становлять серинові протеази, згруповані у 13 кланів (PA, SB – ST) і 40 родин [396]. Трипсиноподібні серинові протеази (trypsin-like serine proteases, TLPs) у своїй

структурі містять трипсиноподібну складку (S1) із активним центром, який зазвичай складається з трьох амінокислот Ser, His та Asp, і тому належать до родини S1 клану PA. Родина S1 клану PA розділена на дві підродини, S1A та S1B, які є філогенетично різними, але мають спільну архітектуру. Трипсиноподібні протеази належать до підродини S1A. Вони зазвичай активуються обмеженим протеолізом, жорстко регулюються своїми ендогенними інгібіторами (SERPINS) і діють позаклітинно, залучаючись у різноманітні фізіологічні процеси, включаючи травлення, згортання крові, ембріональний розвиток, метаболізм гормонів, регуляцію гомеостазу та імунну відповідь [397]. Водночас, окрім загальновідомих функцій, численні ферменти даної групи відіграють важливу роль у ремоделюванні ECM, зокрема, під час загоєння ран, фіброгенезу і канцерогенезу. Результати численних досліджень сьогодні також свідчать про існування тісного взаємозв'язку між механізмами, залученими у загоєння ран, хронічний фіброз та розвиток/прогресування раку, які поширюються на клітини та оточуюче їх мікросередовище [22-24]. Принциповими компонентами цих механізмів є цитокіни та ростові фактори, що регулюють поширення процесів запалення і загоєння, включаючи системи протеолізу, залучені у ремоделювання ECM та фіброгенез. Життєво необхідні протеолітичні реакції переважно представлені сериновими, до яких належать компоненти системи активації плазміногену (plasminogen activation system, PAS) та металовмісними матриксними протеазами (matrix metalloproteinases, MMPs) [25]. Останні є родиною ферментів, відповідальних за деградацію колагенових і неколагенових компонентів позаклітинного матриксу. MMPs виділяються різними клітинами, включаючи фібробласти, ендотеліальні клітини, макрофаги та лімфоцити, в неактивній формі, що потребує подальших впливів для активації. Фундаментальна роль MMP у нормі та патології підтверджується також тим, що вони кількісно досягають серинових протеаз.

Клас MMP має велику варіабельність, що забезпечує комплексне втручання в патофізіологічні стани. Роль MMP в патології можна згуртувати за такими основними типами: (1) руйнування тканин при інвазії та метастазах раку, ревматоїдному артриті, остеоартриті, різних типах виразок, пародонтозі, травмі

мозку та нейрозапальних захворюваннях; (2) фіброз при цирозі печінки, фіброзному захворюванні легень, атеросклерозі та розсіяному склерозі; (3) руйнування матриксу при дилатаційній кардіоміопатії, бульозному епідермолізі, аневризмі аорти та рестенозних ураженнях. Нещодавно отримані дані також вказують на нові функції MMP в ангиогенезі та апоптозі, є повідомлення про протилежний вплив на пригнічення протипухлинних захисних механізмів. Оскільки MMP-7 експресується пухлинними клітинами епітеліального та мезенхімального походження, її можна використовувати як біологічний маркер агресивного фенотипу онкопатології та як мішень терапевтичного впливу. Незважаючи на встановлену важливу роль MMP у прогресуванні різних захворювань, вони мають першочергове значення в розвитку раку, зокрема, раку підшлункової залози. Вирішальне значення різних ізоформ MMP у розвитку патологій підшлункової залози, в тому числі РПЗ та панкреатиту, також показано численними дослідженнями [26-29]. Хоча переважна більшість досліджень спрямована на визначення локалізації MMP у патологічно змінених тканинах (за допомогою імуногістохімічних досліджень) або на визначення їх класів та кількості (вестерн-блот та ІФА-аналіз), у літературі наведено незначну кількість даних про їх ферментативну активність. Тому актуальності набуває дослідження активності матриксних метало- та серинових протеаз, електрофоретичний аналіз розподілу їх активності в залежності від молекулярної маси та білків різної молекулярної маси у підшлунковій залозі і та крові хворих на хронічний панкреатит та рак підшлункової залози.

4.1. Вміст тригерних компонентів системи протеолізу та цитокінів в організмі людини за патологій підшлункової залози

Початковим етапом представленої роботи стало вивчення стану системи активації плазміногену та ланки тромбомодулін (ТМ)-протеїн С (РС) за різних патологій ПЗ. На сьогодні доведено, що як компоненти системи активації плазміногену, так і шлях, що залучає ТМ та РС, не лише відіграють роль у регуляції

процесів гемостазу, але й мають інші функції, зокрема, залучення у процеси ремоделювання тканин, загоєння ран та ангіогенезу [23].

Результати проведених досліджень не виявили достовірних змін у вмісті t-PA та PAI-1 у плазмі крові хворих на ХП та РПЗ порівняно зі значеннями відповідних показників у групі УЗО (рис. 4.1.).

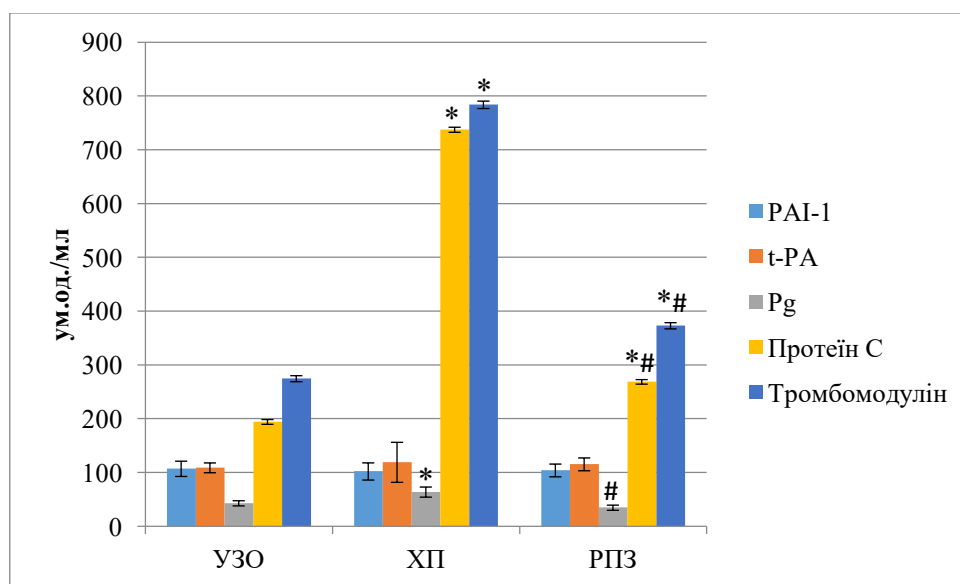


Рис. 4.1. Вміст компонентів системи активації плазміногену та ланки тромбомодулін-протеїн С у плазмі крові хворих на хронічний панкреатит та рак підшлункової залози

* $P < 0,05$ порівняно зі значенням відповідного показника у групі УЗО; # $P < 0,05$ порівняно зі значенням відповідного показника у групі хронічного панкреатиту.

За умов ХП встановлено зростання плазмового вмісту ТМ та РС майже у 3 ($P < 0,05$) та 4 рази ($P < 0,05$), відповідно, порівняно з УЗО (рис. 4.1.) Вищезазначені параметри за умов онкопатології ПЗ мали менш виражені зміни порівняно з контролем, перевищуючи його лише на 30-40% ($P < 0,05$). Такі відхилення в результаті призводили до статистично значущої різниці між показниками за умов хронічного запалення та РПЗ.

Існуючі дані щодо змін рівнів ТМ у сироватці та патологічно змінній тканині хворих на РПЗ та ХП є суперечливими. Відомо, що сироваткові рівні ТМ залежать від низки факторів, зокрема вмісту цитокінів, наявності tPA та PAI-1, імунних реакцій, активації каскаду згортання крові, швидкості деградації трансмембранного ТМ, наявного на ендотеліальних клітинах, та швидкості його метаболізму у нирках і печінці. Результати численних досліджень свідчать про зниження рівня експресії ТМ у пухлинних клітинах раку різної локалізації, що асоціюється з пришвидшеним метастазуванням та з низькою виживаністю пацієнтів. І навпаки, підвищена експресія ТМ пухлинними клітинами часто корелює з кращим прогнозом [398]. На сьогодні відомо, що ТМ володіє властивостями гальмування росту пухлин, пригнічуючи проліферацію клітин, інвазію та метастазування. Основним механізмом протипухлинної дії ТМ розглядається вплив на епідермально-мезенхімальний перехід, тобто, пригнічення експресії пухлинними клітинами мезенхімальних маркерів (таких як N-кадгерин, віментин, фібронектин) із одночасним посиленням експресії епітеліальних маркерів (Е-кадгерин). Ці зміни нормалізують проліферацію клітин та їхні міграційні властивості і можуть підвищити чутливість клітин до хіміотерапії. Також ТМ впливає на такі етапи метастазування, як дисоціація міжклітинних контактів клітина-клітина у первинному місці, інфільтрація шляхом деградації позаклітинного матриксу, судинна інвазія, імунне ухилення, адгезія до ендотеліальних клітин органу-мішені, екстравазація та проліферація. У погано диференційованих ракових пухлинах експресія ТМ не тільки знижується, але й змінюється локалізація ТМ від поверхні клітини до цитоплазми, що спричиняє відшарування ракових клітин від первинної ділянки через зниження адгезивної здатності. І навпаки, збільшення експресії ТМ активує TAFI та пригнічує активність плазміну, а, отже, і протеоліз позаклітинного матриксу, клітинну інвазію та метастазування. Водночас є вказівки й на те, що у пацієнтів з РПЗ рівень ТМ у плазмі був підвищеним вже під час первинного лікування і у подальшому збільшувався в міру прогресування РПЗ. За цими ж даними, у пацієнтів з різними

типами раку в термінальній стадії вміст ТМ у плазмі крові також був значно збільшений порівняно зі значенням даного показника у групі УЗО [399].

Зважаючи на подібність процесів, що лежать в основі змін у структурі ЕСМ за РПЗ та ХП, можна передбачити, що компоненти фібринолітичного шляху можуть відігравати певну роль і у патогенезі останнього. Результати ряду досліджень вказують на те, що підвищена активність t-РА посилює індуковані плазміном літичні ушкодження ЕСМ, а також сприяє активації плазміном латентного TGF- β 1, що є важливим чинником фіброзу ПЗ, при цьому фактор росту пухлин β справляє індукуючий вплив на експресію PAI-1 [23].

Дослідження ж вмісту важливих регуляторів формування позаклітинного матриксу й фіброгенезу при ХП та РПЗ, а також стимуляторів пухлинного росту та інвазії, а саме TGF- β 1, IGF-1 (інсуліноподібного фактору росту 1), FGF 2 (фактору росту фіробластів 2) в плазмі не виявили достовірних змін ні за умов ХП, ні за РПЗ порівняно з показниками умовно здорових людей, за виключенням IGF 1, плазманий вміст якого в хворих на ХП був на 44% вищим ($P < 0,05$) (рис. 4.2).

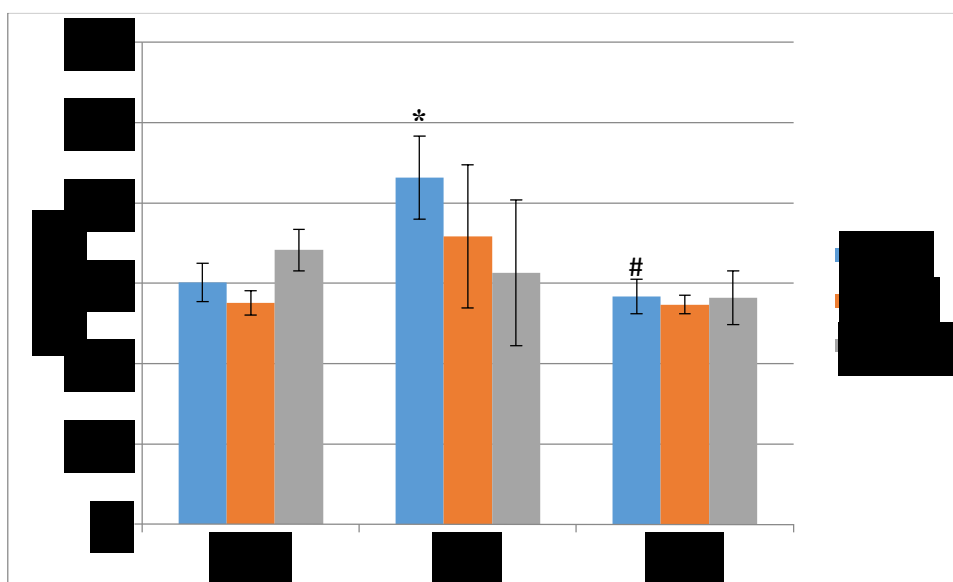


Рис. 4.2. Вміст ростових факторів у плазмі крові хворих на хронічний панкреатит та рак підшлункової залози. * $P < 0,05$ порівняно зі значенням відповідного показника у групі УЗО; # $P < 0,05$ порівняно зі значенням відповідного показника у групі ХП

Незважаючи на те, що за даними більшості досліджень, експресія вищенаведених ростових факторів у клітинах ПЗ при патологіях зростає і корелює з агресивністю захворювання та поганим прогнозом для пацієнтів, їх дія на тканину ПЗ, ймовірно, подібно до розглянутих вище компонентів активації плазміногену і ТМ-РС ланки, є локальною і, отже, необов'язково супроводжується відповідними змінами вмісту цих ростових факторів у системній циркуляції. Наше заключення узгоджується з даними літератури [48]. І хоча результати деяких досліджень свідчать про те, що за ХП і РПЗ сироватковий вміст IGF-1 є вищим, ніж у групі УЗО, результати інших досліджень це не підтверджують. Навіть більше, є відомості про те, що пацієнти з РПЗ можуть мати значення даного показника нижчі за контрольні. Одним із пояснень цього факту може бути розвиток у пацієнтів інсулінорезистентності та гіперінсулінемії, адже відомо, що остання сприяє зниженню концентрації IGF-1 у сироватці крові [400]. За іншими даними, сироваткові рівні епідермального, фібробластного, васкулярно ендотеліального та інших факторів росту є вираженими лише на пізній стадії РПЗ, причому концентрація васкулярного фактору корелює із класом пухлини, ураженням вузлів, судинною інвазією, метастазами та стадією; фібробластного – із розміром і класом пухлини, а IGF-1 – із судинною інфільтрацією [399].

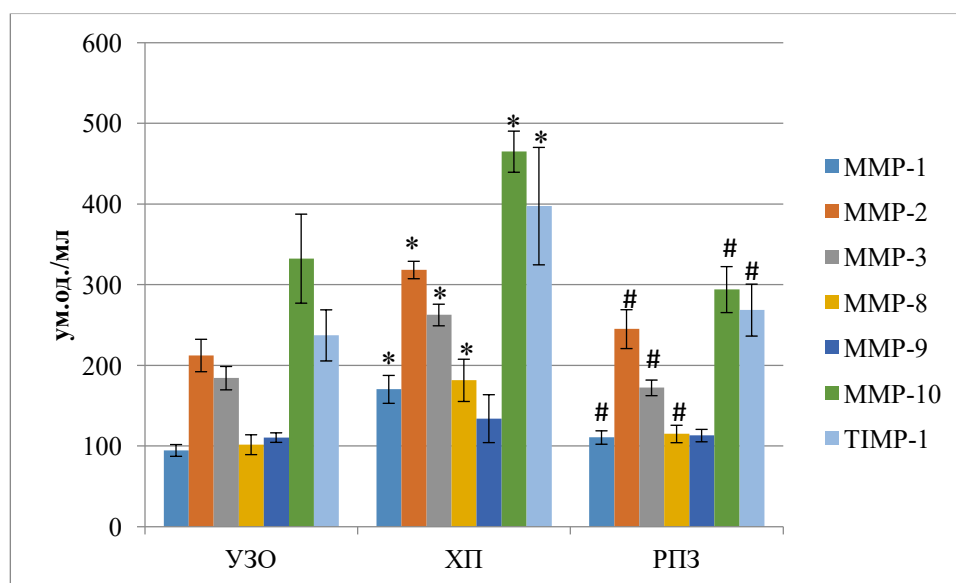
В подальшому здійснено аналіз стану іншої ланки протеолізу, залученої до ремоделювання ЕСМ, а також у регуляцію процесів інвазії і метастазування пухлин а саме: вміст матриксних металопротеїназ (ММР-1, -2, -3, -8, -9, -10) – у плазмі крові та тканині ПЗ хворих на ХП та РПЗ.

Матриксні металопротеїнази – це Ca^{2+} -залежні Zn^{2+} -умісні ендопептидази надсімейства метцинкових протеаз, які за нормальних умов беруть участь в метаболізмі молекул позаклітинного матриксу і внаслідок цього відіграють важливу роль у ремоделюванні ЕСМ під час ембріо-, морфо-, ангіогенезу та загоєння ран [29]. На сьогодні в людини ідентифіковано 24 ММР, які на основі субстратної специфічності щодо компонентів ЕСМ поділяють на підродини: колагенази (ММР-1, -8, -13, -18), желатинази (ММР-2 та ММР-9), стромелізини (ММР-3, -10, -11), матрилізини (ММР-7 та ММР-26), ММР мембранного типу (МТ-

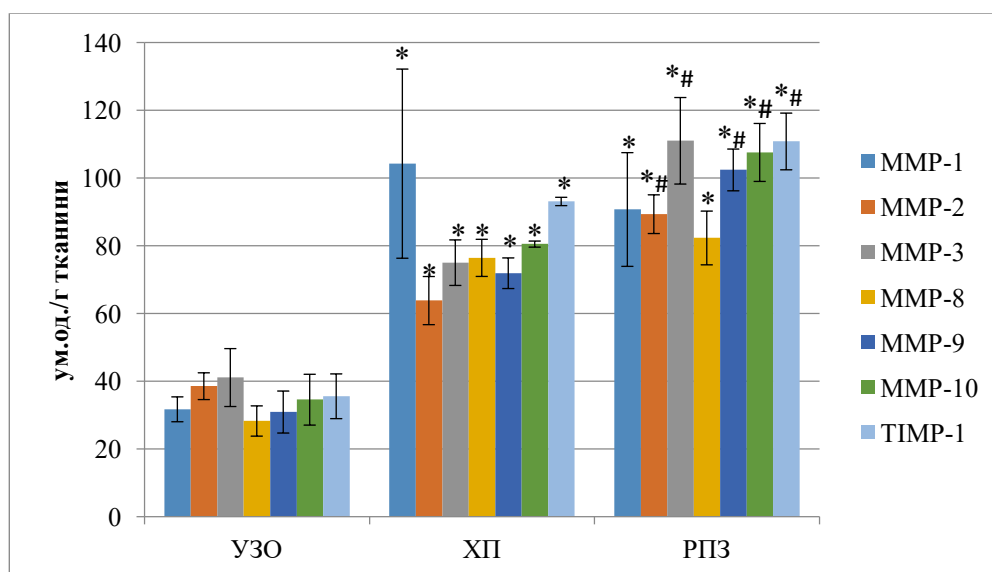
ММР) [401]. Різні епітеліальні та стромальні клітини секретують ММР у вигляді латентних, неактивних зимогенів [26]. Рівень експресії ММР може регулюватися прозапальними цитокінами, факторами росту, гормонами, промоторами пухлин, тощо.

Протеолітична активність цих молекул у здорових тканинах, зазвичай, дуже низька. Однак, активація ММР та посилене руйнування ЕСМ спостерігаються за широкого кола захворювань, що супроводжуються запаленням, фіброзом, а також за онкологічних розладів [99]. Ці ферменти здатні розщеплювати практично будь-який компонент ЕСМ, тим самим дозволяючи раковим клітинам проникати та інфільтрувати підлеглий стромальний матрикс. Таким чином, ММРs дозволяють локально розширювати пухлинну масу і сприяють інвазії метастатичних клітин у кровоносні судини та лімфатичні шляхи [402]. Незважаючи на те, що ММР є протеїназами, які розщеплюють ЕСМ, вони не протидіють фіброзу під час прогресування пухлини, і тому розглядаються як білки, що ремоделюють ЕСМ, на відміну від білків, що розкладають ЕСМ [22]. Окрім прямого впливу на компоненти ЕСМ, ММРs також модулюють функції численних біологічно активних молекул, залучених у проліферацію, хемоаттракцію та міграцію, а також регулюють різноматнітні сигнальні шляхи [401].

Результати наших досліджень вказують на наявність достовірних змін у вмісті окремих форм ММР як у плазмі крові, так і в тканині ПЗ хворих на ХП у порівнянні з групою УЗО, слід зазначити, що більші зміни виявлено саме у патологічно-зміненій тканині (рис. 4.3). Зростання концентрації ММР у плазмі крові хворих на ХП було максимальним для колагеназ ММР-1 та ММР-8 і становило 80% ($P < 0,05$), надалі зменшуючись у ряді: ММР-2 (50%, $P < 0,05$), ММР-3 (42%, $P < 0,05$), ММР 10 (40%, $P < 0,05$) (рис.4.3, А).



А



Б

Рис. 4.3. Вміст матриксних металопротеїназ у плазмі крові (А) та пухлинній тканині (Б) хворих на хронічний панкреатит та рак підшлункової залози. * $P < 0,05$ порівняно зі значенням відповідного показника у групі УЗО; # $P < 0,05$ порівняно зі значенням відповідного показника у групі хронічного панкреатиту

Достовірних змін у плазмових рівнях желатинази MMP-9 за ХП не виявлено. Також показано компенсаторне зростання вмісту тканинного інгібітору матриксних металопротеїназ (TIMP) у системній циркуляції за ХП (на 67%, $P < 0,05$). На відміну від ХП, за РПЗ плазмові рівні усіх досліджуваних показників

достовірно не відрізнялися від таких у групі УЗО, ймовірно, через локальне залучення досліджених ферментів у процеси пухлиногенезу – саме на рівні тканини, в місці їхньої секреції, а не в системній циркуляції.

Ці припущення узгоджуються з результатами отриманими нами, при вивченні вмісту MMPs та TIMP у тканині ПЗ, згідно яких значення усіх досліджених показників хворих як на ХП, так і на РПЗ достовірно перевищували такі у групі УЗО (рис. 4.3, Б). За ХП максимальне зростання вмісту також виявлено для колагенази MMP-1 (в 3,2 раза, $P < 0,05$); рівні інших MMP збільшувалися наступним чином: MMP-8 – в 2,7 раза, $P < 0,05$; MMP-9 та MMP-10 – в 2,3 раза, $P < 0,05$; MMP-3 – на 83%, $P < 0,05$; MMP-2 – на 66%, $P < 0,05$, а вміст TIMP зростав у 2,6 раза, $P < 0,05$. За РПЗ вміст MMP у тканині ПЗ перевищував відповідні значення у групі УЗО більш виражено: желатиназа MMP-9 – в 3,3 раза ($P < 0,05$), стромелізін MMP-10 – в 3,1 раза ($P < 0,05$) і колагенази MMP-8 та MMP-1 – в 2,9 раза ($P < 0,05$), MMP-3 – в 2,7 раза ($P < 0,05$) та MMP-2 – в 2,3 раза ($P < 0,05$). Вміст TIMP перевищував такий у групі УЗО в 3,1 раза. При цьому рівні MMP-2, -3, -9, -10 та TIMP у тканині ПЗ хворих на РПЗ були вищими значень відповідних показників для групи хворих на ХП – на 39%, 48%, 43%, 34%, 19%, відповідно, $P < 0,05$.

Отримані нами дані щодо збільшення рівнів MMP у тканині ПЗ хворих на ХП та РПЗ узгоджується з існуючими на сьогодні літературними даними, які вказують на активну роль цих ферментів у ремоделюванні ЕСМ, котре у випадку ХП сприяє розвитку фіброзу ПЗ, а за РПЗ полегшує інвазію, ангиогенез та метастазування [189, 191, 403-405].

Слід додати, що при наявності ХП встановлено максимальне зростання, як у системній циркуляції, так і у тканині ПЗ – вмісту колагеназ MMP-1 та MMP-8, тоді як в тканині ПЗ хворих на РПЗ найбільші зміни були характерними для желатинази MMP-9. Виявлені нами особливості в рівнях окремих MMPs узгоджуються з існуючими на сьогодні даними, згідно яких MMP-1 розглядається як один із ключових ферментів у ремоделюванні тканини, секреція якого клітинами ПЗ за ХП зростає внаслідок збільшення вмісту прозапальних цитокінів IL-1 β і TNF-

альфа. А в низці інших робіт із використанням специфічних інгібіторів MMPs підкреслюється особлива роль характерних для тріади WHFC (гоєння ран-фіброз-пухлинна строма) желатиназ MMP-2 і MMP-9 у прогресуванні РПЗ [22]. Загалом, тоді як інформація про роль окремих MMPs у патогенезі ХП на сьогодні є обмеженою і потребує подальших досліджень, для РПЗ більш однозначно доведено зростання експресії генів різних MMPs у тканині ПЗ. Водночас інформація як щодо рівнів окремих представників MMPs у системній циркуляції, так і щодо кореляції між сироватковими і (або) тканинними рівнями MMPs та розміром пухлини, статусом диференціювання, ураженням лімфатичних вузлів, а також із прогнозом хвороби чи виживаністю пацієнтів є доволі суперечлива [29, 406].

Фізіологічним інгібітором вже активованих MMPs, у тому числі MMP-1 та MMP-9, є глікопротеїн TIMP-1 [26]. Подібно до PAI-1, який, виступаючи інгібітором t-PA, водночас сприяє прогресуванню пухлини, TIMP-1 також не пригнічує пухлиногенез, про що свідчить встановлене нами зростання його вмісту в ураженому органі в 3,1 рази за РПЗ. За даними літератури TIMP-1 має прогностичну та діагностичну цінність: його транскрипти виявляються як у стромі, так і в пухлинних клітинах ПЗ, експресія TIMP-1 позитивно корелює зі ступенем десмоплазії в стромі пухлини, а також із диференціюванням пухлинних клітин ПЗ. На експериментальних моделях ХП щурів також показано, що експресія мРНК TIMP-1 у ПЗ збільшується з прогресуванням захворювання, що свідчить про важливу роль TIMP-1 у фіброзі ПЗ. Рівні TIMP-1 у плазмі крові є значно вищими у пацієнтів з ХП порівняно з такими в умовно здорових осіб, а в хворих на РПЗ вони залежать від стадії хвороби та наявності метастазів, що підтверджується аналізом циркулюючих рівнів TIMP1 з урахуванням pTNM класифікації пацієнтів і може свідчити про те, що TIMP1 може бути корисним маркером для оцінки стадії захворювання [407, 408].

У хворих на РПЗ пухлина містить малу кількість ракових клітин, а строма, до складу якої входять різноманітні незлоякісні клітини організму господаря та ЕСМ, становить до 90% загальної маси пухлини [29]. Найважливішу роль у розвитку і прогресуванні хвороб ПЗ відіграють зірчасті клітини підшлункової

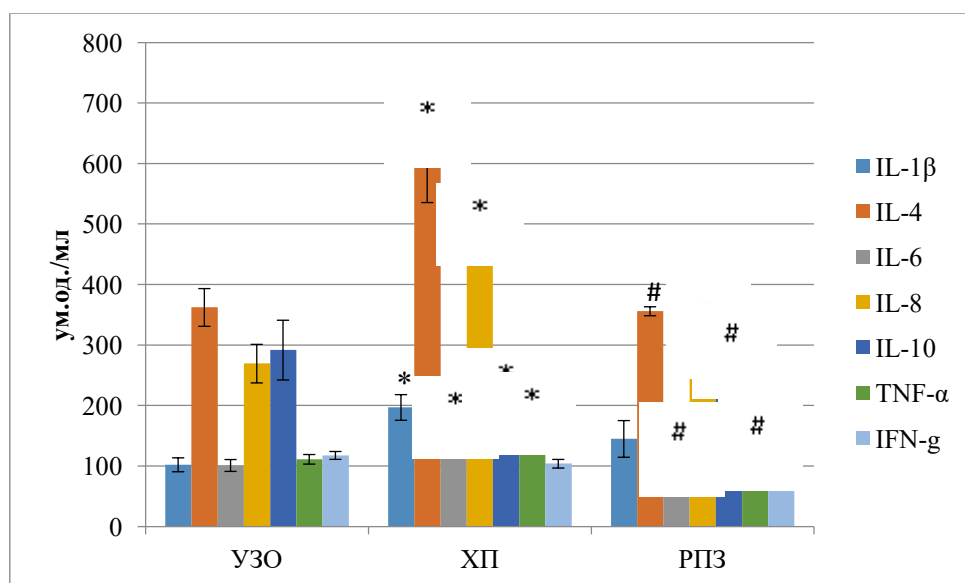
залози (Pancreatic Stellate Cells - PSC), що за нормальних умов перебувають у стані спокою. При пошкодженні ПЗ ацинарні клітини, клітини запалення, тромбоцити та ендотеліальні клітини виробляють цитокіни та фактори росту, такі як TGF- β , TNF- α , IL-1, IL-6, що активують PSC у паракринний спосіб. Активація PSC стимулює в них синтез компонентів ECM для відновлення тканин – ці клітини вважаються основним джерелом білків позаклітинного матриксу, і тому при тривалій активації PSC формується дисбаланс між синтезом і деградацією білків позаклітинного матриксу, що в кінцевому підсумку призводить до фіброзу підшлункової залози – явища, пов'язаного з розвитком як ХП, так і РПЗ [1, 409]. Крім того, PSC синтезують матриксні металопротеїнази (зокрема, MMP1, MMP2, MMP3, MMP9 і MMP13) та їх інгібітори TIMPS, які ремоделюють паренхіму підшлункової залози [26].

Отже, активація PSC та імунна інфільтрація ПЗ і, як наслідок, виявлені нами зміни вмісту різних MMP та їх інгібітору, є подіями, типовими як для ХП, так і для РПЗ і, вочевидь, пов'язані з коливаннями вмісту цитокінів. Відтак, саме дослідження останніх стало наступним етапом представленого дослідження, який передбачав оцінку цитокінового профілю сироватки крові та тканини ПЗ пацієнтів, хворих на ХП та РПЗ.

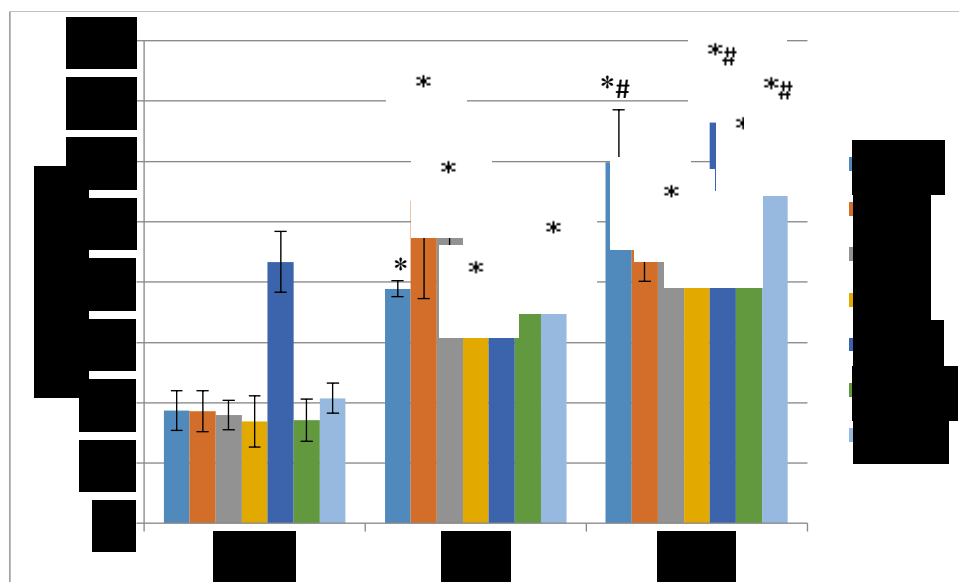
Хронічне запалення, що відіграє роль у розвитку досліджуваних патологій, є подібним до такого при загоєнні ран і опосередковується дією цитокінів, активних форм кисню та активацією прозапальних шляхів [1]. Цитокіновий профіль у тканині ПЗ, який є результатом діяльності клітин стромы, виступає медіатором запалення та важливим регулятором подальшої активації клітин, що залучені до механізмів ангіогенезу і метастазування. Результати досліджень наведено на рис. 4.4.

Виявлено підвищений вміст цитокінів у плазмі крові хворих на ХП у порівнянні зі значеннями відповідних показників у групі УЗО (в порядку зменшення для прозапальних цитокінів: IL-1 β – на 95%, $P < 0,05$; IL-8 – на 80%, $P < 0,05$; IL-6 – на 62%, $P < 0,05$; TNF- α – на 58%, $P < 0,05$; протизапального IL-4 – на 66%, $P < 0,05$) та зниження рівня протизапального цитокіну IL-10 (на 26%, $P < 0,05$)

при відсутності змін у вмісті IFN- γ . Також встановлено відсутність достовірних змін у вмісті як про-, так і протизапальних цитокінів у плазмі крові хворих на РПЗ, за виключенням IL-1 β , рівні якого мають тенденцію до зростання.



А



Б

Рис. 4.4. Цитокіновий профіль плазми крові (А) та пухлинної тканини (Б) хворих на хронічний панкреатит та рак підшлункової залози. * $P < 0,05$ порівняно зі значенням відповідного показника у групі УЗО; # $P < 0,05$ порівняно зі значенням відповідного показника у групі ХП

Дослідження тканини ПЗ пацієнтів із ХП встановило збільшені рівні як про-, так і протизапальних цитокінів, за виключенням IL-10, відносно таких у групі УЗО, причому це збільшення було більш вираженим, ніж у плазмі, і становило для протизапального IL-4 – 2,9 раза, $P < 0,05$, а для прозапальних цитокінів (у порядку зменшення): IL-6 – 2,7 раза, $P < 0,05$; TNF- α – 2,5 раза, $P < 0,05$; IL-8 – 2,3 раза, $P < 0,05$; IL-1 β – 2,1 раза, $P < 0,05$. Рівні IFN- γ зростали у 2,1 раза, $P < 0,05$.

У тканині ПЗ хворих на РПЗ вміст цитокінів також був збільшеним відносно такого у групі УЗО. Серед прозапальних цитокінів максимально зростав рівень TNF- α – в 3,3 раза, $P < 0,05$, і надалі у порядку зменшення: IL-1 β – в 3,2 раза, $P < 0,05$, IL-6 – в 2,9 раза, $P < 0,05$; IL-8 – в 2,7 раза, $P < 0,05$; рівні протизапальних цитокінів також були збільшені у 2,5 раза (IL-4) та на 50% (IL-10) ($P < 0,05$).

Збільшеним у 3,1 раза ($P < 0,05$) виявився і вміст IFN- γ . При цьому рівні IL-1 β , IL-8, IL-10, TNF- α та IFN- γ у пухлинній тканині хворих на РПЗ достовірно перевищували значення відповідних показників у групі хворих на ХП (на 54%, 16%, 70%, 34%, 48%, відповідно, $P < 0,05$).

Отримані нами дані узгоджуються з результатами, наведеними іншими дослідниками. Так, за наявною інформацією, ключовими цитокінами, що спостерігаються в сироватці крові та підшлунковій залозі під час ГП та ХП, є інтерлейкіни IL-1 β , IL-6, IL-8, а також фактор некрозу пухлини (TNF- α), причому їхні сироваткові рівні корелюють із тяжкістю захворювання [29].

Ряд дослідників також звертають увагу на те, що підвищення рівня одного цитокіну у пухлинній тканині за РПЗ часто корелює з підвищенням й інших. Наприклад, через наявність спільного активатора – транскрипційного фактора NF- κ B, активність якого за РПЗ зростає – високі рівні IL-10 корелюють з високими рівнями IL-8 і IL-6. До того ж, цитокіни можуть індукувати виділення один одного: зокрема, IL-6 індукує продукцію IL-10 Т-клітинами [410].

Отримані нами дані вказують на те що, тоді як вміст IL-1 β та IL-8 у плазмі крові хворих на ХП характеризувався найбільшим зростанням відносно групи УЗО, у тканині ПЗ зміни рівнів цих цитокінів виявилися найменшими, а максимальне зростання виявлено для протизапального IL-4 та прозапальних IL-6 й TNF- α . У

тканині ПЗ хворих на РПЗ потужно зростали рівні TNF- α , IL-1 β та IL-6. І загалом, в тканині ПЗ пацієнтів, хворих на ХП, найбільші зміни були виявлені у рівнях протизапального IL-4, тоді як в хворих на РПЗ максимально зростали рівні прозапальних цитокінів.

IL-4 регулює проліферацію та апоптоз клітин і відіграє роль у запаленні. На тваринних моделях та в клінічних дослідженнях показано, що IL-4 стимулює макрофаги та активує PSCs, а його рівні при ХП підвищуються, тоді як блокування IL-4 пригнічує пошкодження ПЗ та гальмує прогресування захворювання. Клітини та тканини РПЗ експресують високі рівні IL-4 та його рецепторів, а сам він діє як фактор росту в ракових клітинах, сприяючи росту пухлини ПЗ та її метастазуванню [3, 62].

IL-1 β завдяки здатності активувати ряд MMPs, молекул ендотеліальної адгезії, хемокінів і факторів росту розглядається як стимулятор ангіогенезу, інвазивності та метастазування пухлин – і через залучення у прогресію раку його рівні у тканині ПЗ хворих на РПЗ зростають сильніше, ніж у хворих на ХП [406]. За даними літератури, високий рівень IL-1 β може бути пов'язаний з агресивним статусом пухлини та несприятливим прогнозом [411]. Водночас існуючі на сьогодні дані щодо циркулюючих рівнів IL-1 β є суперечливими – зокрема, ряд досліджень повідомляє про відсутність достовірних змін рівнів IL-1 β у сироватці пацієнтів, як хворих на ХП, так і на РПЗ, порівняно з УЗО [410].

IL-8 справляє виражений хемотаксичний ефект на нейтрофіли, лімфоцити та базофіли, відіграє важливу роль у імунній відповіді та залучається у проліферацію нормальних і пухлинних клітин. Значно підвищені рівні IL-8 виявляються в місцях запалення і в сироватці крові за наявності інфекції. Є вказівки на те, що IL-8 може сприяти розвитку РПЗ, а високий рівень сироваткового IL-8 передбачає гіршу виживаність та несприятливий прогноз [62].

TNF- α є прозапальним цитокіном, експресія якого у тканині ПЗ за ХП та РПЗ зростає; він індукує експресію генів MMPs, сприяє розвитку окисного стресу в осередках запалення, а також стимулює ангіогенез та метастазування при прогресуванні РПЗ [3, 402]. Водночас дані стосовно вмісту TNF- α у системній

циркуляції на сьогодні є суперечливими: були повідомлення про відсутність різниці в рівнях TNF- α у сироватці крові пацієнтів з ХП і РПЗ та УЗО [410].

IL-10 є потужним протизапальним цитокіном. З одного боку, він інгібує передачу сигналів через транскрипційний фактор NF- κ B, виявляючи таким чином протипухлинний ефект, але, з іншого боку, він має імуносупресивну дію і, отже, сприяє ухиленню ракових клітин від імунної відповіді. Високий рівень інтерлейкіну-10 у сироватці пов'язаний з поганим прогнозом за низки онкологічних розладів. IFN- γ є плейотропним цитокіном з протівірусною, протипухлинною та імуномодуючою функціями. У середовищі запалення IFN- γ запускає активацію імунної відповіді та стимулює елімінацію патогенів; він також запобігає надмірній активації імунної системи та пошкодженню тканин. На моделях тварин показано, що нестача продукції IFN- γ спричиняє загострення ХП, а введення IFN- γ викликає протизапальну дію та уповільнює розвиток ГП. У мікросередовищі пухлини IFN- γ послідовно організовує як протуморогенний, так і протипухлинний імунітет: за РПЗ він може індукувати апоптоз ракових клітин, але може також стимулювати імуносупресивні механізми або ж сприяти метастазуванню пухлини [3].

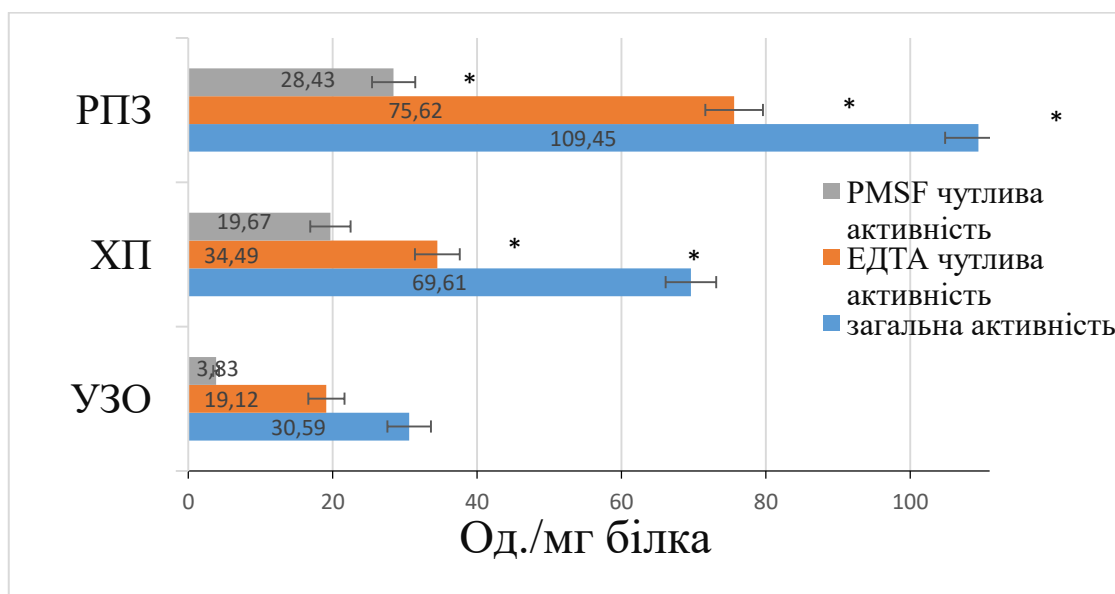
Одними із головних регуляторів функцій цитокінів та хемокінів можуть виступати MMPs. Наприклад, у дослідях з нокаутованими мишами показано, що MMP-9 може посилити активацію прозапальних цитокінів TNF- α , IL-1 β , IL-6 та IL-8 [99]. У свою чергу, активований TNF- α сприяє інвазії та міграції пухлинних клітин внаслідок стимулювання секреції MMP-9 у мікросередовище пухлини. Водночас, MMPs і самі є мішенями запальної цитокін-опосередкованої регуляції. Так, IL-6-стимульована активація транскрипційного фактору STAT-1 індукує експресію генів MMP-1 та MMP-3, тоді як IFN- γ , теж через активацію STAT-1, пригнічує експресію зазначених генів, а також гену MMP-9. TNF- α і IL-1 β через стимуляцію в мікросередовищі пухлини AP1- та NF- κ B-залежних сигнальних шляхів індукують експресію генів MMP-1 та MMP-13 [99, 402]. І навпаки, сигнальні каскади за участі транскрипційного фактору p53 залучені у пригнічення експресії MMP [412]. Протизапальні цитокіни, такі як IL-4 та IL-13, діють не

шляхом пригнічення експресії генів MMPs, а запобіганням процесу активації proMMP [401].

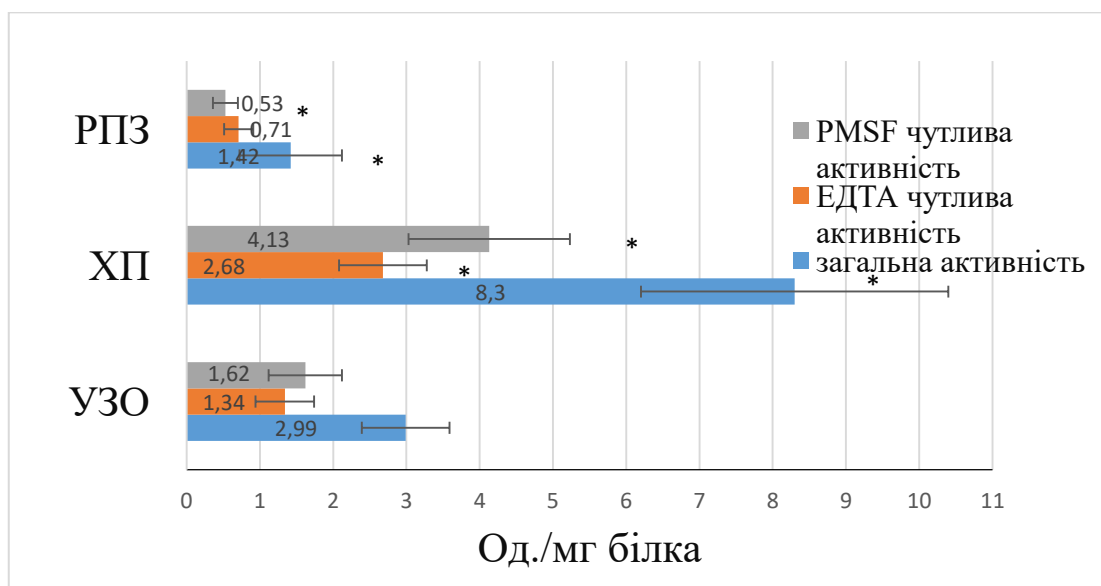
4.2. Протеолітична активність в крові та підшлунковій залозі за умов хронічного панкреатиту та раку підшлункової залози

Запалення підшлункової залози та, як наслідок, хронічний панкреатит головним чином, характеризується «самоперетравленням» або аутолізом ПЗ її власними протеазами. Дана гіпотеза заснована на тому факті, що жоден інший орган не синтезує і не виділяє таку велику кількість серинових та інших протеаз, як екзокринна тканина ПЗ [107]. Отримані нами результати цілком узгоджуються з вищевикладеним. Зокрема, загальна протеолітична активність гомогенату підшлункової залози підвищувалася більш ніж у 2,5 ($P < 0,05$) рази за ХП порівняно з контролем. Крім того, рівень PMSF інгібованої активності, що відповідає сериновим протеазам (трипсин, хімотрипсин), також зростав в умовах запалення більш ніж у 2,5 ($P < 0,05$) рази в тканинах секретуючого органу (рис. 4.5). За фізіологічних умов специфічна антипротеаза, панкреатичний секреторний інгібітор трипсину, захищає підшлункову залозу від передчасної активації трипсину. Дисбаланс у цій «протеазно-антипротеазній-системі» відіграє принципову патофізіологічну роль у розвитку панкреатиту та, вочевидь, створює підвищений ризик розвитку аденокарциноми ПЗ. Панкреатичний секреторний інгібітор трипсину виділяється слизовою оболонкою шлунково-кишкового тракту, де він слугує для захисту клітин від протеолітичного розпаду. Той самий пептид секретується пухлинними клітинами, і його часто називають «інгібітором трипсину, що асоційований з пухлиною», він ідентичний панкреатичному секреторному інгібітору трипсину [24].

Можливо, саме дисбаланс, що супроводжується порушенням нормальних структурних функцій і трансформацією клітин, призвів до зниження всіх досліджених протеолітичних активностей у зразках раку підшлункової залози (рис. 4.5, Б), що були виявлені нами.



А



Б

Рис. 4.5. Протеолітична активність в плазмі крові (А) та пухлинної тканини (Б) хворих на хронічний панкреатит та рак підшлункової залози. * $P < 0,05$ порівняно зі значенням відповідного показника у групі УЗО; # $P < 0,05$ порівняно зі значенням відповідного показника у групі хронічного панкреатиту

Онкологічно змінені зразки ПЗ продемонстрували більш ніж удвічі знижену загальну протеолітичну активність на фоні падіння активності серинових протеаз, а також більш ніж утричі порівняно з контрольними параметрами. Слід також

відмітити аномальний перерозподіл активностей, що інгібуються PMSF та EDTA за умов раку підшлункової залози. Так, трипсиноподібна активність, що є чутливою до PMSF, була вищою за активність матриксних металопротеїназ, що інгібуються EDTA, як в умовно здорових так і у пацієнтів з наявним хронічним панкреатитом. Водночас за умов злоякісної гіперпроліферації відмічено переважання активності MMP над сериновими протеазами (рис.4.5, Б).

Дослідження зразків плазми крові показало зростання всіх досліджуваних протеолітичних активностей більш ніж у 2 ($P < 0,05$) рази за ХП та більш ніж у 3 ($P < 0,05$) рази за РПЗ. Однак, в обох випадках, основний внесок в надмірне зростання протеолізу робили, головним чином, активності MMP, а не трипсиноподібні ферменти (рис. 4.5, А).

4.3. Особливості прояву протеолітичної активності матриксних металопротеїназ за патологій підшлункової залози

Пептидний і білковий профіль кожної тканини є досить специфічним як по відношенню до різноманіття сполук, так і щодо їх індивідуального молекулярного складу. Це пов'язано із сукупністю тканиноспецифічних функцій, синтезувальним потенціалом та різноманіттям протеолітичних ферментів, їх регуляторів і складом субстратних білків. Беручи до уваги збільшення протеолітичної активності, яке було виявлено, і враховуючи, що репертуар білків динамічно змінюється відповідно до фізіологічних або патологічних станів, дослідження розподілу білків за молекулярною масою може бути корисним для забезпечення прогностичних критеріїв під час моніторингу захворювання.

Результати електрофоретичного аналізу білків плазми та підшлункової залози при ХП та РПЗ представлені в (табл. 4.1).

Отримані результати дозволили встановити що, при досліджуваних патологіях спостерігаються виражені зміни не лише в кількості білків різної молекулярної маси, а й в розподілі та кількості смуг-бендів у білкових групах різних молекулярних мас як у плазмі, так і в тканинах.

Таблиця 4.1

**Результати SDS-електрофорезу білків плазми крові та підшлункової залози
за хронічного панкреатиту (ХП) та раку підшлункової залози (РПЗ)**

Молеку- лярна маса білків	УЗО		ХП		РПЗ	
	% Бенду	Кількіст ь бендів	% Бенду	Кількість бендів	% Бенду	Кількість бендів
<i>Плазма крові</i>						
≥ 150 кДа	23.73	3	11.12	3	7.22	1
150-100 кДа	17.55	3	14.63	2	21.85	1
100-67 кДа	6.69	2	16.78	1	3.87	1
67-35 кДа	43.94	2	35.15	3	48.16	5
35-10 кДа	8.11	4	22.34	7	18.90	3
≤ 10 кДа	--	--	--	--	--	--
<i>Тканини підшлункової</i>						
≥ 150 кДа	--	--	--	--	--	--
150-100 кДа	--	--	10.90	2	--	--
100-67 кДа	--	--	6.94	1	18.05	2
67-35 кДа	19.77	2	22.35	3	30.30	3
35-10 кДа	59.61	6	45.66	4	51.66	5
≤ 10 кДа	20.63	2	14.15	1	--	--

Зокрема вміст білків з молекулярною масою від 10 до 35 кДа, до складу яких входить більшість клінічно значущих токсичних агентів як то β2-мікроглобулін (11,8 кДа), холецистокінін (12,7 кДа), фактор комплемент D (23,5 кДа), цистатин С (15,8 кДа), інтерлейкін-1α (30,6 кДа), інтерлейкін-6 (20,9 кДа), лептин (16 кДа), фактор некрозу пухлини-α (17,3 кДа) тощо (дані про молекулярну масу були взяті з «PhosphoSitePlus®» і «The Human Protein Atlas»), зростав більш ніж удвічі в плазмі при ХП і РПЗ. При цьому кількість смуг при запальних станах становила 7, а при злоякісній трансформації лише – 3, коли в контролі виявлено 4 смуги для

білків плазми вищезначеного діапазону молекулярної маси. Виявлені відхилення супроводжувалися зниженням кількості високомолекулярних білків (≥ 150 кДа) у крові в 2 ($P < 0,05$) рази при ХП та в 3 ($P < 0,05$) рази при онкопатології ПЗ.

Аналіз білкового профілю тканини ПЗ виявив переважання білків з молекулярною масою 10-35 кДа у контрольних і патологічних зразках. У ПЗ із УЗО також виявлені поліпептиди з максимальною молекулярною масою до 67 кДа. При цьому патологічно змінені зразки мали значну кількість білкових фракцій: до 100 кДа - 18% при РПЗ, а при ХП до 150 кДа - 11%. Слід також звернути увагу на зниження вмісту низькомолекулярних пептидів до 10 кДа за ХП та їх відсутність за умов онкології.

Хоча виявлення суттєвих відмінностей поліпептидних компонентів у крові та тканинах підшлункової залози не дозволяє встановити, який саме з білків змінився, але дає змогу зробити висновок про значний дисбаланс у процесах синтезу та розпаду білків за умов досліджуваних патологій. Враховуючи зафіксовану активацію протеаз із очевидним внеском металопротеїназ, актуальним стало визначення за допомогою зимографії субстратної специфічності та молекулярної маси ізоформ MMPs, активованих за цих патологічних станів (табл. 4.2). Колагенази характеризуються своєю здатністю розщеплювати потрібні спіралі інтерстиціальних колагенів (типів I, II і III) у місці, розташованому приблизно на відстані трьох четвертих довжини фібрили від N-кінця. До цієї підгрупи належать чотири MMPs: MMP1 (інтерстиціальна колагеназа/колагеназа I), MMP8 (нейтрофільна колагеназа/колагеназа II), MMP13 (колагеназа III) і MMP18 (колагеназа IV) [26], діапазон їх молекулярних мас 42 кДа-55 кДа. Згідно з отриманими результатами, найбільш інтенсивний прояв колагенолітичної активності в контролі спостерігався в діапазоні 35-67 кДа зимограм як плазми, так і досліджуваних тканин. Крім того, одна смуга була виявлена при дослідженні контрольних зразків крові, а дві смуги були зафіксовані в тканинах ПЗ, обидві в діапазоні вищезазначених молекулярних мас. Незважаючи на те, що максимальна колагенолітична активність в системній циркуляції при онкопатології ПЗ

відповідала контрольним значенням, вона характеризувалася наявністю трьох різних смуг.

Таблиця 4.2.

**Результати желатино-колагенової зимографії плазми та гомогенатів
тканин підшлункової залози хворих на хронічний панкреатит та рак
підшлункової залози**

Молекулярна маса білків	УЗО		ХП		РПЗ	
	% Бенду	Кількість бендів	% Бенду	Кількість бендів	% Бенду	Кількість бендів
<i>Колагенази, плазма</i>						
≥ 150 kDa	--	--	0.89	1	--	--
150-100 kDa	22.60	1	85.35	2	32.64	1
100-67 kDa	2.73	1	10.46	2	11.82	2
67-35 kDa	74.67	1	3.19	1	55.54	3
35-10 kDa	--	--	0.12	1	--	--
<i>Желатинази, плазма</i>						
≥ 150 kDa	--	--	--	--	--	--
150-100 kDa	--	--	18.88	1	--	--
100-67 kDa	100.00	1	79.45	3	69.31	2
67-35 kDa	--	--	--	--	30.21	2
35-10 kDa	--	--	1.67	1	0.48	1
<i>Колагенази, підшлункова залоза</i>						
≥ 150 kDa	--	--	--	--	--	--
150-100 kDa	--	--	--	--	7.52	1
100-67 kDa	10.67	1	62.20	1	29.43	1
67-35 kDa	85.67	2	22.66	2	1.77	1
35-10 kDa	3.66	1	15.14	3	61.29	3
<i>Желатинази, підшлункова залоза</i>						
≥ 150 kDa	--	--	--	--	--	--
150-100 kDa	--	--	--	--	29.64	1
100-67 kDa	99.33	1	3.91	1	11.72	2
67-35 kDa	0.66	2	95.92	2	19.26	1
35-10 kDa	0.01	1	0.16	1	39.38	1

ХП характеризувався аномальним накопиченням високомолекулярних форм колагеназ в системному кровотоці (85 % активності в діапазоні 100-150 кДа) і в патологічно зміненому органі (62 % активності в діапазоні 67-100 кДа). Такі

особливості можуть бути пов'язані зі зміною процесів синтезу MMPs, утворенням їх комплексів та накопиченням латентних (про) MMPs. Проте Manjari et al., досліджуючи пацієнтів з ХП, виявили не лише значно підвищені рівні MMP1, але й більш високий експресивний генотип 2G у позиції -1607 промотору гена MMP1 [26]. Tasaki et al. досліджували секрецію MMP1 з периацинарних міофібробластів ПЗ людини у відповідь на прозапальні цитокіни IL-1 β і TNF- α , виявили, що вона регулюється прозапальними цитокінами через мітоген-активований білок/позаклітинний сигнал-регульований кіназний каскад [413].

Найбільш вивченими MMPs за РПЗ, без сумніву, є желатинази (MMP2 та MMP9) [29]. Takatomo Koshiba та інші використовували типові зимографічні підходи та виявили одну широку смугу та дві вузькі у зразку тканини РПЗ. Широка смуга, у свою чергу, містила дві смуги, що склалися з латентної форми MMP9 (92 кДа) та активованої форми MMP9 (82 кДа). Дві інші смуги склалися з латентної форми MMP2 (72 кДа) та активованої форми MMP2 (62 кДа) [414]. Результати представлених досліджень дозволили виявити одну смугу активності желатинази в діапазоні молекулярної маси 67-100 кДа як у плазмі, так і в тканині ПЗ умовно здорових людей. ХП відрізнявся появою трьох смуг з молекулярною масою 67-100 кДа серед циркулюючих желатиназ і зміщенням протеолітичної активності в бік діапазону молекулярних мас 67-35 кДа, що відповідає активній формі MMP-2 в зразках тканини ПЗ.

Гомогенати уражених тканин РПЗ проявляли як желатиназну, так і колагеназну активність у ширшому діапазоні молекулярних мас (10-150 кДа) порівняно з контролем та ХП. Водночас, слід звернути увагу на значну концентрацію протеолітичної активності, яка проявляється в зоні низькомолекулярних білків, що може бути пов'язане з появою форм MMPs, відсутніх у УЗО. Серед кандидатів на такі ферменти є найменші члени родини MMPs, які кодуються, зокрема, геном MMP7 (матрилізин, 30 кДа) та MMP28 (епілізин, 20 кДа). MMP7 експресується виключно в метастатичному епітелії проток пацієнтів з ХП і, як було показано, контролює апоптоз ацинарних клітин шляхом протеолітичного вивільнення його проапоптотичної форми від Fas-

ліганду. Численні дослідження також порівнювали експресію MMP7 у пацієнтів з протоковою аденокарциномою ПЗ та пацієнтів з панкреатитом та/або здоровими контрольними особами. Результати цих досліджень чітко показали, що рівні MMP7 підвищені у хворих на РПЗ, тому MMP7 можна розглядати як важливий регулятор пухлиноутворення в ПЗ [29].

4.4. Особливості прояву протеолітичної активності трипсиноподібних серинових протеаз за патологій підшлункової залози

Результати проведених досліджень виявили зростання рівня TLPs у плазмі крові хворих із патологіями ПЗ (ХП - на 29%, РПЗ - на 85% порівняно зі значенням цього показника в групі УЗО, $P < 0,05$) (рис.4.6.), тоді як їх вміст у тканині ПЗ знижувався (ХП - на 69%; РПЗ - на 89% відносно контрольних значень, $P < 0,05$).

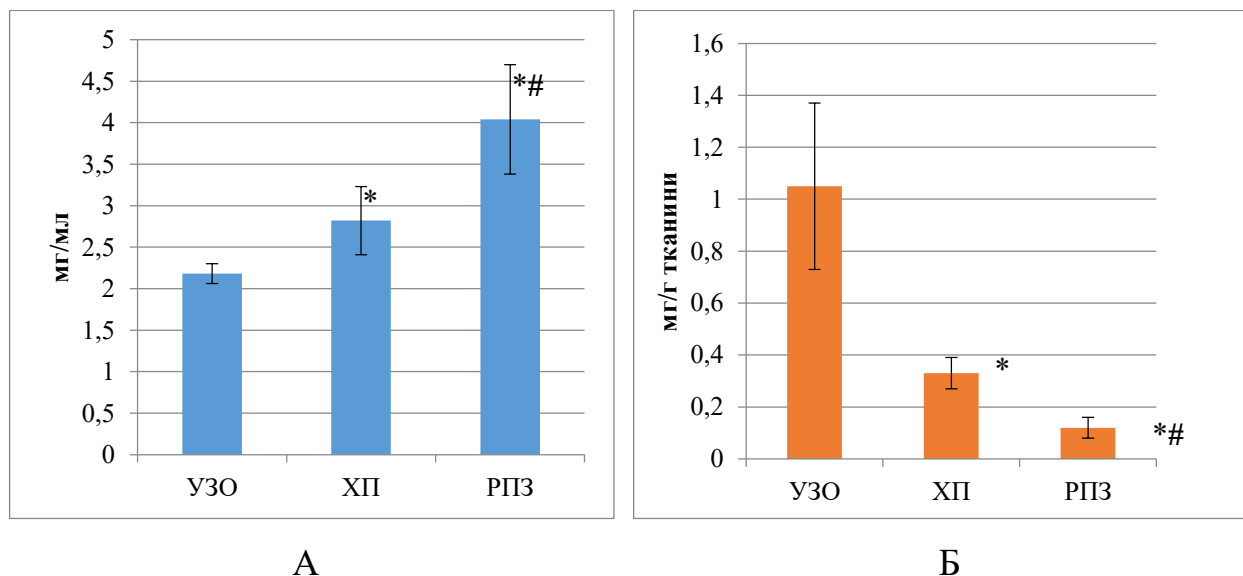


Рис. 4.6. Концентрація трипсиноподібних серинових протеаз плазми крові (А) та гомогенату тканини підшлункової залози (Б) хворих на хронічний панкреатит та рак підшлункової залози. * $P < 0,05$ порівняно зі значенням відповідного показника у групі УЗО; # $P < 0,05$ порівняно зі значенням відповідного показника у групі із хронічним панкреатитом

Ферменти з групи TLPs мають молекулярну масу (М.м.) 16-95 кДа та можуть існувати у мономерній чи олігомерній формах [397]. Більшість цих ензимів

є секреторними, проте деякі з них містяться на поверхні клітини або всередині неї у субклітинних структурах [415]. Найбільш дослідженими TLPs є ті, що беруть участь у каскаді коагуляції та системі комплементу, а також триптаза, матриптаза, калікреїни (KLKs), тощо.

На наступному етапі дослідження було проведено диск-електрофорез фракцій TLPs, отриманих із плазми крові та гомогенатів ПЗ пацієнтів усіх досліджених груп, і здійснено аналіз білкових фракцій із використанням програми TotalLab. Фракція ензимів, отримана з плазми крові пацієнтів групи УЗО, за невідновлювальних умов проведення електрофорезу розподілилася на 4 підфракції, з фракції TLPs хворих на ХП було отримано 8 підфракцій, а хворих на РПЗ – 13 (рис. 4.7, а).

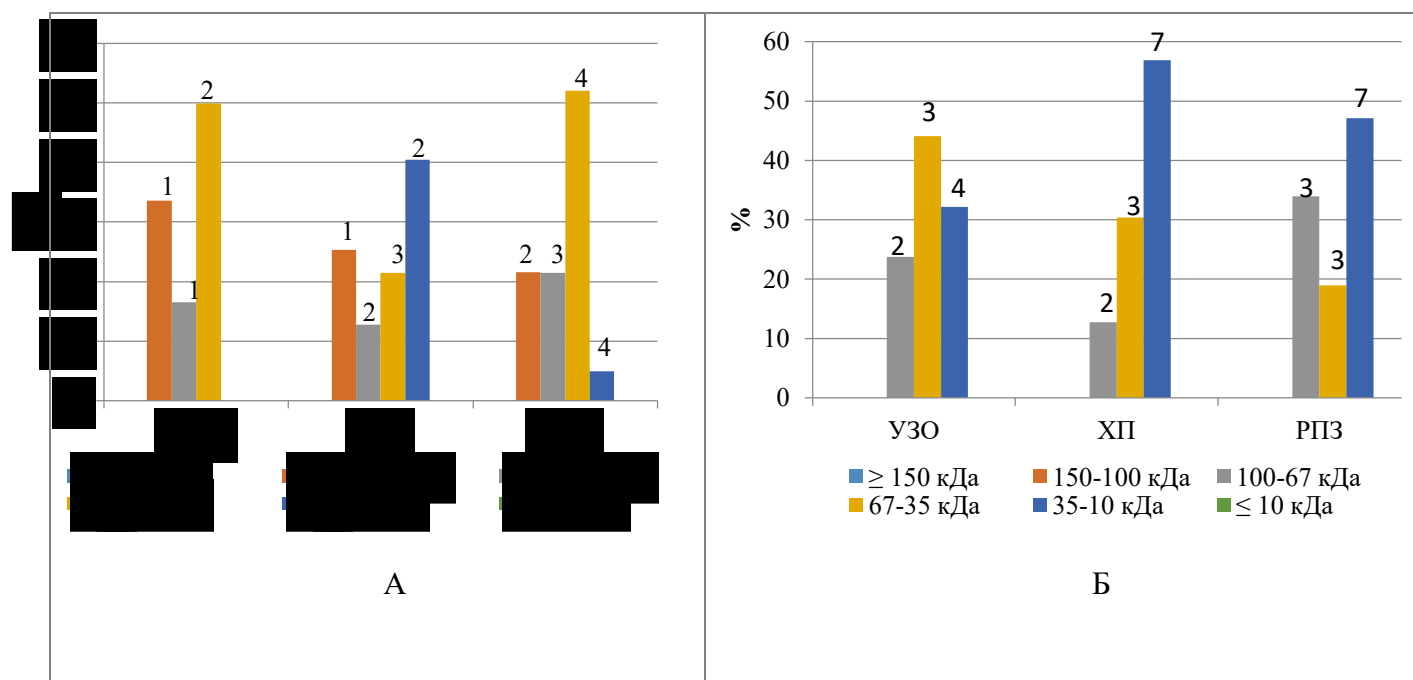


Рис. 4.7. Відсотковий вміст білків різної молекулярної маси у фракції трипсиноподібних серинових протеаз, отриманої з плазми крові хворих на хронічний панкреатит та рак підшлункової залози при проведенні електрофорезу за невідновлювальних (А) та відновлювальних (Б) умов (цифрою позначено кількість підфракцій білків у групі відповідної молекулярної маси)

Отримані дані можуть свідчити про появу в плазмі крові за досліджуваних хвороб нових білків із групи TLPs, або ж бути наслідком вивільнення активних протеаз із комплексів з їх фізіологічними інгібіторами за розвитку патологій ПЗ.

При проведенні електрофорезу у відновлювальних умовах фракція, отримана з плазми крові пацієнтів з групи УЗО, розподілилася на 9 підфракцій, фракція TLPs хворих на ХП - на 12 підфракцій, а хворих на РПЗ – на 13 (рис. 4.7 Б). Для зручності подальшого аналізу окремі підфракції було об'єднано у групи відповідно до їх М.м.: білки з дуже високою М.м. (≥ 150 кДа); високо- (150-100 кДа); середньо- (100-67 і 67-35 кДа); низькомолекулярні білки (35-10 кДа); пептиди (<10 кДа).

Згідно цього розподілу, при проведенні електрофорезу в невідновлювальних умовах (рис. 4.7, А) збільшення кількості підфракцій TLPs, отриманих із плазми крові хворих на ХП, відбулося за рахунок появи двох нових підфракцій низькомолекулярних білків та двох підфракцій середньомолекулярних протеїнів, а із плазми крові хворих на РПЗ – через появу додаткових підфракцій високо- (+1), середньо- (+4) та низькомолекулярних протеїнів (+4). При цьому у фракції TLPs, отриманої з плазми крові УЗО, переважали протеїни з високою та середньою М.м.; у хворих на ХП і РПЗ знижувався вміст високомолекулярних білків (хоча у випадку РПЗ додалася одна нова підфракція), натомість у пацієнтів із РПЗ зростав відсоток середньомолекулярних білків, а у хворих на ХП – низькомолекулярних компонентів. При проведенні електрофорезу за відновлювальних умов (рис. 4.7, Б) збільшення кількості фракцій TLPs плазми хворих на ХП і РПЗ відбулося внаслідок появи трьох нових підфракцій низькомолекулярних білків, ймовірно, через руйнування димерних форм ферментів, стабілізованих дисульфідними зв'язками (адже більшість TLPs, таких як u-PA, плазмін, тромбін, KLLs тощо, під час процесингу зазнають обмеженого протеолізу з подальшим формуванням таких димерів), а у хворих на РПЗ – також через появу додаткової підфракції протеїнів із М.м. 100-67 кДа. Підфракція високомолекулярних TLPs при цьому була відсутньою, а вміст протеаз із М.м. 67-35 кДа за патологій ПЗ знижувався.

Інформація про молекулярні маси деяких TLPs наведена у табл. 4.3. Згідно таблиці, до високомолекулярних TLPs належать активна форма трипсази (тетраметр, стабілізований нековалентними зв'язками), комплекси активованих

ензимів з їхніми фізіологічними інгібіторами, а також неактивні чи заінгібовані форми матриптази.

Таблиця 4.3

Молекулярні маси трипсиноподібних серинових протеаз, їхніх зимогенів та функціональних комплексів

М.м., кДа	TLPs (активні)	TLPs (зимогени та заінгібовані)
150-100	Триптаза (тетраметр), 134 кДа	Матриптаза (гомодимер), 140 кДа Комплекси низки протеаз з їх фізіологічними інгібіторами, у тому числі комплекс {активна матриптаза 70 кДа + HAI-1}, продукти розпаду цього комплексу та комплекс {активований t-PA + PAI-1/2} (близько 120 кДа)
100-67	t-PA, 68 кДа Плазмін, 83 кДа Матриптаза, 70 кДа	Комплекси низки протеаз з їх фізіологічними інгібіторами, у тому числі комплекс {активований HMW/LMW u-PA + PAI-1/2} (75-92 кДа) Плазміноген, 92 кДа Протромбін, 72 кДа Прекалікреїни, 85-88 кДа Матриптаза, 95 кДа
67-35	u-PA (HMW), 54 кДа Тромбін, 37 кДа TMPRSS4, 48,2 кДа	pro-u-PA, 50 кДа
35-10 кДа	u-PA (LMW), 33 кДа Триптаза (мономери), 31-38 кДа Калікреїни, 28-33 кДа Трипсин, 24 кДа	Трипсиноген, 24 кДа

За фізіологічних умов у кров надходять неактивні мономери триптази, а тетрамери накопичуються у секреторних гранулах тучних клітин, де стабілізуються за допомогою гепарину і вивільнюються лише при активації цих клітин. Тому активність триптази у системній циркуляції залежить від загальної кількості тучних клітин, статусу їхньої активації, а також від генетично визначеного рівня

біосинтезу триптаз [416]. Триптаза залучена в ангиогенез, деградацію ПМ та прогресування низки епітеліальних ракових захворювань. Так, відомо, що при РПЗ збільшується інфільтрація строми пухлини тучними клітинами, а також посилюється активація, і дегрануляція останніх [3].

Водночас слід зазначити, що умови проведення електрофорезу в наших дослідженнях, а саме: застосування денатуруючого додецилсульфату натрію, спричиняють руйнування нековалентних зв'язків, і, отже, не дозволяють встановити наявність у досліджуваному матеріалі як тетрамеру триптази, так і наведених у табл. 1 комплексів із високою та середньою М.м. Матриптази є трансмембранними ферментами, високі рівні експресії яких пов'язані з різними видами раку. Вони функціонують на клітинній поверхні, і в загальній циркуляції їхня активність зазвичай не спостерігається.

Виявлене нами збільшення відсотку білків із М.м. 100-67 кДа за РПЗ може бути наслідком вивільнення під час прогресування пухлини t-PA із комплексу {активованій t-PA + PAI-1/2}, а також відокремлення плазміну від його фізіологічних інгібіторів. Плазмін утворюється з плазміногену (plasminogen, Pg) за участі активатору плазміногену урокіназного (u-PA) чи тканинного (t-PA) типу. Згідно даних літератури, у гомогенатах тканин і плазмі крові хворих на РПЗ виявляють високі рівні обох активаторів, причому середній вміст t-PA у гомогенатах зростає у ряді нормальна ПЗ, ПЗ хворих на ХП та ПЗ хворих на РПЗ. У пацієнтів з РПЗ концентрації t-PA у крові є вищими у порівнянні з гомогенатами [60].

Плазмін може деградувати компоненти ПМ безпосередньо або активувати інші протеази, у тому числі матриксні металопротеїнази (MMPs), що залучаються у ремоделювання ПМ. Також плазмін активує ряд асоційованих із ПМ латентних факторів росту, що сприяє проліферації та міграції пухлинних клітин, ангиогенезу та лімфангіогенезу.

До TLPs із М.м. 67-35 кДа належить, перш за все, каталітично активний дволанцюговий високомолекулярний u-PA (HMW u-PA), молекула якого містить дисульфідний зв'язок. При розщепленні HMW u-PA рядом протеаз утворюється

каталітично активний низькомолекулярний u-PA (LMW u-PA) [60]. Повідомляється про підвищені рівні u-PA при РПЗ, які корелюють зі скороченням виживаності пацієнтів. Протеолітична активність u-PA спрямована на широкий спектр субстратів і викликає неконтрольоване ремоделювання ПМ строми пухлини, сприяючи інвазії пухлинних клітин, міграції та метастазуванню РПЗ.

Компоненти фібринолітичного шляху також відіграють певну роль у патогенезі ХП, призводячи до літичних уражень, індукованих плазмінном, та спричиняючи фібротичні ушкодження ПЗ через активацію плазмінном латентного трансформуючого фактора росту бета1 (TGF- β 1) [22]. Інший представник TLPs з групи протеїнів із М.м. 67-35кДа – тромбін (табл. 4.3) – активуючий рецептор, що активується протеазою-1 (protease-activated receptor-1, PAR-1), залучається у фіброгенез та прогресування раку, індукуючи проліферацію клітин, ріст пухлини, ангіогенез і метастазування [397].

Поява низькомолекулярних білків загалом є характерною для фракції TLPs плазми крові хворих із патологіями ПЗ і може бути спричинена як надходженням у кров ферментів із ушкодженої ПЗ, так і наслідком індукції дії цитокінів, хемокінів, ростових факторів, АФК синтезу нових ферментів цієї групи, таких як LMW u-PA, мономери триптази, калікреїн (KLKs) і трипсин (табл. 4.3). Так, за фізіологічних умов основним джерелом трипсиногену є ацинарні клітини ПЗ. За РПЗ виробляється асоційований із пухлиною трипсиноген (tumour-associated trypsinogen, ТАТ). Як відомо, u-PA активує ацинарні клітини і ТАТ з утворенням трипсину, що залучається в деградацію ПМ та активацію латентних форм низки MMPs та серинових протеаз, сприяючи інвазії та метастазуванню клітин РПЗ. Також трипсин активує рецептор PAR-2, який поряд із участю в пухлиногенезі за РПЗ залучений у розвиток фіброзу при ХП. Калікреїни також відіграють важливу роль у ремоделюванні ПМ та ангіогенезі. При прогресуванні пухлини KLKs із ракових і стромальних клітин вивільнюються у пухлинне середовище, де проявляють свою протеолітичну дію, активуючи сигнальні шляхи та модулюючи експресію генів і білків, важливих для росту та інвазії пухлини. Із 15-ти секретованих KLKs до TLPs належать 12. KLK-6 і -10 мають виражену експресію

в тканинах ПЗ хворих на РПЗ і корелюють з більш агресивним характером його перебігу та поганим прогнозом для пацієнта [417].

Інші дослідження свідчать про те, що KLK-6, -7, -8, -10 і -11 є коекспресованими та коактивованими в тканинах пацієнтів з РПЗ, причому високі рівні їхньої експресії корелюють один з одним і пов'язані з меншою виживаністю. Серед цього переліку KLK-6 є вихідною протеазою, що може активуватися плазміном і u-PA, і експресія якої, ймовірно, корелює з диференціацією пухлини: недиференційовані пухлини з ядерною атипією, як правило, мають вищу експресію KLK-6 [418].

Також нами було проведено аналіз гомогенатів тканини ПЗ. Фракція TLPs, отримана в пацієнтів із групи УЗО, після проведення диск-електрофорезу за невідновлювальних умов розподілилася на 3 підфракції, при розділенні зразка хворих на ХП було отримано 6 підфракцій, а хворих на РПЗ – 9. За відновлювальних умов у контролі було виявлено 2 підфракції, а в групах хворих на ХП та РПЗ – по 3 підфракції (рис. 4.8).

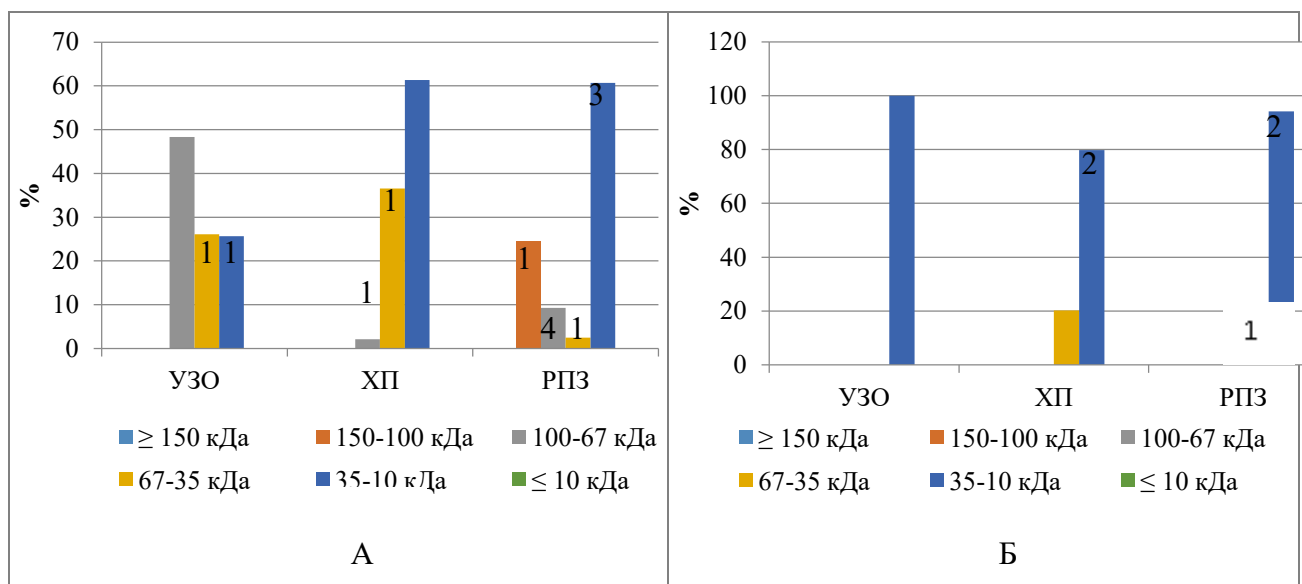


Рис. 4.8. Відсотковий вміст білків різної молекулярної маси у фракції трипсиноподібних серинових протеаз, отриманої з гомогенату тканини підшлункової залози хворих на хронічний панкреатит та рак підшлункової залози при проведенні електрофорезу за невідновлювальних (А) та відновлювальних (Б) умов (цифрою позначено кількість підфракцій білків у групі відповідної молекулярної маси).

За невідновлювальних умов збільшення кількості фракцій TLPs у хворих на ХП відбулося за рахунок появи трьох нових фракцій середньомолекулярних білків (67-35 кДа), а в хворих на РПЗ – через появу додаткових фракцій високо- (+1), середньо- (100-67 кДа; +3) та низькомолекулярних протеїнів (+2).

За відновлювальних умов виявлене нами незначне збільшення кількості фракцій у матеріалі, отриманому із гомогенату тканини ПЗ хворих на обидві патології, відбулося за рахунок появи додаткової фракції у групі протеїнів із М.м. 67-35 кДа. На відміну від фракцій, отриманих при розділенні TLPs плазми крові, високомолекулярні компоненти у фракціях цих ферментів, отриманих з гомогенатів, виявилися відсутніми як в групі УЗО, так і в групі хворих на ХП.

Також у фракціях, отриманих із тканини ПЗ хворих із патологіями ПЗ за невідновлювальних умов, знижувався вміст білків із М.м. 100-67 кДа, натомість зростав відсоток низькомолекулярних компонентів, який становив у хворих обох груп близько 61%. Можливим поясненням цього може бути вивільнення під час розвитку патологічних процесів низькомолекулярних ферментів (наприклад, низькомолекулярних u-PA) з комплексів з їхніми інгібіторами або синтез нових TLPs відповідної М.м. із (у тому числі мономерів триптази, KLKs, трипсину).

Методика, використана у наших дослідженнях, не дозволила виявити такі компоненти фракції TLPs, отриманої з гомогенатів тканини ПЗ, як трансмембранні ферменти матриптаза і TMPRSS4 (transmembrane serine protease 4). Водночас відомо про надмірну експресію обох ферментів у тканині ПЗ хворих на РПЗ. При РПЗ виявляють як збільшення експресії матриптази в тканині ПЗ, так і зниження рівнів її природного інгібітора HAI-1, що унеможлиблює швидку інактивацію цього ферменту [419]. TMPRSS4 є одним із прогностичних маркерів при РПЗ, що, експресуючись у ПЗ хворих на РПЗ, але не в здоровій ПЗ і не в ПЗ хворих на панкреатити, індукує процесинг pro-u-PA і регулює низку сигнальних шляхів.

Ключовим етапом у прогресуванні хвороб ПЗ є процеси ремоделювання ПМ, безпосередньо пов'язані з фіброгенезом за ХП, а також із інвазивністю та метастазуванням пухлин ПЗ. Важливими чинниками ремоделювання і деградації ПМ є протеази, у тому числі й TLPs. Деякі з цих ферментів (u-PA, t-PA, TMPRSS4)

не здатні безпосередньо гідролізувати компоненти ПМ і діють через активацію плазміну та MMPs, тоді як інші можуть прямо деградувати зазначені сполуки.

Загальновідомими є здатність тромбіну руйнувати фібриноген, желатинолітична активність трипсину та спроможність плазміну гідролізувати колаген, желатин і фібриноген. Доведена желатинолітична й, можливо, колагенолітична активність тетрамерів триптази (в умовах зниженого рН такою здатністю володіють і мономери цього фермента) [420].

Матриптаза виявляє фібриногенолітичну, колагенолітичну і желатинолітичну активності [395]. Колагенолітична активність характерна також для KLK-2, -6, -13, -14, а у випадку KLK-6 задокументовано й гідролітичну дію на фібриноген; KLK-4 деградує колагени I і IV й α -ланцюг фібриногену, а KLK-8 - желатин, колаген IV типу та фібриноген [421].

З метою вивчення особливостей впливу компонентів фракцій TLPs, отриманих із плазми крові та гомогенатів ПЗ пацієнтів з групи УЗО та хворих із патологіями ПЗ, на елементи ПМ, надалі було проведено ензим-електрофорез із використанням фібриногену, желатину та колагену як субстратів та проаналізовано одержані зимограми.

При дослідженні TLRs плазми крові та використанні фібриногену як субстрату в групі УЗО було виявлено 2 підфракції фібринолітичних ферментів, а в групах хворих на ХП та РПЗ – по 3 підфракції (рис. 4.9, А). Всі ферменти належали до групи середньомолекулярних білків; у групах УЗО та хворих на ХП переважали білки із М.м. 100-67 кДа (ця підфракція, ймовірно, відповідає плазміну), а в пацієнтів із РПЗ – протеїни із М.м. 67-35 кДа (такій М.м. відповідає тромбін). Додаткова підфракція у зразках, отриманих у хворих із патологією ПЗ, з'являється серед білків із М.м. 67-35 кДа.

При використанні желатину в якості субстрату в групі УЗО було виявлено 3 підфракції желатиназ, тоді як у групах хворих на ХП та РПЗ – по 4, причому ці ферменти, навпаки, були представлені білками із дуже високою та високою М.м. (вони переважали у хворих із патологією ПЗ) та протеїнами із М.м. 100-67 кДа, що переважали у групі УЗО (рис. 4.9 Б).

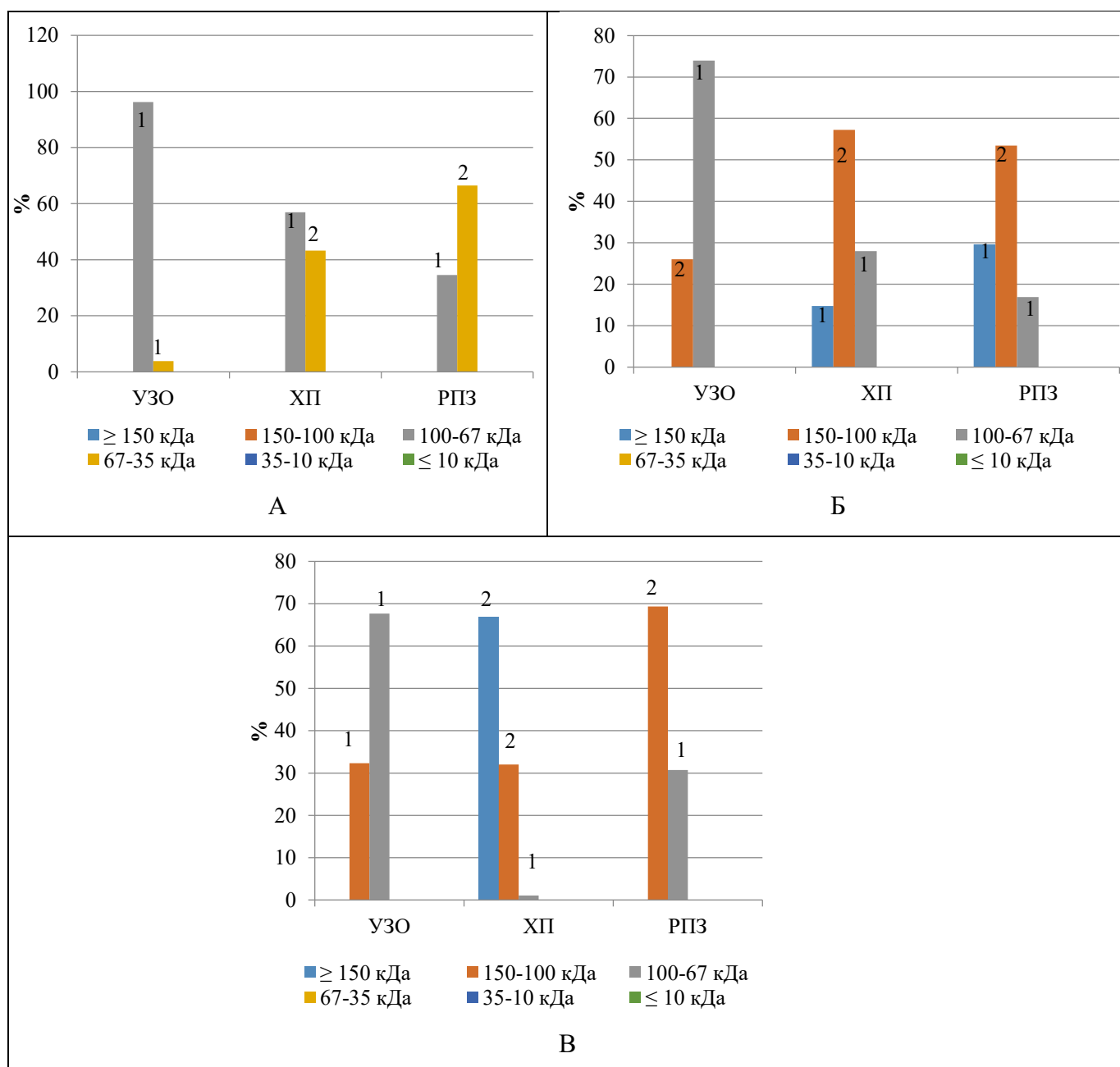


Рис. 4.9. Відсотковий вміст білків різної молекулярної маси у фракції трипсиноподібних серинових протеаз, отриманої з плазми крові хворих на хронічний панкреатит та рак підшлункової залози при проведенні ензим-електрофорезу із використанням фібриногену (А), желатину (Б) та колагену (В) в якості субстратів (цифрою позначено кількість підфракцій білків у групі відповідної молекулярної маси).

Підфракція середньомолекулярних білків при цьому, ймовірно, представлена плазміном, а зниження вмісту цієї підфракції частково може бути зумовлене дією антиплазміну, $\alpha 2$ -макроглобуліну та інших інгібіторів, що є представниками білків гострої фази, і вміст яких за ХП і РПЗ зростає.

При використанні колагену як субстрату в групі УЗО було виявлено 2 підфракції колагеназ, у групі хворих на ХП – 5, а РПЗ – 3 підфракції (рис. 4.9, В), причому, подібно до желатиназ, ці ферменти також були білками із дуже високою та високою М.м. (вони, відповідно, переважали у плазмі хворих із ХП та РПЗ) та протеїнами із М.м. 100-67 кДа (що переважали у групі УЗО). Додаткові підфракції у групах пацієнтів із патологією ПЗ, як і у випадку желатиназ, з'являлися у групах білків із дуже високою (ХП – 2 підфракції) та високою (РПЗ та ХП – по одній підфракції) М.м.

Відомо, що плазмін також залучається у деградацію колагену. На відміну від желатиназної активності, притаманної білкам із М.м. понад 150 кДа у фракціях, отриманих з плазми хворих при патології ПЗ, колагенази з дуже високою М.м. у матеріалі пацієнтів, хворих на РПЗ, відсутні, що свідчить про суттєві відмінності у процесах ремоделювання ПМ, а, отже, і у синтезі, секреції і регуляції ферментів, що деградують білки ПМ.

При дослідженні фракції TLPs, отриманої з гомогенатів тканини ПЗ, та використанні фібриногену як субстрату в дослідному матеріалі усіх трьох груп пацієнтів було виявлено, що всі ферменти є низькомолекулярними білками (рис. 4.10, А), що відповідає нашим даним, отриманим при проведенні диск-електрофорезу даної фракції (рис. 4.8). В групах УЗО та РПЗ ензими були розподілені на 4, а в групі ХП - на 5 підфракцій, що може свідчити про утворення за ХП специфічних протеаз, залучених у патогенез даної патології, зокрема, калікреїнів KLK-4 та KLK-6. У групі УЗО також виявлено підфракцію білків із М.м. 67-35 кДа, яка становила дуже невеликий (1,66%) відсоток і, ймовірно, була представлена тромбіном.

При використанні желатину як субстрату в групах УЗО та ХП було виявлено по 2 підфракції желатиназ із груп середньо- (100-67 кДа) та низькомолекулярних білків. Білок із першої групи очевидно не був плазміном (на це вказує відсутність відповідної підфракції в зимограмі, отриманій із використанням фібриногену як субстрату; водночас плазмін був наявний у досліджуваному матеріалі, отриманому з плазми) (рис. 4.10 Б).

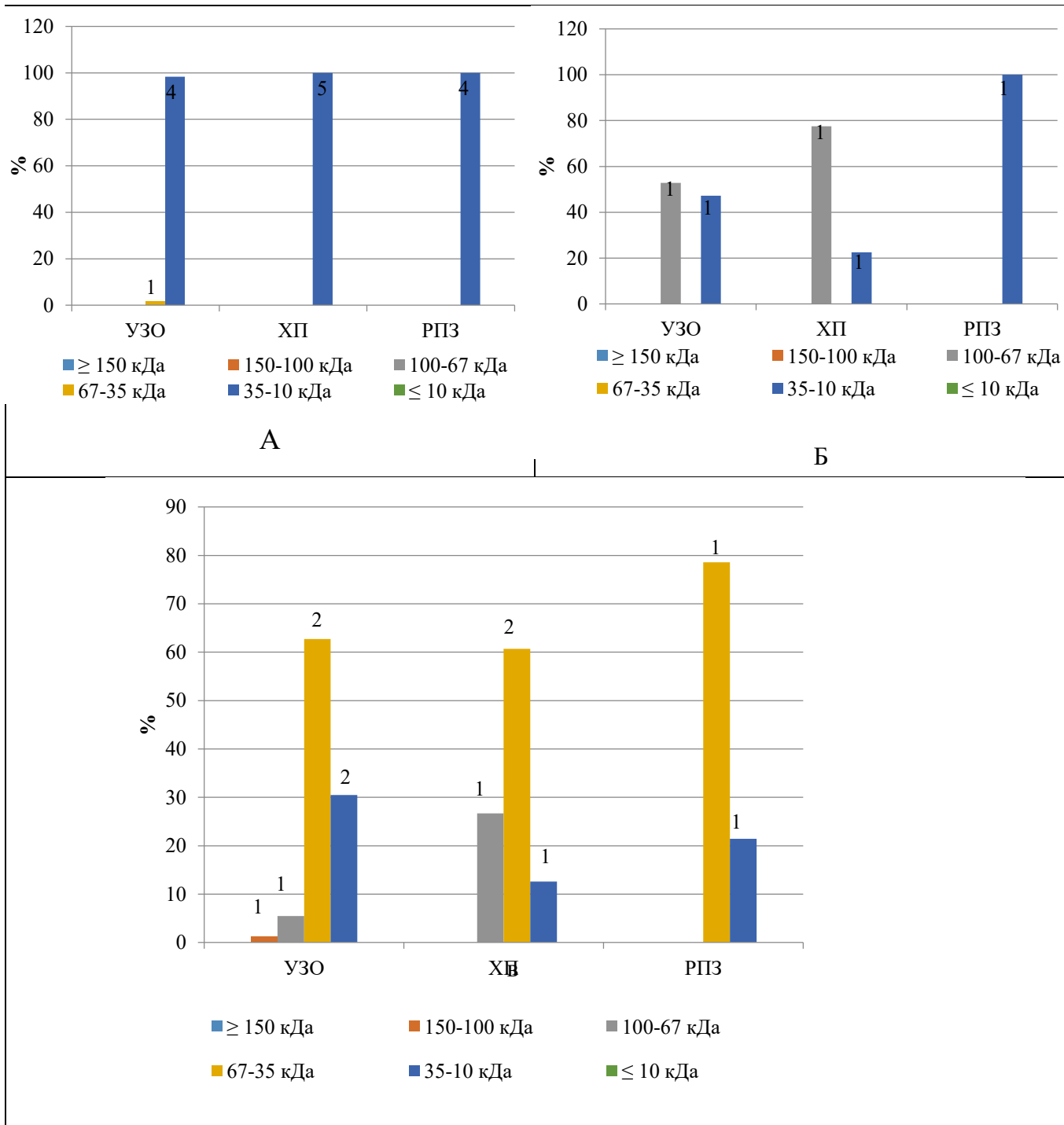


Рис. 4.10. Відсотковий вміст білків різної молекулярної маси у фракції трипсиноподібних серинових протеаз, отриманої з гомогенату ПЗ хворих на хронічний панкреатит та рак підшлункової залози при проведенні ензим-електрофорезу із використанням фібриногену (А), желатину (Б) та колагену (В) як субстратів (цифрою позначено кількість підфракцій білків у групі відповідної молекулярної маси).

Підфракція низькомолекулярних желатиназ, ймовірно, була представлена трипсином. У матеріалі, отриманому в групі УЗО, вміст цих підфракцій був майже однаковим, тоді як у групі хворих на ХП переважала перша підфракція. У хворих на РПЗ TLPs були представлені виключно низькомолекулярними білками і, можливо, вже не трипсином, а більш специфічним ферментом, що продукується у пухлинному середовищі, таким як KLK-8.

На відміну від ферментів із фібринолітичною та желатиназною активностями, серед колагеназ в усіх трьох групах переважали середньомолекулярні білки із М.м. 67-35 кДа (рис. 4.10 В).

У групі УЗО було виявлено 6 підфракцій, що належали до груп високо- (1 підфракція), середньо- (М.м. 100-67 кДа, 1 підфракція, та М.м. 67-35 кДа, 2 підфракції), та низькомолекулярних білків. Відомими низькомолекулярними білками з колагенолітичною активністю є KLK-2, -4, -6, -13, -14.

Через відсутність фібринолітичної активності у підфракції білків із М.м. 100-67 кДа, колагенази цієї групи, ймовірно, як і у випадку желатиназ, представлені не плазміном, а іншим компонентом. У групі хворих на ХП було ідентифіковано 4, а РПЗ – 2 підфракції (у випадку ХП - за рахунок втрати високомолекулярних та однієї підфракції низькомолекулярних білків, а за РПЗ – також двох підфракцій із середньою М.м.). Таким чином, тоді як матеріал, отриманий із гомогенату ПЗ пацієнтів з групи УЗО та хворих на ХП, містив певну кількість більш великих протеїнів (УЗО – 1,29% білків із М.м. 150-100 кДа та 5,49% білків із М.м. 100-67 кДа; ХП – 26,71% білків із М.м. 100-67 кДа), за РПЗ ці підфракції були відсутніми.

Резюме до розділу 4. Нами було встановлено – що за умов хронічного запалення при ХП значення переважної більшості досліджуваних параметрів (вміст Pg, PC, TM, IGF-1, MMP-1, -2, -3, -8, -10, TIMP-1, IL-1 β , -4, -6, -8, а також TNF- α) на рівні системної циркуляції виражено зростали. Зважаючи на те, що статистично достовірні відхилення в плазмі крові за умов РПЗ вдалося виявити лише для протеїну С та тромбомодуліну, інші параметри, зокрема, вміст MMPs та ILs, можуть слугувати перспективним діагностичним критерієм для визначення

переходу хронічного запалення у ПЗ до злоякісної трансформації.

На противагу, дослідження вищезазначених параметрів у патологічно змінній тканині виявило суттєве підвищення значення більшості з них за умов РПЗ. Так, вміст MMP-2, -3, -9, -10 й TIMP-1, а також всіх досліджуваних ILs (окрім IL-4 і IL-6) у тканині ПЗ хворих на РПЗ, статистично достовірно перевищував значення відповідних показників у хворих на ХП.

Проте, протизапальний цитокін IL-10 виявився єдиним, для якого було зафіксовано зниження вмісту в плазмі крові за умов ХП, тоді як за РПЗ його рівні лишалися на рівні контрольних значень. У гомогенаті тканини ПЗ вміст IL-10 при запаленні залишався незмінним, а за РПЗ – виражено зростав, що узгоджується з даними [422], згідно яких зв'язок між вмістом IL-10 і розвитком РПЗ є доведеним, адже, за результатами численних клінічних досліджень, рівні як тканинного, так і сироваткового IL-10 у пацієнтів з вищезазначеною патологією підвищуються. Вочевидь, підвищення рівнів IL-10, яке не спостерігається за умов ХП, може допомагати пухлинним клітинам уникати розпізнання імунною системою, а відтак блокувати їхнє виявлення та елімінацію.

Проведені нами дослідження дозволили виявити ряд особливостей протеолітичних процесів, що мають місце в крові і панкреатичній тканині за умов хронічного панкреатиту і раку. Встановлені зміни були пов'язані з акумуляцією низько- і середньомолекулярних білків і пептидів, серед яких значна кількість характеризується вираженими регуляторними функціями та токсичними впливами.

Як процеси запалення, так і онкопатологія, супроводжувались ремодуляцією екстрацелюлярного матриксу внаслідок зміни складу матриксних металопротеїназ, що в представленому дослідженні проявлялась зростанням кількості смужок (бендів) при електрофоретичному розділенні на фоні розширення спектру молекулярних мас ензимів, які проявляли желатиназну та колагенолітичну активності як в плазмі, так і в ураженому органі за досліджуваних патологій.

Нами доведено, що вміст TLPs у плазмі крові хворих із патологіями ПЗ був вищим, а у тканині ПЗ – нижчим відносно значень відповідних показників у групі УЗО. Фракції TLPs, отримані з плазми крові пацієнтів усіх досліджених груп,

містять велику кількість високомолекулярних протеїнів, тоді як TLPs з гомогенатів тканини ПЗ хворих із патологіями ПЗ представлені в основному низькомолекулярними білками. При цьому в плазмі крові пацієнтів з групи УЗО переважають TLPs із високою та середньою М.м., у хворих на ХП - низькомолекулярні компоненти, а в пацієнтів із РПЗ - середньомолекулярні білки. Білки із М.м. 100-67 кДа у фракціях, отриманих із плазми та тканини ПЗ, ймовірно, є різними ферментами: у плазмі крові – мономерними білками (оскільки при проведенні електрофорезу за відновлювальних умов ця фракція залишається присутньою), а в тканині ПЗ – комплексами, стабілізованими дисульфідними зв'язками (оскільки за відновлювальних умов вона зникає).

Підтверджено, що серед TLPs, отриманих із плазми крові та гомогенатів тканини ПЗ пацієнтів із патологіями ПЗ, наявні ферменти із фібриногенолітичною, желатинолітичною та колагенолітичною активностями. У плазмі перші представлені середньомолекулярними білками, тоді як серед представників двох останніх груп переважають білки із великою (желатинази в хворих на ХП та РПЗ, колагенази в хворих на РПЗ) та дуже великою (колагенази в пацієнтів із ХП) М.м. У гомогенатах фібриногенолітичну активність мають виключно низькомолекулярні білки, а желатинази і колагенази є білками із середньою та низькою М.м, причому у випадку желатиназ переважають протеїни із М.м. 100-67 кДа (ХП) та 35-10 кДа (РПЗ), а у випадку колагеназ – білки із М.м. 67-35 кДа.

Основні положення розділу 4 опубліковані в наступних роботах [423-425]:

1. Kravchenko O, Synelnyk T, Kostiuk O, Halenova T, Raksha N, Savchuk O, et al. Proteolytic activity in chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Minerva Biotechnol Biomol Res* 2024;36:161-8. DOI: 10.23736/S2724-542X.24.03150-X.
2. Synelnyk TB, Kravchenko OO, Kostiuk OS, Savchuk OM, Sukhodolia SA, Ostapchenko LI. Distribution of serine proteases in blood plasma and pancreas in chronic pancreatitis and oncopathology. *Fiziol Zh.* 2022;68(6):31-43.

3. Synelnyk TB, Kravchenko OO, Kostiuk OS, Savchuk OM, Sukhodolia SA, Ostapchenko LI. The trigger components of the proteolytic system and their modulators content under pancreatic pathologies development. *Fiziol Zh.* 2022;68(5):33–44. doi: 10.15407/fz68.05.033.

РОЗДІЛ 5

ЗАСТОСУВАННЯ МАТЕМАТИЧНОЇ МОДЕЛІ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ ПРИ ПАТОЛОГІЇ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ

Метою даної частини нашої роботи була побудова математичної моделі діагностики злоякісної патології на основі наявної групи реальних статистичних даних у формі 0 та 1, що вказують на відсутність та присутність відповідного симптому.

Окрім диференціального діагнозу, в наш час інтенсивно застосовуються методи автоматичного діагностування, хоча вони ще не повністю замінили лікарів, незважаючи на подібні прогнози на початку 2000-х років [426, 427]. Основною проблемою є те, що для побудови алгоритмів автоматичного діагностування необхідні надійні статистичні дані певного об'єму. Тут обидва питання – і надійності, і достатнього об'єму – наразі є відкритими, хоча теорія автоматичного діагностування на основі класифікаторів є достатньо потужною [428, 429]. Недостатня надійність обумовлена природними чинниками – зокрема, неможливістю гарантувати безпомилковість доопераційного діагнозу. Недостатність об'єму даних є менш суттєвою проблемою.

Професор О. П. Мінцер — один із засновників медичної інформатики та кібернетики в Україні. Ним створена наукова школа, а також впроваджено застосування математичного моделювання прогнозування розвитку патології у медицині та біології. Використання будь-яких нових технологій при передачі знань практично одночасно породжує питання про якість як самого процесу, так і результату навчальних впливів. Логіка та принципи використання ШІ в медичних проактивних процесах, за його твердженням, спрямована на запобігання виникнення захворювань, надаючи пацієнтам інформацію про їхній спосіб життя, навколишнє середовище. Також поєднання ШІ та машинного навчання підіймає аналітику спостереження за пацієнтами на новий рівень, забезпечуючи постійний моніторинг пацієнтів із хронічними захворюваннями, що може стати головним

результатом проактивної стратегії на базі ШІ в охороні здоров'я, роблячи її реально персоналізованою [430, 431].

Автоматичне діагностування засноване на математичних моделях діагностики патології підшлункової залози [432]. Такі моделі будуються з використанням методів статистичної обробки даних [433]. Звісно, сюди включають, насамперед, математичне сподівання та середньоквадратичне відхилення. Крім них, вивчаються також кількісні показники відносної частоти окремих симптомів [434]. Окрім цього, вивчаються найбільш впливові симптоми, зміна або наявність яких швидше впливає на результат діагностики, ніж зміна або наявність інших симптомів [435]. Та істотною проблемою тут є недостатня кількість статистичних даних однакової розмірності. Зокрема, складно порівнювати двох пацієнтів з різними діагнозами, переліки симптомів яких є різними за кількістю. Відтак, при побудові математичних моделей діагностики патології ПЗ, перш за все, намагаються очистити статистичні дані так, щоб отримати два ряди пацієнтів з різними діагнозами (наявність патології та її відсутність), у яких кількість симптомів та їх послідовність є однаковими.

Аналіз останніх досліджень і публікацій. На сьогодні РПЗ вважають одним із найнебезпечніших типів раку серед більш ніж 60 різновидів злоякісних новоутворень. Через невчасну діагностику та занедбаність випадків, можливість виконання радикального оперативного втручання становить до 30%. Показник 5-річної виживаності після радикальних оперативних втручань є критичним і становить 5 – 6%. Саме тому, вивченням ранньої діагностики малігнізації та доклінічних стадій РПЗ займаються багато вчених та клініцистів. Оскільки такі патології, як ЦД, так і хронічний панкреатит є факторами ризику протокової аденокарциноми підшлункової залози, комбінація їх може особливо посилити занепокоєння щодо прогресування та малігнізації до протокової аденокарциноми ПЗ [331]. У популяційному когортному дослідженні на Тайвані ризик малігнізації та розвитку протокової аденокарциноми ПЗ був значно підвищений в учасників з наявним ЦД та ХП (коефіцієнт ризику 33,5). Окремі дослідницькі бази даних також показали підвищений, але дещо помірніший, коефіцієнт ризику (4,7–12,1)

протокової аденокарциноми ПЗ в осіб з некласифікованим ЦД і ХП в анамнезі [436, 437].

У мета-аналізі Бен та його колеги [438] повідомили про відносний ризик 5,4 (95% ДІ 3,5–8,3), пов'язаний із тривалістю ЦД менше 1 року, з помірним ризиком приблизно в 1,5 рази після 5 років перебігу виявленого ЦД. Популяційне дослідження, проведене в Рочестері, штат Міннесота, США, показало, що приблизно 1% учасників із вперше виниклим ЦД у віці 50 років і старше мають ЦД внаслідок раку ПЗ. В інших дослідженнях підгрупи учасників з нещодавно діагностованим ЦД виявили, навіть, вищу поширеність протокової аденокарциноми ПЗ (5,2–13,6%). Таким чином, хоча ЦД, що наявний протягом тривалого часу помірно підвищує ризик протокової аденокарциноми ПЗ, натомість, діабет, що виник раптово у зрілому віці, є маркером можливої, вже наявної, проте доклінічної, протокової аденокарциноми ПЗ [438-440].

Питання автоматичного діагностування пов'язане безпосередньо з класифікацією [441]. У нашому випадку це визначення приналежності пацієнта лише до одного з двох класів (наявність патології або відсутність патології). Статистичними даними для такої (бінарної) класифікації є скінченні переліки ознак (симптомів), де довжина цих переліків є незмінною [442]. Метою бінарної класифікації є визначення найбільш релевантного класу об'єкта (в нашому випадку – пацієнта), який за ознаками (симптомами) схожий на об'єкти з відомого (даного) переліку об'єктів, і, можливо, співпадає з одним з об'єктів (наявність двох пацієнтів з абсолютно однаковими симптомами не є рідкістю у практиці діагностики патології підшлункової залози) [443]. У разі останнього коректно побудований класифікатор повинен завжди давати правильну відповідь [444]. У випадку, коли симптоми пацієнта не співпадають з симптомами жодного з наявних пацієнтів (тобто є різниця хоча б за парою значень одного симптому), відповіді коректно побудованого класифікатора повинні мати мінімальну ймовірність помилки [443-445]. У найпростішому випадку всі симптоми є мінімально-кількісними, тобто вказується наявність або відсутність конкретного симптому. Втім, це не надто спрощує розгляд статистичних даних порівняно з випадком, коли б деякі симптоми

подавались значеннями з інтервалів [445]. Справа ще й у тім, що інтервально подані симптоми є менш надійними порівняно з симптомами типу присутності (наявності) [446].

Нашою метою була побудова математичної моделі діагностики злоякісної патології підшлункової залози на основі наявної групи реальних статистичних даних у формі симптомів типу присутності (наявності). Для досягнення поставленої мети необхідно було виконати такі завдання:

1. Виконати відбір ознак (симптомів) збільшення вірогідності розвитку патології.
2. Побудувати математичну модель діагностики на основі бінарної класифікації з використанням відібраних симптомів.
3. Сформувати набір статистичних даних пацієнтів з коректно поставленим діагнозом для побудови та тестування класифікатора.
4. Виконати тестування класифікатора та оцінити остаточну якість діагностики на основі розробленої моделі.

5.1 Ознаки збільшення вірогідності розвитку патології

У дослідження було включено 45 пацієнтів, що були прооперовані у період 2016-2020 рр. Чоловіків було 27 (60%), жінок 18 (40%). Середній вік становив 54 років (37-77 років). До них відносились пацієнти, які були проліковані із підтвердженим діагнозом ХП або РПЗ, яких ми ретроспективно проаналізували та підтвердили відповідний діагноз, а також проаналізували 25 різних ознак (симптомів та супутніх діагнозів), що притаманні даним захворюванням.

Для побудови математичної моделі діагностики ми сформували перелік ознак (симптомів), які можуть вказувати на збільшення вірогідності розвитку патології. Таких ознак усього 25, однак, вони не є рівноважливими та рівними за впливом. Ознаки з більшою загрозою і відповідно вищим ступенем впливу на збільшення вірогідності розвитку патології слід виділити окремо. Таких ознак

усього 14. Вони вказані у табл. 5.1, де навпроти кожної ■-ї ознаки поставлено ім'я змінної ■, яка означатиме наявність даної ознаки, ■.

Таблиця 5.1

Перелік ознак (симптомів) з більшим ступенем впливу на збільшення вірогідності розвитку патології

№	Ознака (симптом, короткий опис)	Ім'я змінної
1	Фіброз – діагностуємо УЗД та КТ;	■
2	Протокова гіпертензія з ектазією – показник більше 1 см;	■
3	Оклюдія вірсунгової протоки з раптовим обривом у ділянці перешийка чи тіла;	■
4	Збільшення розмірів ПЗ;	■
5	Інтраопераційна біопсія (Pan IN 1- Pan IN 3 або метаплазія);	■
6	Зміна білкового профілю плазми ММР 1, 2, 3, 8, 9, 10 у передопераційному періоді;	■
7	Панкреатит у анамнезі більше 10 р;	■
8	Повторні операції з приводу хронічного панкреатиту;	■
9	Сімейний анамнез (ХП чи РПЗ у родичів першої чи другої лінії);	■
10	Не калькульозна жовтяниця;	■
11	Зростання вмісту тканинного інгібітору матриксних металопротеїназ (TIMP - 1);	■

№	Ознака (симптом, короткий опис)	Ім'я змінної
12	Екзокринна недостатність – знижена фекальна еластаза, розлади травлення синдром мальдигестії та мальабсорбції;	■
13	ЦД – ендокринна недостатність;	■
14	Інтраопераційний експрес-зіскоб – позитивний.	■

У нашому дослідженні, ми використовували дані 45 пролікованих та прооперованих пацієнтів з ускладненими формами ХП, проте з підозрою до малігнізації та неможливістю верифікувати її на доопераційному етапі.

Зауважимо, що дві ознаки, а саме протокова гіпертензія з ектазією та панкреатит у анамнезі мають додатковий чисельний параметр. Це додає ще дві ознаки до групи ознак (симптомів) з меншим ступенем впливу на збільшення вірогідності розвитку патології. Вони перелічені у табл. 5.2, де навпроти кожної

ї ознаки поставлено ім'я змінної ■, яка означатиме наявність даної ознаки,

■.

Таблиця 5.2

Перелік ознак (симптомів) з меншим ступенем впливу на збільшення вірогідності розвитку патології

№	Ознака (симптом, короткий опис)	Ім'я змінної
1	Біль;	■
2	Втрата маси тіла;	■
3	Саркопенія – визначаємо за даними УЗД та КТ;	■

Зауважимо, що якщо Δ , то це означає протокову гіпертензію з ектазією – показник більше 1 см, й, отже, Δ (випадок протокової гіпертензії з ектазією з показником до 1 см виключається). Також якщо Δ , то це означає протокову гіпертензію з ектазією – показник до 1 см, й, отже, Δ (випадок з показником більше 1 см виключається). Таким чином, випадок Δ неможливий. Однак випадок Δ можливий. Це саме стосується панкреатиту в анамнезі: якщо Δ , то Δ ; якщо Δ , то Δ ; випадок Δ неможливий, але можливий випадок Δ .

За даними табл. 5.1 ми отримуємо вектор

$$\Delta, \quad (2.1)$$

14 компонентів якого вказують на наявність або відсутність 14 більш впливових симптомів, що виявлені у певного пацієнта, однак при цьому вектор (2.1) не вказує на наявність патології. Аналогічно за даними табл. 2.2 ми отримуємо вектор

$$\Delta, \quad (2.2)$$

13 компонентів якого вказують на наявність або відсутність 13 менш впливових симптомів, що виявлені у того ж пацієнта, однак при цьому вектор (2.2) також не вказує на наявність патології.

5.2 Математична модель діагностики на основі бінарної класифікації

Фактично наявність чи відсутність злоякісної патології чітко визначається після оперативного втручання. Для того, щоб автоматично діагностувати наявність чи відсутність патології на основі даних векторів (2.1) і (2.2) до оперативного втручання, ми зібрали дані деякої кількості пацієнтів, в яких було підтверджено наявність злоякісної патології. Також було зібрано дані для такої ж кількості пацієнтів, в яких було підтверджено відсутність патології. На основі таких даних ми побудували класифікатор з метою доопераційного діагностування. Цей класифікатор виконує бінарну класифікацію, тобто, на його виході є рішення про наявність патології, або рішення про її відсутність. Вхідні дані такого бінарного класифікатора (для окремого пацієнта, якому необхідно поставити діагноз) були утворені на основі векторів (2.1) і (2.2).

Сформували класифікатор на основі імовірнісної нейронної мережі [447, 448]. Така мережа використовує баєсову статистику. В точку, що відповідає кожному прикладу, поміщається деяка проста функція, після чого всі такі функції додаються і в результаті утворюється оцінка для загальної густини ймовірності. Густина ймовірності оцінюється для кожного класу (у нас їх – два), після чого обирається клас, для якого густина ймовірності буде найбільшою [446].

Нехай ми маємо у розпорядженні дані однієї групи ■ пацієнтів з підтвердженим діагнозом злоякісної патології та дані іншої групи ■ пацієнтів з підтвердженим діагнозом відсутності патології. Набір з ■ векторів

$$\begin{bmatrix} \dots \\ \dots \end{bmatrix}, \begin{bmatrix} \dots \\ \dots \end{bmatrix}, \quad (2.3)$$

є набором типу (2.1) визначених впливових симптомів за даними спостережень за ■ пацієнтами, в результатів яких було прооперовано і підтверджено розвиток злоякісної патології. Набір з ■ векторів

$$\begin{bmatrix} \dots \\ \dots \end{bmatrix}, \begin{bmatrix} \dots \\ \dots \end{bmatrix}, \quad (2.4)$$

є набором типу (2.2) визначених менш впливових симптомів за даними спостережень за тими ж ■■■ пацієнтами з підтвердженим розвитком злоякісної патології. Іншу групу даних складають дані спостережень за іншими ■■■ пацієнтами, яким було підтверджено відсутність розвитку патології. Так, набір з ■■■ векторів

$$\begin{bmatrix} \text{■■■■} \\ \text{■■■■} \\ \text{■■■■} \\ \text{■■■■} \end{bmatrix}, \begin{bmatrix} \text{■■■■} \\ \text{■■■■} \end{bmatrix}, \quad (2.5)$$

є набором типу (2.1) визначених впливових симптомів за даними спостережень за ■■■ пацієнтами з підтвердженою відсутністю розвитку злоякісної патології, а набір з ■■■ векторів

$$\begin{bmatrix} \text{■■■■} \\ \text{■■■■} \\ \text{■■■■} \\ \text{■■■■} \end{bmatrix}, \begin{bmatrix} \text{■■■■} \\ \text{■■■■} \end{bmatrix}, \quad (2.6)$$

є набором типу (2.2) визначених менш впливових симптомів за даними спостережень за тією ж групою ■■■ пацієнтів (з підтвердженою відсутністю розвитку патології).

Побудову класифікатора розпочнемо з матриці

$$\begin{bmatrix} \text{■■■■} \\ \text{■■■■} \end{bmatrix},$$

що утворена горизонтальною конкатенацією ■■■ векторів (2.3), транспонованих у вектори-стовпці ■■■:

$$\begin{bmatrix} \text{■■■■} \\ \text{■■■■} \\ \text{■■■■} \\ \text{■■■■} \end{bmatrix}, \text{ де } \begin{bmatrix} \text{■■■■} \\ \text{■■■■} \end{bmatrix}. \quad (2.7)$$

Аналогічно виконаємо перетворення для векторів (2.4)–(2.6):

$$\begin{bmatrix} \dots \\ \dots \end{bmatrix}, \text{ де } \begin{bmatrix} \dots \\ \dots \end{bmatrix}, \quad (2.8)$$

$$\begin{bmatrix} \dots \\ \dots \end{bmatrix}, \text{ де } \begin{bmatrix} \dots \\ \dots \end{bmatrix}, \quad (2.9)$$

$$\begin{bmatrix} \dots \\ \dots \end{bmatrix}, \text{ де } \begin{bmatrix} \dots \\ \dots \end{bmatrix}. \quad (2.10)$$

Оскільки матриці $\begin{bmatrix} \dots \\ \dots \end{bmatrix}$ та $\begin{bmatrix} \dots \\ \dots \end{bmatrix}$ у (2.7) та (2.9) побудовані на основі ознак (симптомів) з більшим ступенем впливу на збільшення вірогідності розвитку злаякісної патології, то їх не можна розглядати рівноцінними у тому ж класифікаторі, що й матриці $\begin{bmatrix} \dots \\ \dots \end{bmatrix}$ та $\begin{bmatrix} \dots \\ \dots \end{bmatrix}$ у (2.8) та (2.10). З цього випливає, що нам необхідно побудувати два класифікатори. Один – для більш впливових ознак на основі матриць $\begin{bmatrix} \dots \\ \dots \end{bmatrix}$ та $\begin{bmatrix} \dots \\ \dots \end{bmatrix}$, другий – для менш впливових ознак на основі матриць $\begin{bmatrix} \dots \\ \dots \end{bmatrix}$ та $\begin{bmatrix} \dots \\ \dots \end{bmatrix}$.

Основою першого класифікатора, котрий виконуватиме діагностику, використовуючи дані більш впливових симптомів табл. 5.1, може бути $\begin{bmatrix} \dots \\ \dots \end{bmatrix}$ -матриця

$$\begin{bmatrix} \dots \\ \dots \end{bmatrix},$$

яка утворюється звичайною горизонтальною конкатенацією матриць $\begin{bmatrix} \dots \\ \dots \end{bmatrix}$ та $\begin{bmatrix} \dots \\ \dots \end{bmatrix}$ у (2.7) та (2.9). Але тут вектори симптомів патології та її відсутності краще

змішати, розміщуючи, наприклад, вектори симптомів патології у непарних стовпцях, а вектори симптомів відсутності патології – у парних. Тоді матрицею першого класифікатора буде

$$\frac{\partial \mathcal{L}}{\partial \mathbf{z}_i} = \frac{\partial \mathcal{L}}{\partial \mathbf{z}_i} + \frac{\partial \mathcal{L}}{\partial \mathbf{z}_i} \cdot \frac{\partial \mathbf{z}_i}{\partial \mathbf{z}_i} \quad (2.11)$$

Матриця (2.11) має n зразкових векторів 14 ознак, за яких у групі n пацієнтів було підтверджено наявність злоякісної патології. Кожен такий зразковий вектор ознак певного пацієнта з патологією позначимо через

$$\begin{aligned} & \text{[redacted]} \text{ для } \text{[redacted]}, \\ & \text{[redacted]}, \text{[redacted]}. \end{aligned} \tag{2.12}$$

Також матриця (2.11) має 14 зразкових векторів 14 ознак, за яких у групі 14 пацієнтів було підтверджено відсутність злоякісної патології. Кожен такий зразковий вектор ознак певного пацієнта без патології позначимо через

$$\begin{aligned} & \text{[REDACTED]} \text{ для } \text{[REDACTED]}, \\ & \text{[REDACTED]}, \text{[REDACTED]}. \end{aligned} \tag{2.13}$$

Імовірності для об'єкту (2.1) відносно того, що він належить до класу 1 (тобто вказує на наявність патології), обчислюються з урахуванням $\vec{p}_1$ векторів (2.12) [Mohebbi B 2020]:

$$\begin{bmatrix} \dots \\ \dots \\ \dots \end{bmatrix}, \begin{bmatrix} \dots \end{bmatrix}, \quad (2.14)$$

де σ є додатним параметром розкиду радіальних базисних функцій, який може встановлюватися в межах від 0.05 до 3. Імовірності для об'єкту (2.1) відносно того, що він належить до класу 2 (тобто вказує на відсутність патології), обчислюються з урахуванням σ векторів (2.13):

$$\begin{bmatrix} \dots \\ \dots \\ \dots \end{bmatrix}, \begin{bmatrix} \dots \end{bmatrix}. \quad (2.15)$$

Далі знаходимо суму ймовірностей наявності патології (2.14):

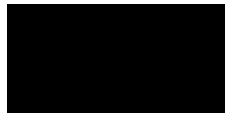
$$\begin{bmatrix} \dots \\ \dots \\ \dots \end{bmatrix}. \quad (2.16)$$

Аналогічно знаходимо суму ймовірностей відсутності патології (2.15):



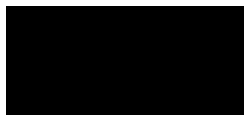
(2.17)

Величини (2.16) і (2.17) не є імовірностями, але їх легко звести до ймовірностей за допомогою нормалізації. Відповідно цьому величина



(2.18)

є імовірністю того, що об'єкт (2.1) належить до класу 1 (вказує на наявність злоякісної патології за даними більш впливових симптомів табл. 5.1), а величина



(2.19)

є імовірністю того, що об'єкт (2.1) належить до класу 2 (вказує на відсутність злоякісної патології за даними більш впливових симптомів табл. 5.1). Звісно, ймовірності (2.18) і (2.19) описують події повної групи, тому



Якщо , то рішенням першого класифікатора є наявність злоякісної патології, адже у цьому випадку наявність патології є більш імовірною. Якщо , то рішенням першого класифікатора є відсутність злоякісної патології.

Випадок



є практично неможливим.

Другий класифікатор виконуватиме діагностику, використовуючи дані менш впливових симптомів табл. 5.2. Основою другого класифікатора може бути

-матриця



яка утворюється горизонтальною конкатенацією матриць  та  у (2.8) та (2.10), але ми розставимо вектори симптомів патології та її відсутності по непарних та парних стовпцях відповідно. Тоді матрицею першого класифікатора буде

$$\begin{bmatrix} \text{Redacted} & \text{Redacted} & \text{Redacted} \\ \text{Redacted} & \text{Redacted} & \text{Redacted} \end{bmatrix} \text{ для } \begin{bmatrix} \text{Redacted} \\ \text{Redacted} \end{bmatrix}, \begin{bmatrix} \text{Redacted} \\ \text{Redacted} \end{bmatrix}, \quad (2.20)$$

Матриця (2.20) має  зразкових векторів 13 ознак, за яких у групі  пацієнтів було підтверджено наявність злоякісної патології. Кожен такий зразковий вектор ознак певного пацієнта з патологією позначимо через

$$\begin{bmatrix} \text{Redacted} & \text{Redacted} & \text{Redacted} \\ \text{Redacted} & \text{Redacted} & \text{Redacted} \end{bmatrix} \text{ для } \begin{bmatrix} \text{Redacted} \\ \text{Redacted} \end{bmatrix}, \begin{bmatrix} \text{Redacted} \\ \text{Redacted} \end{bmatrix}. \quad (2.21)$$

Також матриця (2.20) має інші $\blacksquare$ зразкових векторів 13 ознак, за яких у групи $\blacksquare$ пацієнтів було підтверджено відсутність патології. Кожен такий зразковий вектор ознак певного пацієнта без патології позначимо через

$$\begin{matrix} \blacksquare & \text{для} & \blacksquare \\ \blacksquare & , & \blacksquare \end{matrix} \quad (2.22)$$

Імовірності для об'єкту (2.2) відносно того, що він належить до класу 1 (тобто вказує на наявність патології менш впливовими симптомами), обчислюються з урахуванням $\blacksquare$ векторів (2.21):

$$\blacksquare, \blacksquare \quad (2.23)$$

Імовірності для об'єкту (2.2) відносно того, що він належить до класу 2 (тобто вказує на відсутність злоякісної патології менш впливовими симптомами), обчислюються з урахуванням $\blacksquare$ векторів (2.22):

$$\blacksquare, \blacksquare \quad (2.24)$$

Далі знаходимо суму ймовірностей наявності злоякісної патології (2.23) за менш впливовими симптомами:

$$\text{[Redacted Equation]}$$
(2.25)

Аналогічно знаходимо суму ймовірностей відсутності злоякісної патології (2.24) за менш впливовими симптомами:

$$\text{[Redacted Equation]}$$
(2.26)

Нормалізуємо суми (2.25) і (2.26):

$$\text{[Redacted Equation]}$$
(2.27)

$$\text{[Redacted Equation]}$$
(2.28)

де (2.27) є імовірністю того, що об'єкт (2.2) належить до класу 1 (вказує на наявність злоякісної патології за даними менш впливових симптомів табл. 2.2), а (2.28) є імовірністю того, що об'єкт (2.2) належить до класу 2 (вказує на відсутність патології за даними менш впливових симптомів табл. 2.2), а також

$$\text{[Redacted Equation]}$$

Якщо наявність злоякісної патології є більш імовірною, тобто $P_1 > P_2$, то рішенням другого класифікатора (незалежно від рішення першого класифікатора) є наявність злоякісної патології. Якщо ж $P_1 < P_2$, то рішенням другого класифікатора є відсутність злоякісної патології. Очевидно, що тут випадок

$$P_1 > P_2$$

є також практично неможливим.

Однак виконання умови $P_1 > P_2$ не обов'язково тягне за собою виконання умови $P_1 < P_2$, як і навпаки – нерівність $P_1 < P_2$ не слідує за нерівністю $P_1 > P_2$. Тобто ці два класифікатори можуть видавати різні рішення. Тому варто об'єднати ці класифікатори в один. Це можна зробити за допомогою зваженого підсумовування відповідей (імовірностей) класифікаторів. Якщо вважати симптоми у табл. 5.2 удвічі менш впливовими за симптоми у табл. 5.1, то тоді імовірності злоякісної патології та відсутності патології обчислюватимемо відповідно як

$$P_1 = \frac{1}{2} \left(\sum_{i=1}^n P_{1i} + \sum_{j=1}^m P_{2j} \right)$$

(2.29)

та

$$P_2 = \frac{1}{2} \left(\sum_{i=1}^n P_{1i} + \sum_{j=1}^m P_{2j} \right)$$

(2.30)

У загальному ж випадку, якщо вагами симптомів у табл. 5.1 і табл. 5.2 є відповідно $\mathbf{w}_1$ і $\mathbf{w}_2$ (без втрати загальності, вони можуть бути цілими додатними числами), то імовірності патології та відсутності патології обчислюються відповідно як

$$\mathbf{P}_1 = \frac{\mathbf{w}_1 \cdot \mathbf{S}}{\mathbf{w}_1 \cdot \mathbf{S} + \mathbf{w}_2 \cdot (1 - \mathbf{S})}, \quad (2.31)$$

$$\mathbf{P}_2 = \frac{\mathbf{w}_2 \cdot (1 - \mathbf{S})}{\mathbf{w}_1 \cdot \mathbf{S} + \mathbf{w}_2 \cdot (1 - \mathbf{S})}. \quad (2.32)$$

У випадку застосування формул (2.29) і (2.30) ваги $\mathbf{w}_1$, $\mathbf{w}_2$.

Теоретично такий об'єднаний класифікатор має видавати більш точні результати, тобто мати менший відсотковий рівень помилок класифікації (коли випадок з патологією класифікується як її відсутність та навпаки). Але точність класифікатора на основі імовірнісної нейронної мережі можна підвищити за допомогою додаткової оптимізації параметра $\mathbf{w}$ для обчислень за формулами (2.16), (2.17), (2.25), (2.26). Тому визначення оптимального (або близького до нього) значення $\mathbf{w}$ тут буде додатковим завданням.

5.3 Формування набору статистичних даних пацієнтів з коректно поставленим діагнозом

Для побудови класифікаторів зібрано дані симптомів (табл. 5.1 і 5.2) пацієнтів двох груп з підтвердженими наявною та відсутньою злоякісною патологією: група $\mathbf{G}_1$ – 20 пацієнтів, в яких було виявлено злоякісну патологію, група $\mathbf{G}_2$ – 25 пацієнтів, в яких було підтверджено відсутність патології. Таким чином, дані 14 більш впливових симптомів 20 пацієнтів з групи $\mathbf{G}_1$, в яких було виявлено патологію (за переліком ознак табл. 5.1), представлені в табл. 5.3, яка фактично є $\mathbf{S}_1$ -матрицею $\mathbf{S}_1$. Дані 13 менш впливових симптомів цих же 20 пацієнтів

представлені в табл. 5.4 (це – █████-матриця █████). Слід відмітити, що дані табл. 5.3 і 5.4 мають багато спільних місць, хоча тут немає жодної пари пацієнтів з однаковими симптомами (кілька таких пар було, але їх виключено з розгляду через те, що вони вже не несли корисної інформації внаслідок дублювання). Натомість матриця █████ містить 10 пар стовпців (тобто пар пацієнтів), що різняться лише двома симптомами (звісно, повтори тут і нижче не враховуються). В той же час матриця █████ містить 17 таких пар. Різниця у три симптоми зафіксована відповідно у 25 і 30 пар пацієнтів. Для матриці █████ кількість пар пацієнтів з різницею у 4–8 симптомів варіюється так: 26, 43, 38, 29, 14. Відповідно для матриці █████ цей ряд є таким: 32, 35, 29, 21, 12. У матриці █████ немає пар пацієнтів, які б різнилися лише одним симптомом, або 11 і більше симптомами. У матриці █████ є вісім пар пацієнтів, що різняться за одним симптомом, й по одній парі пацієнтів, що різняться 10 та 11 симптомами. Зрештою, у матриці █████ немає пар пацієнтів, які б різнилися 12 і більше симптомами.

Таблиця 5.3

Дані більш впливових симптомів (табл. 5.1) пацієнтів з групи █████, в яких було виявлено злоякісну патологію

№ ознаки	Номер пацієнта з групи X, в якого було виявлено патологію																			
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	0	1	1
2	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1	1	0	0	0
3	1	0	0	1	0	1	0	1	1	0	1	0	0	1	1	1	0	0	0	0
4	0	1	1	1	1	0	1	0	1	0	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1
5	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
6	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
7	1	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	1	0
8	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0
9	1	0	0	0	1	1	0	1	0	0	1	1	1	1	0	1	0	0	0	1
10	0	1	1	0	0	1	1	0	1	1	1	0	1	1	1	0	1	1	0	1
11	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1
12	1	1	1	1	1	1	0	1	0	0	0	1	1	0	0	0	1	0	1	0
13	0	1	0	1	1	1	1	0	0	1	1	1	1	0	1	0	1	0	1	0
14	0	0	1	0	0	0	1	1	0	1	1	1	1	0	0	1	1	0	1	1

Дані менш впливових симптомів (табл. 5.2) пацієнтів з групи ■■■, в яких було виявлено злоякісну патологію

№ ознаки	Номер пацієнта з групи X, в якого було виявлено патологію																			
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
2	0	0	1	1	1	0	1	1	1	0	0	0	1	0	1	1	1	1	0	0
3	0	0	1	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0
4	0	1	0	1	1	1	1	1	1	1	0	0	1	1	1	1	1	0	1	0
5	0	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0
6	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	1	0	1	0
7	0	1	0	1	0	0	1	1	0	0	1	0	1	1	1	1	1	0	1	1
8	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
9	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
10	1	1	1	0	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	0	0	0	1	1	1
11	1	0	0	0	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	0	0	1	1
12	1	1	0	1	1	1	1	1	1	0	1	0	1	0	1	1	1	0	1	1
13	1	1	0	1	1	1	0	1	0	0	1	0	1	0	1	1	1	0	1	1

Дані 13 більш впливових симптомів 25 пацієнтів з групи ■■■, в яких було підтверджено відсутність патології (за переліком ознак табл. 5.1), представлені в табл. 5.5, яка фактично є ■■■-матрицею ■■■. Дані 13 менш впливових симптомів цих же 25 пацієнтів представлені в табл. 5.6 (це – ■■■-матриця ■■■). Кожна з цих матриць має також подібних (але не ідентичних) за симптомами пацієнтів. У матриці ■■■ немає пар пацієнтів, які б різнилися 10 і більше симптомами (без урахування повторів). Натомість у матриці ■■■ немає пар пацієнтів, які б різнилися 11 і більше симптомами. У матриці ■■■ є сім пар пацієнтів, що різняться за одним симптомом. За цим же показником подібності матриця ■■■ є кращою – тут лише одна пара пацієнтів, що різняться за одним симптомом. Для матриці ■■■ кількість пар пацієнтів з різницею у 2–9 симптомів варіюється так: 17, 41, 71, 81, 46, 25, 10,

2. Відповідно для матриці ■ цей ряд є таким: 12, 24, 46, 69, 48, 47, 36, 13. Ця матриця містить лише чотири пари пацієнтів, що різняться за 10 симптомами.

Таблиця 5.5

Дані більш впливових симптомів (табл. 5.1) пацієнтів з групи ■, в яких було підтверджено відсутність патології

№ ознаки	Номер пацієнта з групи Y, в якого було підтверджено відсутність патології																									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	
1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	0	1		
2	0	0	0	1	0	1	1	0	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0	1	0	1	0	1	1	0	
3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	
4	0	1	1	0	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0	1	1	
5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
6	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
7	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0	0	1	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	
8	1	0	1	0	0	1	1	1	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0	1	
9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	
10	1	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0	1	
11	1	0	0	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	1	1	0	1	1	1	0	1	1	0	0	
12	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
13	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	1	1	0	1	1	0	1	1	
14	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

Таблиця 5.6

Дані менш впливових симптомів (табл. 5.2) пацієнтів з групи ■, в яких було підтверджено відсутність патології

№ ознаки	Номер пацієнта з групи Y, в якого було підтверджено відсутність патології																								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25
1	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
2	1	0	0	0	1	1	1	0	1	0	0	0	1	0	1	1	0	1	0	0	0	0	1	0	1
3	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
4	0	0	1	1	1	0	0	1	1	1	1	0	1	1	0	0	1	1	0	1	1	1	0	0	0
5	0	1	0	1	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	1	0
6	1	1	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0
7	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	1	1	1	1	0	1	0	0	0	0	1	1
8	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	1	0	1	0	0
9	1	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	1
10	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	1	0	0
11	1	0	1	1	0	0	0	1	1	0	1	1	1	0	0	0	1	1	1	1	1	0	1	1	1
12	0	0	1	1	0	1	1	1	1	0	0	0	0	1	0	1	0	1	1	1	0	0	1	0	1
13	0	0	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	0	1	1	1	1	0	0	0	1	0

Та ще більш важливо вивчити подібність між $\mathbf{A}_{11}$ -матрицею $\mathbf{A}_{11}$ і $\mathbf{A}_{11}$ -матрицею $\mathbf{A}_{11}$, а також між $\mathbf{A}_{11}$ -матрицею $\mathbf{A}_{11}$ і $\mathbf{A}_{11}$ -матрицею $\mathbf{A}_{11}$, адже тут занадто подібні за симптомами пацієнти з різним діагнозом, що був підтвердженим, можуть стати впливовою завадою у побудові якісного класифікатора. Та найголовніше, що серед вказаних матриць ($\mathbf{A}_{11}$ і $\mathbf{A}_{11}$, $\mathbf{A}_{11}$ і $\mathbf{A}_{11}$) немає однакових стовпців. Матриці $\mathbf{A}_{11}$ і $\mathbf{A}_{11}$ не мають пацієнтів, що відрізнялися б лише за одним симптомом. А ось матриці $\mathbf{A}_{11}$ і $\mathbf{A}_{11}$ містять дев'ять пар пацієнтів, що різняться лише за одним симптомом. Це додатково підтверджує те, що симптоми у цих матрицях є менш впливовими, ніж симптоми у матрицях $\mathbf{A}_{11}$ і $\mathbf{A}_{11}$. Тому близька подібність симптомів пацієнтів у матрицях $\mathbf{A}_{11}$ і $\mathbf{A}_{11}$ не є критичною, адже вона потім зважується з меншою вагою або при застосуванні формул (2.29) і (2.30), або при застосуванні формул (2.31) і (2.32), у яких $\mathbf{A}_{11}$.

Матриці $\mathbf{A}_{11}$ і $\mathbf{A}_{11}$ мають дві пари пацієнтів, що різняться двома симптомами (тобто існує лише дві пари пацієнтів з різними підтвердженими діагнозами, більш впливові симптоми яких відрізняються по двом позиціям). Та ж різниця у симптомах зафіксована у 18 пар пацієнтів матриць $\mathbf{A}_{11}$ і $\mathbf{A}_{11}$. Для матриці $\mathbf{A}_{11}$ і $\mathbf{A}_{11}$ кількість пар пацієнтів з різницею у 3–11 симптомів варіюється так: 13, 34, 76, 113, 109, 91, 49, 10, 3. Відповідно для матриць $\mathbf{A}_{11}$ і $\mathbf{A}_{11}$ цей ряд є таким: 44, 76, 108, 107, 70, 37, 22, 9, 0. Так, у цих матрицях немає пар пацієнтів, які б різнилися 11, 12 або 13 симптомами. А у матрицях $\mathbf{A}_{11}$ і $\mathbf{A}_{11}$ немає пар пацієнтів, які б різнилися 12, 13 або 14 симптомами.

Постає питання: яке значення $\mathbf{A}$ обирати? Напрямку змішувати стовпці матриць $\mathbf{A}$ і $\mathbf{B}$ та $\mathbf{C}$ і $\mathbf{D}$ у матриці (2.11) та (2.20) не можна, тому що у нас є різні кількості пацієнтів з підтвердженими діагнозами патології (20 пацієнтів) та її відсутності (25 пацієнтів). Відтак набір статистичних даних пацієнтів з коректно поставленим діагнозом повинен мати $\mathbf{A}$, а 20 пацієнтів з матриць $\mathbf{B}$ і $\mathbf{C}$ будемо обирати випадково (тих самих 20 пацієнтів для цих матриць). Таким чином, редуковані матриці $\mathbf{A}$ і $\mathbf{B}$ матимуть формати $\mathbf{A}$ і $\mathbf{B}$ відповідно. Відтак матриці (2.11) і (2.20) матимуть формати $\mathbf{A}$ і $\mathbf{B}$ відповідно.

5.4 Якість класифікаторів та побудова об'єднаного класифікатора

Імовірнісні показники (2.14)–(2.17) для першого класифікатора обчислюємо для 20 наявних пацієнтів з матриці $\mathbf{A}$ та 20 випадково вибраних пацієнтів з матриці $\mathbf{B}$, після чого обчислюємо ймовірності (2.18) і (2.19) відповідно щодо наявності патології та її відсутності. Аналогічно ймовірнісні показники (2.23)–(2.26) для другого класифікатора обчислюємо для 20 наявних пацієнтів з матриці $\mathbf{C}$ та 20 пацієнтів з матриці $\mathbf{D}$ (тих самих з матриці $\mathbf{B}$), після чого обчислюємо ймовірності (2.27) і (2.28) відповідно щодо наявності патології та її відсутності. Якість кожного класифікатора оцінюється як кількість його неправильних (помилкових) діагностичних рішень, поділена на загальну кількість діагностичних рішень. Нехай $\mathbf{A}$ і $\mathbf{B}$ – відповідно імовірності патології та її відсутності. Якщо $\mathbf{A}$ для пацієнта з підтвердженим діагнозом відсутності патології, або $\mathbf{B}$ для пацієнта з підтвердженим діагнозом наявності патології, то

рішення класифікатора (в тому числі й об'єднаного, що утворюється зваженою сумою рішень інших класифікаторів) є помилковим.

Якість діагностики рівноцінна якості класифікатора, як би він не був утворений. Імітацію симптомів пацієнта виконуємо на основі реальних даних табл.

5.3–5.6. Випадково вибираємо один з 40 стовпців (пацієнтів) матриці $\mathbf{A}$, у якому випадково обираємо один або декілька симптомів. Значення цих симптомів змінюємо на протилежні. Нехай k – кількість симптомів, які ми змінюємо, для імітованого пацієнта, симптоми якого аналізуються першим класифікатором. Множину індексів цих симптомів позначимо через K , де

$$K = \{i_1, i_2, \dots, i_k\},$$

Тоді імітований пацієнт матиме такі симптоми:

$$x_{ij} = \begin{cases} 1 & \text{для } i \in K, \\ 0 & \text{для } i \notin K, \end{cases} \quad (2.33)$$

де j – номер стовпця, випадково обраного з $\mathbf{A}$ -матриці $\mathbf{A}$, i – номер симптому. Далі для імітованого пацієнта з симптомами (2.33) табл. 5.1 обчислюються імовірності (2.18) і (2.19) відповідно щодо наявності злоякісної патології та її відсутності. Звісно, для непарного k правильне рішення першого класифікатора відповідає нерівності $P_1 > P_2$, а для парного – нерівності $P_1 < P_2$.

Генерацію симптомів (2.33) виконуємо для кожного $\mathbf{A}$ (спотворювати більше половини симптомів за даними табл. 5.1 та 5.2 практично недоцільно), повторюючи експеримент упродовж достатньо великої кількості разів N .

Відповідний відсотковий рівень помилок першого класифікатора позначимо через ϵ_1 .

Для оцінювання якості другого класифікатора продовжуємо розгляд i -го стовпця (пацієнта) тепер вже у матриці $\mathbf{X}$, у j -му стовпці якої випадково обираємо інші m симптомів, значення яких змінюємо на протилежні. Множину індексів цих симптомів позначимо через S , де

$$S = \{s_1, s_2, \dots, s_m\},$$

але $s_i \neq j$. Тоді імітований пацієнт матиме такі менш впливові симптоми:

$$x_{i,s_k} = 1 - x_{i,s_k} \quad \text{для } s_k \in S, \quad x_{i,s_k} = x_{i,s_k} \quad \text{для } s_k \notin S. \quad (2.34)$$

Далі для імітованого пацієнта з симптомами (2.34) табл. 5.2 обчислюються імовірності (2.27) і (2.28) відповідно щодо наявності патології та її відсутності. Для непарного m правильне рішення другого класифікатора відповідає нерівності $\epsilon_2 < \epsilon_1$, а для парного – нерівності $\epsilon_2 \leq \epsilon_1$. Генерацію симптомів (2.34) виконуємо для кожного i , повторюючи експеримент упродовж достатньо великої кількості разів N , й отримуючи відповідний відсотковий рівень помилок другого класифікатора ϵ_2 .

Об'єднаний класифікатор будуємо на основі формул (2.31) і (2.32), у яких ϵ_1 , використовуючи оцінки ймовірностей (2.18), (2.19), (2.27), (2.28).

Тестування цього класифікатора відбуватиметься на тих же імітованих пацієнтах, що й тестування першого (з 14 більш впливовими симптомами) та другого (з 13 менш впливовими симптомами) класифікаторів. Взагалі, всі три класифікатори тестуються на тих самих імітованих пацієнтах. Відсотковий рівень помилок об'єднаного класифікатора позначимо через $\epsilon_{\text{об'єдн}}$.

Визначимо квазіоптимальне значення α для класифікаторів. На рис. 5.1 показано результати їх тестування для $\epsilon_{\text{об'єдн}}$ в залежності від кількості n спотворюваних (інвертованих) симптомів та власне α (по вісі абсцис, де α змінюється від 0.05 з кроком 0.1 до 2), а ймовірності об'єднаного класифікатора обчислені за формулами (2.29) і (2.30). Як бачимо, за одного, двох або трьох інвертованих симптомів ламані лінії $\epsilon_{\text{об'єдн}}$, $\epsilon_{\text{перш}}$, $\epsilon_{\text{друг}}$ у загальному мають тенденцію до зростання, а їх глобальні мінімуми знаходяться в інтервалі $\alpha \in [0.1, 0.2]$. Для більшої кількості інвертованих симптомів навпаки – глобальні мінімуми цих ламаних зміщуються праворуч. Та працювати з такими класифікаторами немає сенсу – рівень помилок другого класифікатора вже за чотирьох інвертованих симптомів (із 13) сягає 40 % за будь-якого значення α . Рівень помилок першого класифікатора за п'яти інвертованих симптомів (із 14) не опускається нижче 30 % за будь-якого значення α .

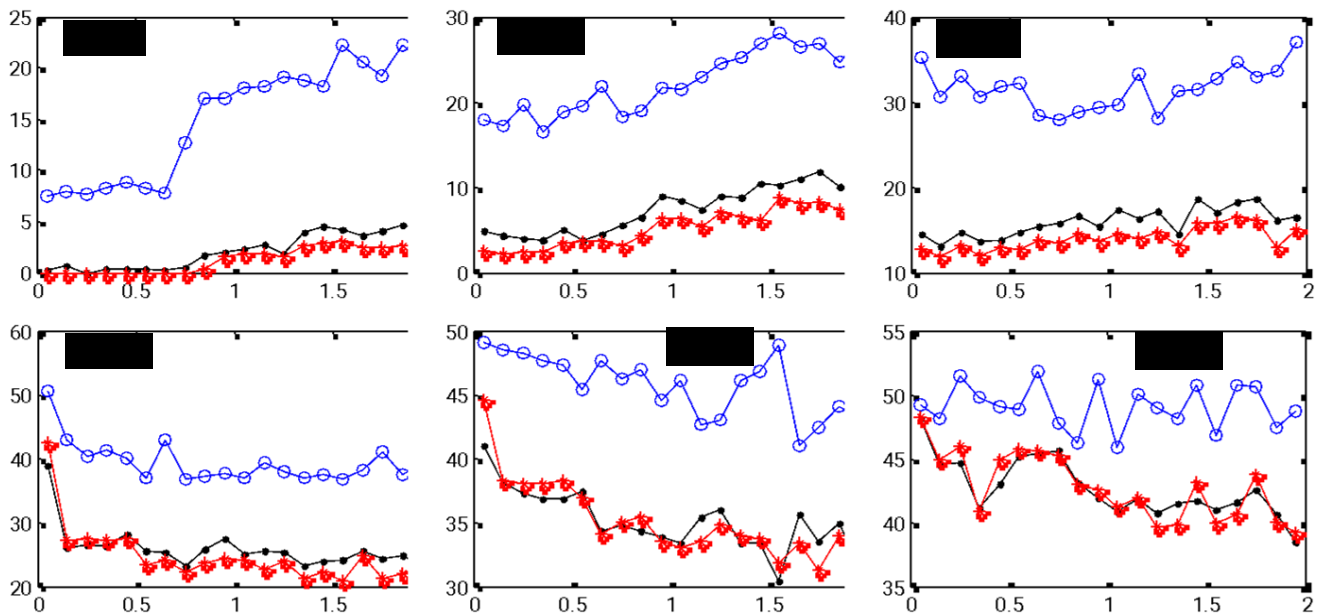


Рис. 5.1. Відсоткові рівні помилок першого (крапки) та другого (кола)

класифікаторів, а також об'єднаного класифікатора (зірки) як функції від

Більш щільне тестування у межах від до з кроком 0.05 для

(графіки ліворуч на рис. 5.2) дозволяє звужувати ці межі далі.

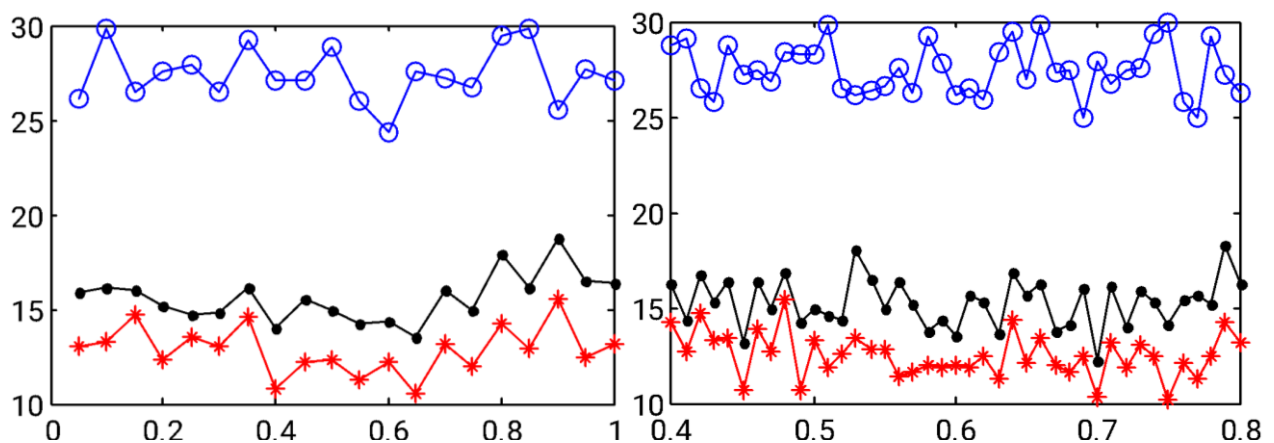


Рис. 5.2. Відсоткові рівні помилок класифікаторів як результат більш

щільного тестування для

Графіки праворуч на рис. 5.2, побудовані по тестуванню у межах від

до з кроком 0.01, показують, що тут глобальні мінімуми ймовірно

знаходяться в інтервалі [0, 1]. Подальші тестування показують, що [0, 1] є квазіоптимальним.

Як бачимо з рис. 5.1 і 5.2, об'єднаний класифікатор справді покращує продуктивність діагностики порівняно з першим та (особливо) другим класифікаторами. Проте, таке покращення є порівняно незначним – воно ледь сягає 10 % для випадків, коли три симптоми із табл. 5.1 та три симптоми із табл. 5.2 визначені неправильно (рис. 5.2). Це означає, що приблизно кожний 10-й діагноз буде помилковим, якщо шість із 27 симптомів (по три симптоми у кожній з табл. 5.1 і 5.2) визначені (або вказані пацієнтом) невірно. При цьому якість діагностики мало змінюється за допомогою маніпулювання вагами w_1 і w_2 імовірностей (2.31) і (2.32).

Отже, необхідне подальше покращення якості класифікації. Це можна зробити за допомогою об'єднання (бустингу) об'єднаних класифікаторів [449, 450] з імовірностями (2.29) і (2.30). Один об'єднаний класифікатор будуюмо на основі випадкового вибору 20 пацієнтів з матриць X_1 і X_2 . При цьому зазначимо, що загальна кількість варіантів такого вибору дорівнює

$$C_{20}^{n_1} \cdot C_{20}^{n_2} = \frac{n_1!}{(n_1-20)!} \cdot \frac{n_2!}{(n_2-20)!}.$$

Якщо w_1 та w_2 – відповідні ймовірності (2.29) і (2.30) для i -го варіанту випадкового вибору 20 пацієнтів з матриць X_1 і X_2 , де X_i – матриця, то для i -тих об'єднаних класифікаторів імовірності злоякісної патології та відсутності патології обчислюються відповідно як

$$\text{[REDACTED]}, \quad (2.35)$$

$$\text{[REDACTED]}, \quad (2.36)$$

де [REDACTED] – підмножина номерів варіантів випадкового вибору 20 пацієнтів з матриць [REDACTED] і [REDACTED] , [REDACTED] . Звісно, ймовірності (2.35) і (2.36) залежать від об'єму бустингу [REDACTED] . Відповідну модель називатимемо бустинг-класифікатором або [REDACTED] -класифікатором, а його відсотковий рівень помилок позначимо через [REDACTED] .

5.5 Тестування бустинг-класифікатора та остаточна якість діагностики на основі розробленої моделі

Застосування [REDACTED] -класифікаторів є пріоритетним, оскільки дозволяє суттєво покращити якість діагностики. Єдиним недоліком [REDACTED] -класифікаторів є уповільнення вироблення рішення для дуже великих значень [REDACTED] . Втім, це уповільнення сягатиме щонайбільше декількох секунд (навіть для 53130 класифікаторів), що для медичної діагностики є цілком прийнятним.

У табл. 5.7 показані результати тестування двох класифікаторів, об'єднаного класифікатора та 10000-класифікатора на 1000 імітованих пацієнтах, у яких від одного до шести симптомів за кожною з табл. 5.1 і 5.2 є невірно визначеними (тобто загалом від двох до 12 симптомів є помилковими). Як і передбачалося, зі зростанням кількості неправильно визначених симптомів об'єднаний класифікатор знижує свою якість до рівня першого класифікатора (для шести симптомів останній вийшов навіть дещо кращим). Незважаючи на те, що якість об'єднаного класифікатора є прийнятною за однієї помилки у переліку 14 симптомів (табл. 5.1) та за однієї помилки у переліку 13 симптомів (табл. 5.2),

(рівень ██████████ означає, що у середньому очікується один помилковий діагноз на 1000 пацієнтів), 10000-класифікатор є більш ефективним. Він безпомилково визначає діагноз у разі, якщо кожна з таблиць 5.1 і 5.2 містить не більше п'яти помилкових симптомів. За шести помилкових симптомів у кожній з таблиць 5.1 і 5.2 (тобто, загалом за 12 помилкових симптомів із 27) рівень помилок дорівнює 4 %. Це – середнє значення для найгіршого випадку.

Таблиця 5.7

Результати тестування класифікаторів

■	██████████	██████████	██████████	██████████
1	0.552	7.9033	0.1084	0
2	5.4674	17.3738	3.2835	0
3	15.1712	29.1023	12.5747	0
4	25.6594	39.4847	24.1256	0
5	35.4884	46.7292	35.1369	0
6	43.7688	51.1751	44.1554	4

Однак цілком очевидно, що якість діагностики можна спробувати покращити ще, збільшуючи кількість простих об'єднаних класифікаторів до максимуму. На рис. 5.3 та 5.4 представлено залежність ██████████ від об'єму бустингу ■. Як бачимо, зі зростанням об'єму бустингу рівень помилок діагностики дуже повільно знижується і стає ледь меншим 4 % за максимально можливої кількості об'єднаних класифікаторів.

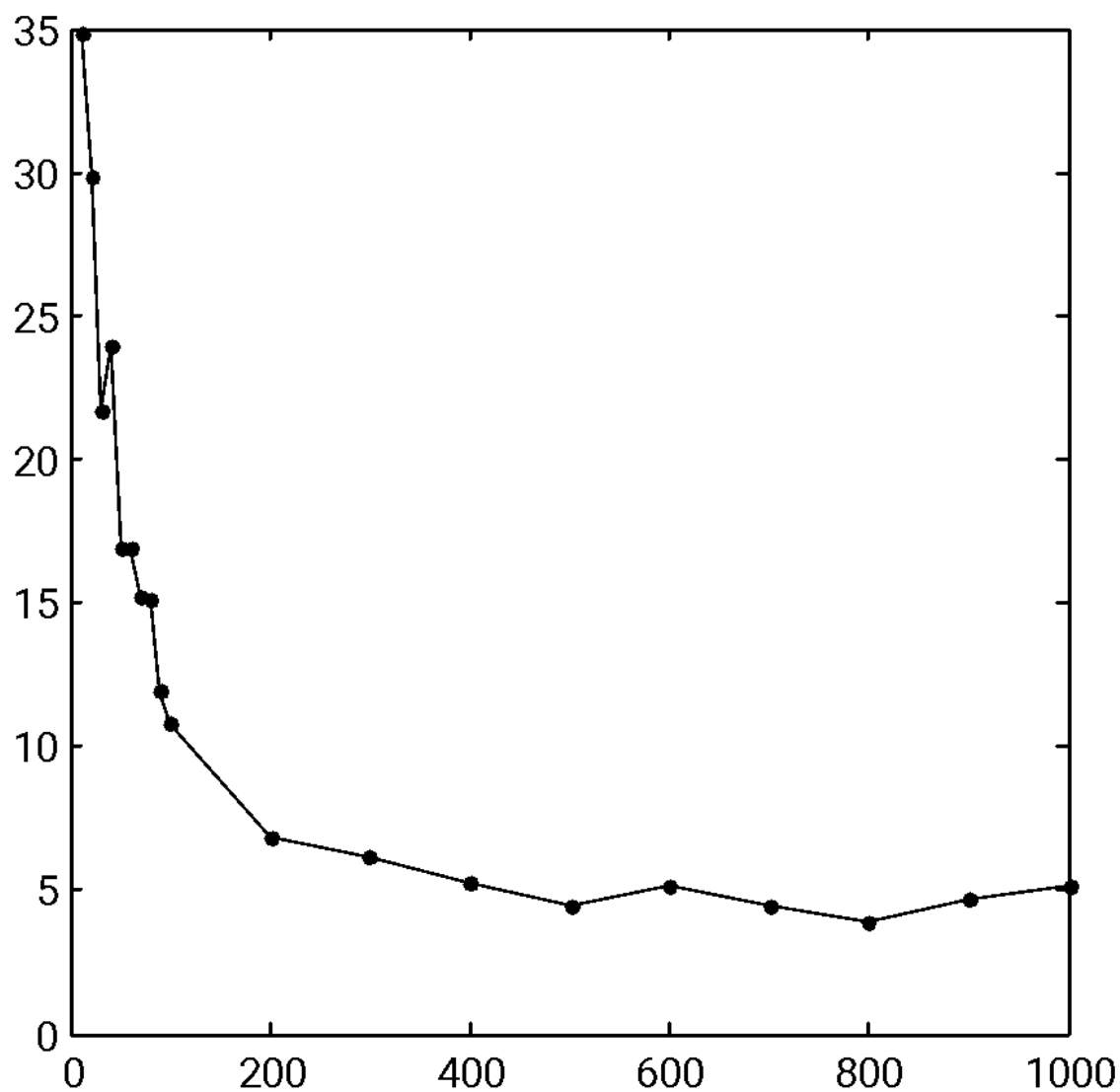


Рис. 5.3. Якість $\square$ -класифікатора залежно від об'єму бустингу $\square$ у випадку шести помилкових симптомів у кожній з табл. 5.1 і 5.2

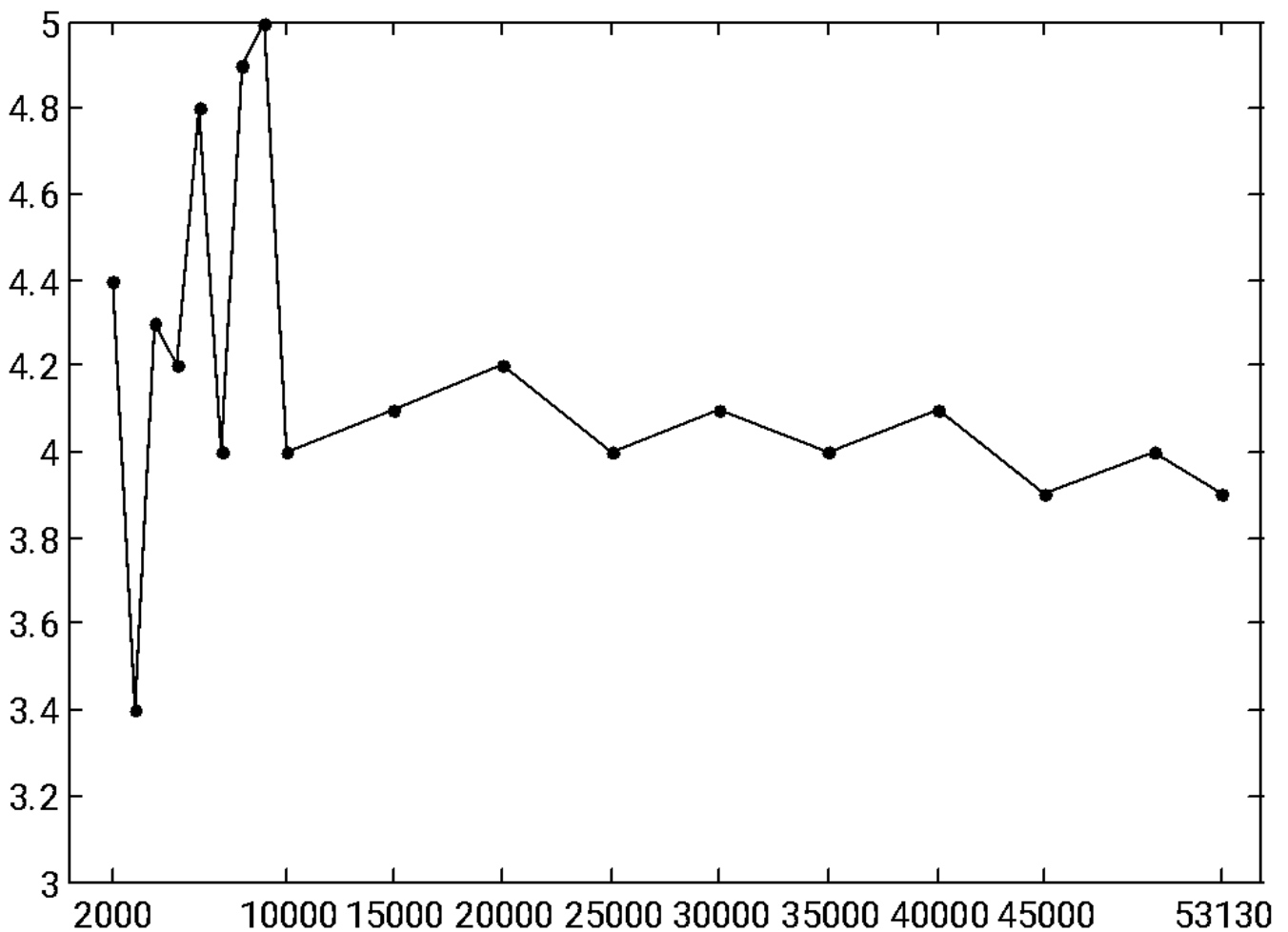


Рис. 5.4. Якість -класифікатора залежно від об'єму бустингу  у випадку шести помилкових симптомів у кожній з табл. 5.1 і 5.2

Коректна та своєчасна діагностика злоякісної патології ПЗ є надзвичайно важким завданням. Перебіг хвороби різниться за симптомами, вплив та значення яких до цієї пори не вивчені на 100%.

Автоматичне діагностування засноване на математичних моделях діагностики патології ПЗ. Такі моделі будуються з використанням методів статистичної обробки даних. Звісно, сюди включають, насамперед, математичне сподівання та середньоквадратичне відхилення. Крім них, вивчаються також кількісні показники відносної частоти окремих симптомів. Окрім цього, вивчаються найбільш впливові симптоми, зміна або наявність яких швидше впливає на результат діагностики, ніж зміна або наявність інших симптомів. Та істотною проблемою тут є недостатня кількість статистичних даних однакової

розмірності. Зокрема, складно порівнювати двох пацієнтів з різними діагнозами, переліки симптомів яких є різними за кількістю. Відтак при побудові математичних моделей діагностики злоякісної патології ПЗ перш за все намагаються очистити статистичні дані так, щоб отримати два ряди пацієнтів з різними діагнозами (наявність злоякісної патології та її відсутність), у яких кількість симптомів та їх послідовність є однаковими.

Відтак побудова математичної моделі діагностики злоякісної патології підшлункової залози на основі наявної групи реальних статистичних даних у формі симптомів типу присутності (наявності) є надзвичайно перспективним напрямком. Загальне схема цієї побудови є такою:

1. Виконання відбір ознак (симптомів) збільшення вірогідності розвитку злоякісної патології.
2. Виконання побудови математичної моделі діагностики на основі бінарної класифікації з використанням відібраних симптомів.
3. Формування набору статистичних даних пацієнтів з коректно поставленим діагнозом для побудови та тестування класифікатора.
4. Виконати тестування класифікатора та оцінити остаточну якість діагностики на основі розробленої моделі. Якщо якість є прийнятною, то такий класифікатор може бути використаний як допомога лікарю. У випадку незадовільної якості класифікації, тобто, за відносно великого відсоткового рівня помилок діагностики, необхідно доповнити сформований набір статистичних даних пацієнтів з коректно поставленим діагнозом новими статистичними даними і повторити побудову та тестування класифікатора.

Отже, на основі виконаного відбору симптомів збільшення вірогідності розвитку патології побудовано математичну модель діагностики у формі бінарної класифікації з використанням імовірнісних нейронних мереж. Множина відібраних симптомів поділена на групу з 14 більш впливових симптомів і групу з 13 менш впливових симптомів. Сформовано набір статистичних даних 20 пацієнтів з коректно поставленим діагнозом наявності патології та набір статистичних даних 25 пацієнтів з коректно поставленим діагнозом відсутності злоякісної патології для

побудови та тестування класифікатора. Якщо кількість помилкових симптомів не перевищує п'яти у кожному з наборів, то відповідний класифікатор, що є усередненням 20000 імовірнісних мереж, визначає діагноз безпомилково.

Резюме до розділу 5. Таким чином, ми можемо проводити діагностику на основі розробленої моделі з точністю до 96% у найгірших випадках. Якщо ж кількість помилкових симптомів не перевищує п'яти у кожному переліку групи ознак (симптомів) з меншим та більшим ступенем впливу на збільшення вірогідності розвитку злоякісної патології, то ■-класифікатор визначає діагноз практично безпомилково. Проте, в такому випадку більш надійним, хоча й незначно повільнішим, являється 53130-класифікатор.

Використання побудованої математичної моделі діагностики злоякісної патології підшлункової залози на основі наявної групи реальних статистичних даних у формі симптомів типу присутності (наявності) дало змогу оптимізувати вибір об'єму оперативного втручання при ускладнених формах ХП у пацієнтів із високим ризиком розвитку РПЗ.

Основною перевагою застосування математичної моделі у діагностиці злоякісної патології підшлункової залози залишається її рання діагностика на доклінічному етапі та на ранній стадії захворювання. Отримані нами результати надають можливість в подальшому покращити якість та радикалізм виконаних оперативних втручань.

Основні положення розділу 5 опубліковані в наступних роботах [451]:

1. Петрушенко ВВ, Суходоля СА, Суходоля АІ, Радьога ЯВ, Рудніченко ЄМ. Математична модель діагностики злоякісної патології підшлункової залози. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2024;28(1):64-74. [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2024-28\(1\)-12](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2024-28(1)-12).

РОЗДІЛ 6

ХІРУРГІЧНЕ ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ: ПОКАЗИ ДО ОПЕРАТИВНОГО ВТРУЧАННЯ ТА ШЛЯХИ ЇХ ВИКОНАННЯ.

Успіх хірургічного лікування пацієнтів із важкою та занедбаною патологією ПЗ, визначається комплексом діагностичних та лікувальних заходів, що проводились, як у до-, так і післяопераційному періоді, спрямованих на відновлення та заміщення втрачених функцій, а також на профілактику можливих ускладнень. Основною метою передопераційної підготовки пацієнтів з патологією ПЗ, що потребували хірургічної корекції, є зменшення ризику розвитку післяопераційних ускладнень та післяопераційної летальності. Нашою метою на усіх етапах лікування було якомога швидше фізичне відновлення та відчуття пацієнтом стану повного психічного, емоційного та фізичного благополуччя.

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

Особливу увагу ми приділяли виснаженим пацієнтам та пацієнтам із демонстративно наявними клінічними ознаками захворювання. Також додаткову увагу приділяли пацієнтам із вперше виявленим ЦД, так як вперше виявлений ЦД у зрілому віці є суттєвим фактором ризику розвитку РПЗ або вже наявної пухлини *in situ* на доклінічній стадії. Беручи до уваги те, що значна кількість пацієнтів були виснажені та потребували повторних етапних оперативних втручань, їм діагностували саркопенію, що є фактором розвитку післяопераційних ускладнень, тому всім хворим із саркопенією проводили інтенсивну харчову передопераційну підготовку. Такі хворі отримували додаткове харчування для покращення саркопенічного профілю.

У ранньому післяопераційному періоді, у переважній більшості випадків лікування, ми дотримувались принципів ERAS, а також Fast-track surgery, що

забезпечувало ранню активізацію у післяопераційному періоді та сприяло скороченню ліжко-дня. Використання даних принципів, в цілому, є виправданим та ефективним з точки зору одужання та швидкої соціалізації пацієнта після обширних оперативних втручань.

6.1. Операції при різних типах нориць підшлункової залози

Панкреатична нориця (ПН) - одне із ускладнень різних захворювань та патологій ПЗ, а також оперативних втручань, що виконуються різними методами, в залежності від показів та причин їх виконання. ПН утворюється як після гострого панкреатиту, так і при занедбаному ХП, при раку ПЗ різних локалізацій, а також є досить частим ускладненням дренажних та резекційних оперативних втручань, що виконуються при вірсунголітіазі та протоковій гіпертензії ПЗ. Типовим та розповсюдженим це явище є у якості ускладнення при радикальних обширних резекційних та комбінованих оперативних втручаннях з приводу злоякісних патологій ПЗ [452-455].

Вперше це ускладнення описали та назвали «панкреатичним асцитом» (ПА) М. L. Davis та А. J. Kelsy у 1951 р. Таким терміном вони описали внутрішню ПН, що поширюється у черевну порожнину, заочеревинний простір, плевральну порожнину, також відома як ПА [456]. Не рідко, дана патологія ускладнюється перитонітом з подальшим сепсисом та летальним наслідком для пацієнта. Зовнішня ПН, залежно від її дебіту, небезпечна виснаженням пацієнта, формуванням синдрому мальдигестії, мальабсорбції, гіпопротеїнемії [366, 457]. Вміст зовнішньої ПН, що не контролювано витікає на передню черевну стінку, спричинює мацерацію (рис. 6.1.), виражений больовий синдром, тим самим асоціалізуючи пацієнта та завдаючи йому серйозних фізичних та психоемоційних страждань (рис. 6.2., рис. 6.3.). Сьогодні, за даними літератури, існує мультидисциплінарний підхід до лікування та усунення ПН: від медикаментозного - шляхом зменшення секреції ПЗ та мініінвазивного – черезпапілярного стентування протоки ПЗ або пломбування ПН, до радикальних багатоетапних хірургічних втручань.



Рис. 6.1. Мацерація на шкірі, як наслідок зовнішньої ПН



Рис. 6.2. Пацієнт із зовнішньою панкреатичною норицею, grade C, та значним дебітом панкреатичного соку



Рис. 6.3. Зовнішня черевна та панкреатоплевральна нориця, роздренована по Бюлау

Ймовірність спонтанного закриття ПН досить висока – 70 – 90%, що дає можливість пацієнту, уникнути повторного оперативного втручання, проте, дренажну трубку не можна видаляти до повного усунення ПН, або до формування щільного та функціонального норицевого ходу [458, 459]. Проте, це стосується тільки ПН з дебітом до 100 мл на добу (рис. 6.4.).

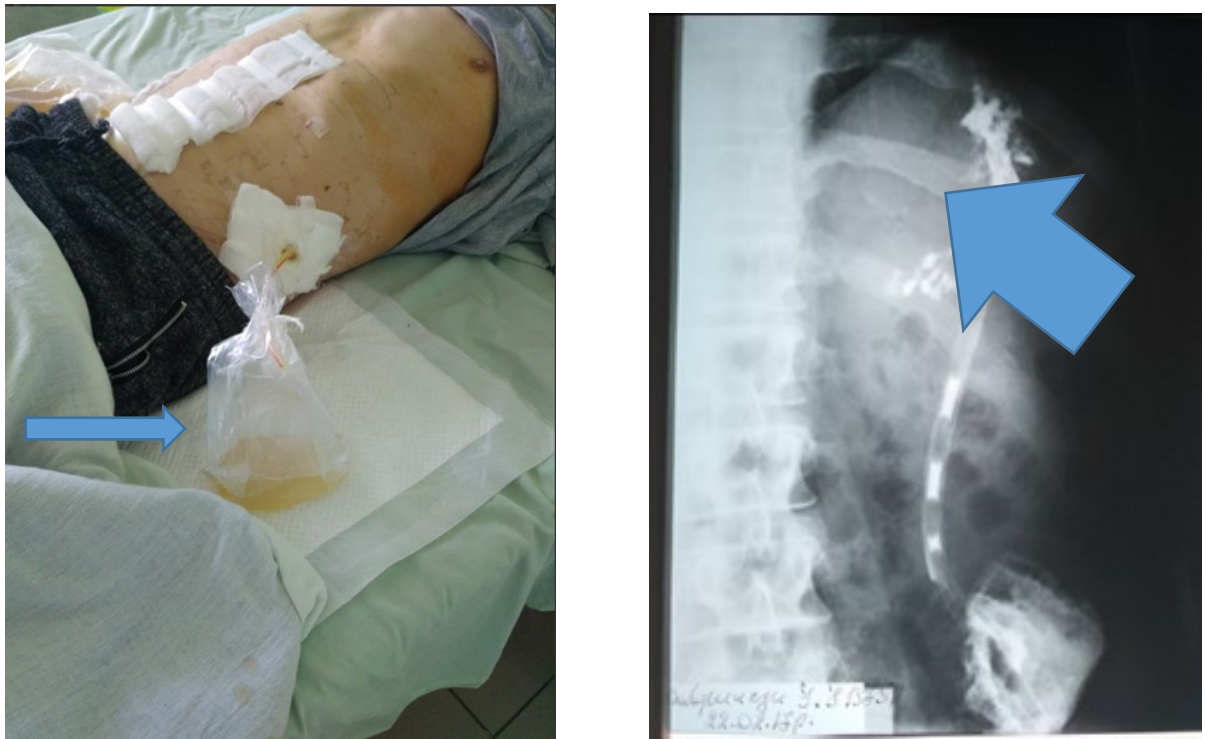


Рис. 6.4. Сформована зовнішня ПН grade C, після оперативного втручання з приводу гострого панкреатиту, панкреонекрозу

Для характеристики післяопераційної нориці ПЗ були використані визначення Міжнародної дослідницької групи з хірургії підшлункової залози (ISGPS). У цьому дослідженні панкреатична нориця ступенів В та С згідно з визначенням ISGPS вважалася клінічно значущими. Згідно ISGPS панкреатичну норицю визначали як наявність в дренажній рідині амілази, рівень якої у 3 рази перевищує верхню межу норми у плазмі крові через три доби після операції. Відповідно до цієї класифікації панкреатична нориця поділяється на 3 ступеня: біохімічний витік, ступені В та С [366] (табл. 6.1).

У деяких пацієнтів із ПН стадії В та С (grade B, C), добовий дебіт соку перевищує 1000 мл, тому можливість її ліквідації здійснюється виключно хірургічною корекцією (рис. 6.5., рис. 6.6.).

Таблиця 6.1

Класифікація панкреатичної фістули згідно ISGPS (2016) [366]

Ступінь	Характеристика
Біохімічний витік	-Наявність виділень по дренажу з рівнем амілази, що втричі перевищує верхню межу норми, але не впливає на перебіг післяопераційного періоду і не перевищує 3 тижнів за часом.
Ступінь В	-фістула, що існує більше 3 тижнів; -необхідне внесення змін до післяопераційного ведення хворих; необхідне черезшкірне або ендоскопічне дронування; необхідні ангіографічні втручання для зупинки кровотечі; -мають місце ознаки інфікування без органної дисфункції.
Ступінь С	-потребує повторного оперативного втручання; -наявна органна дисфункція; -смерть.

Для визначення ризику виникнення панкреатичної нориці останнім часом широко та доволі ефективно використовується шкала, розроблена [460] (табл. 6.2.).

Фактори ризику виникнення панкреатичної нориці

Фактор ризику	Параметри	Бали
Патологія	Аденокарцинома ПЗ або панкреатит;	0
	Аденокарцинома великого сосочка ДПК, дистального відділу загальної жовчної протоки, ДПК, кістозні пухлини, нейроендокринні пухлини;	1
Діаметр головної панкреатичної протоки	≥ 5 мм	0
	4 мм	1
	3 мм	2
	2 мм	3
	≤ 1 мм	4
Інтраопераційна крововтрата, мл	≤ 400 мл	0
	401-700	1
	701-1000	2
	>1000 мл	3
Текстура залози	щільна	0
	м'яка	2

Зазвичай, ризик вважається високим при кількості 6 балів і більше.

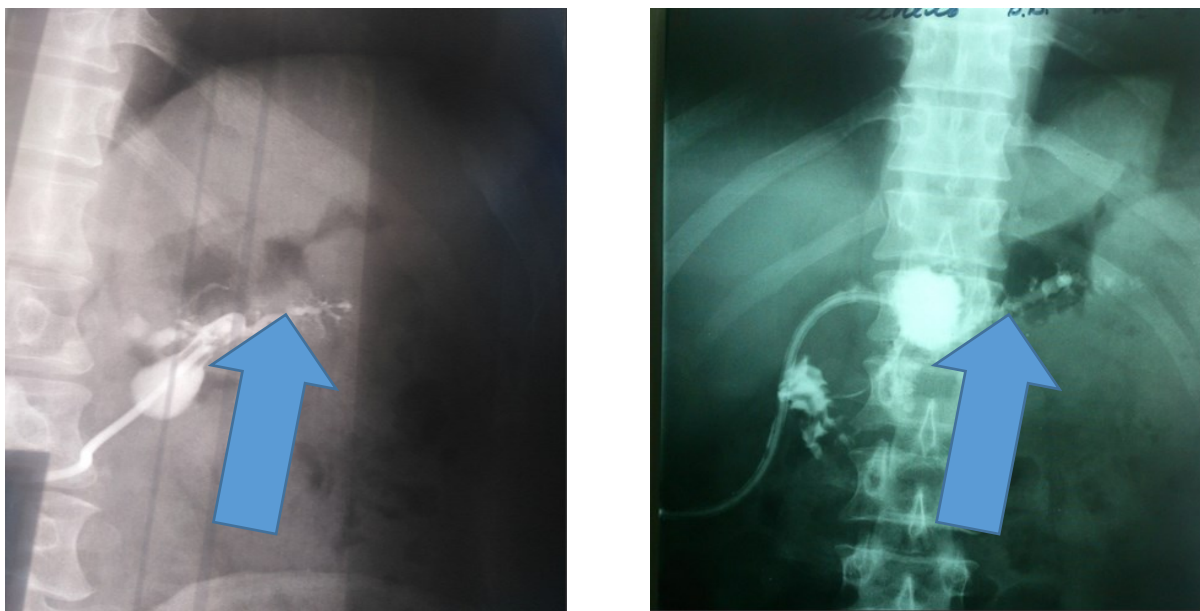


Рис. 6.5. Сформована тривала зовнішня панкреатична нориця grade C, з візуалізованою протокою підшлункової залози, що потребує виключно хірургічної корекції

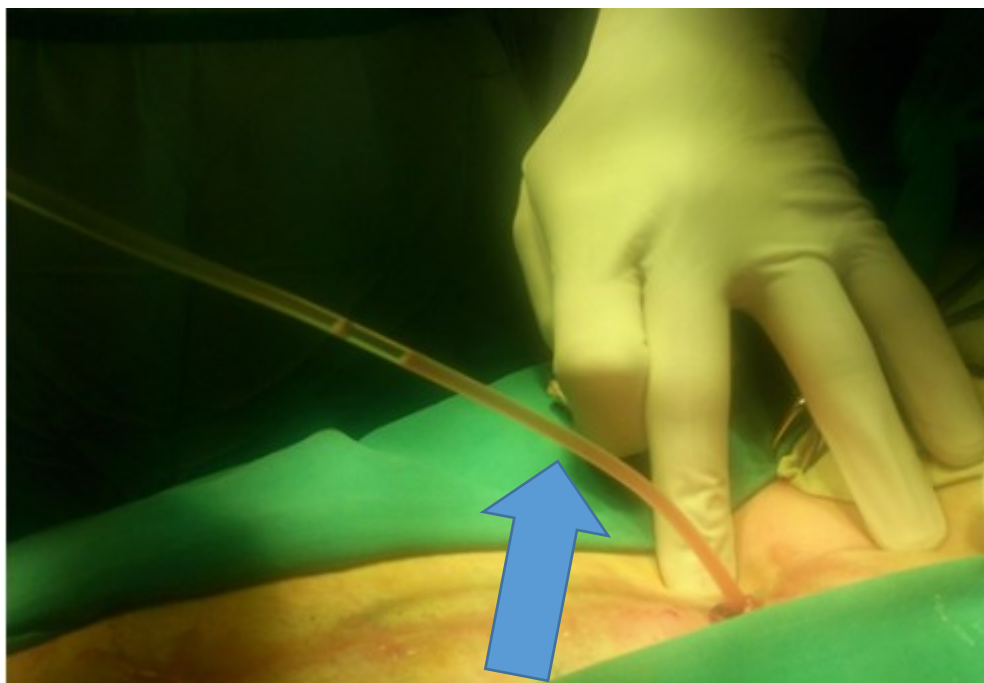


Рис. 6.6. Зовнішня ПН із стовпчиком рідини, що підтверджує значну протокову гіпертензію на фоні фіброзних змін в голівці за ускладненого ХП

Протягом останніх 8 років нами прооперовано 388 пацієнтів з приводу ускладнених форм ХП, а також РПЗ. У 59 пацієнтів (15,2%) виявлені зовнішні та внутрішні ПН. Причиною утворення ПН у 19 (32,2%) хворих були оперативні

втручання з приводу гострого панкреатиту, панкреонекрозу, у 29 (49,2%) – декомпенсований ХП із ускладненими формами та оперативними втручаннями в анамнезі, в одного пацієнта (1,7%) – травма ПЗ. Нориці, що виникли після резекційних оперативних втручань з приводу РПЗ, спостерігалися у 10 (16,9%) пацієнтів. Зовнішні ПН виникали переважно після зовнішнього дренивання несформованих або інфікованих кіст ПЗ, а також частковій неспроможності панкреатоентеро анастомозу при дренируючих оперативних втручаннях. Лікування з приводу ПН у всіх пацієнтів розпочинали з консервативної терапії, що включала: санацію норицевого ходу, призначення інгібіторів секреції шлунка та ПЗ (квamatел 20 мг двічі на добу, ІПП 40 мг двічі на добу, сандостатин 0,1 мг 5 разів на добу), дієту. Нориці у 18 (30,5%) пацієнтів з дебітом до 100 мл на добу, що сформувалися після операцій з приводу гострого панкреатиту, панкреонекрозу, а також дрениуючих оперативних втручань з часом, під впливом медикаментозної терапії, ліквідувалися. У 41 (69,5%) хворого виконане оперативне втручання з приводу середніх і великих (grade B, C) ПН та панкреато–плевральних нориць (ППН), а також у пацієнтів із норицями після дрениуючих та резекційних оперативних втручань з приводу РПЗ. Перед операцією проводили діагностичний скринінг: у хворих за наявності зовнішніх ПН проводили фістулографію, переважно у скопичному режимі, ЕРХПГ, ультразвукове дослідження (УЗД) та комп'ютерну томографію (КТ). При підозрі щодо наявності внутрішньої ПН, ПА чи ППН проводили ЕРХПГ, плевральну пункцію та пункцію черевної порожнини з визначенням активності амілази в рідині. При наявності інфікованого гідротораксу – дренивали плевральну порожнину за Бюлау.

Операції з приводу ПА та плевриту виконані в 41 (69,5%) пацієнтів, з них у 16 (39%) – діагностована ППН (табл. 2.5.). Інтраопераційно у цих хворих нам вдалося візуалізувати норицевий хід шляхом ретельної мобілізації верхньої частини ПЗ на всьому протязі. Інколи ми були вимушені мобілізувати клітковину заочеревинного простору до діафрагми та стравоходу. У 9 (56,25%) пацієнтів норицевий хід сполучався з правою плевральною порожниною, що є досить рідкісним явищем. У 3 пацієнтів (18,75%) гідроторакс був двобічним внаслідок

пасажу соку з ПЗ через стравохідний отвір діафрагми. У 4 пацієнтів (25%) ПН була лівобічна.

У 12 пацієнтів (75%) був сформований панкреатоентероанастомоз на Ру-петлі для відновлення вільного пасажу соку з одночасним усуненням (роз'єднанням) ППН. Рецидивів не спостерігали. У 4 пацієнтів (25%) з правобічною ППН та тотальним гідротораксом, проте, без протокової гіпертензії, норицевий хід візуалізований та пересічений. Панкреатоентероанастомоз не накладали. В усіх пацієнтів здійснене дренування плевральної порожнини за Бюлау з позитивним ефектом. Після операції у двох з них сформувалася середня (grade B) зовнішня ПН з дебітом 200 – 400 мл на добу.

У двох пацієнтів (4,9%) внаслідок тупої травми живота ПЗ була пошкоджена навпіл, із формуванням внутрішньої ПН. Пацієнти оперовані у невідкладному порядку. Беручи до уваги відсутність у пацієнта ХП, фіброзних змін у ділянці голівки ПЗ, та відповідно клінічних проявів, що проявляються обструкцією та протоковою гіпертензією, після виконання вірсунгографії нам вдалося візуалізувати вільний пасаж контрасту у просвіт ДПК. Саме тому, ми мали змогу та підстави для одномоментного формування інвагінаційного панкреатоентероанастомозу з хвостом ПЗ на Ру-петлі та заглушкою проксимальної частини (голівка на межі розриву) ПЗ. Наступних 9 пацієнтів (22%) до операції протягом тривалого часу лікували у терапевтичних відділеннях з невстановленим діагнозом, за наявності асцити, розладів травлення, проте, майже без больового синдрому. Нам вдалося підтвердити, що асцит був панкреатичним, виник внаслідок деструкції протоки ПЗ, із формуванням внутрішньої ПН та, відповідно, ПА. Найефективнішою тактикою вважаємо внутрішнє дренування ПЗ шляхом формування панкреатоентероанастомозу із збереженням залишкової екзокринної функції ПЗ. Під час операції у 3 (33,3%) із прооперованих пацієнтів не вдалося візуалізувати ПН. Здійснене дренування черевної порожнини та парапанкреатичної клітковини, сформовано зовнішню ПН, яку в подальшому переведено у керовану зовнішню ПН, що підтверджене даними фістулографії після операції. Керованою вважаємо ПН, коли контрастна речовина під час фістулографії прямо потрапляє та

заповнює протоку ПЗ, а інколи і порожнину дванадцятипалої кишки (ДПК). Наступний етап передбачав усунення ПН шляхом формування панкреатоентероанастомозу або панкреатофістулоентероанастомозу на Ру–петлі. У двох пацієнтів (22,2%) ПН усунута шляхом формування фістулоентероанастомозу. В одного пацієнта (11,1%) виник перитоніт внаслідок інфікування панкреатичного асцити, що потребувало кількох оперативних втручань. Обидва пацієнти живі.

У 20 пацієнтів (48,7%), яких раніше оперували з приводу гострого панкреатиту, а також загострення ХП, панкреонекрозу, сформувалася зовнішня ПН. Серед них, у 7 (35%) – стійка часткова (grade B), у 13 (65%) – повна (grade C) зовнішня ПН внаслідок деструкції протоки ПЗ, дебіт соку складав понад 400 мл на добу. Нами було прооперовано даних пацієнтів. 12 пацієнтів (60%) раніше оперовані в інших лікувальних закладах. У 7 пацієнтів (35%) ПН усували шляхом мобілізації дистальної частини ПЗ, формували дистальний панкреатоентероанастомоз, зашивали проксимальну частину ПЗ, переконавшись у вільному пасажі контрастної речовини у ДПК шляхом виконання інтраопераційної панкреатовірсунгографії. У 9 пацієнтів (45%) з частковою ПН виконано модифіковану операцію Пестова-Джилпсі. Протоку ПЗ розсікали у ділянці перешийка з переходом на головку для максимального дренивання ПЗ. В 2 (10%) пацієнтів виконували дистальну-лівобічну резекцію ПЗ із формуванням панкреатоентероанастомозу у ділянці перешийка. У 2 пацієнтів (10%) з тривало існуючою норицею накладений фістулоентероанастомоз кінець у бік на Ру–петлі. П'ятьом пацієнтам (12,2%) із занедбаним ХП, повною панкреатичною норицею, деструкцією паренхіми та вірсунгового протока, а також панкреатичного асцити, що розвинувся - було виконано запропоноване та запатентоване нами вдосконалене оперативне втручання – секторальна резекція ПЗ із збереженням лівого анатомічного сегменту [№120597 від 18.07.2023], для попередження наростання подальшої панкреатичної недостатності (рис. 6.7.). Метою було, ліквідація ПН із збереженням лівого анатомічного сегменту ПЗ, а також усунення обструкції у ділянці голівки ПЗ та, як наслідок, протокової гіпертензії ПЗ, що перешкоджала вільному пасажу соку ПЗ у ДПК, та опосередковано була причиною виникнення

ПН. Після операції в 1 пацієнта (11%) виникла часткова неспроможність швів панкреатоентероанастомозу з незначним підтіканням соку ПЗ. Нориця закрилася самостійно у ранньому післяопераційному періоді після активізації перистальтики та відновлення роботи ШКТ. В одного пацієнта виникла емпієма плеври, що потребувало дренивання плевральної порожнини за Бюлау та тривалого консервативного лікування.

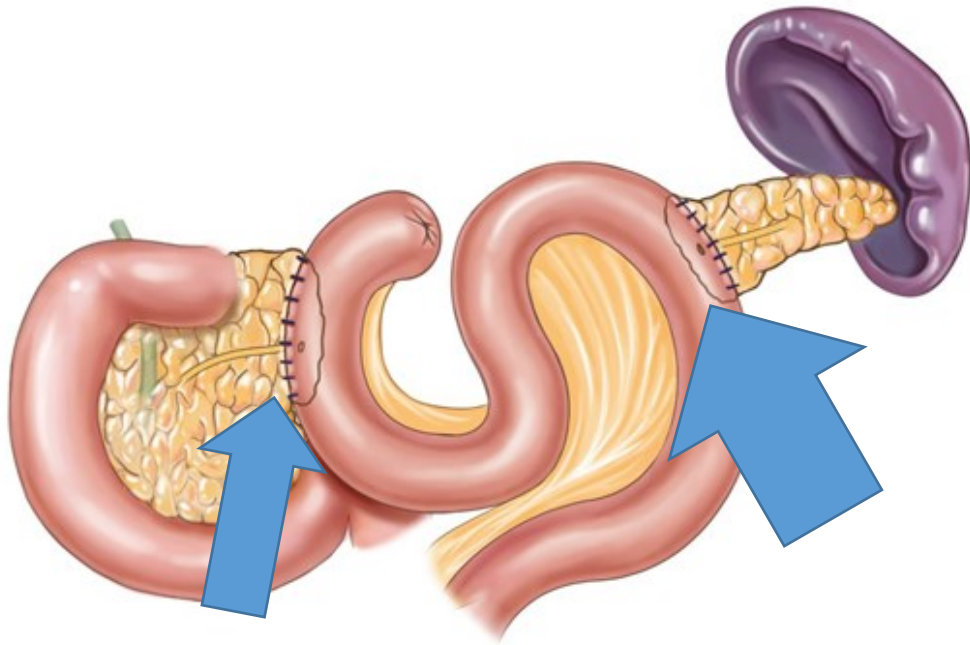


Рис. 6.7. Центральна резекція ПЗ з формуванням двох панкреатоентероанастомозів

Клінічний випадок: пацієнтка С., 1967 р.н., із наявною внутрішньою панкреатичною норицею, панкреатичним асцитом (рис. 6.8.) та панкреатоплевральною норицею, та, як наслідок, наявним правобічним гідротораксом. У даної пацієнтки були наявні усі ознаки, притаманні ускладненому ХП, а саме: виражена протокова гіпертезія, вірсунгоектазія із численними конкрементами, виражений больовий синдром, панкреатичний асцит, що виник внаслідок некрозу задньої стінки паренхіми ПЗ через тривалу компресію конкрементом і, як наслідок, розвиток пролежня (рис. 6.9.). Це призвело до витоку соку ПЗ за межі органу та формування панкреатичного асциту, що на момент

оперативного втручання був інфікованим (рис. 6.10.). У даної пацієнтки внаслідок тривалого перебігу хвороби сформувалась панкреато-плевральна нориця, що супроводжувалась значним правобічним гідротораксом із значною дихальною недостатністю, що обмежувало її життєдіяльність та виснажувало у комплексі із іншими проявами даного захворювання.

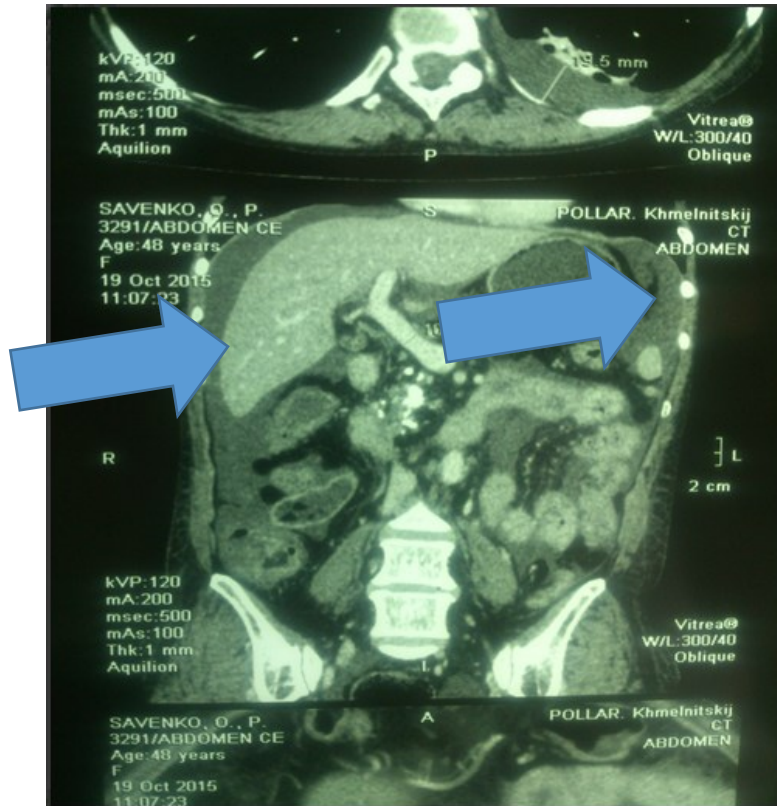


Рис. 6.8. Наявний панкреатичний асцит, який під час обстеження КТ, локалізується у правому та лівому піддафрагмальному просторі

Після встановлення та підтвердження діагнозу, враховуючи наявність вираженої протокової гіпертензії, множинних конкрементів, що виповнювали протоку на усьому її протязі, а також власне нориці, яку візуалізувати на доопераційному етапі досить важко, прийняли рішення та виконали повздовжню панкреатоєюностомію. При цьому на меті у нас не стояло завдання для об'єктивної візуалізації норицевого ходу, враховуючи інфікування асцитичної рідини, а також поліморбідний та досить виснажений загальний стан пацієнтки.

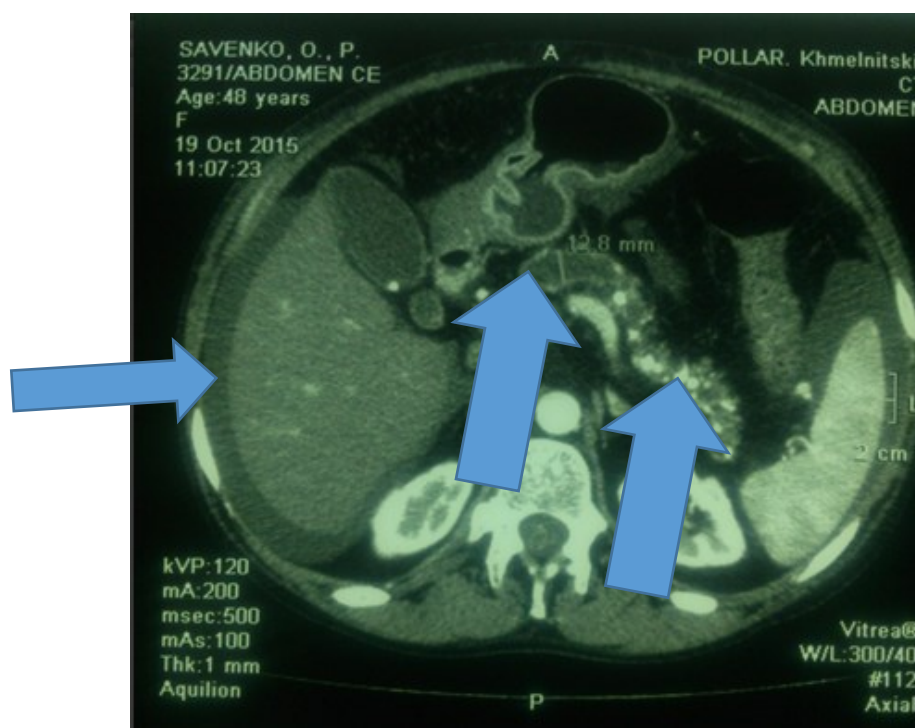


Рис. 6.9. Виразена вірсунгоектазія та протокова гіпертензія із численними внутрішньопроводковими та паренхіматозними конкрементами

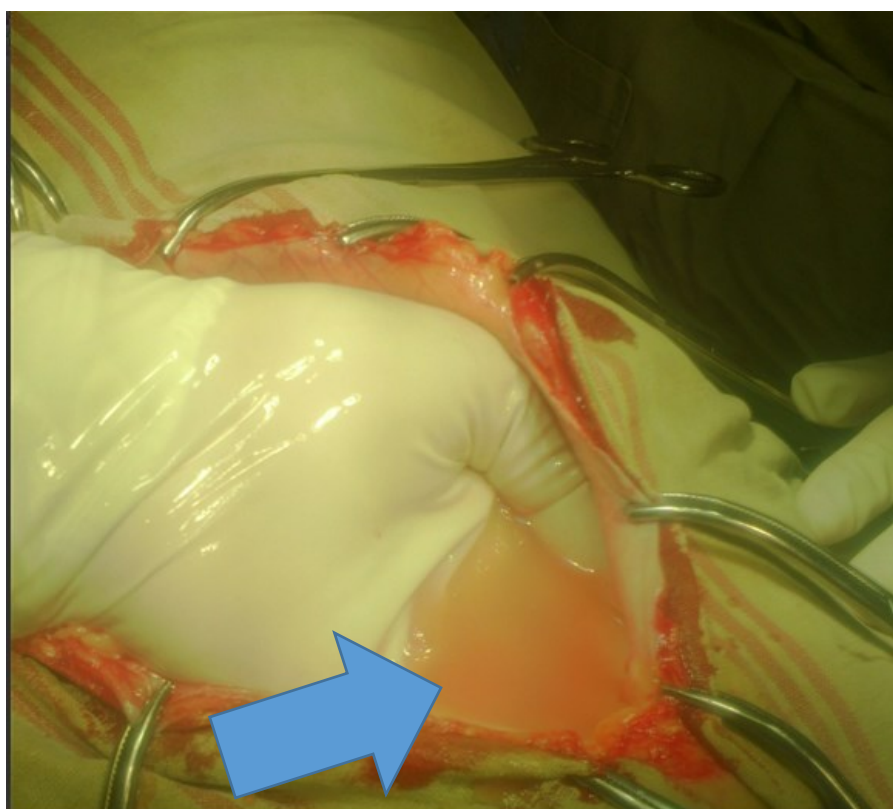


Рис. 6.10. Інфікований панкреатичний асцит в черевній порожнині

У переважній більшості випадків після формування достатньо широкого панкреатоентероанастомозу (рис. 6.11.) та забезпечення вільного відтоку соку ПЗ у кишковий тракт нориця закривалася. Для ефективнішого та радикальнішого ефекту лікування пацієнтці інтраопераційно було дреновано плевральну порожнину та відповідно панкреатоплевральну норицю шляхом постановки дренажу за Бюлау.

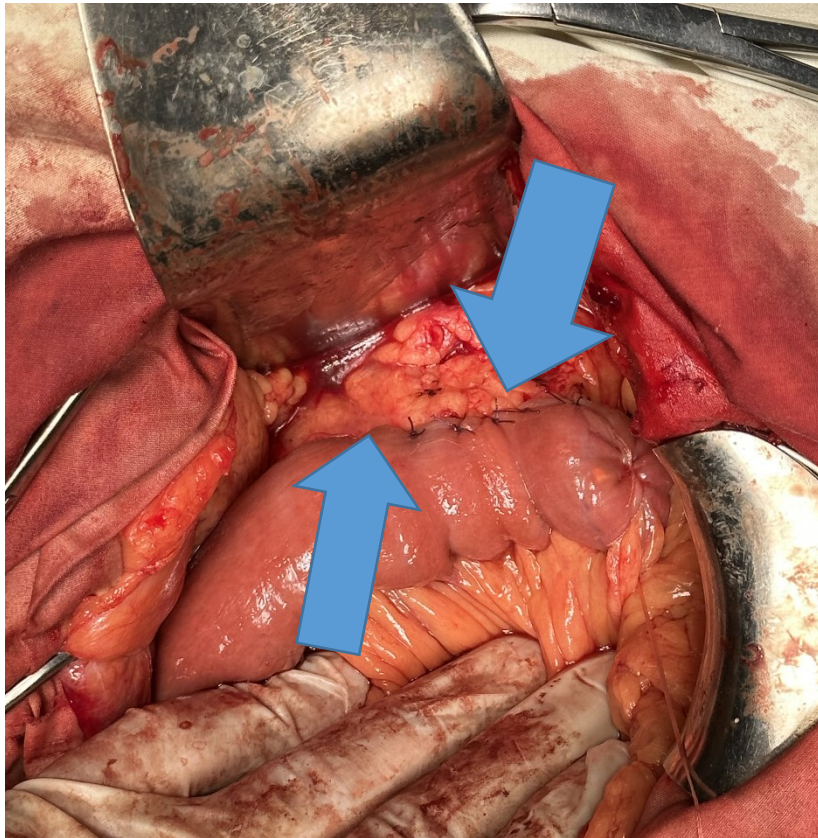


Рис. 6.11. Сформований панкреатоентероанастомоз у пацієнтки із вираженими фіброзними змінами, протоковою гіпертензією та панкреатичною норицею

Деякі автори відзначають неефективність консервативних та мініінвазивних втручань при подібних ускладненнях [461]. Для усунення ПН формували фістулоентероанастомоз після виділення норицевого ходу. При цьому запорукою успіху є тривале, якомога довше формування ПН (6 – 18 міс). Проте, на нашу думку, це не завжди вирішує проблему, оскільки протокова гіпертензія та конкременти залишаються, можливий рецидив ПН в іншій частині ПЗ після чергового загострення ХП або з плином часу. Проблема хірургічного лікування внутрішніх та зовнішніх ПН актуальна, потребує індивідуального підходу до діагностики,

обґрунтування показань до операції, іноді – виконання етапних оперативних втручань [461, 462].

Отже, ПА часто виникає у пацієнтів, які зловживають алкоголем, за наявності ХП в анамнезі, ХП із загостренням, панкреонекрозу, травми ПЗ, а також занедбаного раку ПЗ, у пацієнтів, яким виконано дренаж та резекційні оперативні втручання, у радикальному або симптоматичному об'ємі. Як правило, ПА спостерігають у кілька разів частіше у чоловіків, ніж у жінок, у середньому віком від 20 до 50 років [462]. Основними скаргами пацієнтів є: схуднення, збільшення живота, помірно виражений постійний біль у черевній порожнині, прогресуючі ознаки панкреатичної недостатності, як екзо-, так і ендокринної. Як правило, інтенсивний біль спостерігають досить рідко, оскільки протокова гіпертензія внаслідок витікання соку у черевну порожнину, зникає. Частими скаргами є: розлади травлення, нудота, слабкість, виникнення безбілкових набряків. Проте, слід відрізняти ПА від асцитів при цирозі, туберкульозі, прогресуванні онкологічних захворювань суміжних органів. Підвищення активності амілази (від 1 000 до 25 000 – 30 000 од/л), а також білка (до 3 – 4 г/л) в асцитичній рідині, яку отримували шляхом пункції, дозволило припустити наявність внутрішньої ПН. Остаточний передопераційний діагноз встановлювали після ретельного аналізу даних анамнезу, ЕРХПГ, фістулографії, УЗД, мультиспіральної КТ органів грудної та черевної порожнини з контрастуванням та аналізу пункційної рідини. Інтраопераційно, у більшості випадків, для підтвердження діагнозу, а також верифікації норицевого ходу, ми проводили панкреатівірсунографію для візуалізації ПН [35, 458, 461-463]. Вважають, що ПА виникає внаслідок порушення цілісності протоки ПЗ, розриву кісти ПЗ, що сполучається з Вірсунговою протокою, або додаткових секторальних проток.

Аналіз причин виникнення ПН, у прооперованих нами хворих показав, що до них належать: порушення цілісності протоки у пацієнтів із протоковою гіпертензією, пролежнь від конкременту, з подальшим утворенням дефекту, травма ПЗ, занедбана пухлина ПЗ, часткова або ж повна неспроможність анастомозу чи культі, а також деструкція при післяопераційному панкреатиті, панкреонекрозі.

При формуванні асцити внаслідок травми ПЗ питання про хірургічну корекцію необхідно ставити якомога раніше, до виникнення ускладнень. При появі асцити у хворих на рак ПЗ лікування симптоматичне, оскільки це є ознакою декомпенсації процесу. На теперішній час відсутні уніфіковані протоколи хірургічного лікування ПА та ПН, тому у різних клініках застосовують різні підходи, від консервативних методів до обширних багатоетапних втручань [366, 461].

6.2. Операції при внутрішньоочеревинних та зовнішніх кровотечах

У пацієнтів із тривалим перебігом ХП спостерігається класична тріада симптомів: кальцифікація паренхіми ПЗ із подальшим розвитком фіброзу та протокової гіпертензії, стеаторея, характерна для екзокринної недостатності ПЗ та ЦД, який є невід'ємною частиною враження ендокринної функції. Дані стани та ускладнення розвиваються на пізньому етапі захворювання, проте це співпадає із появою клінічних ознак та перших звернень до лікувального закладу [35, 349, 464-466]. Все більше дослідників притримуються думки, що кульмінацією ускладнених форм ХП є розвиток PanIN, ацинарної метаплазії та протокової аденокарциноми ПЗ [27, 378, 379, 467]. Окрім вищевказаних відомих ускладнень ХП, насправді загрозливою для життя є кровотеча з ділянки гепатопанкреатобіліарної зони. Причиною може бути псевдоаневризма селезінкової артерії внаслідок постнекротичних змін з норицею у вірсунгову протоку, постнекротична вірсунго-венозна нориця, кровотеча у порожнину кісти ПЗ, кровотеча з пухлини, як із ділянки головки, так і лівого анатомічного сегмента [349, 378, 468]. Не виключено і кровотечі після радикальних резекційних операційних втручань на ПЗ із ділянки панкреатосюностомії. У більшості випадків кровотеча у ранньому післяопераційному періоді після радикальних оперативних втручань з приводу РПЗ, виникає внаслідок неспроможності панкреатоентероанастомозу, витоку панкреатичного соку та послідуєчих арозивних кровотеч із гілок черевного стовбура. Усі перераховані випадки є загрозливими, оскільки досить часто маскуються під виглядом інших кровотеч із ШКТ, потрапляючи до кишечника через вірсунгову протоку. Кровотечі безпосередньо у черевну порожнину,

заочеревинний простір або плевральну порожнину, діагностуються невчасно, що є причиною нестабільної гемодинаміки та високого рівня смертності. За даними різних авторів, частота ХП, ускладненого кровотечею з псевдоаневризми, коливається від 4 до 10%. Найчастіше вражається селезінкова, гастродуоденальна, панкреатодуоденальна та печінкова артерії [467].

Термін «*hemosuccus pancreaticus*» вперше описаний та введений у термінологію Lower and Farrell, а також Sandblom, який описав власних трьох прооперованих пацієнтів з шлунково-кишковою кровотечею внаслідок розриву псевдоаневризми у панкреатичну протоку [469, 470]. Варіантами лікування є як класичний відкритий хірургічний доступ, так і ендоваскулярне втручання, включаючи ендоваскулярну емболізацію та імплантацію закритих стент-графтів, при умові відсутності ургентного стану, відсутності інших супутніх ускладнень притаманних ХП або, як можливий етап до наступного відкритого, радикального оперативного втручання.

За період 2016–2024 р.р. діагностовано та проліковано 18 пацієнтів із кровотечею, що становило 9,1% від усіх 197 оперованих пацієнтів із ускладненим ХП протягом вказаного часового відрізка. Серед пацієнтів було 11 (61%) жінок та 7 (39%) чоловіків із середнім віком 54 роки (діапазон 34–70 років). У літературі дане ускладнення називається «гемосукус», що є гістологічно та клінічно підтверджений ХП із наявною кровотечею, пов'язаною із ним [471]. Діагноз «панкреатиту гемосукус» ґрунтувався на клінічній картині, передопераційному ендоскопічному та рентгенографічному зображенні, результатах операцій, морфологічній та патологоанатомічній оцінці у післяопераційному періоді.

На доопераційному етапі патологію діагностували за даними мультиспіральної комп'ютерної томографії (МСКТ) органів черевної порожнини (ОЧП) з в/в контрастуванням (рис. 6.12.), магнітно-резонансної томографії (МРТ) ОЧП, ультразвукового дослідження (УЗД) ОЧП (рис. 6.13.) та ендосонографії.

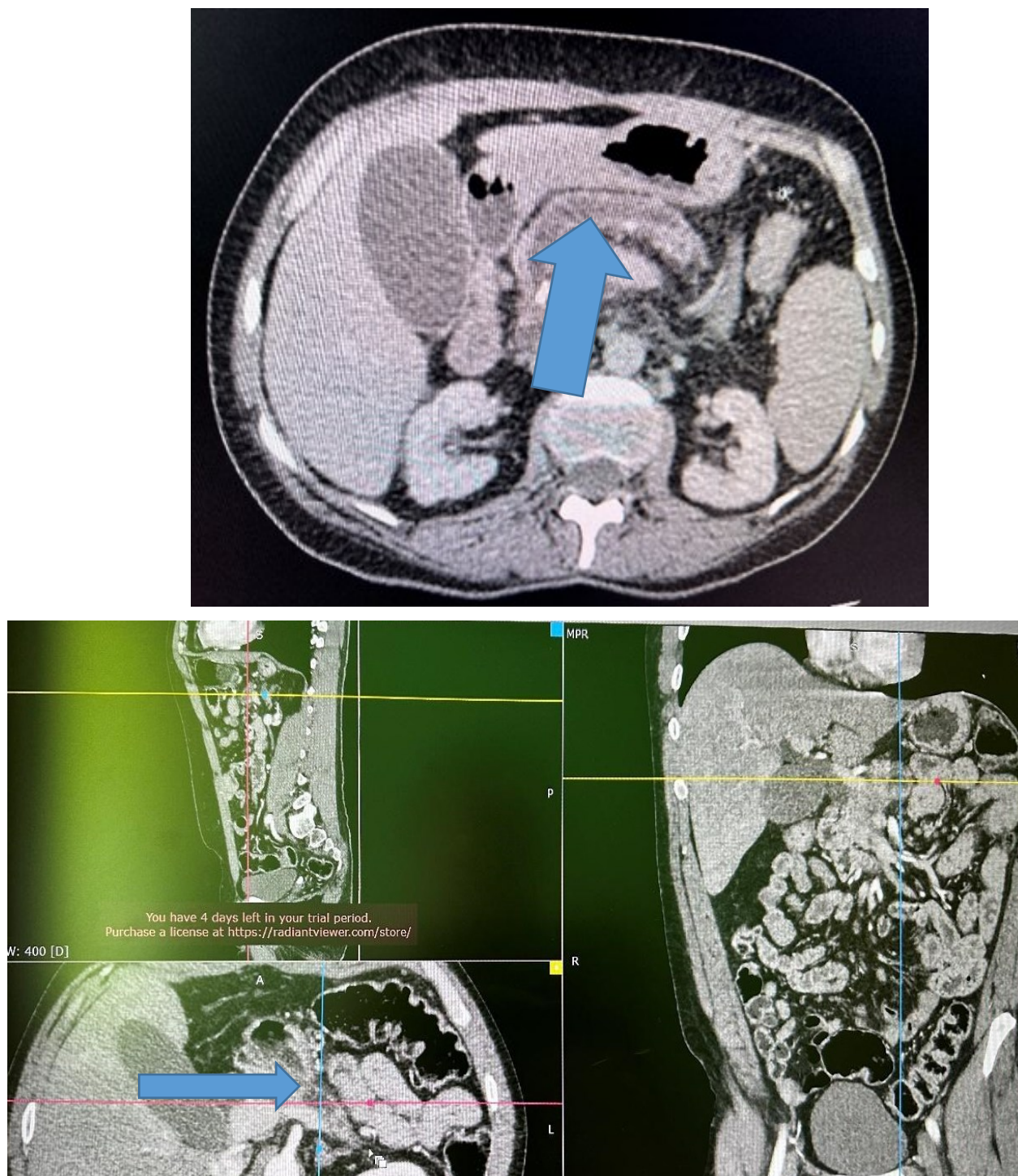


Рис. 6.12. КТ – ознаки протокової гіпертензії. Дилатована, асиметрична протока з ознаками портальної гіпертензії

Колоноскопія виконувалась як доповнення до ЕГДС, у випадках, коли не вдавалося зафіксувати кровотечі, які тривали, із Фатерового соска для виключення кровотечі із нижніх відділів ШКТ. У 15 пацієнтів (83,4%) одразу виконувалось

хірургічне втручання, іншим 3 (16,6%) було виконано ангіографічну емболізацію, дві з яких, через рецидив, виявились неефективними.

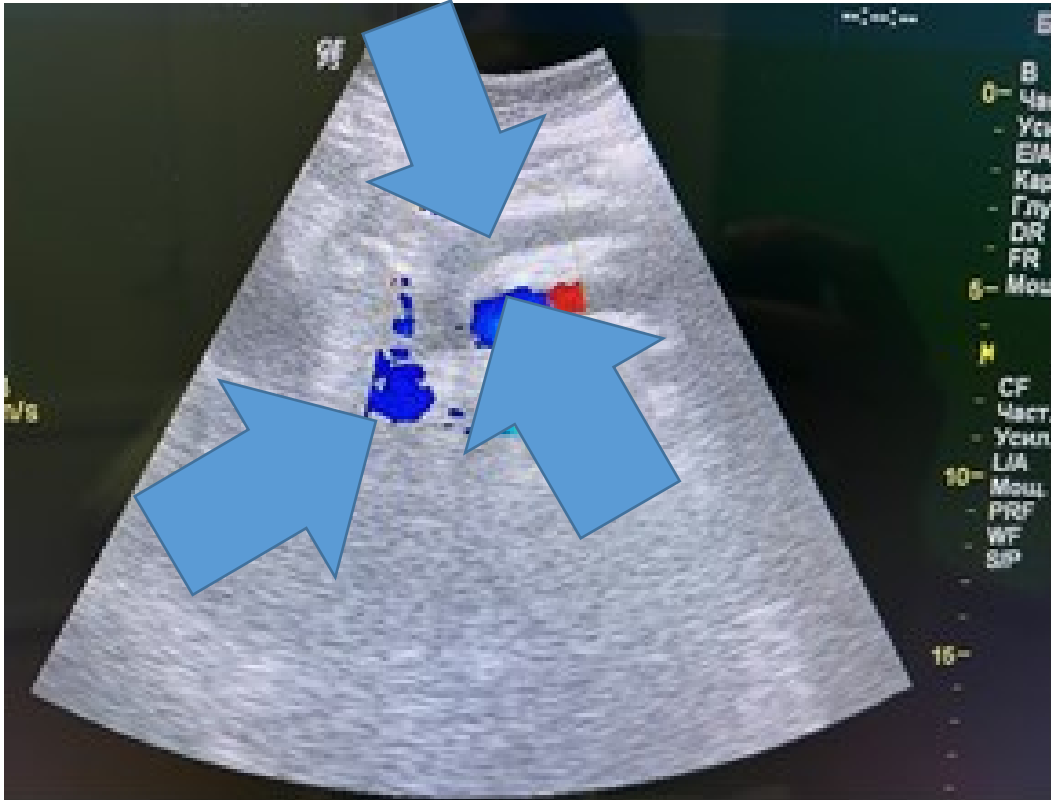


Рис. 6.13. УЗД – ознаки протокової гіпертензії із доплерівським верифікуванням судин (селезінкова вена та Ворітна вена)

У 3 пацієнтів (16,6%) діагностовано кровотечу з ділянки пухлини голівки ПЗ, у 4 (22,2%) діагностована вірсунго-венозна нориця, у 5 (27,8%) - псевдоаневризма селезінкової артерії із сполученням із вірсунговою протокою, у 5 (27,8%) пацієнтів діагностована кіста ПЗ з кровотоком в порожнину, що сполучалася з вірсунговою протокою та, відповідно наявним пасажом до ШКТ. Псевдоаневризма панкреатодуоденальної артерії діагностована у 1 пацієнта (5,55%) із ускладненим ХП (табл. 6.3.).

**Характеристика пролікованих пацієнтів із ускладненим кровотечею
захворюванням підшлункової залози**

Патології	Пухлина голівки ПЗ	Кровотеча у кісту як ускладнення ХП	Псевдоаневризма селезінкової артерії	Вірсунго-венозна нориця	псевдоаневризма панкреатодуоденальної артерії
Пацієнти	3	5	5	4	1
Скарги	Біль, анемія, мелена	Біль, класичні ознаки ХП, анемія, головокружіння	Біль, анемія, мелена, гематомезис	Біль, анемія, мелена	Біль, анемія, мелена, гематомезис
Протокова гіпертензія	відсутня	в трьох	наявна	наявна	відсутня
Гемоглобін г/л	60-90	70-105	70-95	70-90	67-100
Інтраопераційна вірсунгографія	ні	виконувалась	виконувалась	виконувалась	виконувалась
Лікування	ПДР (Whipple)	Цистоентеростомія з ушиванням судини	Дистальна лівобічна резекція ПЗ з спленектомією	Дистальна лівобічна резекція ПЗ з спленектомією	Дистальна лівобічна резекція ПЗ з спленектомією
Віддалені результати	В 1 пацієнта підпечінковий абсцес	В 1 рецидив кровотечі	Без ускладнень	Без ускладнень	Без ускладнень
еластаза-1 у калі	300-470	90-125	150-210	87-110	250
Етіологія кровотечі	Пухлина голівки ПЗ	Кіста як ускладнення ХП	Ускладнення ХП	Ускладнення ХП	Ускладнення ХП

Серед пролікованих пацієнтів досліджуваної групи, окрім класичних скарг та клінічних проявів притаманних ускладненим формам ХП, була наявна клініка шлунково-кишкової кровотечі з усіма притаманними для кровотечі ознаками.

У передопераційному періоді пацієнти пройшли стандартне обстеження, включаючи аналізи крові та сечі, у певної групи ризику визначали онкомаркери (СА-19-9, СЕА), УЗД, ЕГДС, КТ з контрастуванням ОЧП та ОГК. Основним напрямком нашого дослідження, даної групи пацієнтів, було максимальне зосередження над інтраопераційною діагностикою ускладненого ХП та підтвердження або спростування кровотечі у просвіт вірсунгової протоки та ділянки гепатопанкреатобіліарної зони. Пацієнти, що були включені у дослідження, мали виражені фіброзні зміни у тканині, що спровоковані активацією панкреатичних зірчастих клітин на ранніх стадіях хвороби. Виражений больовий синдром, притаманний пацієнтам із протоковою гіпертензією, що розвивається за умов прогресування ХП. Досить часто при тривалій протоковій гіпертензії та занедбаному ХП формуються нориці ПЗ. Враховуючи наш досвід із попередніх досліджень, ми проводили дослідження матриксних металопротеїназ (ММР-1, -2, -3, -8, -9, -10) та тканинного інгібітора металопротеїназ (ТІМР) у плазмі пацієнтів у якості скринінгового передопераційного дослідження ризику розвитку РПЗ у пацієнтів із факторами ризику та тривалим ускладненим ХП [27, 424, 425].

Біль у животі, протягом тривалого часу, був присутній у 13 пацієнтів (72%). У чотирьох із 13 (30,8%) пацієнтів він купувався лише після прийому анальгетиків. Шлунково-кишкова кровотеча в усіх пацієнтів нашої групи проявлялася меленою. Блювота кавовою гущею спостерігалася лише у 5 пацієнтів (27,7%) із досліджуваної групи. Показники ЗАК та, безпосередньо, Нв коливався у межах 60-105 г/л, що свідчить про наявність анемії в усіх 100% пацієнтів. У 15 пацієнтів, що становить 83,3% від загальної кількості пацієнтів із кровотечею, які перебували на лікуванні, одразу виконувалось оперативне втручання для зупинки кровотечі та, відповідно корекції патології і ускладнень, що виникли на фоні ХП. Трьох інших (16,6%) пацієнтів лікували за допомогою ангіографічної емболізації, яка у двох з

них (66,7%) була не ефективною та потребувала відкритого хірургічного втручання.

У трьох пацієнтів (16,6%) із досліджуваної групи з кровотечею із дуоденального сосочка, меленою та анемією хронічний панкреатит клінічно не проявлявся і джерело стало очевидним лише після ревізії черевної порожнини, повної мобілізації та абдомінізації ПЗ. Було візуалізовано зміни у ділянці голівки ПЗ пальпаторно, а також після виконання інтраопераційної сонографії, де серед гематоми у ділянці голівки ПЗ, було візуалізовано пухлину розміром 15 мм. (рис.6.14.). Було прийнято рішення про виконання радикального, показаного у даному випадку, оперативного втручання - панкреатодуоденектомії за Whipple. Всі операції у даних пацієнтів супроводжувалися стандартною лімфаденектомією за рекомендаціями International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS).

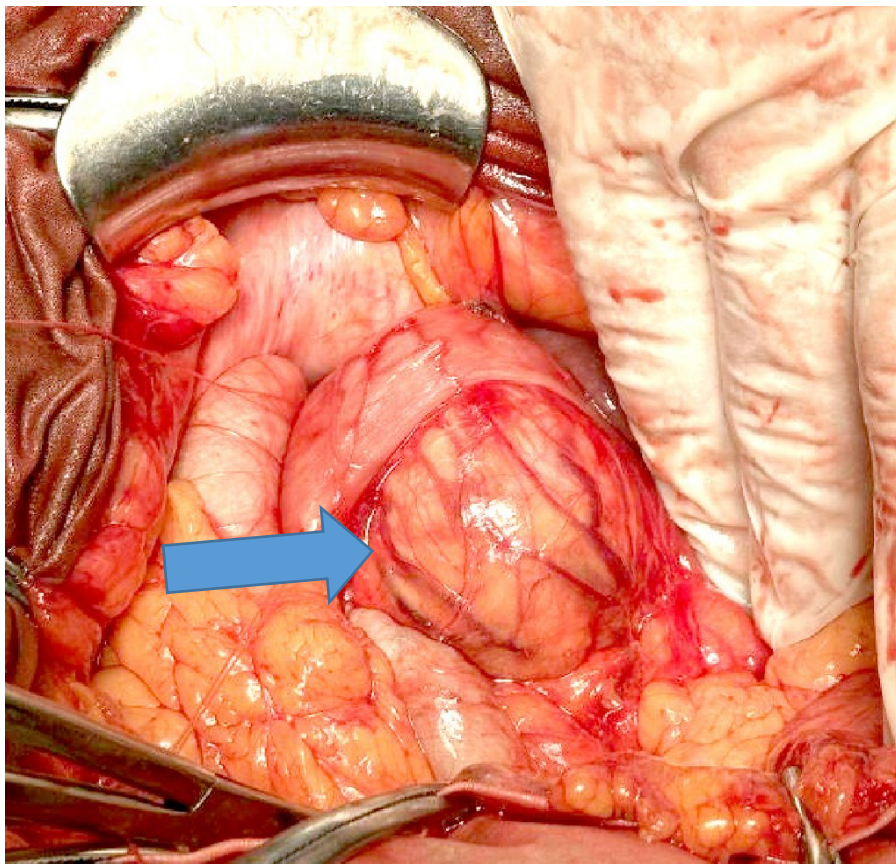


Рис. 6.14. Пухлина голівки ПЗ (збільшена в розмірах та фіброзно змінена) із кровотечею через дуоденальний сосочок

Наводимо клінічний випадок. Пацієнтка Г. 1965 р.н., поступила зі скаргами на біль в правому підребер'ї, втрату ваги, загальну слабкість. В анамнезі у

пацієнтки часті епізоди шлунково-кишкової кровотечі, що проявлялися головокружінням, холодним потовиділенням та чорним стільцем із характерним для шлунково-кишкової кровотечі неприємним запахом. Показники ЗАК підтверджували наявність анемії, що виникала, як наслідок шлунково-кишкової кровотечі.

Наводимо показники ЗАК:

Клінічний аналіз крові 28.02.2023: WBC – 5.16 Г/л, HGB - 104 г/л, RBC – 3,87 Т/л, HCT – 27,53 %, PLT – 322 Г/л.

Клінічний аналіз крові 02.03.2023: WBC – 12.53 Г/л, HGB - 102 г/л, RBC – 3,52 Т/л, HCT – 25,90 %, PLT – 303 Г/л, глюкоза – 12.4 мМ/л.

Клінічний аналіз крові 09.03.2023: WBC – 8.37 Г/л, HGB - 79 г/л, RBC – 3,08 Т/л, HCT – 21,54 %, PLT – 267 Г/л.

Клінічний аналіз крові 11.03.2023: WBC – 8.00 Г/л, HGB - 90 г/л, RBC – 3,36 Т/л, HCT – 24,87 %, PLT – 272 Г/л.

Клінічний аналіз крові 15.03.2023: WBC – 14.71 Г/л, HGB - 82 г/л, RBC – 3,04 Т/л, HCT – 21,73 %, PLT – 365 Г/л.

Під час виконання ФЕГДС та відеокколоноскопії патолологічних змін не було діагностовано. Джерело кровотечі не діагностовано, проте у просвіті кишківника візуалізувалися залишки чорного вмісту, характерні для ознак ШКК.

Було прийнято рішення та виконано КТ ОЧП із наступним результатом: КТ-ознаки: об'ємного утворення низхідного відділу дванадцятипалої кишки з ознаками щільного прилягання та компресії голівки ПЗ, неспецифічних одиничних дрібних локусів зниженої щільності паренхіми правої долі печінки. Доліхосигма. Додаткова часточка селезінки. Дегенеративно-дистрофічні зміни хребта.

Враховуючи клініку та скарги, а також результати інструментальних методів, інтраопераційно було прийнято рішення про виконання операції Whipple.

Стандартну класичну панкреатодуоденальну резекцію за Whipple починали з лапаротомії, ретельної ревізії черевної порожнини, розкриття шлунковоободової зв'язки для можливості мануального дослідження гепатопанкреатобіліарної зони

та прийняття рішення щодо резектабельності утворення. Далі виконували мобілізацію 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, після візуалізації трикутника Калот - 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 ПЗ брижу поперечно-ободової кишки відтягували донизу, розсікали парієтальну очеревину вздовж нижнього краю підшлункової залози, зміщуючи вліво й донизу корінь брижі поперечно-ободової кишки. Мобілізували нижньо-горизонтальну частину ДПК шляхом розсічення безсудинної тканини між зовнішньою поверхнею її та брижею попереково ободової кишки. Розсікали очеревину вздовж нижнього краю ПЗ. За допомогою жолобоватого зонду обережно підходили під перешийок залози між його задньою поверхнею та верхньою брижовою веною, визначаючи відношення пухлини до верхньобрижової та ворітної вени, ступінь ретроперитонеальної інфільтрації (рис. 6.15). Під перешийок підводили трубчатий дренаж для можливості зручних та безпечних ротаційних рухів залозою. Гастродуоденальну артерію пересікали та перев'язували. Шлунок пересікали на межі між верхньою 1/3 та нижньою 2/3 для подальшого класичного виконання резекції 2/3 його об'єму. Лімфатичні вузли по ходу печінкової артерії разом із клітковиною зміщували до ПЗ. Загальну жовчну протоку пересікали в супрадуоденальному відділі, вище впадіння міхурової протоки, при цьому лімфатичні вузли й клітковину в нижній частині гепатодуоденальної зв'язки зміщували донизу, до голівки залози. При інфільтрації пухлиною гепатодуоденальної зв'язки жовчну протоку пересікали як можна вище для забезпечення чистоти країв резекції. ДПК повністю видаляли із пересіченням її зліва від верхніх брижових судин одразу за зв'язкою Трейтца, й

дистальну куксу її закривали капшуківим швом. Наступним кроком пересікали підшлункову залозу. Рівень пересічення залежав від розповсюдженості пухлини по залозі, стандартно, пересічення виконували по перешийку залози або дещо дистальніше у напрямку тіла та хвоста ПЗ. По нижньому та верхньому краю до пересічення ПЗ накладали превентивні гемостатичні шовкові шви у вигляді вісімки.

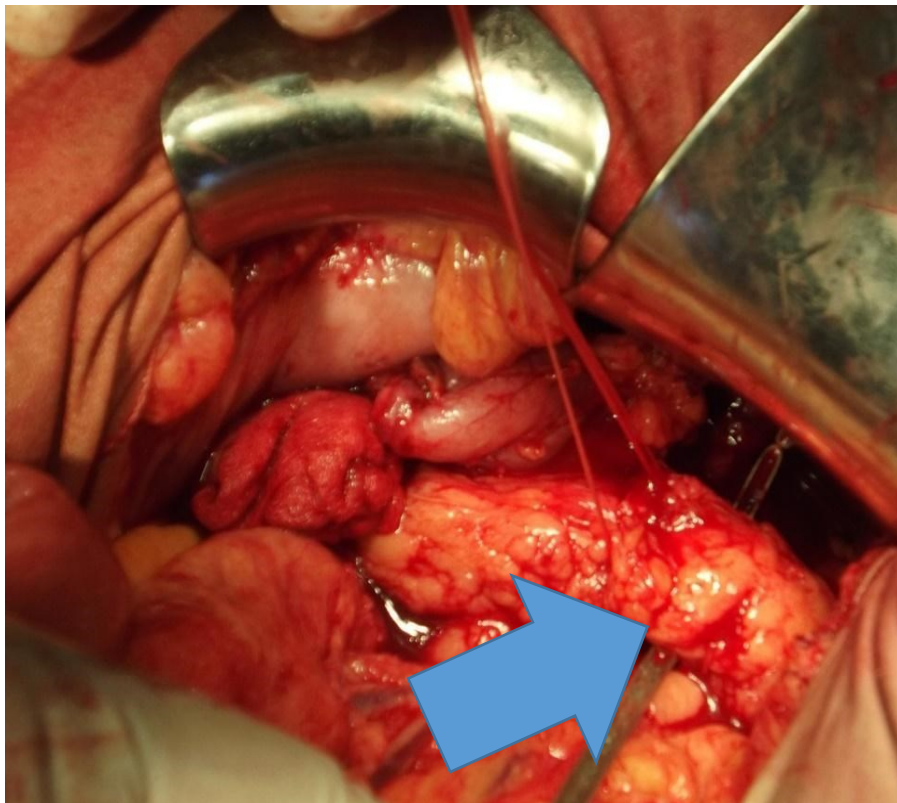


Рис. 6.15. Жолобоватий зонд заведений під перешийок підшлункової залози

Дані шви попереджають кровотечу із країв ПЗ у ділянці її пересічення. Наступним етапом обробляли зв'язку гачкоподібного відростка ПЗ. Типово окремо мобілізували верхньобрижову вену та зону портоспленомезентеріального конфлюєнса. Вену обережно відводили ліворуч, розсікали першу та другу порцію нервових сплеть навколо верхньобрижової артерії, видаляючи їх, до оголення

передньої стінки ВБА. 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. На короткий проміжок часу залишали марлеву серветку для чіткої візуалізації гемостазу та переконання у відсутності підтікання жовчі. Дана методика є загальноприйнятою та активно використовується у провідних клініках нашої країни та за її межами. Певні модифікації операторів є характерними для центрів із значним щорічним об'ємом виконання описаних оперативних втручань [41, 472].

Як правило, у більшості випадків, реконструктивний етап, ми виконували на одній петлі тонкої кишки за Child, що включав мобілізацію сегмента тонкої кишки від місця її пересічення та почергове накладання анастомозів з мобілізованим сегментом. Сегмент кишки проводили через окреме вікно брижі товстої кишки і формували анастомози у позадуободовому положенні. Першим формували панкреатоєюноанастомоз «кінець в кінець», або «кінець в бік», в залежності від розмірів кукси підшлункової залози, діаметра головної панкреатичної протоки та діаметра тонкої кишки (рис. 6.16, рис. 6.17.).

Проте, переважно це було кінець ПЗ у бік тонкої кишки. Ми надаємо перевагу формуванню анастомозу, шляхом прицизійного анастомозування слизової до слизової, безпосередньо, з головною протокою та просвітом кишки, з подальшим його завершенням із накладанням серозо-серозних швів. Як правило, у хайдельбергській модифікації, проте із деякими корекціями [473, 474, 475].

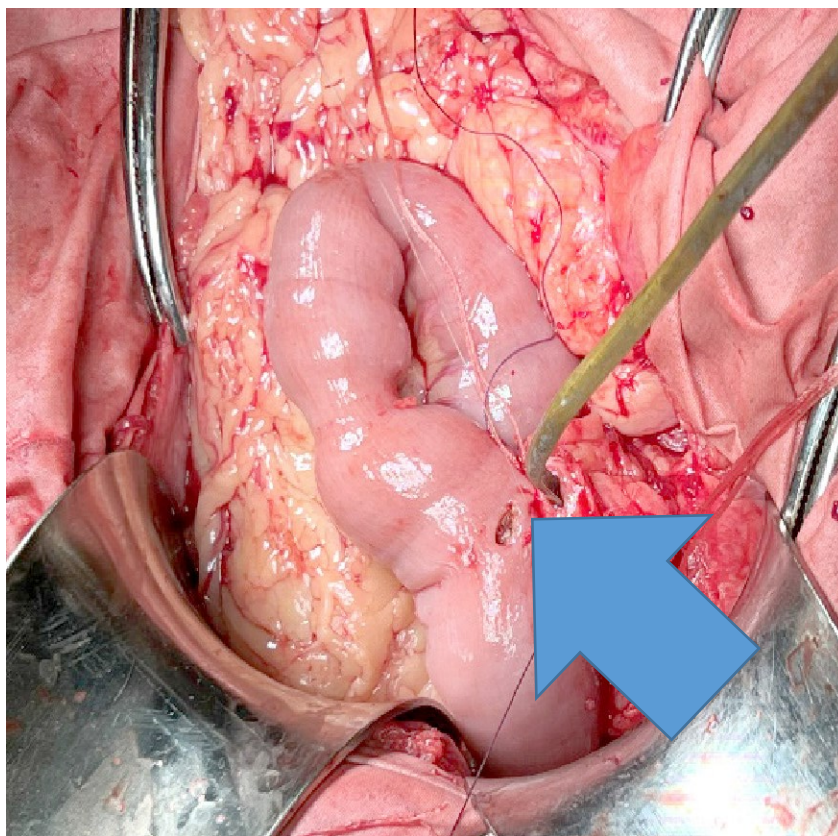


Рис. 6.16. Панкреатоєюностомія під час операції Whipple

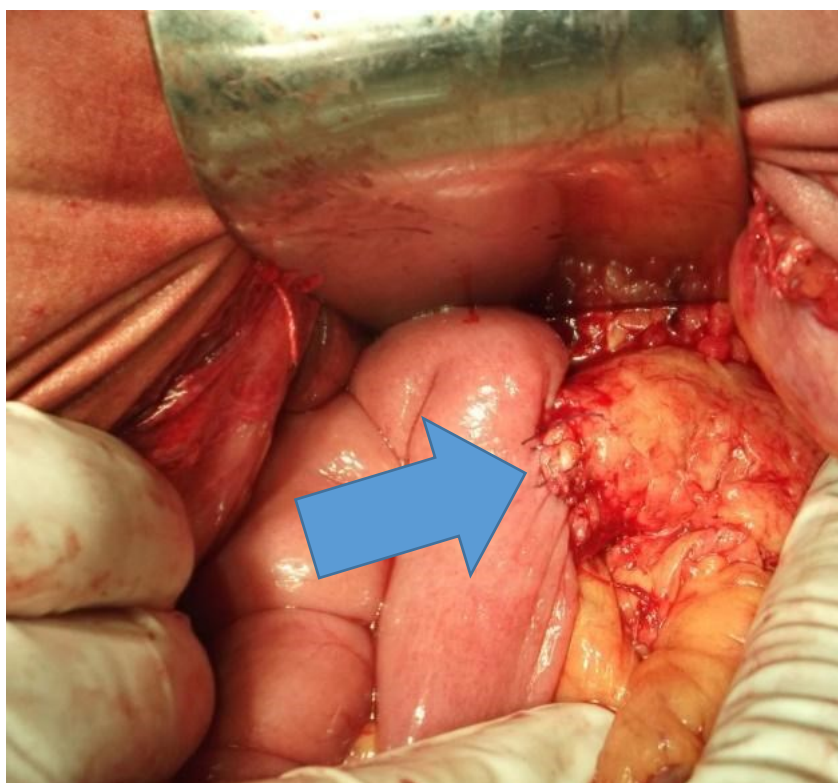


Рис. 6.17. Сформований панкреатоєюноанастомоз під час операції Whipple

Наступним накладали гепатикоеюноанастомоз «кінець в бік» з мобілізованим сегментом (рис. 6.18, рис. 6.19.). Гепатикоеюноанастомоз формували, як безперервним швом - використовуючи вікрил 4/0, так і окремими вузловими швами за допомогою такої ж нитки. У випадках відсутності біліарної гіпертензії та вузького холедоха, що не давало змоги повноцінно формувати анастомоз – його розширювали за рахунок лівого печінкового протока, виконуючи пластику. Відстань між анастомозами була в межах 30-40 см, та визначалась так, щоб фіксуючи петлю тонкої кишки, вона займала анатомічне положення вільно, не створюючи натяг тканин на анастомоз, а також перешкоду для перистальтичної хвилі. Останнім формували гастроентероанастомоз «кінець в бік» для відновлення цілісності шлунково-кишкового тракту.

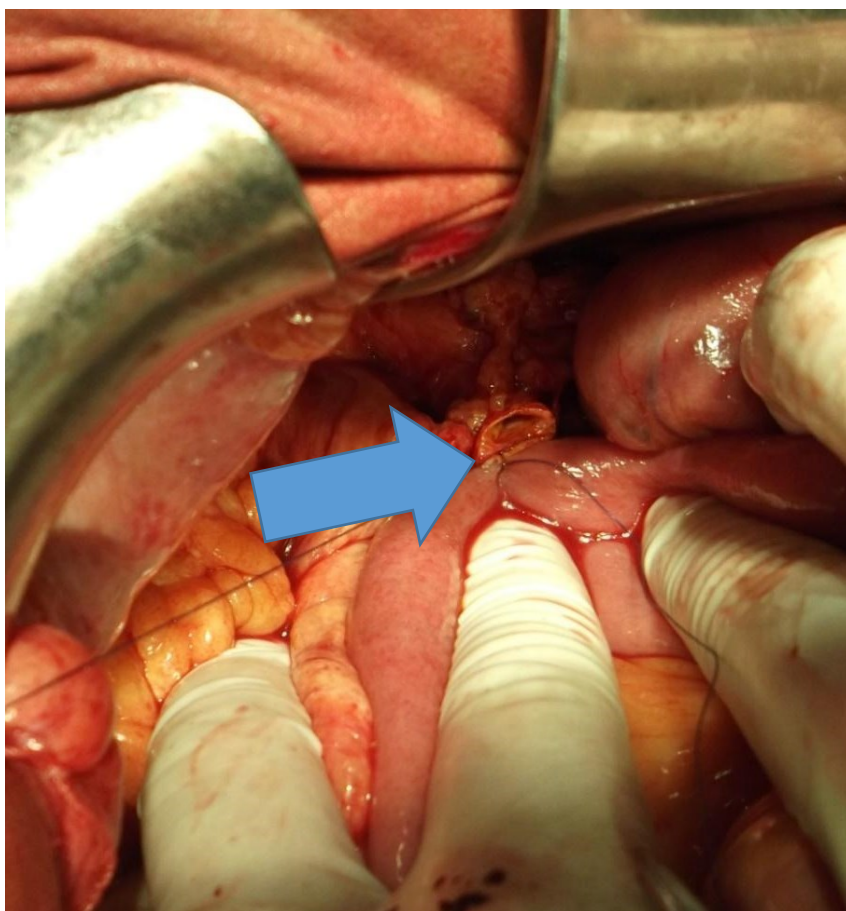


Рис. 6.18. Формування гепатикоеюноанастомозу під час реконструктивного етапу оперативного втручання

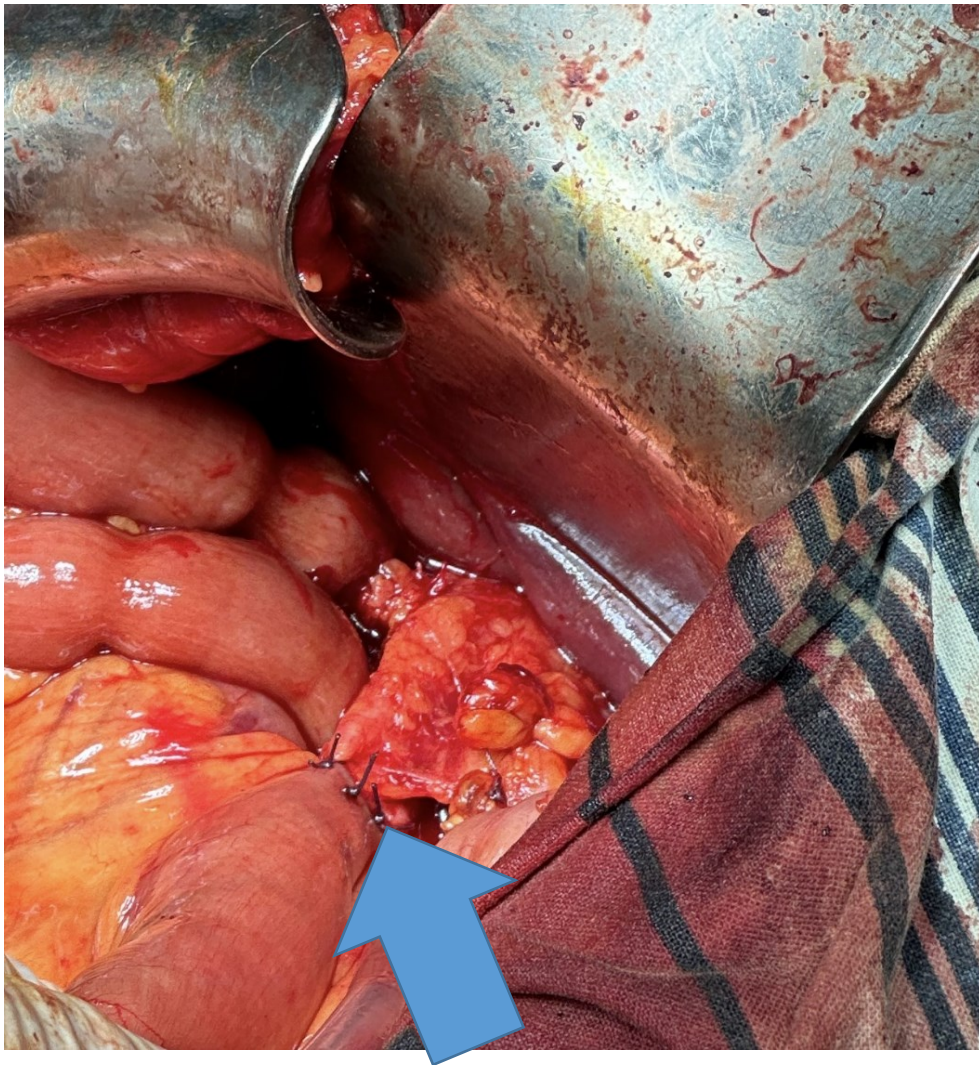


Рис. 6.19. Сформований гепатикоеюноанастомоз

Гастроентероанастомоз формували на відстані 60-80 см від гепатикоеюноанастомозу для мінімізації потрапляння шлункового вмісту в зону гепатикоеюноанастомозу (рис. 6.20).

У нашому дослідженні ми віддавали перевагу класичному виконанню операції Whipple із відповідним характерним покроковим відновленням цілісності шлункво-кишкового тракту. Пілорус-зберігаючу гастропанкреатодуоденектомію у модифікації за Traverso-Longmire виконано у 9 пацієнтів (17,6%) із усіх пацієнтів, що були радикально проліковані у даному об'ємі.

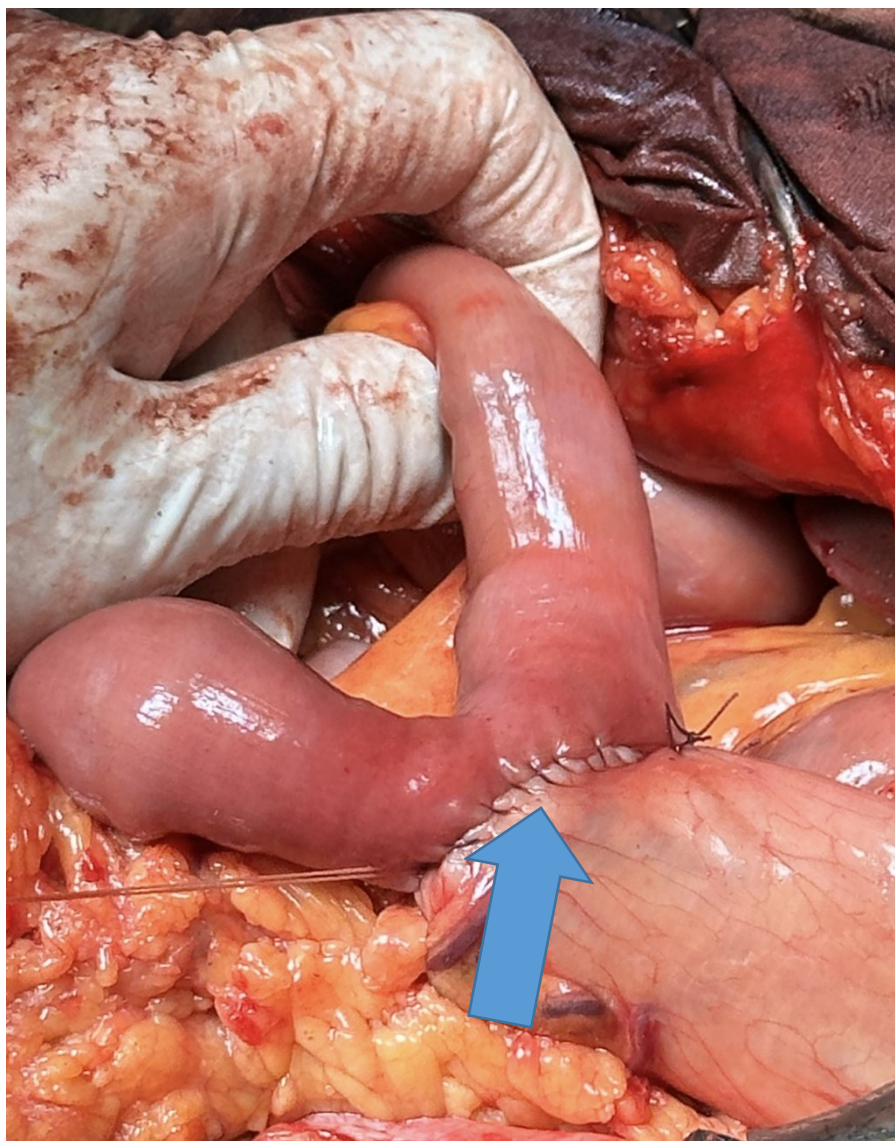


Рис. 6.20. Сформований гастроентероанастомоз «кінець у бік» під час операції Whipple, після класичної резекції 2/3 його об'єму

ПГД №2913 від 13.03.2023: Враховуючи морфологічні та імуногістохімічні дані, в головці ПЗ протокова аденокарцинома G3; ICD-O код: 8936/1; пухлина проростає в м'язову оболонку прилеглої стінки 12-палої кишки (рис.6.21). В прилеглій до пухлини тканині ПЗ нерівномірний навколodольковий та внутрішньодольковий фіброз. На 9 добу пацієнтка виписана за місцем проживання.

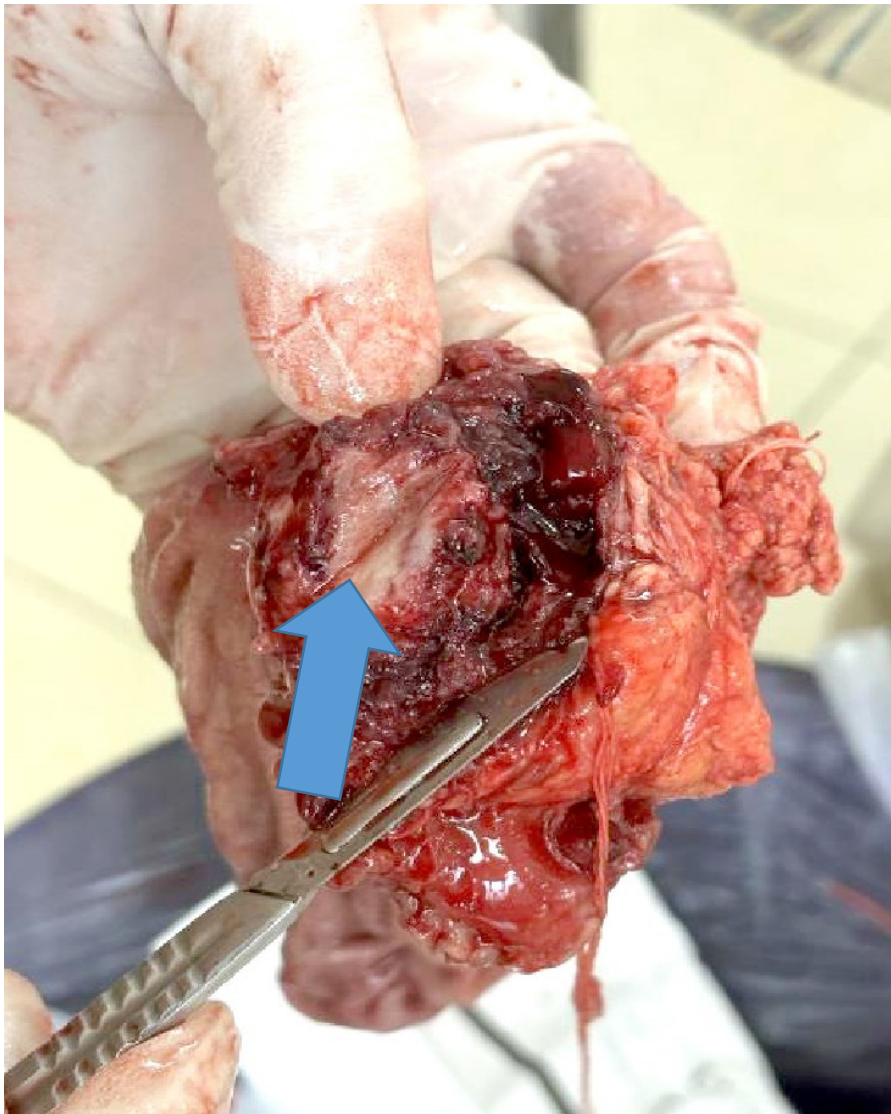


Рис. 6.21. Макропрепарат – пухлина (2*2см) з гематомою у головці ПЗ після операції Whipple

У п'яти пацієнтів (27,7%) ми спостерігали кровотечу у кісту ПЗ, що сполучалася із протоковою гіпертензивною системою ПЗ. Фіброз та наявність гіпертензії підтверджував тривалість процесу, а сполучення кісти з протоковою системою ПЗ та кровотечею у її просвіт – наявність ускладненого ХП. Використовуючи інтраопераційну панкреатівірсунографію нам вдалося підтвердити сполучення кісти з протоковою системою, проте без потрапляння контрасту у просвіт ДПК (рис. 6.22, рис. 6.23). Це підтверджувало наявність виражених фіброзних змін у ділянці голівки ПЗ внаслідок заміщення нормальної функціонуючої тканини ПЗ на сполучну – афункціональну з точки зору екзо- та

ендокринної функції. Тому ми мали абсолютні покази до інтракістозної перев'язки кровоносних судин та формування цистоентеростомії для вільного пасажу соку ПЗ по ШКТ. Таким чином, ми одночасно ліквідовували кровотечу та протокову гіпертензію, що вважається радикальною та найбільш адекватною корекцією.

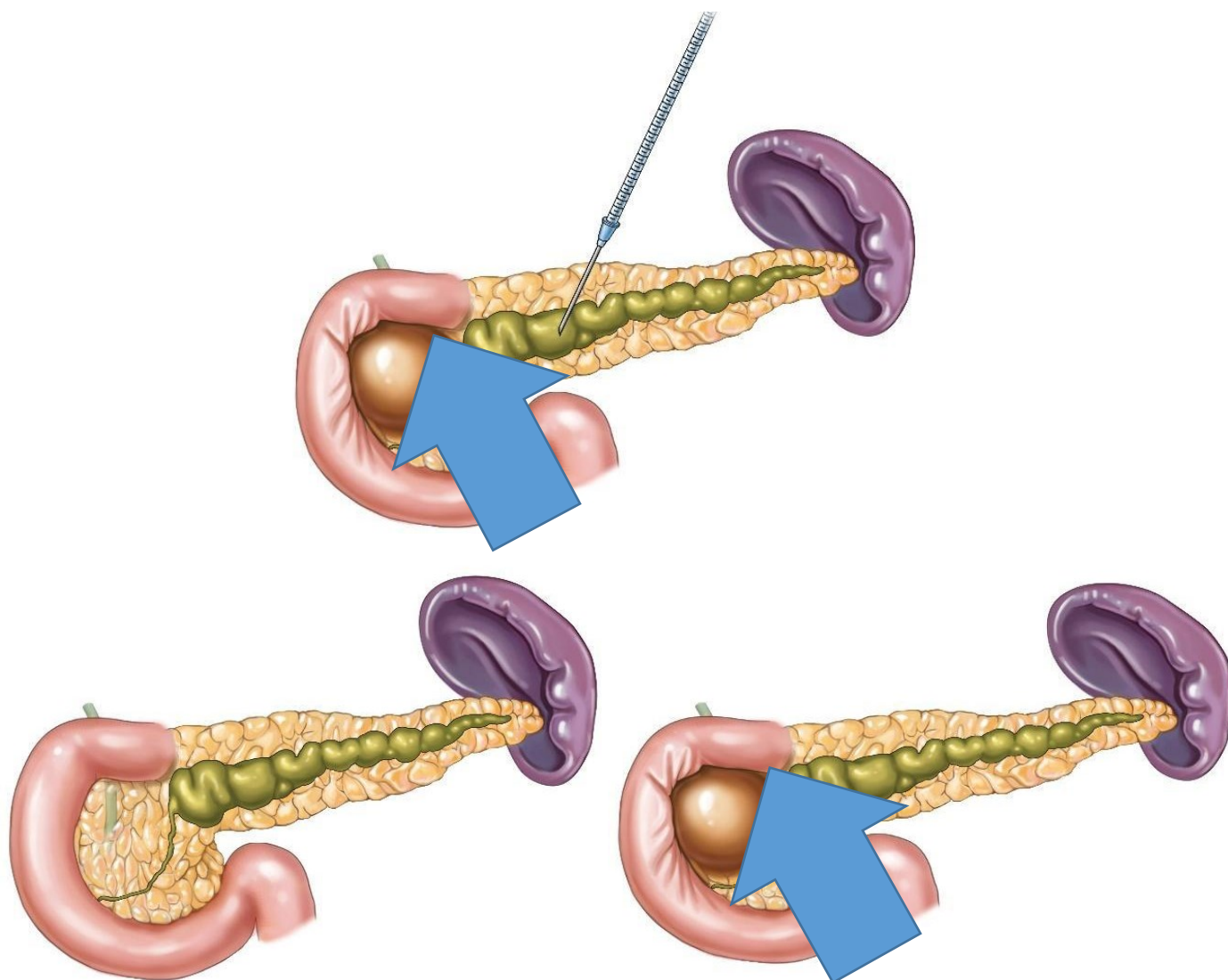


Рис. 6.22. Сполучення кісти з протокою підшлункової залози під час виконання інтраопераційної панкреатівірсунгогрфії

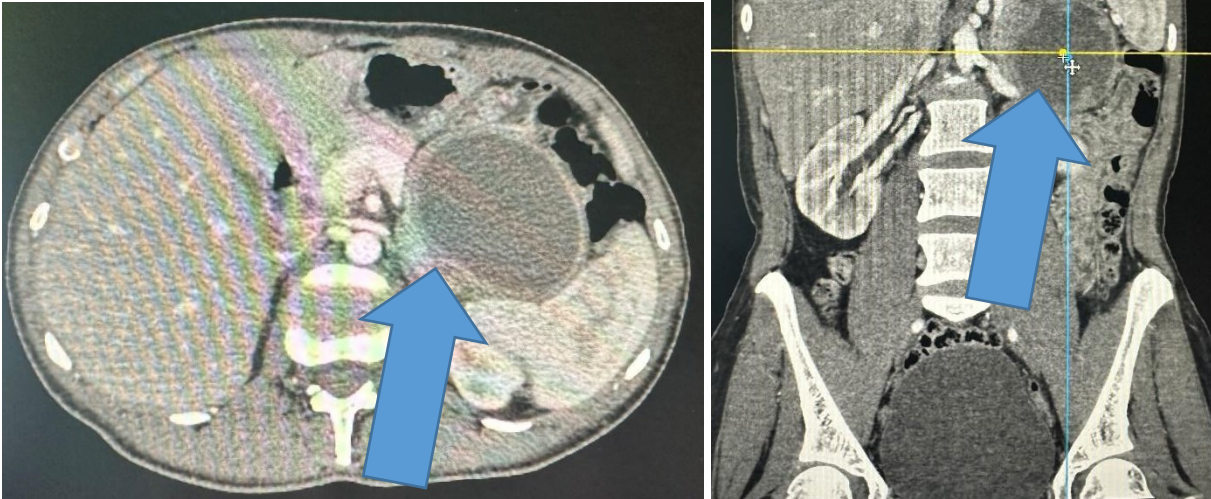


Рис. 6.23. Сполучення кісти з протокою підшлункової залози та кровотечею у її просвіт

У 3 пацієнтів (16,6%), з кровотечею у кісту та псевдоаневризмою селезінкової артерії, нами було виконано ангіографічну емболізацію (рис. 6.24.), дві з яких, через рецидив, виявились неефективними. Тому, на нашу думку, артеріальна емболізація має право на застосування у стабільних-планових пацієнтів, або ж як стабілізаційного етапу перед радикальним, найбільш ефективним хірургічним втручанням, що забезпечить як зупинку кровотечі, так і ліквідацію інших ускладнень ХП.

Дистальну панкреатектомію із спленектомією, було виконано 10 (55,5%) пацієнтам із кровотечею при ХП. У чотирьох з них (40%) була наявна вірсунго-венозна (селезінкова вена) нориця (рис. 6.25.), у п'яти (50%) нориця та кровотеча пов'язана із псевдоаневризмою селезінкової артерії. У одного пацієнта (10%) кровотеча з культі ПЗ.

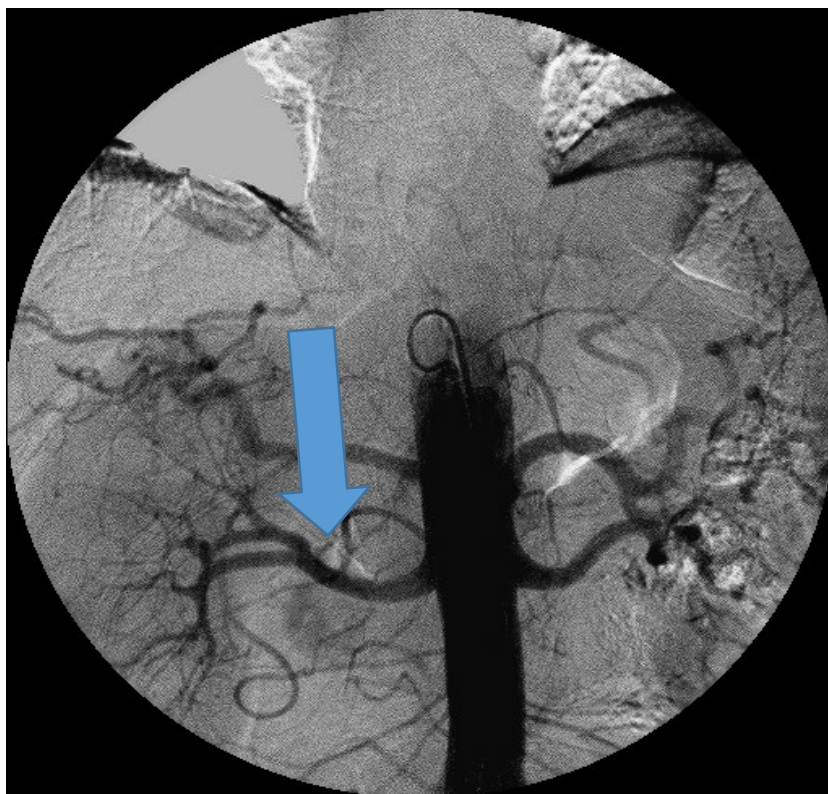


Рис. 6.24. Ангiографiя iз емболiзацiєю гастродуаденальної артерії, що була причиною кровотечі у кісту підшлункової залози

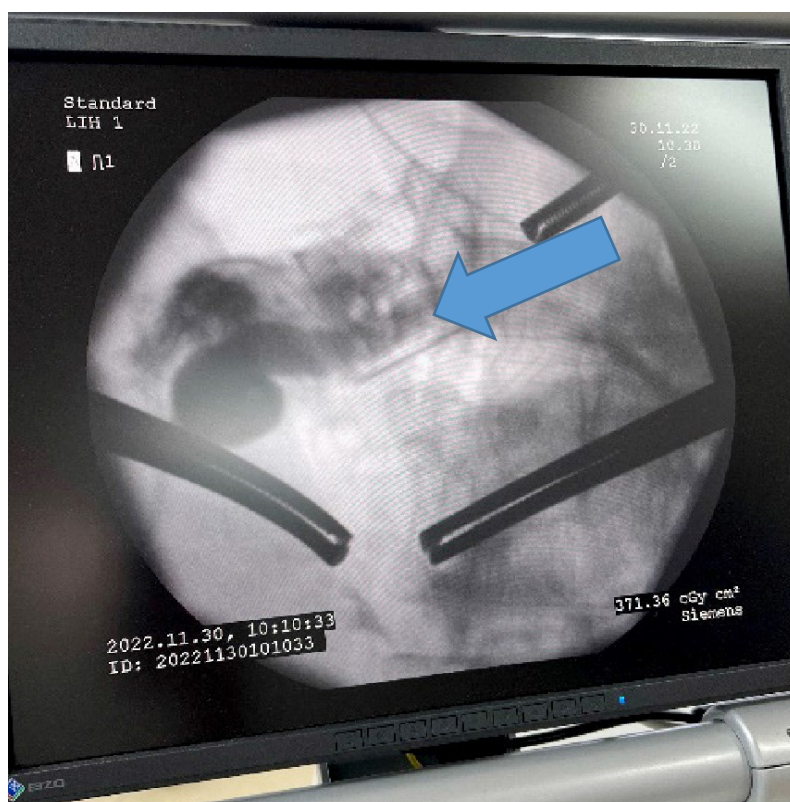


Рис. 6.25. Вірсунго-венозна нориця. Контраст, що потрапляє через вірсунгову протоку до селезінкової вени ворітної вени

Наводимо клінічний випадок. Пацієнтка Б., 1976 р.н., госпіталізована зі скаргами на болі в епігастрії, нудоту, загальну слабкість. Вважає себе хворою впродовж тривалого часу. З анамнезу відомо про тривале щоденне вживання алкоголю та паління 1 пачко/день. Погіршення стану відмічає останні два тижні. Хворіє цукровим діабетом, отримує інсулін короткої дії «Актрапід» під контролем глікемії: 6:00 – 4 ОД; 8:00 - 8 ОД; 14:00 – 10/12 ОД; 18:00 - 10 ОД, 22:00 – 6 ОД.

УЗД 08.12.2022: Хронічний некалькульозний холецистит. Хронічний панкреатит. Наявна вірсунгова гіпертензія до 8мм. Конкременти у просвіті Вірсунгової протоки. Гастродуоденіт. Спленомегалія.

КТ ОЧП 09.12.2022: КТ-ознаки хронічної холедохоектазії, вірсунголітіазу, хронічного калькульозного панкреатиту, хронічного холециститу. Поодинокий кальцинат селезінки. Фіброзно-кавернозні зміни базальних відділів лівої легені.

Клінічний аналіз крові 08.12.2022: HGB – 88 г/л, RBC – 4,78 Т/л, WBC – 16,5 Г/л, PLT – 331 Г/л, HCT – 28,0%, глюкоза – 12,0 мМ/л.

Біохімічний аналіз крові 08.12.2022: білірубін загальний – 14,0 мкМ/л, білірубін прямий – 3,0 мкМ/л, білірубін непрямий – 11,0 мкМ/л.

Глюкоза натще 08.12.2022: 9,4 мМ/л.

Група крові 08.12.2022: O(I) (+) позитивний.

Глікемічний профіль 09.12.2022: 7:00 – 22,0 мМ/л; 13:00 – 11,0 мМ/л; 18:00 – 14,8 мМ/л; 22:00 10,8 мМ/л.

Глюкоза натще 10.12.2022: 13,0 мМ/л.

Клінічний аналіз крові 10.12.2022: HGB – 71 г/л, RBC – 3,76 Т/л, WBC – 30 Г/л, PLT – 341 Г/л, HCT – 22,8%, глюкоза – 14,5 мМ/л.

Пацієнтка стверджувала про часті епізоди загострення хвороби, що притаманні для ускладнених форм ХП, а також станів, що клінічно після описаних скарг та симптомів можна оцінити та охарактеризувати, як ШКК з проявами мелени із клінічними та діагностичними ознаками анемії. Нами було виконано:

10.12.2022 р. оперативне втручання в об'ємі: В/с лапаротомія. Дистальна резекція підшлункової залози. Спленектомія. Санація та дренування черевної порожнини.

Комбінована анестезія (загальна в поєднанні із штучною вентиляцією легень). Антибіотикопрофілактика проведена введенням 1 г цефтріаксону за 40 хв до початку операції, повторно - через 4 години. Інтраопераційна нормотермія була забезпечена використанням термостабілізуючого матрацу із підігрівом та обігрівача тіла з активним обдувом повітрям Warm Touch 5300 (Німеччина), а також підігрітих інфузійних розчинів за допомогою водяної бані ВБ-8 (Україна). Під час оперативного втручання вводили нестероїдні протизапальні препарати (кеторолак 30 мг), ондансетрон 4 мг, пантопразол 40 мг, метоклопрамід 30 мг. Октреотид вводили в дозі 0,2мг/мл в/в, для мінімізації секреції ПЗ та відповідно для попередження розвитку панкреатичної нориці у ранньому післяопераційному періоді. Загальний час операції склав 95 хв, крововтрата - 600 мл. Об'єм інфузійної терапії склав 1500 мл. Гемотрансфузію проводили у об'ємі 370мл однокрупної еритроцитарної маси. Об'єм шлункового вмісту по назогастральному зонду за час операції склав 200 мл. Зонд видалений. На 1 післяопераційний день пацієнтку в компенсованому стані та стабільних показниках гемодинаміки переведено у відділення. Одномоментно заведено назогастральний зонд для переконання у відсутності стазу. За даними лабораторних аналізів – гемоглобін - 92 г/л, гематокрит – 29, еритроцити – $3,1 \cdot 10^{12}$, амілаза – 160 Од/л, білірубін загальний – 16 мкмоль/л.

Оперативне втручання виконувалось наступним чином: після розкриття чепцевої сумки візуалізовували ПЗ, що була фіброзно змінена на всьому протязі, пальпаторно відчувалася протокова гіпертензія, що підтверджувалася флуктуацією та пролабацією передньої стінки ПЗ під час пальпації. Наявність протокової гіпертензії ми підтвердили пункцією з отриманням вмісту соку під тиском із домішками крові. Після пункції проведено виконання інтраопераційної вірсунгографії шляхом введення 76% розчину Треомбразу розведеного навпіл із 0,9% NaCl та виконання інтраопераційного Рентген-обстеження. Пасажу контрасту

у дванадцятипалу (ДПК) не було, проте контрастувалася селезінкова вена із потраплянням контрасту у ворітну вену, що дало нам підстави для встановити діагноз – вірсунго-венозна нориця, що виникла на фоні ускладненого довготривалого ХП (рис. 6.25.).

Після розкриття чепцевої сумки починали етап видалення комплексу з мобілізації та пересічення селезінкової артерії у місці її відходження від черевного стовбуру. Наступним етапом виконували класичну тунелізацію між перешийком підшлункової залози та ворітною веною. У даної пацієнтки даний етап був дещо ускладнений. Це обумовлено вираженим парапанкреатичним запаленням та інфільтрацією навколишнього заочеревинного простору внаслідок тривалого протікання хвороби та неодноразових загострень ХП, що власне і призвело до розвитку некрозу та деструкції, фіброзно зміненої паренхіми. 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 (рис. 6.26.) [476, 477].

Враховуючи наявність фіброзних змін у ділянці голівки ПЗ, притаманних для ускладнених форм ХП, відсутність пасажу контрасту у ДПК, під час виконання інтраопераційної вірсунгографії, ми не мали змоги класично заглушити культю ПЗ шляхом ушивання по типу «риб'ячого рота». Через високі ризики розвитку післяопераційної нориці ми формували панкреатоентеро анастомоз «кінець у бік», тим самим забезпечуючи вільний пасаж соку ПЗ по ШКТ.

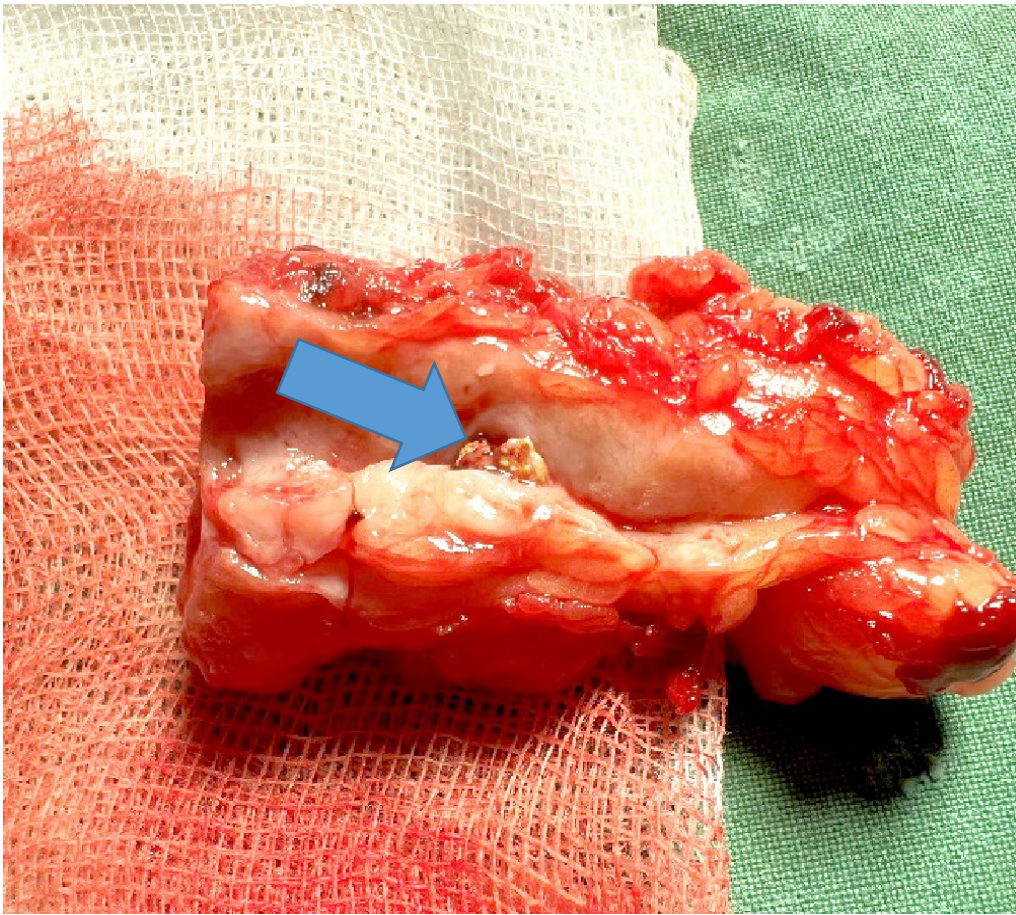


Рис. 6.26. Тромб у ділянці нориці

Для усунення певних недоліків класичної дистальної резекції підшлункової залози зі спленектомією таких 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 pancreatosplenectomy). Ми застосовували дану методику з метою підвищення радикальності виконання оперативних втручань у хворих з злоякісними пухлинами лівого анатомічного сегменту ПЗ, що позитивно впливає на збільшення тривалості життя хворих у віддаленому післяопераційному періоді.

Післяопераційний період – без ускладнень. Лапаротомна рана загоїлась первинним натягом, шви знято, дренажі поступово вилючено. Функція кишечника та пасаж відновлені, хвора оправляється. Скарги на біль в животі відсутні.

Ще у двох пацієнтів (11,1%) таким чином була усунута псевдоаневризма панкреатодуоденальної артерії. Враховуючи наявність тривалого запального

процесу при ХП та виражених фіброзних змін у голівці ПЗ, усім пацієнтам після лівобічної дистальної резекції ПЗ, формували панкреатоєюностомію «кінець у бік» на Ру петлі, таким чином забезпечуючи декомпресію та вільний відтік соку ПЗ.

У однієї пацієнтки після виконання операції Whipple, через місяць клінічно та інструментально було діагностовано підпечінковий абсцес. Нами була успішно виконана пункція з дренуванням підпечінкового простору під контролем УЗД. Ще у двох пацієнтів (11,1%) ендоваскулярна емболізація судини, що кровоточила у порожнину кісти та сполучалася з протокою, виявилася не ефективною. Ми отримали рецидив кровотечі через добу і були змушені виконувати лапаротомію та хірургічну корекцію кровотечі.

Основною нашою метою була: зупинка шлунково-кишкової кровотечі, а також паралельна хірургічна корекція ускладнень ХП, таких як: протокова гіпертензія із вираженим больовим синдромом, вірсунголітіаз, нориця ПЗ. У післяопераційному періоді ми притримуємось усіх канонів fast track хірургії. Пацієнти максимально швидко активізуються, переконавшись у відсутності стазу у шлунку, дозволяємо з другої післяопераційної доби пити воду та рідку їжу.

За даними Gambiez LP та співавт., у пацієнтів із ускладненням ХП у вигляді кровотечі із псевдоаневризми без належного лікування, смертність може досягати 90%. Навіть, із швидкою та вчасною діагностикою та негайно розпочатим лікуванням, зареєстрований рівень смертності все ще коливається від 15 до 50% [468]. Dhali A. та S. Ray, стверджують про емболізацію 42% випадків псевдоаневризми у пацієнтів із ускладненим ХП, проте лише у третини вона була ефективна. Операцією вибору у них залишалася дистальна панкреатектомія із спленектомією, як у пацієнтів із незадовільним результатом після емболізації, так і у тих, кому першочергово виконувалось оперативне втручання класичним хірургічним шляхом [467]. На відміну від наведених даних, у пролікованих нами пацієнтів із ХП, ускладненим кровотечами, смертність у післяопераційному періоді була відсутня. Ми вважаємо, що це пов'язано із ранньою та адекватною діагностикою та застосуванням радикальних обширних оперативних втручань.

6.3. Операції при кістах, псевдокістах та інших рідинних утвореннях підшлункової залози

Сучасні методи лікування ХП забезпечують тільки тимчасове полегшення, що знижує больовий синдром та відтерміновує розвиток ускладнень ХП, але не в змозі зупинити чи сповільнити прогресування змін у тканині та функціях ПЗ. Загальна частота ХП в Європі становить 6–7 на 100 000, що підтверджує ріст захворюваності за останні десятиріччя. Майже в усіх країнах вчені констатують про переважний алкогольний генез ХП, крім того, існує прямий зв'язок між економічним розвитком країни та відсотком урбанізації.

Загальноприйняті симптоми, що супроводжують пацієнтів із ХП, такі як: біль в епігастрії, нудота, розлади випорожнення, здуття, все частіше ускладнюються біліарною обструкцією, холангітом, формуванням кіст, вірсунголітіазом, ЦД, портальною гіпертензією із шлунково-кишковими кровотечами, а в деяких випадках - розвитком панкреатоплевральних та внутрішньочеревних нориць із подальшим асцитом та плевритом. Злоякісне переродження ПЗ у пацієнтів із ХП спостерігається у п'ять разів частіше, що часто спричиняє труднощі у диференційній діагностиці цих двох захворювань [478]. Варто відзначити про наявність так званої «безбольової форми ХП», що можлива навіть, при тяжкій екзо- та ендокринній недостатності. Вона підтверджується після проведення діагностичних функціональних тестів ПЗ, таких як: визначення фекальної еластази-1, прихованого жиру та трипсину в калі. За останніми даними, екзокринна недостатність ПЗ, при якій виникає стеаторея, розвивається при 90 % заміщенні здорової тканини ПЗ. Досі не існує загальноприйнятого золотого стандарту для діагностики ХП. Жодний інструментальний, радіологічний, клінічний чи ендоскопічний метод не може остаточно та повною мірою діагностувати ХП. Таким чином, збільшення кількості хворих на ускладнені форми ХП, чисельні морфологічні зміни ПЗ при них, відсутність єдиного погляду щодо діагностики та найбільш раціонального способу операційного втручання, спрямованих на максимальне збереження функції ПЗ, зменшення клінічних проявів ускладнених форм ХП та кількості післяопераційних ускладнень, а також

поліпшення якості життя оперованих пацієнтів, дають підстави розробляти та впроваджувати методи діагностики ускладнень у хворих на ХП.

До нашого дослідження були включені 68 пацієнтів (17,52%) із рідинними утвореннями ПЗ різної локалізації, що діагностувалися, як клінічні прояви ускладненого ХП із наявною протоковою гіпертензією. З метою діагностики нориць (внутрішньоочеревинних та черевноплевральних) ПЗ, наявності протокової гіпертензії, а також наявності сполучення протоки ПЗ з кістою, у нашому дослідженні, ми застосовували, запропонований нами та описаний у попередніх розділах, спосіб інтраопераційної діагностики змін протокової системи ПЗ (рис. 6.27.) із можливістю діагностики сполучення рідинного утворення із протоковою системою ПЗ.

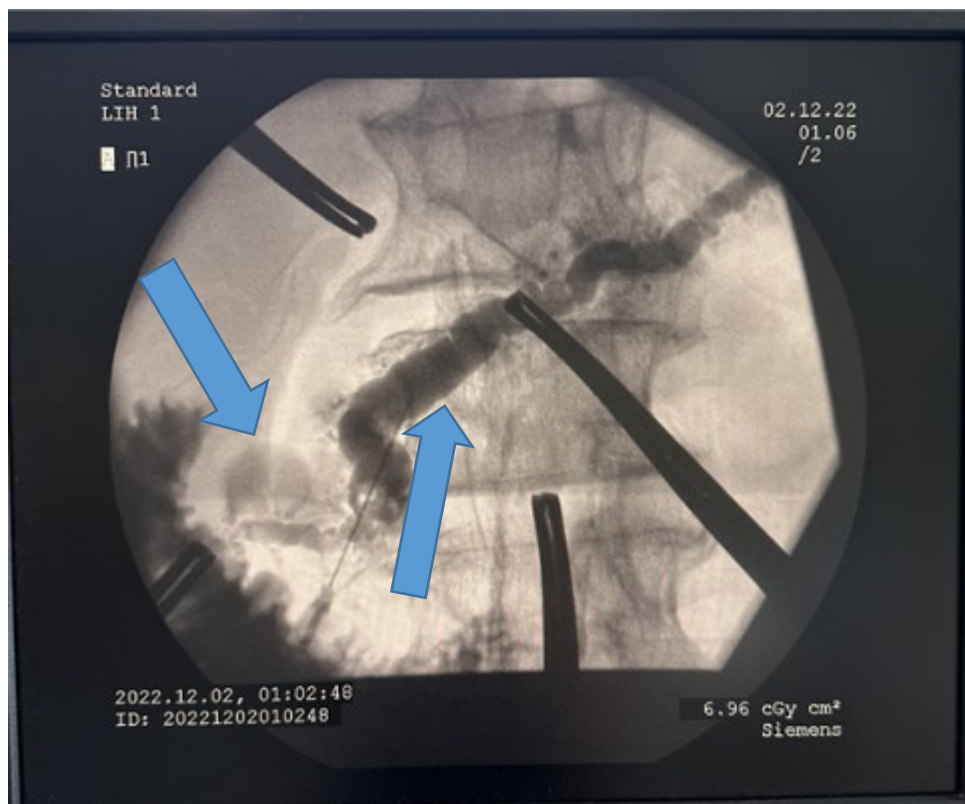


Рис. 6.27. Інтраопераційна панкреатовірсунгографія підшлункової залози з ознаками протокової гіпертензії та кістою у проекції голівки ПЗ

У 40 пацієнтів (59%), що лікувалися та були прооперовані безпосередньо нами, була проведена інтраопераційна пункція та панкреатовірсунгографія, що

дозволило у 30 з них (75%) виявити кісту, що сполучалася з протокою ПЗ, із значною протоковою гіпертензією (рис. 6.28.).

Поздовжня панкреатоцистоеюностомія (операція Пестова) виконана у 24 (60%) пацієнтів. У пацієнтів із рідинними утвореннями, що сполучалися із вірсунговою протокою, після даного оперативного втручання, ми отримували позитивний та демонстративний ефект від застосованих оперативних втручань. Метою втручання була декомпресія протокової системи, що усувало виражений больовий синдром, а також одночасно декомпресія рідинного утворення, що може створювати компресію, як на шлунок із ДПК, так і на позапечінкові жовчні ходи, що провокує розвиток додаткових, супутніх ускладнень ХП.

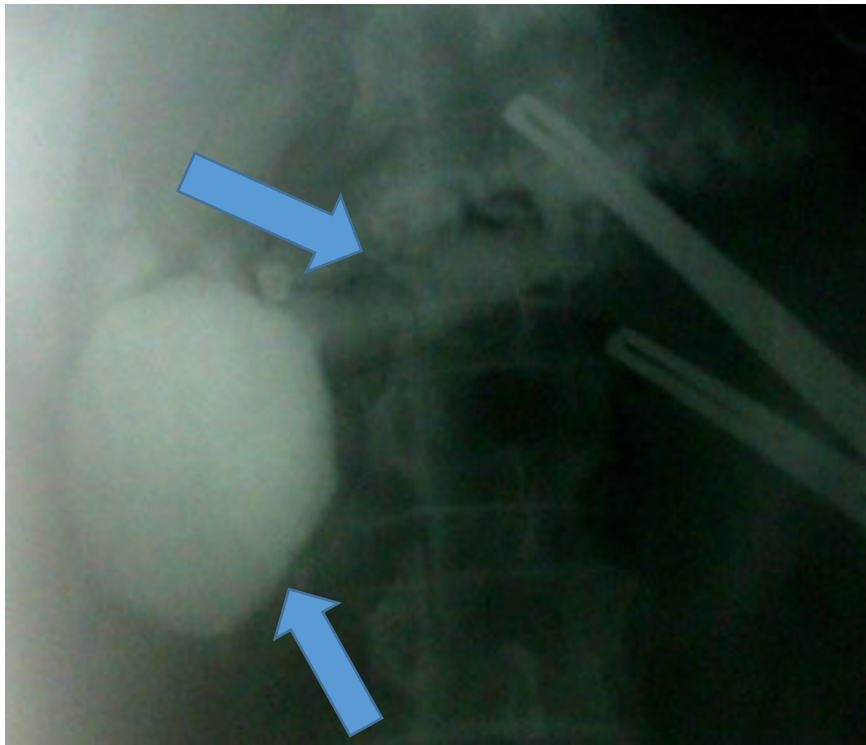


Рис. 6.28. Інтраопераційна панкреатовірсунгографія. Підшлункова залоза з ознаками протокової гіпертензії та кісти, що сполучається з її протокою, проте, без пасажу у дванадцятипалу кишку

Операція Фрея виконана у 12 пацієнтів (30%), що передбачає одночасне дренування протокової системи із фронтальною резекцією кістозно трансформованої голівки ПЗ. Таким чином, одночасно досягалися ліквідація больового синдрому, та дренування протокової системи у ШКТ.

У решти 4 пацієнтів (10%) порушення прохідності контрастної рідини до ДПК не спостерігали (рис. 6.29.). Тому, у цих випадках, після підтвердження сполучення кісти ПЗ із протоковою системою, виконували внутрішнє дренування шляхом формування цисто-ентеро анастомозу, при цьому без додаткового формування анастомозу із вірсунговою протокою. Тривалість спостереження від 6 до 60 міс.

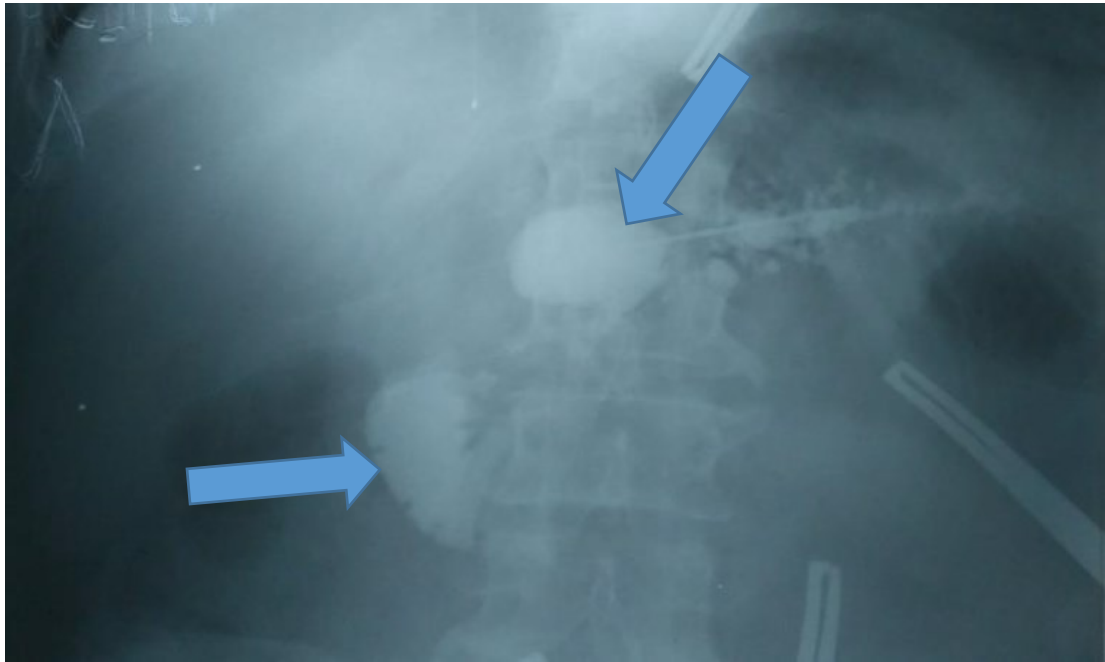


Рис. 6.29. Інтраопераційна панкреатовірсунгографія підшлункової залози з мінімальними ознаками протокової гіпертензії та кісти, що сполучається вірсунговою протокою, із вільним пасажем у дванадцятипалу кишку

У інших 28 пацієнтів (41%), що були залучені у дослідження, проте, вивчалися ретроспективно, інтраопераційна панкреатовірсунгографія не виконувалась. Відповідно, оцінити стан протокової системи, а також можливе сполучення рідинного утворення із протоковою системою, інтраопераційно – не було можливим. Саме тому, пацієнтам виконувалось зовнішнє або внутрішнє (цистодуоденоанастомоз, цистогастроанастомоз) дренування кіст ПЗ.

Серед оперованих пацієнтів більшість була чоловіки – 66,2%, жінок було 33,8%, серед яких віком до 50 років було 58,8% (40 хворих), тобто більшість оперованих пацієнтів – люди працездатного віку, що свідчить про соціальний

аспект проблеми, яка розглядається. Кількість значних післяопераційних ускладнень становила 10,3%, а загальна летальність – 4,4%. Основною причиною виникнення ХП у 50 (73,5%) хворих був алкоголь; у 16 (23,5%) мав місце біліарний генез тобто наявність ЖКХ у анамнезі; у 2 (3%) – ідіопатичний ХП. Тривалість захворювання на ускладнені форми ХП становила від 2 до 10 років. Більшість пацієнтів переносила неодноразові атаки гострого панкреатиту, що в результаті сприяло розвитку хронічного процесу з усіма наступними ускладненнями. Незважаючи на сучасні методи діагностики (УЗД, МСКТ, МРТ, Rö, ЕРХПГ), а також їх доступність, що наявна у лікувальних закладах III рівня надання допомоги, встановлення діагнозу ускладненого ХП із різними клінічними проявами все ж залишається складним і досить часто, запізним. Велика кількість таких пацієнтів продовжує систематичне лікування у терапевтичних відділеннях, де отримує тільки тимчасове полегшення стану і відтермінування оперативного втручання. Тому, найбільш ефективним та специфічним методом діагностики ускладнених форм ХП, вважаємо визначення фекальної еластази-1, як показника екзокринної недостатності ПЗ. Як відомо, клінічні ознаки екзокринної недостатності проявляються тільки після значної її втрати, тобто при тривалому наявному ХП у пацієнта, проте без демонстративних клінічних чи хірургічних проявів. Даний метод включений у діагностичний скринінг та застосовується як в амбулаторних пацієнтів, так і в пацієнтів, що перебувають у стаціонарі. До інвазивних інтраопераційних методів діагностики ХП в обов'язковому порядку пропонуємо впровадити та застосовувати інтраопераційну пункційну панкреатовірсунгографію для пацієнтів із наявною протоковою гіпертензією та наявними рідинними утвореннями ПЗ будь-якої локалізації.

Оскільки у пацієнтів групи порівняння протокова гіпертензія не ліквідовувалась, а також була велика вірогідність сполучення рідинного утворення з протоковою системою, у 18 (64%) пацієнтів з часом виникли рецидиви, збільшилася інтенсивність больового синдрому: у 7 прооперованих пацієнтів (25%) із групи порівняння, котрим не виконувалась інтраопераційна вірсунгографія,

сформувалася зовнішня тривала нориця ПЗ grade C, що була причиною повторних, серійних оперативних втручань.

У 10 (36%) пацієнтів у віддаленому післяопераційному періоді виникла механічна жовтяниця. В основній групі ускладнення після операції Пестова виникли у 3 (12,5%) хворих (зовнішня нориця ПЗ grade B), що з часом ліквідувались після нетривалої консервативної терапії, решта – відзначали поліпшення якості життя за даними опитувальника MOS SF-36.

Інтраопераційна пункційна панкреатівірсунгографія у комплексній діагностиці є простим, безпечним та інформативним методом діагностики ускладненого ХП; дозволяє диференціювати тип змін протокової системи підшлункової залози, рівень обструкції (рис. 6.30.), наявність конкрементів у просвіті, а також диференціювати наявність сполучення кістозних утворень із протоковою системою у хворих з ускладненим ХП.



Рис. 6.30. Інтраопераційна панкреатівірсунгографія з вираженими ознаками протокової гіпертензії, із демонстративною обструкцією в протоках на рівні перешийка та голівки, проте із пасажом у дванадцятипалу кишку

Застосування інтраопераційної пункційної панкреатівірсунгографії доповнює відомі діагностичні методики і цим полегшує вибір методу операції та забезпечує кращий результат оперативного втручання при ускладнених формах ХП. Завдяки комплексному підходу та діагностиці нам вдалося диференціювати тип змін протокової системи підшлункової залози у хворих з ускладненим ХП та виявити у 64% протокову гіпертензію із стриктурою протоки у ділянці перешийка та голівки, а у 43,4% сполучення кістозних утворень з протокою ПЗ, у 9% – наявність внутрішньої нориці ПЗ.

6.4. Операції при хронічному панкреатиті з високим ризиком раку підшлункової залози після впровадження запропонованих вдосконалених методик до- та інтраопераційної діагностики

Усім 55 пацієнтам, що становили 14,2% від усіх пролікованих нами пацієнтів із патологією ПЗ, із ускладненими формами ХП та підозрою на пухлину ПЗ, яких ми характеризували та досліджували, як пацієнти із сумнівним діагнозом, виконувався комплекс лабораторних обстежень, який включав у себе загальний аналіз крові: визначення концентрації гемоглобіну, кількості лейкоцитів, швидкості осідання еритроцитів, показника гематокриту, підрахунок лейкоцитарної формули. Серед біохімічних показників сироватки крові визначали рівень загального білка, загального білірубіну та розподіл по фракціях, сечовину, креатинін, активність печінкових ферментів, таких як: аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази, лужної фосфатази, рівень глюкози, рівень Na, K, Ca сироватки крові, C – пептиду. Також досліджували вміст онкомаркера СА 19-9 (Carbohydrate Antigen 19-9), раковомембріонального антигену (РЕА). За допомогою визначення фекальної еластази-1 підтверджували наявність зовнішньосекреторної недостатності ПЗ, яка розвивається, як при ХП, муковісцидозі, так і пухлинах ПЗ. Пацієнти, що перебували на обстеженні та лікуванні у стаціонарі, підлягали рутинному скринінговому методу інструментальної діагностики –ЕГДС, УЗД ОЧП, КТ ОЧП [479, 480].

Окрім стандартних методів обстеження, пацієнтам із основної групи, ми проводили дослідження матриксних металопротеїназ (ММР-1, -2, -3, -8, -9, -10) та тканинного інгібітора металопротеїназ (TIMP) у плазмі. Вони відносяться до сучасних біомаркерів діагностики РПЗ. На доклінічному – ранньому етапі – визначали тканинний інгібітор металопротеїнази 1 (TIMP-1), також матричну металопротеїназу 9 (ММР-9), рецептор активатора плазміногену типу урокінази (uPAR), цитокінін інгібітор макрофагів (MIS-1), що виконується за допомогою мас-спектрометрії [3].

Ми отримали зміни, котрі прямо корелюють з отриманими нами результатами експериментального дослідження, що були висвітлені у розділі 3,4 та попередніх роботах. Безпосередні детальні результати були опубліковані нами раніше [27, 424].

Дані, що ми отримали щодо збільшення рівнів ММР у тканині ПЗ хворих на ХП та РПЗ подібні до опублікованих результатів інших авторів, які вказують на активну роль цих ферментів у ремоделюванні позаклітинного матриксу, котре у випадку хронічного запалення ПЗ сприяє розвитку фіброзу, а за наявності РПЗ полегшує інвазію, ангиогенез та метастазування.

Враховуючи результати у наших пацієнтів змін білкового профілю плазми та тканини ПЗ, загальної протеолітичної активності, активності ММР і серинових протеїназ у ПЗ під час виконання експериментальної частини роботи, а також, вивчаючи зміни плазми крові у передопераційному періоді пацієнтів із групи ризику, ми зосередились на інтраопераційній множинній біопсії, як обов'язковій діагностичній складовій надання хірургічної допомоги для чіткої диференційної діагностики між ХП та можливим розвитком PanIN, малігнізацією чи вже наявним доклінічним РПЗ.

Безпосередньо, під час оперативного втручання, ми виконували інтраопераційну множинну полі-панч біопсію та зішкріб з Вірсунгового протока з експрес (інтраопераційною) діагностикою, та, відповідно від отриманого результату, визначали подальшу тактику оперативного втручання.

Інтраопераційно хірург виконує біопсію у найбільш зручному місці для лікаря та найбільш безпечному місці для пацієнта для попередження розвитку можливих ускладнень (кровотеча, гострий післяопераційний панкреатит, нориця підшлункової залози). Тому з точки зору діагностики - ефективність цієї біопсії та її результат часто є сумнівними та малоефективними. Не виключена можливість виконання дренуючої операції та формування анастомозу на вже малігнізованій паренхімі ПЗ. Тому ми вдосконалили даний метод, а унікальність та новизну підтверджено отриманням свідоцтва про реєстрацію авторського права на твір. За умови ускладненого хронічного панкреатиту під час оперативного втручання біопсію виконують за допомогою панч-ручки на усьому протязі Вірсунгової протоки, по верхньому та нижньому її краях розсічення у шахматному порядку по усій протяжності залози, з подальшою експрес діагностикою. Таким чином, під час дослідження відбувається безпечний та повноцінний забір матеріалу.

На дані методи ми отримали свідоцтва про реєстрацію авторського права на твір: «Методика інтраопераційної біопсії підшлункової залози» №115178 (від 11.10.2022) та «Методика інтраопераційної множинної біопсії підшлункової залози» №114856 (від 19.09.2022) відповідно (рис. 6.31.).

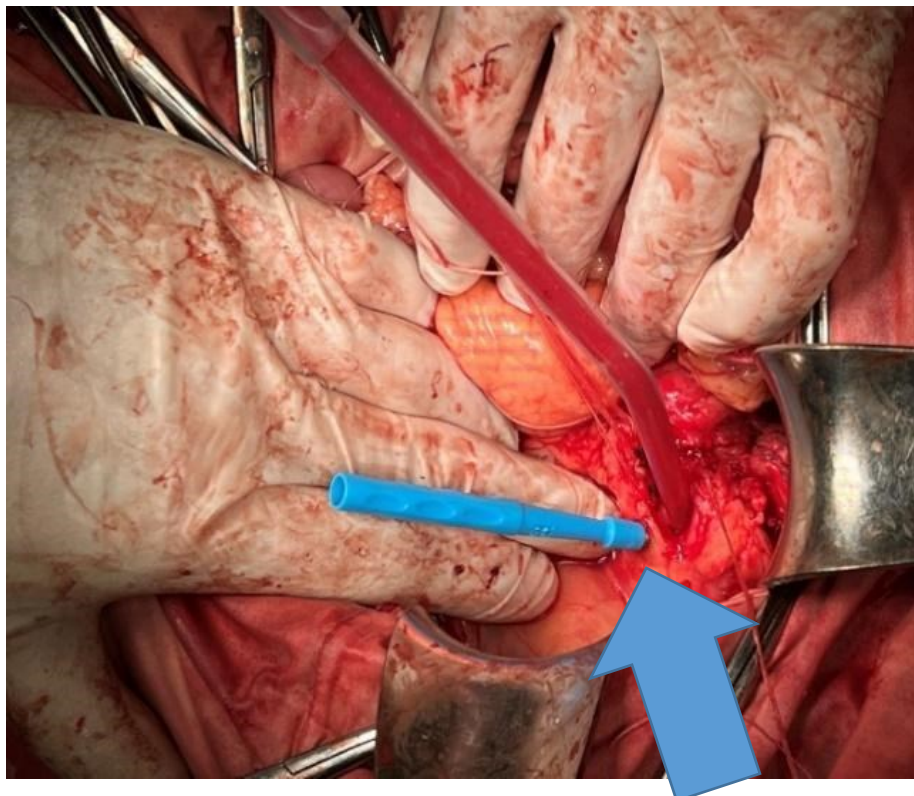


Рис. 6.31. Інтраопераційна панч-біопсія зміненої тканини ПЗ

Методи є простими, доступними та були причиною зміни способу хірургічної корекції патології підшлункової залози у напрямку збільшення резекційного об'єму, що забезпечувало та гарантувало отримання більш радикального та якісного лікування із покращенням якості життя у найближчому та віддаленому післяопераційному періоді. «Методика інтраопераційної множинної біопсії підшлункової залози» полягає у збільшенні діагностичної площі експрес діагностики, для підвищення інформативності методу та одночасного зниження можливості розвитку ускладнень та забезпечує вибір найбільш ефективної хірургічної корекції.

Поставлене завдання вирішується таким чином, що біопсія, під час виконання поздовжньої панкреатоеюностомії береться за допомогою панч-ручки на усьому протязі Вірсунгового протока по верхньому та нижньому його краях розсічення, у шахматному порядку по усій протяжності залози (рис. 6.32.).

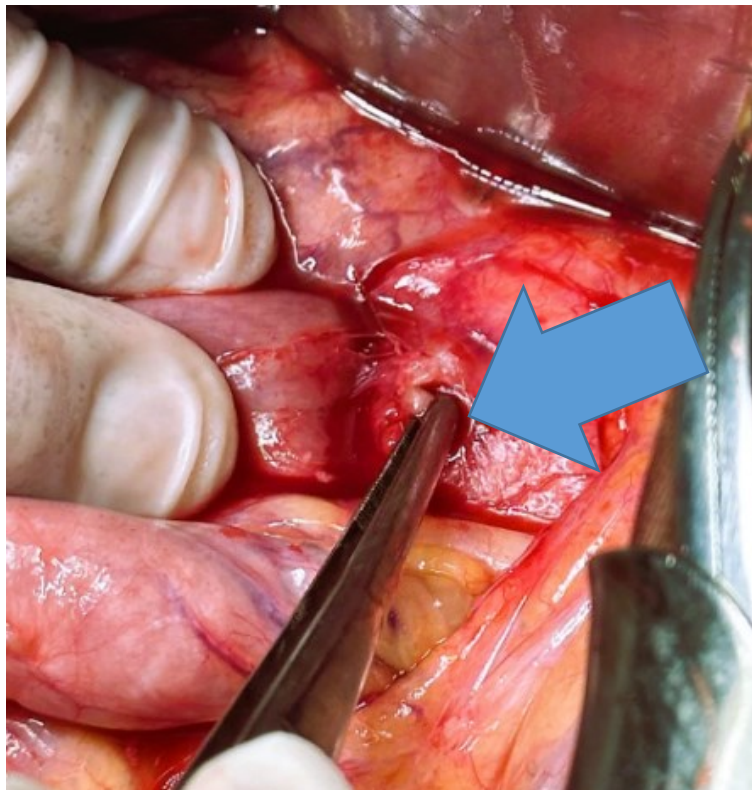


Рис. 6.32. Ексцизія біопсійного стовпчика із операційного поля із подальшою експрес діагностикою

Таким чином, відбувається безпечний забір матеріалу та повноцінне, на усьому протязі, дослідження. Головною ознакою, запропонованої нами методики,

є множинні точкові експрес-біопсії тканини-мішені панч-ручкою, що і забезпечує досягнення поставленої мети. Новим у заявленому вирішенні проблеми є спосіб виконання експрес-біопсії, кількість матеріалу, що діагностується та відповідно більш достовірний результат діагностики (рис. 6.33.).

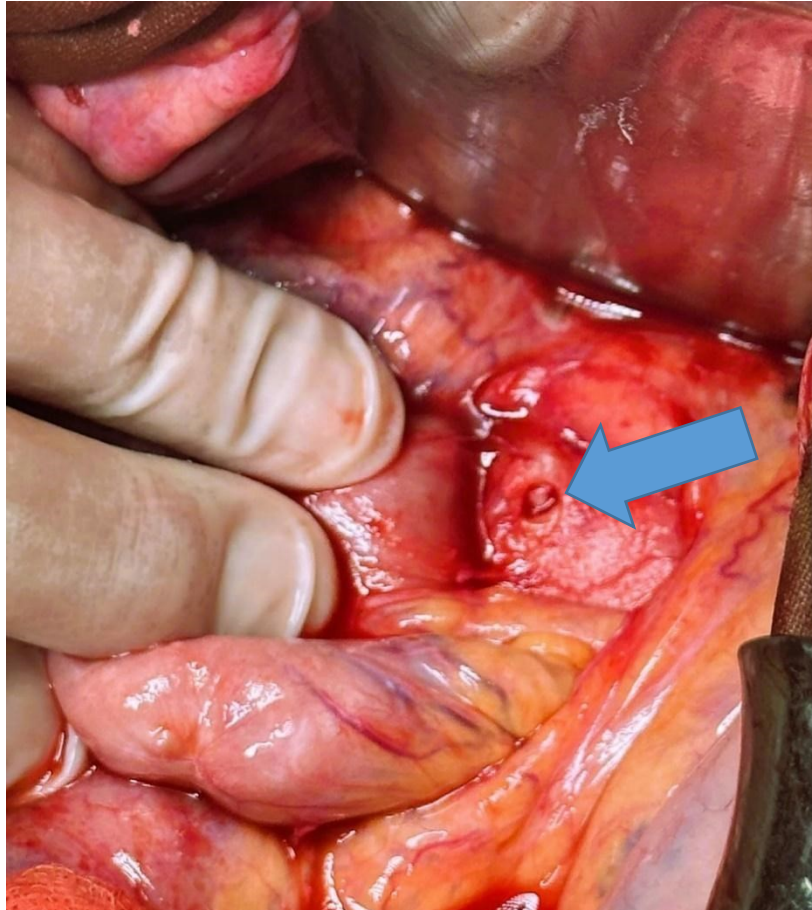


Рис. 6.33. Місце після ексцизії ураженої ділянки ПЗ, що залишається безпечним для пацієнта та хірурга

Спосіб здійснюють так: проводять верхньосерединну лапаротомію з ревізією органів черевної порожнини. Розкривають шлунково-ободову зв'язку, за стандартними топографо-анатомічними орієнтирами знаходять ПЗ та пальпаторно, за наявності протокової гіпертензії, проекцію вірсунгового протока. В її передній частині роблять пункцію, з метою отримання соку ПЗ, як орієнтиру та безпечного розкриття протока. Скальпелем розсікаємо вздовж протоку до 6 – 8 см., та виконуємо панч-біопсії у напрямку голівки та хвоста ПЗ, по верхньому та нижньому краю протоки. Отриманий матеріал відправляється на цитологічне і гістологічне дослідження. При появі кровотечі, можлива зупинка його за допомогою електрокоагулятора, проте, як правило, місце біопсії є безпечним та не

викликає небезпеки. Після проведення біопсії, при спростуванні РПЗ, отвір у протоці розширюється у проксимальному та дистальному напрямках та використовують для проведення дренуючої, притаманній для ХП із протоковою гіпертензією, операції на ПЗ.

Запропонований нами новий метод діагностики «Методика інтраопераційної біопсії підшлункової залози» - на вирішення якого спрямований спосіб, полягає у збільшенні обсягу видаленого матеріалу, а також отриманні інформації про розповсюдження пухлинного процесу до змін у паренхімі підшлункової залози (рис. 6.34.).

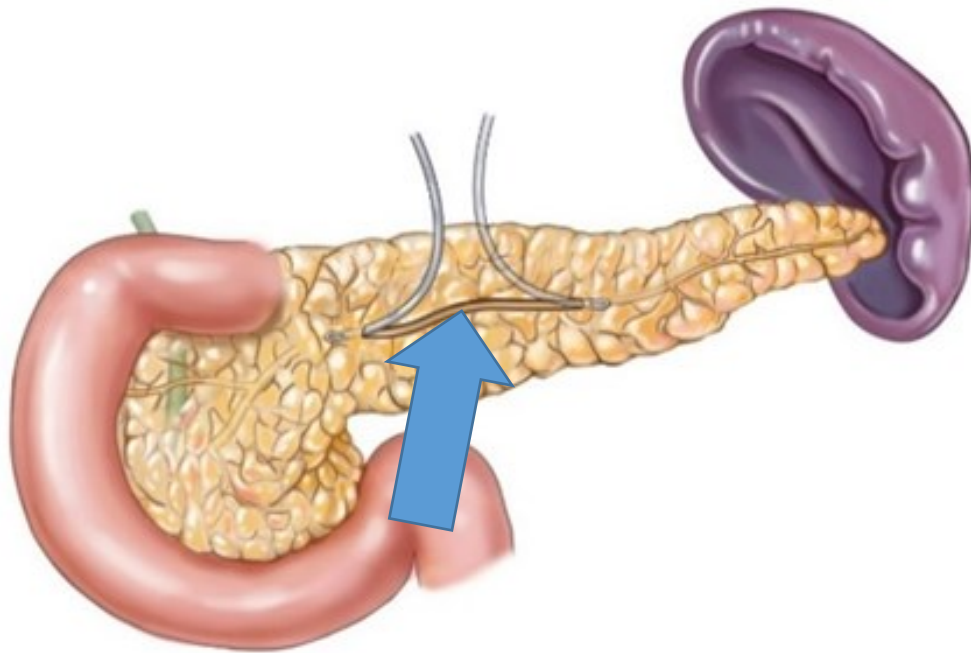


Рис. 6.34. Схематичне зображення зішкрібу зміненої протоки підшлункової залози.

Поставлене завдання вирішується таким чином, що біопсія виконується за допомогою модифікованої кюретки або жолобоватим зондом на усьому протязі Вірсунгового протока, який заводять у просвіт через розріз у паренхімі залози при

наявній помірній протоковій гіпертензії. Таким чином, відбувається безпечний забір матеріалу та повноцінне, на усьому протязі, дослідження.

Головною перевагою методу є зішкріб протокової тканини-мішені за допомогою кюретки, що і забезпечує досягнення поставленої мети.

Новим у заявленому вирішенні проблеми є спосіб виконання зішкріба з протоки ПЗ, коли паренхіма залози ще не вражена.

Методика виконується наступним чином: проводять верхньосерединну лапаротомію з ревізією органів черевної порожнини. Розкривають шлунково-ободову зв'язку, за стандартними топографо-анатомічними орієнтирами знаходять ПЗ та пальпаторно, за наявності протокової гіпертензії, проекцію вірсунгового протока. В її передній частині роблять пункцію, з метою отримання соку ПЗ, як орієнтиру та для безпечного розкриття протока (рис. 6.35.).



Рис. 6.35. Інтраопераційний зішкріб у напрямку голівки ПЗ.

При потребі скальпелем дещо розкриваємо доступ для вільного зішкріба у напрямку голівки та хвоста ПЗ. Також, при наявності вірсунголітіазу виконується екстракція конкрементів. Маніпуляцію виконуємо з незначною компресією до тканини, для попередження пошкодження проводимо зішкріб із максимально можливої ділянки (рис. 6.36.).

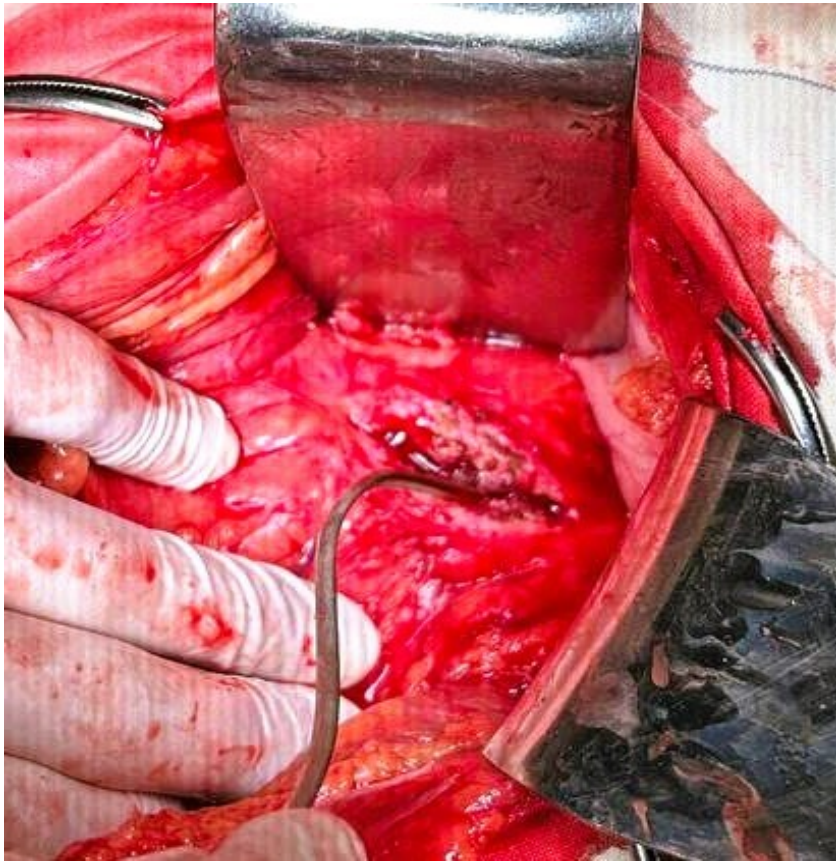


Рис. 6.36. Інтраопераційний зішкріб у дистальному напрямку

Отриманий матеріал відправляється на цитологічне і гістологічне дослідження (рис. 6.37.). Результати дослідження було можливо отримати протягом не тривалого часу під-час оперативного втручання і відповідно, при потребі, змінити об'єм оперативного втручання у напрямку збільшення резекційного об'єму.

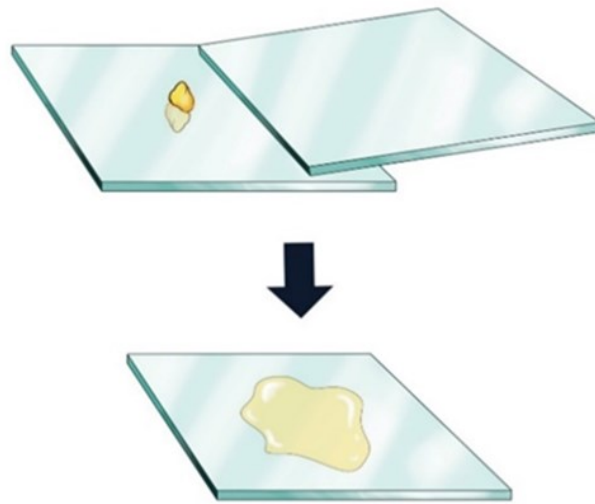


Рис. 6.37. Цитологічне експрес дослідження після зішкрібу

При появі кровотечі з просвіту протока, можлива зупинка його за допомогою електрокоагулятора або шляхом ушивання. Після проведення біопсії отвір у протоці розширюють та використовують для проведення повноцінної дренуючої операції на ПЗ, або ж при підозрі чи виявленні після результатів біопсії малігнізації для виконання обширного радикального резекційного втручання.

На доопераційному етапі у пацієнтів основної групи, що власне складали когорту пацієнтів із нез'ясованим діагнозом, нами були встановлені достовірні відмінності вмісту окремих форм ММР у плазмі крові і в тканині ПЗ у прооперованих пацієнтів на ХП. Найбільші зміни встановлені у патологічно змінній тканині підшлункової залози. Зростання концентрації ММР у плазмі крові хворих на хронічний панкреатит було максимальним для колагеназ ММР-1 та ММР-8 і становило 80%, $p < 0.05$, надалі зменшуючись у ряді: ММР-2 (50%, $p < 0.05$), ММР-3 (42%, $p < 0.05$), ММР-10 (40%, $p < 0.05$). Встановлено компенсаторне збільшення вмісту ТІМР у системній циркуляції за умов хронічного панкреатиту (на 67%, $p < 0.05$). На відміну від хронічного панкреатиту, в умовах наявності РПЗ плазмові рівні усіх досліджуваних показників достовірно не відрізнялися від таких контрольної групи, ймовірно, через локальне залучення досліджених ферментів до процесів пухлиногенезу – саме на рівні тканини, в місці їхньої секреції, а не в системній циркуляції.

Ці припущення узгоджуються з результатами, отриманими нами, при вивченні вмісту ММР та ТІМР у тканині підшлункової залози, вже прооперованих

пацієнтів із морфологічно підтвердженим та відомим діагнозом. Відповідно ми отримали дані згідно яких значення усіх досліджених показників хворих як на ХП, так і на РПЗ достовірно перевищували такі у здорових осіб, що складали контрольну групу. За умови ХП максимальне збільшення вмісту також виявлено для колагенази MMP-1 (у 3.2 рази, $p < 0.05$); рівні інших MMP збільшувалися таким чином: MMP-8 – у 2.7 рази, $p < 0.05$; MMP-9 та MMP-10 – у 2.3 рази, $p < 0.05$; MMP-3 – на 83%, $p < 0.05$; MMP-2 – на 66% $p < 0.05$, а вміст TIMP збільшувався у 2.6 рази ($p < 0.05$). Вміст MMP у тканині підшлункової залози за умов раку перевищував відповідні значення контрольної групи: желатиназа MMP-9 – у 3.3 рази ($p < 0.05$), стромелізін MMP-10 – у 3.1 рази ($p < 0.05$) колагеназа MMP-8 та MMP-1 – у 2.9 рази ($p < 0.05$), MMP-3 – у 2,7 рази ($p < 0.05$) і MMP-2 – у 2.3 рази ($p < 0.05$). Вміст TIMP перевищував аналогічний показник контрольної групи у 3.1 рази. При цьому рівні MMP-2, -3, -9, -10 та TIMP у тканині підшлункової залози хворих на РПЗ були вищими значень відповідних показників для групи хворих на хронічний панкреатит – на 39%, 48%, 43%, 34%, 19%, відповідно, $p < 0.05$.

Отримані нами дані щодо збільшення рівнів MMP у тканині підшлункової залози хворих на ХП та РПЗ узгоджуються з існуючими на сьогодні літературними даними, які вказують на активну роль цих ферментів у ремоделюванні позаклітинного матриксу, котре у випадку ХП сприяє розвитку фіброзу ПЗ, а за наявності РПЗ полегшує інвазію, ангиогенез та метастазування.

Беручи до уваги демонстративні зміни білкового профілю плазми та тканини підшлункової залози, загальної протеолітичної активності, активності MMP, TIMP і серинових протеїназ у підшлунковій залозі в експерименті, описаними нами у Розділі 3 та 4, а також вивчаючи зміни плазми крові у передопераційному періоді пацієнтів із групи ризику, ми зосередились на інтраопераційній експрес біопсії та відповідно, прийнятті рішення про об'єм оперативного втручання в залежності від отриманих результатів.

У 34 пацієнтів (61,8%), котрих залучено до основної групи із ознаками ускладненого ХП (фіброз, біль, протокова гіпертензія, екзо-ендокринна недостатність), проте, із підозрою на малігнізацію та РПЗ ми виконували усі

запропоновані та впровадженні нами у клініку додаткові методи до- та інтраопераційного дослідження пацієнтів.

У решти 21 (38,2%) пацієнта (контрольна група), котрі були ідентичними за клінічними ознаками із основною групою, виконувались стандартні – загальноприйняті методи діагностики, притаманні для ускладненого ХП і відповідно проводились класичні, описані оперативні втручання для ліквідації клінічних ознак та проявів хвороби.

Між пацієнтами основної та контрольної групи не було достовірної різниці щодо віку, статі, індексу маси тіла (ІМТ), оцінки стану по шкалі ASA, характеру основної та супутньої патології, супутніх ускладнень та клінічних проявів притаманних для ускладнених форм ХП та РПЗ.

За наявності вираженої жовтяниці покази для передопераційної біліарної декомпресії в обох групах були ідентичні. (рис. 6.38.).

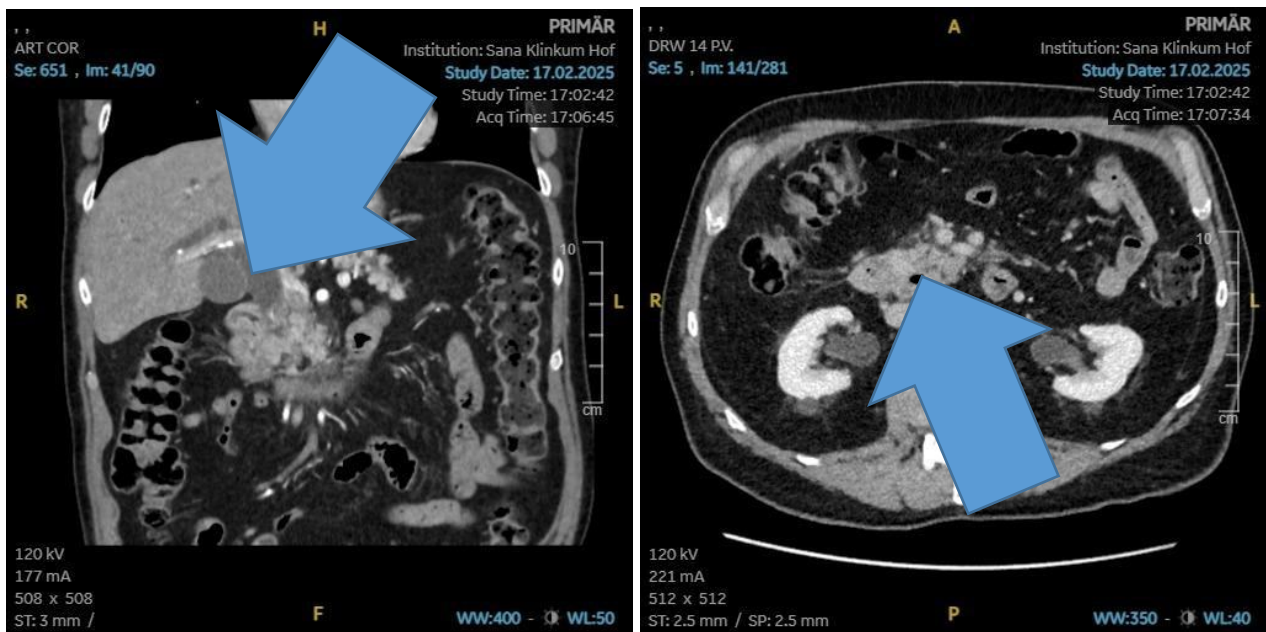


Рис. 6.38. Пухлина голівки ПЗ із вираженою механічною жовтяницею за умови компресії жовчних ходів та крайової інвазії у ворітну вену

Відповідно до протоколу ERAS її виконували у хворих при гіпербілірубінемії вище 250 ммоль/л. Надавали перевагу ендоскопічному ендобіліарному стентуванню, що забезпечувало внутрішнє дренивання жовчних

проток та попереджувало втрати жовчі. Ендобіліарне стентування виконано у 9 (16,4%) випадках (рис. 6.39.).

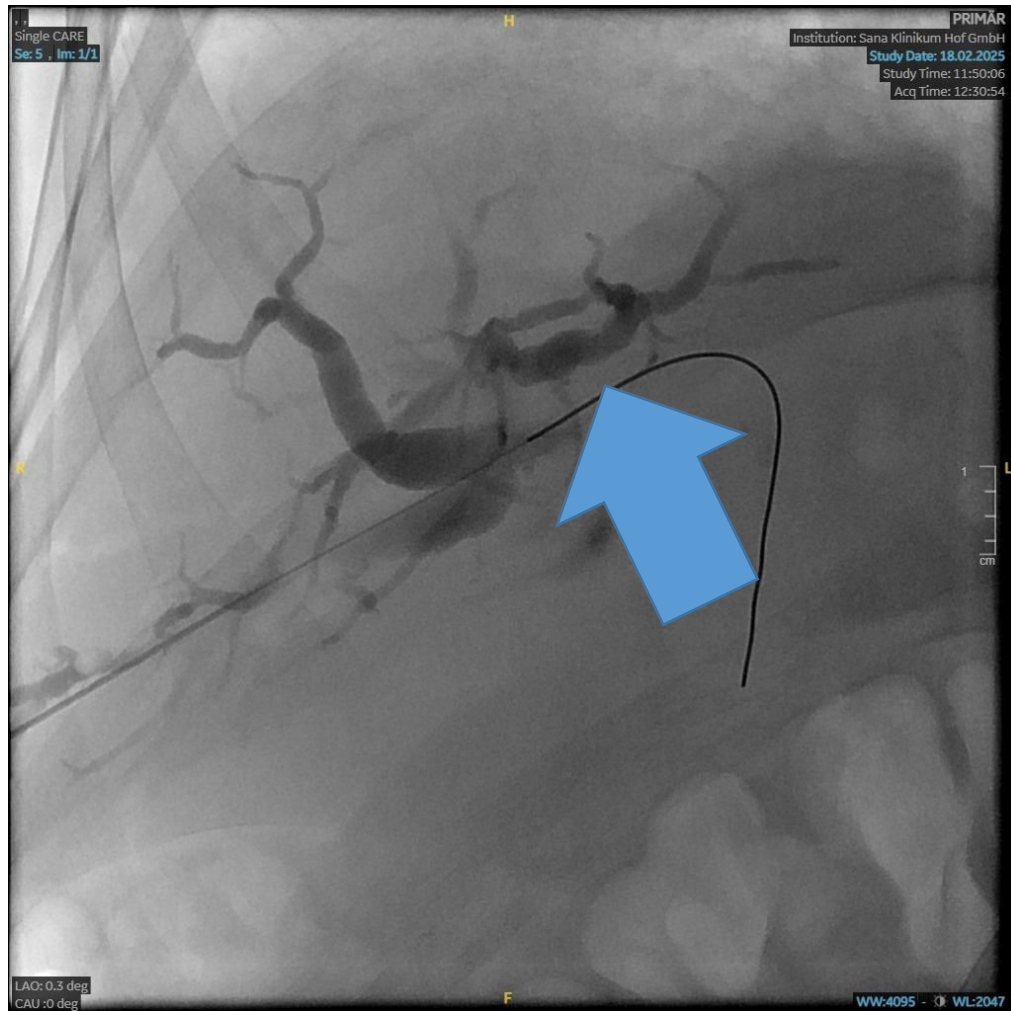


Рис. 6.39. Черезшкірне транспечінкове дренування жовчних ходів

У випадках не успішного застосування ендоскопічної методики в зв'язку з технічними причинами у 7 (12,7%) декомпресія жовчних проток досягнута шляхом формування білідигестивних анастомозів (холецистоентеро- чи холедоходуоденоанастомоз) з приводу обтураційної жовтяниці, у якості першого етапу хірургічної корекції.

Пацієнти, котрі були включені до когорти дослідження, на момент початку діагностичного та лікувального процесу мали обтяжений анамнез. Вони неодноразово лікувалися з приводу гострого та загострення хронічного панкреатиту після порушення дієти, а також зловживання алкоголем та тривалого паління. У 46 (83,6%) пацієнтів (29 чоловіків – 63%, 17 жінок – 37%) спостерігалась

екзокринна недостатність середнього та важкого ступеня, підтверджена значним зниженням фекальної еластази, що проявлялася порушенням травлення, втратою маси тіла, слабкістю. У деяких випадках ми спостерігали саркопенію та не дозволяла пацієнтам повноцінно жити без сторонньої допомоги, що потребувало у передопераційному періоді тривалішої та інтенсивнішої підготовки для стабілізації стану, а також можливості попередити прогнозовані ускладнення у ранньому післяопераційному періоді (табл. 6.4).

Таблиця 6.4

Характеристика інтраопераційних показників пацієнтів

Інтраопераційні показники	Кількість хворих n=55	
	I група (n=21)	II група (n=34)
Тривалість оперативного втручання в хв. (середній показник)	135 (90-240)	153 (85-240)
Інтраопераційна крововтрата (мл)	165 ($\pm$ 105)	250 ($\pm$ 200)
Діаметр Вірсунгової протоки:		
<3mm	4 (19%)	5 (14,7%)
$\geq$ 3mm	17 (82%)	29 (85,3%)
Текстура ПЗ:		
М'яка	1 (4,8%)	2 (5,9%)
Щільна	20 (95,2%)	32 (94,1)
Ожиріння в анамнезі до захворювання	8 (38%)	15 (44%)
Фекальна еластаза-1	175 ($\pm$ 70)	168 ($\pm$ 85)
Цукровий діабет	15 (71,4%)	26 (76,5%)

Вперше виявлений ЦД у зрілому віці серед досліджуваних пацієнтів був діагностований у 41 (74,5%) із 55 пацієнтів (рис. 6.40). У літературі він трактується, як ЦД 3 типу. Тобто, у більшості групи, наявна ендо- та екзокринна недостатність,

що є характерною для декомпенсованої, фіброзно зміненої ПЗ. За результатами дослідження різних авторів [438-440] цукровий діабет, що виникає раптово у зрілому віці у пацієнтів з патологією ПЗ, є одним із предикторів раннього розвитку раку цього органа.

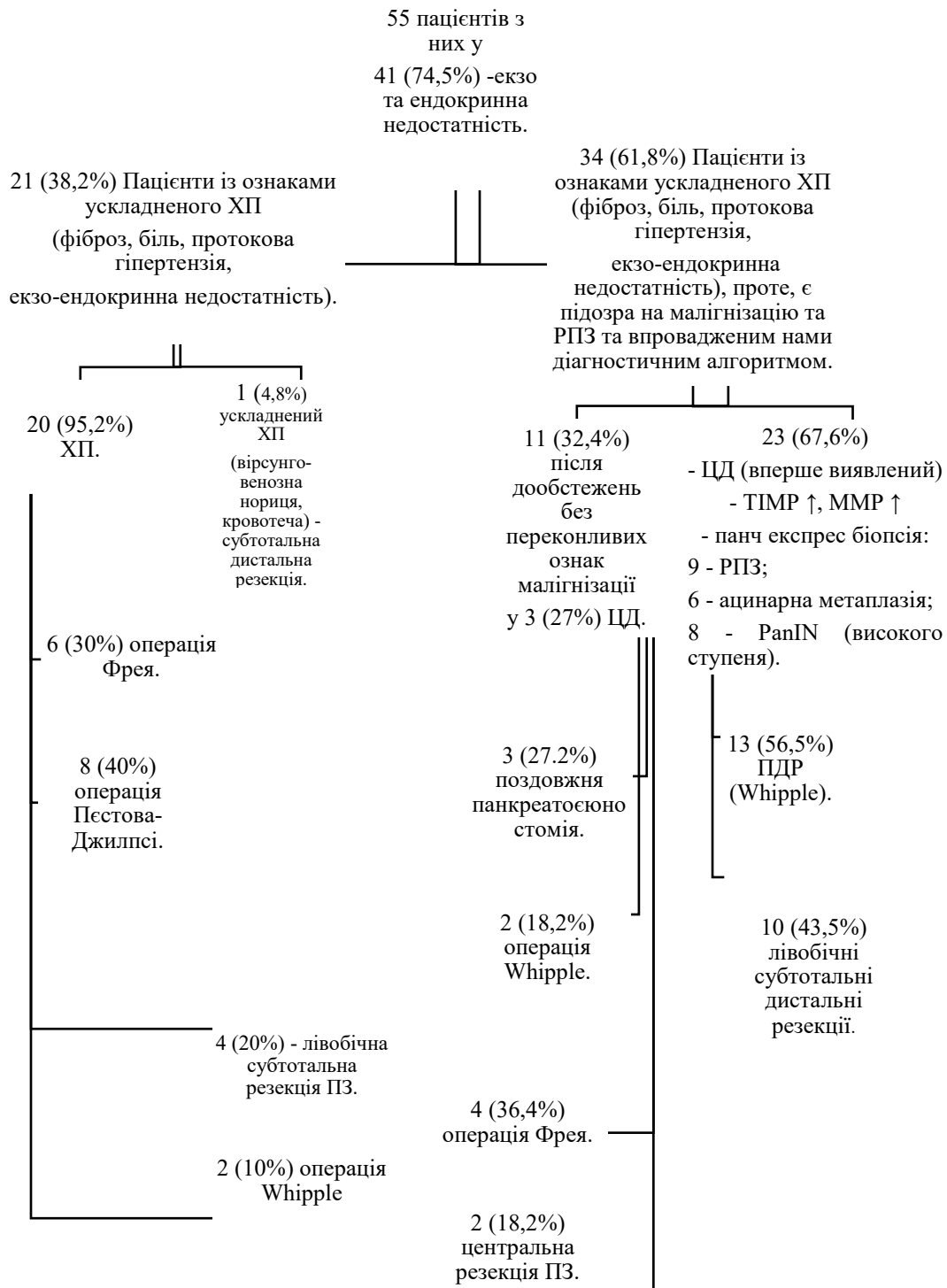


Рис. 6.40 Характеристика пролікованих пацієнтів із ускладненими формами ХП та високим ризиком розвитку РПЗ

Серед 34 (61,8%) прооперованих пацієнтів котрим виконувався весь впроваджений нами спектр додаткових обстежень та досліджень, а також був діагностований цукровий діабет зі змінами ММР та пептидного пулу, який корелював із отриманими даними у ретроспективно вивчених пацієнтів із підтвердженим діагнозом, у 23 (67,6%) інтраопераційно після виконання множинної панч-біопсії, було отримано зміни у тканині ПЗ, що притаманно малігнізованій тканині. Інтраопераційно після проведення панч-біопсії у 6 (26,1%) встановлена ацинарна метаплазія, у 8 (34,7%) зміни у тканині, котрі характерні для PanIN2-PanIN3 або PanIN високого ступеню (рис. 6.41) згідно Балтиморського консенсусу від 2014, у решти 9 (39,2%) інтраопераційно підтвердили наявність раку підшлункової залози з локалізацією в її головці у 5 з них (55,5%) та у 4 пацієнтів (44,5%) із локалізацією ділянки лівого анатомічного сегменту (рис 6.42).

Зміни у білковому профілі плазми, яку ми визначали на доопераційному етапі, а також характерні зміни у тканині підшлункової залози дозволили нам встановити вірний діагноз, а також дали підстави для виконання розширених резекційних втручань, що потрібно виконувати пацієнтам при злоякісній патології ПЗ. Тому було виконано 13 (56,5%) операцій Whipple та 10 (43,5%) обширних лівобічних дистальних резекцій ПЗ із спленектомією та лімфодисекцією. У решти 11 (32,3%) пацієнтів з ускладненим хронічним панкреатитом, протоковою гіпертензією, больовим синдромом, проте, не діагностованої під час інтраопераційної біопсії малігнізації, виконували притаманне для ускладненого ХП дренуюче або ж резекційне оперативне втручання.

У 2 пацієнтів (18,2%) із вираженими фіброзними змінами голівки ПЗ та значним больовим синдромом виконано операцію Whipple, 3 пацієнтам (27,3%) - дренуюче оперативне втручання, а саме поздовжню панкреатоеюностомію у пацієнтів із протоковою гіпертензією та больовим синдромом, 4 (36,4%) - операції Фрея із фронтальною резекцією ПЗ, та 2 (18,2%) - центральні, запропоновані нами резекції ПЗ із збереженням лівого анатомічного сегменту (120597 від 18.07.2023), для попередження наростання подальшої панкреатичної недостатності.

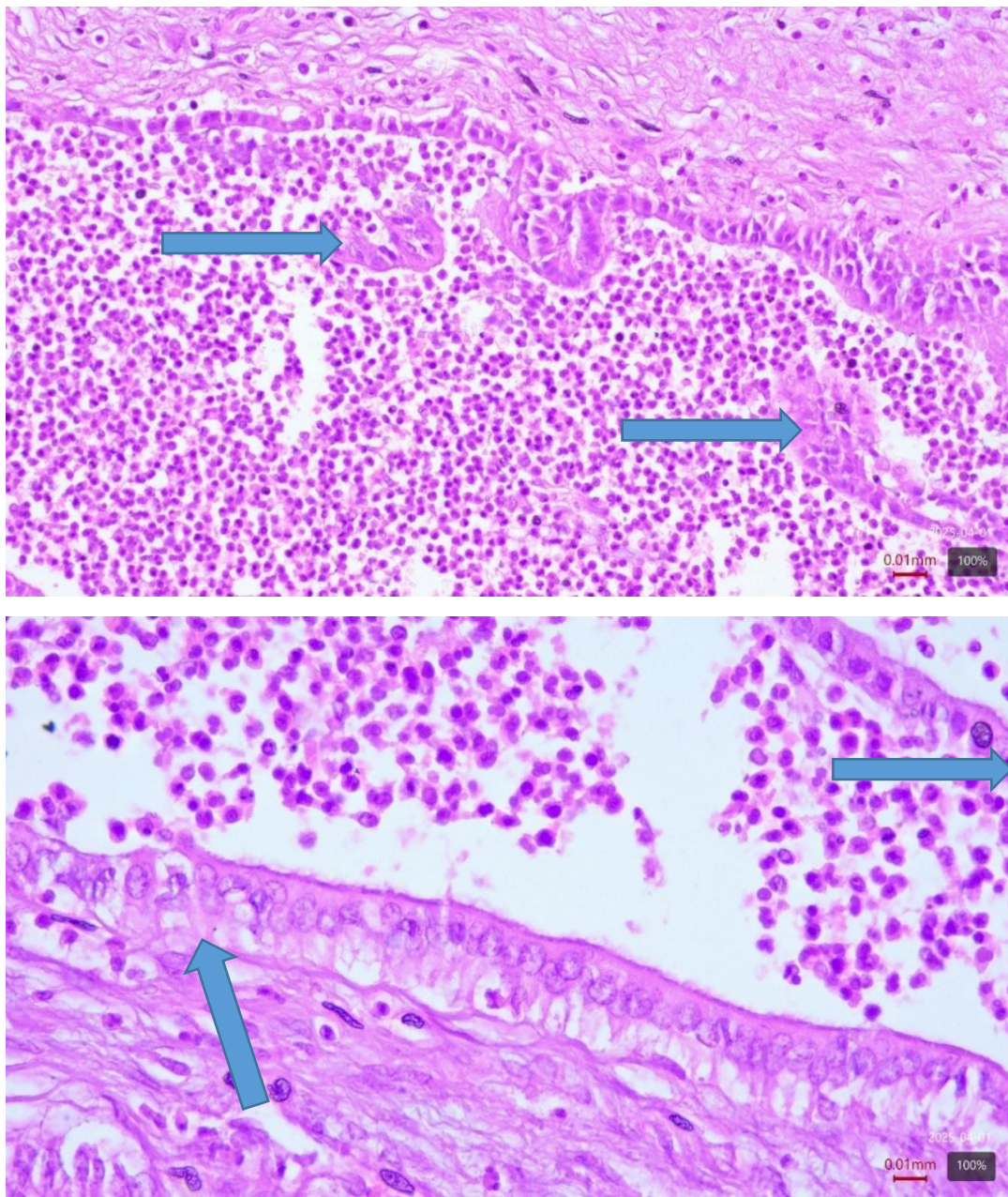


Рис. 6.41. Мікрофотографії підшлункової залози пацієнтів дослідних груп: ознаки PanIN1 (1), PanIN2-3 (2). При збільшенні $\times 200$ (1) та $\times 400$ (2) Фарбування гематоксилін-еозином

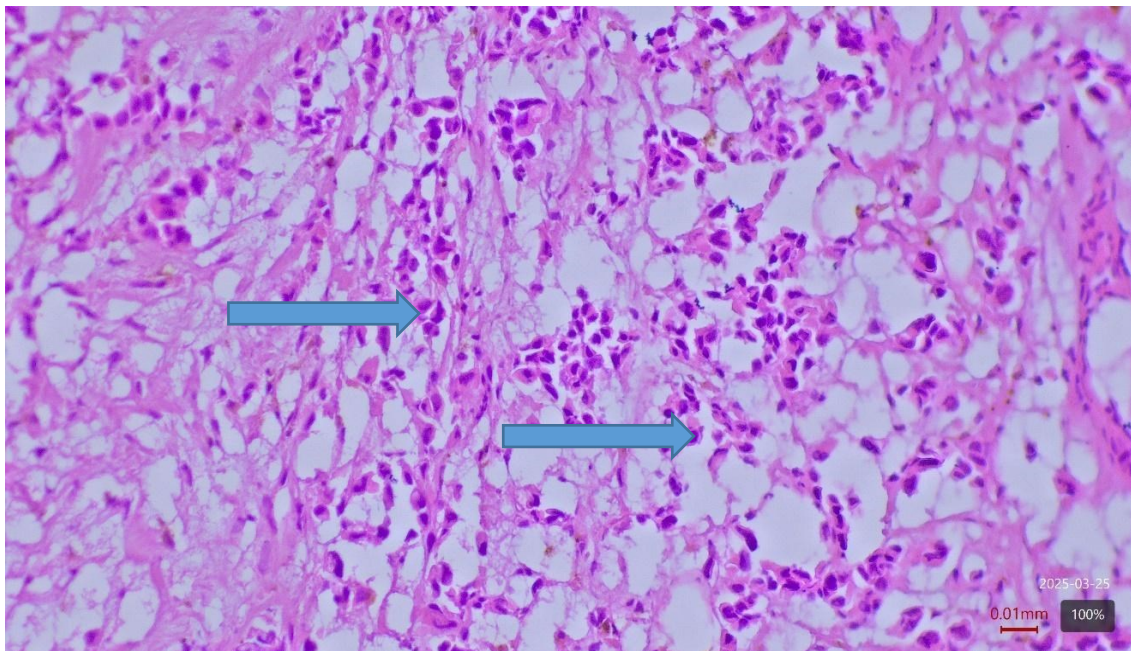
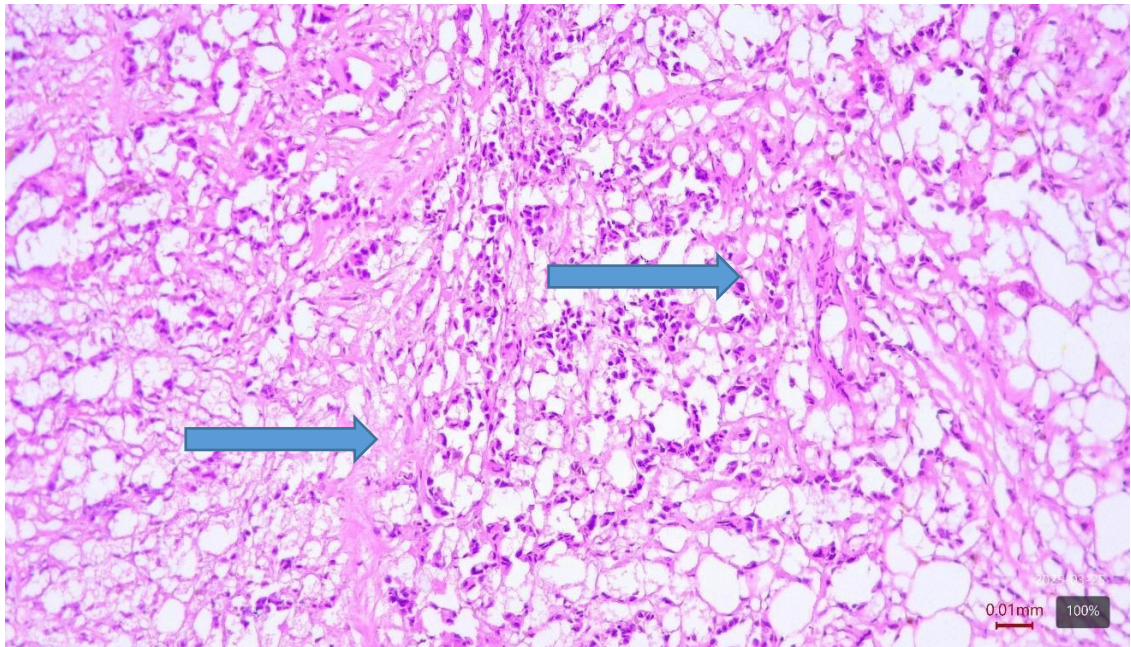


Рис. 6.42. Мікрофотографії підшлункової залози пацієнтів дослідних груп: ознаки РПЗ. при збільшенні $\times 200$ (1) та $\times 400$ (2) Фарбування гематоксилін-еозином

21 пацієнту (38,2%) котрі відносились до контрольної групи, були ідентичними за клінічними ознаками із основною групою, виконували стандартні – загальноприйняті методи діагностики, притаманні для ускладненого ХП і відповідно проводили відомі оперативні втручання згідно останніх Міжнародних консенсусних рекомендацій щодо хірургічного лікування та термінів втручання

при ускладненому ХП [481] за 2020 рік. Дренуюче або комбіноване (дренуюче + резекційне) оперативне втручання для ліквідації протокової гіпертензії, а також зміненої паренхіми, що є пейсмейкером болю – основна мета хірургічної корекції. Задля досягнення максимального ефекту сьогодні ми віддаємо перевагу раннім оперативним втручанням. Операція Фрея була виконана у 6 пацієнтів (28,6%), що страждали від вираженого больового синдрому та розладів травлення. Наявна протокова гіпертензія із надлишковими фіброзними масами була характерною для усіх пацієнтів. При вираженій протоковій гіпертензії, проте, без розростання додаткової фіброзної тканини, у 8 пацієнтів (38%) виконували операцію Пестова-Джилпсі, у трьох з них (37,5%) із екстракцією конкрементів з Вірсунгової протоки. Не зважаючи на широку головну протоку ПЗ, больовий синдром у даних пацієнтів був менш виражений. Це пов'язано із занедбаним процесом, а також зниженою екзокринною функцією і, відповідно, зниженою секрецією соку. У 2 пацієнтів (9,5%) із вираженими фіброзними змінами у проекції голівки ПЗ, жовтяницею, ознаками groove панкреатиту та значним больовим синдромом виконано операцію Whipple. У решти 4 пацієнтів (19%) ми виконували лівобічну резекцію ПЗ із анастомозом кінець ПЗ у бік кишки. У однієї (4,8%) пацієнтки при усіх ознаках занедбаного ХП із панкреатичною недостатністю та вираженим больовим синдромом інтраопераційно діагностовано панкреатовенозну норицю. Виконали лівобічну субтотальну резекцію із відновленням цілісності шлунковокишкового тракту шляхом панкреатоентероанасотомозу.

Основні положення розділу 6 опубліковані в наступних роботах [371, 479, 481, 482, 483, 484, 480, 485-488]:

1. Usenko O. Y., Petrushenko V. V., Sukhodolia, S. A., Sukhodolia A. I., Savchuk O. M., Radoga I. V., Savchuk I. I. Optimization of the selection of the volume of surgical intervention in cases of pronounced morphological and structural changes of the parenchyma in patients with a high risk of developing pancreatic cancer. Reports of Morphology. 2024; 30(1): 47-54. DOI: [https://doi.org/10.31393/morphology-journal-2024-30\(1\)-06](https://doi.org/10.31393/morphology-journal-2024-30(1)-06).

2. Sukhodolia A. I., Pidmurnyak O. O., Sukhodolia S. A., Troparchuk O. I., Kolomiets O. V.. Діагностика та визначення тактики хірургічного лікування ускладнених форм хронічного панкреатиту. Шпитальна хірургія. Журнал імені Л. Я. Ковальчука. 2016; (3): 53-56. <https://doi.org/10.11603/2414-4533.2016.3.6794>.
3. Sukhodolia A. I., Sukhodolia S. A., Monastyrskyi V. M., Loboda I. V. Інтраопераційна панкреатовірсунгографія в комплексній діагностиці ускладнень хронічного панкреатиту. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2017; 16(3): 50-53. DOI:10.24061/1727-0847.16.3.2017.76
4. Суходоля АІ, Моргун АС, Суходоля СА, Лобода ІВ, Моргун ЮВ.. Вплив корекції внутрішньочеревної гіпертензії на покази до оперативного втручання при гострому панкреатиті. *Клінічна хірургія*. 2017; 10: 20-22. <https://doi.org/10.26779/2522-1396.2017.10.20>
5. Моргун АС, Суходоля АІ, Кабанов ОВ, Суходоля СА.. Корекція внутрішньочеревного тиску у щурів з гострим панкреатитом введенням міорелаксанту тривалої дії піпекуронію броміду. *Клінічна хірургія*. 2017; 1: 67-69.
6. Усенко О. Ю., Суходоля А. І., Суходоля С. А., Савчук О. М.. Внутрішні кровотечі як наслідок ускладнених форм хронічного панкреатиту. Шпитальна хірургія. Журнал імені Л. Я. Ковальчука. 2023; (3): 77–85. <https://doi.org/10.11603/2414-4533.2023.3.14154>.
7. Usenko O, Sukhodolia S, Sukhodolia A, Savchuk, O. (). Results of surgical treatment of chronic pancreatitis with a high risk of developing pancreatic cancer. The Ukrainian Journal of Clinical Surgery. 2024; 91(4): 27-33. <https://doi.org/10.26779/2786-832X.2024.4.27>
8. Суходоля, СА, Мороз, ВА. (). Спосіб інтраопераційної множинної біопсії тканини підшлункової залози, як ефективніший метод діагностики. Вісник проблем біології і медицини. 2024; 4(175), 469-476. doi: 10.29254/2077-4214-2024-4-175-469-476.
9. Суходоля СА, Савчук, П.. Метод лікування хронічного панкреатиту, ускладненого повноюпанкреатичною норицею з непрохідністю проксимальноговідділу вірсунгової протоки, за умов збереження

лівогоанатомічного сегмента. *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 2024; 28(4): 708-711. doi: [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2024-28\(4\)-22](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2024-28(4)-22).

10. Суходоля СА, Безверхній ВА, Савчук П, Оленич СП.. Вдосконалений спосіб визначення протокової гіпертензії підшлункової залози при виборі хірургічної корекції ускладненого хронічного панкреатиту. Перспективи та інновації науки 20251(47), 2506-2516. doi: [https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-1\(47\)](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-1(47))

11. Усенко. ОЮ, Суходоля, АІ, Суходоля, СА, Лобода, ІВ. (). Монастирський ВМ, Просвітлюк ПВ. 2017. Панкреатичні нориці як ускладнення хронічного панкреатиту. Діагностика й лікування. Клінічна хірургія, (9), 10-13. DOI: 10.26779/2522-1396.2017.09.10.

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Хвороби органів травлення займають четверте місце серед причин смерті та шосте місце серед втрати працездатності та причин виходу на інвалідність. ВООЗ прогнозує, що в ХХІ столітті патологічні стани органів травної системи займуть одне з провідних місць в структурі всіх захворювань населення [47].

Серед захворювань органів травлення особливе місце належить запальним захворюванням підшлункової залози (ПЗ), які залежно від особливостей їх початку та перебігу прийнято поділяти на дві основні категорії: гострий (ГП) та хронічний (ХП) панкреатит. Багаторічні дослідження наводять також на думку про те, що ГП і ХП є різними етапами одного і того ж захворювання [48].

ХП є поширеною рецидивною патологією ПЗ. Тривалий перебіг запального процесу, що супроводжується хронізацією, часто відносять до причин, які призводять до розвитку патології з надзвичайно несприятливим прогнозом – раку підшлункової залози (РПЗ). Саме тому, неабиякої актуальності набуває пошук діагностичних критеріїв, які б дозволили передбачити перехід запальних процесів у тканині підшлункової залози до гіперпроліферативних та ризику розвитку РПЗ [3].

Пацієнти із хронічними фіброзними змінами ПЗ на фоні або у поєднанні з ЦД мають значно вищий ризик малігнізації процесу та розвитку супутніх, притаманних даному захворюванню, ускладнень. Як відомо, ЦД та ХП є факторами ризику розвитку РПЗ, а їх комбінація може особливо посилити прогресування та малігнізацію до протокової аденокарциноми ПЗ [331].

У популяційному когортному дослідженні на Тайвані ризик малігнізації та розвитку протокової аденокарциноми ПЗ був значно підвищений в учасників з наявним ЦД та ХП (коефіцієнт ризику 33,5) [436]. Окремі дослідницькі бази даних також показали підвищений, але дещо помірніший, коефіцієнт ризику (4,7-12,1) протокової аденокарциноми ПЗ в осіб з некласифікованим ЦД і ХП в анамнезі [437].

Хоча ЦД, що наявний протягом тривалого часу, помірно підвищує ризик протокової аденокарциноми ПЗ, діабет, що виник раптово у зрілому віці, є більш достовірним маркером можливої, вже наявної, але доклінічної злоякісної патології ПЗ [439, 440]. Протокова аденокарцинома ПЗ є різновидом екзокринного раку і становить 95% усіх випадків РПЗ. Це агресивна злоякісна пухлина і хірургічне видалення її є єдиним можливим радикальним лікуванням. Проте, переважна більшість пацієнтів на момент клінічної маніфестації захворювання, не зважаючи на сучасні методи діагностики, як неінвазивної так і малоінвазивної, мають занедбаний стан і підлягають лише паліативній хірургічній корекції.

Огляд останніх досліджень щодо ХП та розвитку РПЗ демонструє глибину проблеми та підтверджує недосконале розуміння прогресування процесу до розвитку малігнізації. Наявна значна проблема та загрозові складнощі у диференціації між цими двома захворюваннями. Не діагностований вчасно РПЗ, що сприйнятий та лікований як ХП, супроводжується високою летальністю через затримку у наданні адекватного відповідного лікування. Через низьку чутливість і специфічність сучасних методів візуалізації та біомаркерів, що використовуються на сьогодні, існує потреба у подальших дослідженнях радіоміки, метаболоміки, пептидних пулів, діагностичної множинної експрес-біопсії для можливого підвищення точності, як методів візуалізації, так і біомаркерів для якомога швидшої та якіснішої диференціації між ХП та РПЗ [489].

Згідно з останніми та найсучаснішими даними Global Cancer Statistics 2022, рак підшлункової залози є смертельним захворюванням, яке характеризується незначно вираженою реакцією на лікування та несприятливим прогнозом. За останні три десятиліття було зареєстровано більш ніж 2,5-кратне збільшення глобальної щорічної кількості випадків. У 2020 та 2017 роках у всьому світі було зареєстровано приблизно 495773 та 441000 нових ідентифікованих випадків РПЗ, відповідно, порівняно зі 196000 суб'єктів у 1990 році. У всьому світі РПЗ було визначено як провідну причину смертей, пов'язаних з раком [7, 14, 312].

У 2019 році РПЗ був четвертою причиною смерті від раку в Японії [5]. За оцінками низки авторів та дослідників, наближаючись до 2030 року РПЗ стане

другою причиною смерті, пов'язаної з раком у Сполучених Штатах, випередивши рак передміхурової залози, молочної залози, а також колоректальний рак [6]. Перш за все, це пов'язано з пізньою діагностикою, недостатньо ефективною терапією та відсутністю можливостей повноцінного скринінгу серед загальної популяції населення. Крім того, РПЗ пов'язаний із підступним клінічним перебігом і неспецифічною симптоматикою на початкових до клінічних стадіях захворювання [8, 9]. Досить часто дана патологія виявляється на пізній стадії, проте ще маючи безсимптомний перебіг [10].

Незважаючи на такі несприятливі дані, Ansari, D та автори, вважає, що скринінг безсимптомного дорослого населення не є перспективний та рекомендованим через низьку частоту захворювання, відсутність простих діагностичних тестів або неефективність лікування. Близько 90% всіх випадків з РПЗ є спорадичними, тоді як 10% випадків розвиваються у пацієнтів зі спадковими синдромами або вираженою сімейною схильністю. Автор рекомендує скринінг осіб у групах високого ризику, але його ефективність не є задовільною, а детальні графіки та стандарти підходу досі не розроблені [14]. Постійно ведуться пошуки нових біомаркерів раннього РПЗ [322].

Тому, враховуючи соціальні аспекти, складність діагностики та радикального лікування, порівняно малу 5-річну виживаність пацієнтів, вивчення даної проблеми щороку набуває більшої актуальності [490-493].

Хірургія ПЗ на сьогодні залишається єдиним радикальним методом лікування РПЗ. Панкреатодуоденектомія є єдиним методом радикального лікування у хворих зі злоякісною патологією голівки підшлункової залози та периампулярної зони. Натомість, при ураженні лівого анатомічного сегменту єдиним радикальним методом є дистальна резекція підшлункової залози зі спленектомією – RAMPS. Протягом останніх десятиліть в спеціалізованих хірургічних центрах після ПД відзначено значне зниження летальності з 20-30% до 1-5%, однак кількість ранніх післяопераційних ускладнень, які є основною перешкодою на шляху одужання пацієнтів, залишається високою та досягає 30-60%. За даними низки інших авторів, завдяки прогресу в хірургічних техніках і

періопераційному веденні рання післяопераційна смертність від панкреатодуоденектомії (ПДР) та інших обширних резекційних втручаннях у великих центрах знизилася до 3%. Післяопераційна панкреатична нориця (POPF) вважається основним та найнебезпечнішим ускладненням після резекційних та дренуючих оперативних втручань на ПЗ, що розвивається досить часто, і є причиною повторних оперативних втручань, а також ускладнень, що призводять до летальних наслідків. Попередні проспективні дослідження повідомляли про частоту понад 10%, що є найчастішим летальним ускладненням після дренуючих та резекційних оперативних втручань, незалежно від типу процедури. За даними International Study Group for Pancreatic Surgery (ISGPS) від 2016 визначення POPF ґрунтується на виділенні рідини із дренажа із підвищеним рівнем амілази на третій день після операції, а ступінь тяжкості оцінюється відповідно до об'єму необхідної корекції. Тип grade B (застосовуються тільки антибіотики та тривала наявність дренажа) і типом grade C (потреба повторної операції через загрозу розвитку органної недостатності, що призводить до сепсису та можливої смерті), вважаються клінічно значущими [35, 366, 452, 454].

Вважається, що POPF в основному спричинена витоком панкреатичного соку при недостатності кукси ПЗ, панкреатоеюноанастомозу, або ж дефекту внаслідок некрозу тканини ПЗ в черевну порожнину, що, як наслідок, призводить до внутрішньочеревиних абсцесів, кровотечі, з летальністю до 40%, що досить часто вимагає повторних оперативних втручань в ургентному порядку для виконання профілактичної тотальної панкреатектомії (екстирпації культі ПЗ), як альтернативи панкреатоеюностомії [306, 366]. До факторів ризику POPF відносять м'яку консистенцію ПЗ, вузький діаметр Вірсунгової протоки, кількість (товщину) пересіченої тканини ПЗ, щільність (Hounsfield unit) паренхіми, а також значний показник вісцерального жиру [454]. Під час третього Всесвітнього форуму ПЗ в Берні 2020, була затверджена консенсусна класифікація ISGPS щодо ризику POPF на основі структури («м'яка» та «нем'яка» (щільна) - наприклад, тверда, фіброзна або склеротична) ПЗ та розміру основної панкреатичної протоки (до 3мм., або більше 3мм.) [494].

Пацієнти, що увійшли у наше дослідження, мали виражені фіброзні зміни у тканині, що спровоковані активацією підшлункових зірчастих клітин на ранніх стадіях хвороби. Виражений больовий синдром був притаманний пацієнтам із протоковою гіпертензією, що розвивається за умов прогресування хронічного панкреатиту. Згідно останніх Міжнародних консенсусних рекомендацій щодо хірургічного лікування та термінів втручання при ускладненому ХП [481] за 2020 рік є дренуюче або комбіноване (дренуюче + резекційне) оперативне втручання для ліквідації протокової гіпертензії, а також зміненої паренхіми, що є пейсмейкером болю, та при підозрі щодо малігнізації процесу. Задля досягнення максимального ефекту сьогодні ми віддаємо перевагу до раннім оперативним втручанням. До таких операцій належать Пестова-Джилпсі, Фрея, Бегера, лівобічна дистальна резекція підшлункової залози. Дані операції давно відомі та є ефективними у якості паліативної та симптоматичної допомоги пацієнтам із хронічним панкреатитом та протоковою гіпертензією. Для пацієнтів зі збільшеною головкою підшлункової залози та наявним Groove–панкреатитом показана операція Whipple [211, 495-497].

Основним напрямком нашого дослідження було вивчити патологічні зміни у плазмі та патогістологічних структурах паренхіми ПЗ груп ХП та ХП+ЦД у експериментальних тваринах, застосування розробленої та запропонованої нами, у якості передопераційної підготовки, математичної моделі прогнозування наявності злоякісної патології ПЗ, а також якісних та кількісних змін плазми крові у пацієнтів із групи ризику. Під час операції ми зосереджувались над інтраопераційною експрес-діагностикою тканини ПЗ за ускладненого ХП із підтвердженням або спростуванням можливості розвитку РПЗ або вже наявних передракових станів, що наявні у пацієнта без демонстративно виражених клінічних змін.

На сьогодні найбільш необхідними та прогностично важливими при підозрі на РПЗ у хворих із панкреатитом в анамнезі є рання діагностика панкреатичної інтраепітеліальної неоплазії (pancreatic intraepithelial neoplasia (PanIN) та внутрішньопроктої папілярної муцинозної неоплазії ПЗ [195, 498]. PanIN – це неінвазивна проліферація епітелію підшлункової залози, яка залежно від ступеня прогресування класифікується від PanIN1 до PanIN3 або PanIN високого ступеню

згідно Балтиморського консенсусу від 2014 року, що відображає інтенсивність архітектурних і морфологічних аномалій тканини ПЗ [201, 374, 375]. Рядом авторів доведено та проаналізовано стадії прогресування PanIN до карциноми *in situ*, однак, на цій стадії ще неможливо точно передбачити відсоток малігнізації та розвитку аденокарциноми [376, 377]. Нині важко визначити PanIN, а також ступінь його прогресування малоінвазивними методами [378, 379]. Тому ми вважаємо експериментальне дослідження даної теми надзвичайно актуальним, що потребує комплексного підходу до застосування різноманітних методів для її вирішення, зокрема, молекулярного аналізу через дослідження різниці в пулі пептидів та порівняння їх складу на різних етапах розвитку ускладнень цих патологій.

ХП у тварин досить важко відтворювати, оскільки складно імітувати характерні клінічні або морфологічні особливості, так як розвиток патології в більшості випадків викликається порушеннями не тільки на морфологічному, а й на функціональному рівнях. Існуючі моделі фокусують увагу на різних аспектах ХП, але не об'єднують характерні загальні зміни ПЗ, які спостерігаються при перебігу цієї патології.

Ми запропонували нову, раніше не описану експериментальну модель ХП та впровадити її у майбутні дослідження, що спрямоване на покращення лікування ускладненого ХП. Загальними ознаками прототипу та способу є те, що для відтворення моделі ХП щурам діюча речовина, вводиться внутрішньоочеревинно. Новим є те, що після моделювання, гістологічного та функціонального підтвердження ХП у експериментальних щурів, ми моделюємо експериментальний цукровий діабет (ЦД) у цих же тварин.

Таким чином, було 3 експериментальні групи: 1) контрольна (n=10); 2) ХП (n=20); і 3) ХП+ЦД (n=20). Досліджували тканину ПЗ і печінки, сироватку крові, гомогенат печінки та ПЗ та визначали відносний вміст цитокінів.

Гістопатологічна оцінка показала патологічні зміни в гістологічних структурах ПЗ груп ХП та ХП+ЦД1. У групі ХП зміни ПЗ характеризуються наявністю фіброзу у всіх тварин цієї групи. У більшості випадків спостерігалось розростання фіброзної тканини з поліморфно-клітинною запальною інфільтрацією.

У половини тварин із ХП спостерігався фіброз стінки міжчасточкової вивідної протоки з утворенням залоз у фіброзній тканині протоки, також розвивалась проліферація залозистого епітелію з дисплазією. Описані зміни класифікуються за рівнем патогістологічної шкали як PanIN1.

Вважається, що розвиток панкреатичної інтраепітеліальної неоплазії (PanIN), муцинозної кістозної неоплазії (MCN), внутрішньопротокової папілярної муцинозної неоплазії (IPMN) є попередниками розвитку РПЗ, а саме протокової аденокарциноми.

У нашому дослідженні, щурі із змодельованим ХП+ЦД мали у рівній кількості зміни у тканині, що відповідали високому та середньому ступеню дуктальної дисплазії: PanIN2 та PanIN3. Також ми спостерігали виражену ацинарну метаплазію. Дані зміни є безпосереднім попередником аденокарциноми ПЗ.

Проте, ПЗ щурів групи ХП+ЦД1 мала більш виражені патологічні зміни. Приналежність протокової дисплазії також спостерігалася з вираженою ацинарною метаплазією. Утворення залоз у фіброзній тканині протоки, проліферація епітелію залоз з вираженою дисплазією, поява папілярних і крибриподібних (сито-подібних та решітчастих) структур, що відповідають високій і помірній дисплазії протоки за рівнем патогістологічної шкали як PanIN2 і PanIN3. Ці зміни є прямими та переконливими предикторами розвитку у ПЗ аденокарциноми. Порушення та розвиток PanIN є шляхом до розвитку РПЗ і безпосередньо до протокової аденокарциноми.

Також ми отримали результати досліджень, що вказують на наявність достовірних змін у вмісті окремих форм ММР як у плазмі крові, так і в тканині ПЗ хворих щурів на ХП у порівнянні з контрольною групою; слід зазначити, що більші зміни виявлено саме у патологічно-зміненій тканині.

Ці припущення узгоджуються з результатами, отриманими нами, при вивченні вмісту ММР та TIMP у тканині ПЗ, згідно яких значення усіх досліджених показників хворих як на ХП, так і на РПЗ, достовірно перевищували такі у контрольній групі.

Нами були виявлені відмінності якісного та кількісного складу пептидних пулів у тварин з хронічним панкреатитом. Встановлено зв'язок між гістопатологічними особливостями ПЗ та змінами у пулах пептидів в її тканині у щурів із експериментально змодельованим ХП та ХП у поєднанні з цукровим діабетом.

Беручи до уваги зміни білкового профілю плазми та тканини ПЗ, загальної протеолітичної активності, активності ММР і серинових протеїназ у ПЗ в експерименті, а також вивчаючи зміни плазми крові у передопераційному періоді пацієнтів із групи ризику, наступним кроком було необхідно зосередитись на інтраопераційній біопсії з експрес-діагностикою.

Таким чином, створено новий спосіб моделювання ХП разом із ЦД, який індуковано шляхом послідовного внутрішньочеревинного введення церулеїну та стрептозотоцину у щурів. У порівнянні із вже відомими тваринними моделями запропонована модель є більш якісною та характеризується наявною екзокринною та ендокринною недостатністю ПЗ, а також є прототипом морфологічних змін тканини залози, притаманних для PanIN. Дана модель може широко застосовуватись у вивченні та корекції ускладнених форм ХП. Нами отримано свідоцтво про реєстрацію авторського права на науковий твір «Експериментальна модель хронічного панкреатиту у щурів із подальшим моделюванням цукрового діабету стрептозотоцином» №115176 від 11.10.2022р.

Враховуючи результати, які ми отримали при вивченні змін на експериментальній тваринній моделі, ми продовжили вивчати зміни подібних показників у людській плазмі пролікованих пацієнтів, а також у надлишковому патогістологічному матеріалі, що був отриманий під час біопсії, обширних резекційних оперативних втручаннях, а також у патоморфологічному центрі під час аутопсії.

Клас ММР має велику варіабельність, що забезпечує комплексне втручання в патофізіологічні стани. Роль ММР в патології можна згуртувати за такими основними типами: (1) руйнування тканин при інвазії та метастазах раку, ревматоїдному артриті, остеоартриті, різних типах виразок, пародонтозі, травмі

мозку та нейрозапальних захворюваннях; (2) фіброз при цирозі печінки, фіброзному захворюванні легень, атеросклерозі та розсіяному склерозі; (3) руйнування матриксу при дилатаційній кардіоміопатії, бульозному епідермолізі, аневризмі аорти та рестенозних ураженнях. Нещодавно отримані дані також вказують на нові функції ММР в ангіогенезі та апоптозі, є повідомлення про протилежний вплив на пригнічення протипухлинних захисних механізмів. Оскільки ММР-7 експресується пухлинними клітинами епітеліального та мезенхімального походження, її можна використовувати як біологічний маркер агресивного фенотипу онкопатології та як мішень терапевтичного впливу. Незважаючи на встановлену важливу роль ММР у прогресуванні різних захворювань, вони мають першочергове значення в розвитку раку, зокрема раку підшлункової залози. Вирішальне значення різних ізоформ ММР у розвитку патологій підшлункової залози, в тому числі РПЗ та панкреатиту, також вказане численними дослідженнями [27-29]. Хоча переважна більшість досліджень спрямована на визначення локалізації ММР у патологічно змінених тканинах (за допомогою імуногістохімічних досліджень) або на визначення їх класів та кількості (вестерн-блот та ІФА-аналіз), у літературі наведено незначну кількість даних про їх ферментативну активність. Тому актуальності набуває дослідження активності матриксних метало- та серинових протеаз, електрофоретичний аналіз розподілу їх активності в залежності від молекулярної маси та білків різної молекулярної маси у підшлунковій залозі та крові хворих на хронічний панкреатит та рак підшлункової залози.

Метою нашої роботи стало проаналізувати вміст протеолітичних компонентів (плазміногену (Pg), протеїну С, тканинного активатора плазміногену (t-PA), їх модулятору (PAI-1) і матриксних металопротеїназ (ММР-1, ММР-2, ММР-3, ММР-8, ММР-9, ММР-10), ростові фактори та цитокіновий профіль у хворих на ХП та РПЗ на рівні системної циркуляції та патологічно-зміненої тканини ПЗ.

Отримані нами дані щодо збільшення рівнів ММР у тканині ПЗ хворих на ХП та РПЗ узгоджується з існуючими на сьогодні літературними даними, які

вказують на активну роль цих ферментів у ремоделюванні позаклітинного матриксу, котре у випадку ХП сприяє розвитку фіброзу ПЗ, а за РПЗ полегшує інвазію, ангіогенез та метастазування.

Проведені дослідження дозволили виявити ряд особливостей протеолітичних процесів, що мають місце в крові і панкреатичній тканині за умов хронічного панкреатиту і раку. Встановлені зміни були пов'язані з акумуляцією низько- і середньомолекулярних білків і пептидів, серед яких значна кількість характеризується вираженими регуляторними функціями та токсичними впливами.

Було встановлено, що як і процеси запалення так і онкопатологія, супроводжувались ремодуляцією екстрацелюлярного матриксу внаслідок зміни складу ММР, що в представленому дослідженні проявлялась зростанням кількості смужок (бендів) при електрофоретичному розділенні на фоні розширення спектру молекулярних мас ензимів, які проявляли желатиназну та колагенолітичну активності як в плазмі, так і в ураженому органі за досліджуваних патологій.

Вміст TLPs у плазмі крові хворих із патологіями ПЗ був вищим, а у тканині ПЗ – нижчим відносно значень відповідних показників у групі УЗО.

Фракції TLPs, отримані з плазми крові пацієнтів усіх досліджених груп, містять велику кількість високомолекулярних протеїнів, тоді як TLPs з гомогенатів тканини ПЗ хворих із патологіями ПЗ представлені в основному низькомолекулярними білками. При цьому в плазмі крові пацієнтів з групи УЗО переважають TLPs із високою та середньою М.м., у хворих на ХП - низькомолекулярні компоненти, а в пацієнтів із РПЗ - середньомолекулярні білки. Білки із М.м. 100-67 кДа у фракціях, отриманих із плазми та тканини ПЗ, ймовірно, є різними ферментами: у плазмі крові – мономерними білками (оскільки при проведенні електрофорезу за відновлювальних умов ця фракція залишається присутньою), а в тканині ПЗ – комплексами, стабілізованими дисульфідними зв'язками (оскільки за відновлювальних умов вона зникає).

Серед TLPs, отриманих із плазми крові та гомогенатів тканини ПЗ пацієнтів із патологіями ПЗ, наявні ферменти із фібриногенолітичною, желатинолітичною та колагенолітичною активностями. У плазмі перші представлені

середньомолекулярними білками, тоді як серед представників двох останніх груп переважають білки із великою (желатинази в хворих на ХП та РПЗ, колагенази в хворих на РПЗ) та дуже великою (колагенази в пацієнтів із ХП) М.м. У гомогенатах фібриногенолітичну активність мають виключно низькомолекулярні білки, а желатинази і колагенази є білками із середньою та низькою М.м, причому у випадку желатиназ переважають протеїни із М.м. 100-67 кДа (ХП) та 35-10 кДа (РПЗ), а у випадку колагеназ – білки із М.м. 67-35 кДа.

Визначення рівня MMP та тканинного інгібітора металопротеїназ (TIMP) у плазмі пацієнтів у доопераційному періоді, а також оцінка та вірна інтерпретація отриманих результатів дозволяє у комплексі прийняти нам рішення про адекватний об'єм оперативного втручання.

Для кращої диференційної діагностики на доопераційному етапі та, відповідно, застосування адекватного хірургічного лікування на підставі вивчення ретроспективних даних пролікованих пацієнтів із патологією ПЗ нами була побудована математична модель діагностики злоякісної патології підшлункової залози на основі наявної групи реальних статистичних даних у формі симптомів типу присутності (наявності). У дослідження було включено 45 пацієнтів, що були прооперовані у період 2016-2020 роках. Чоловіків було 27 (60%), жінок 18 (40%). Для досягнення поставленої мети було виконано такі завдання:

1. Відбір ознак (симптомів) збільшення вірогідності розвитку патології.
2. Побудували математичну модель діагностики на основі бінарної класифікації з використанням відібраних симптомів.
3. Сформували набір статистичних даних пацієнтів з коректно поставленим діагнозом для побудови та тестування класифікатора.
4. Виконали тестування класифікатора та оцінили остаточну якість діагностики на основі розробленої моделі.

Метою була побудова математичної моделі діагностики злоякісної патології на основі наявної групи реальних статистичних даних у формі 0 та 1, що вказують на відсутність або присутність відповідного симптому. На основі виконаного відбору симптомів збільшення вірогідності розвитку патології побудовано

математичну модель діагностики у формі бінарної класифікації з використанням імовірнісних нейронних мереж. Множина відібраних симптомів поділена на групу з 14 більш впливовими симптомами і групу з 13 менш впливовими симптомами. Сформовано набір статистичних даних 20 пацієнтів з коректно поставленим діагнозом наявності патології та набір статистичних даних 25 пацієнтів з коректно поставленим діагнозом відсутності злоякісної патології для побудови та тестування класифікатора. Якщо кількість помилкових симптомів не перевищує п'яти у кожному з наборів, то відповідний класифікатор, що є усередненням 20000 імовірнісних мереж, визначає діагноз безпомилково.

Для побудови математичної моделі діагностики ми сформуваємо перелік ознак (симптомів), які можуть вказувати на збільшення вірогідності розвитку патології. Таких ознак усього 25, однак, вони не є рівноважливими та рівними за впливом. Ознаки з більшою загрозою і відповідно вищим ступенем впливу на збільшення вірогідності розвитку патології слід виділити окремо. Таких ознак усього 14. Вони показані у табл. 5.1, де навпроти кожної ознаки поставлено ім'я змінної, яка означатиме наявність даної ознаки. У нашому дослідженні при формуванні математичної моделі ми використовували дані 45 пролікованих та прооперованих пацієнтів з ретроспективним аналізом усіх відомих даних пацієнтів та підтверджених діагнозів.

Використання побудованої математичної моделі діагностики злоякісної патології підшлункової залози на основі наявної групи реальних статистичних даних у формі симптомів у досліджуваних пацієнтів дало змогу оптимізувати вибір об'єму оперативного втручання при ускладнених формах ХП у пацієнтів із високим ризиком розвитку РПЗ. Ми переконалися, що основною перевагою застосування математичної моделі у діагностиці злоякісної патології ПЗ залишається її рання діагностика на доклінічному етапі та на ранній стадії захворювання. Отримані нами результати надають можливість в подальшому покращити якість та радикалізм виконаних оперативних втручань. Ми змогли вибірково верифікувати «потрібних нам пацієнтів» із групи ризику.

Беручи до уваги вищеописані методи дослідження та діагностики, ми ставили більш ранні покази до оперативного втручання та виконували його у більшому резекційному об'ємі, притаманному для злоякісної патології, у пацієнтів із основної групи дослідження. Розроблений алгоритм продемонстрований на рис. 7.1.

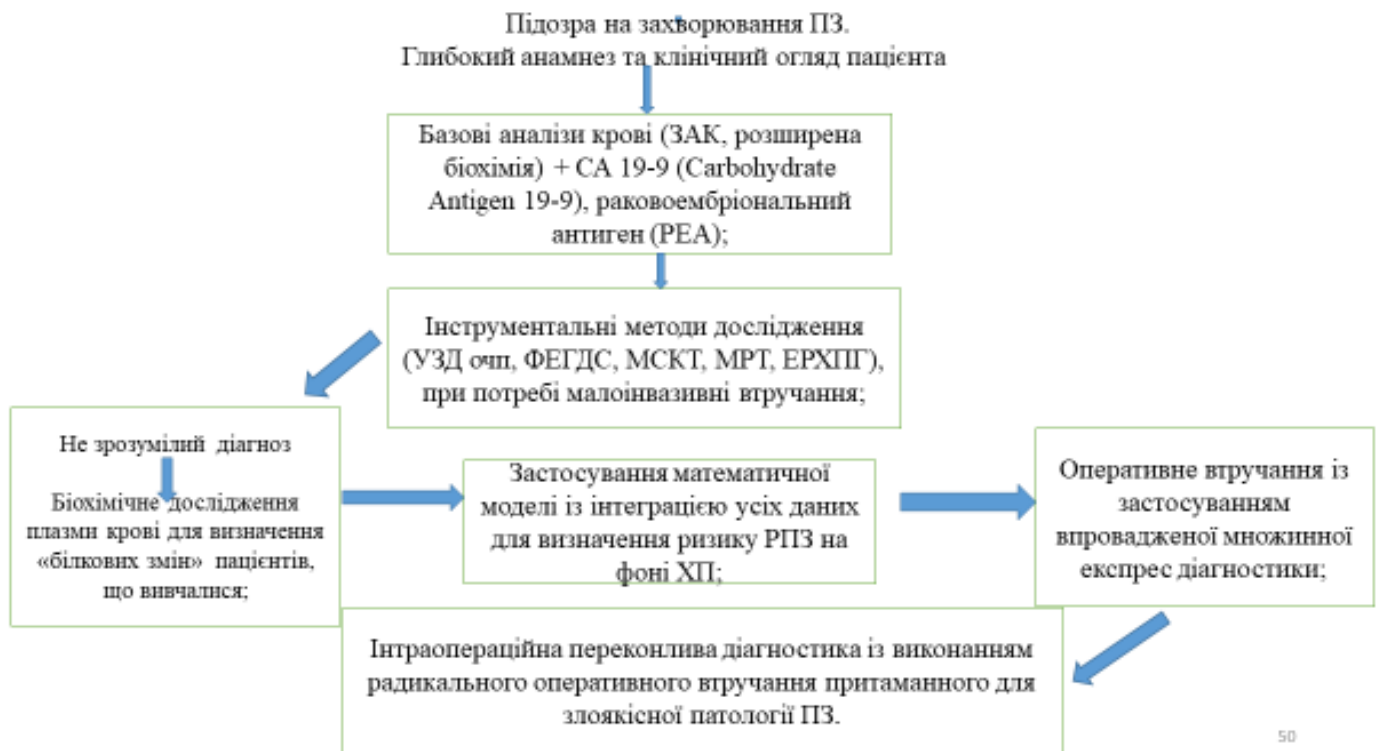


Рис. 7.1 Діагностичний алгоритм пролікованих пацієнтів

Запропонований нами алгоритм та вдосконалений метод діагностики сприяв у 6 сумнівних пацієнтів (26,1%) встановити ацинарну метаплазію, у 8 пацієнтів (34,7%) - зміни у тканині, котрі характерні для PanIN високого ступеню згідно Балтиморського консенсусу від 2014, у 9 (39,2%) інтраопераційно підтвердили наявність РПЗ з локалізацією в її головці, у 5 з яких (55,5%) у ділянці голівки та у 4 пацієнтів (44,5%) із локалізацією в ділянці лівого анатомічного сегменту. Зміни у білковому профілі плазми, які ми визначали на доопераційному етапі, а також характерні зміни у тканині ПЗ дозволили нам встановити вірний діагноз, а також дали підстави для виконання розширених резекційних операцій, що показані пацієнтам при злоякісній патології ПЗ. У зв'язку із цим, було виконано

13 (56,5%) операцій Whipple та 10 (43,5%) обширних лівобічних дистальних резекцій ПЗ із спленектомією та лімфодисекцією.

У інших 11 (32,3%) пацієнтів з ускладненим ХП, без діагностованої під час інтраопераційної біопсії малігнізації, виконували притаманне для ускладненого ХП - дренуюче або ж резекційне оперативне втручання. У 2 пацієнтів (18,2%) із вираженими фіброзними змінами в голівці ПЗ та значним больовим синдромом виконано операцію Whipple, 3 пацієнтам (27,3%) - дренуюче оперативне втручання, а саме поздовжню панкреатоєюностомію у пацієнтів із протоковою гіпертензією та больовим синдромом, 4 пацієнтам (36,4%) - операції Фрея із фронтальною резекцією ПЗ, та 2 пацієнтам (18,2% - центральні, запропоновані нами резекції ПЗ із збереженням лівого анатомічного сегменту [№120597 від 18.07.2023], для попередження наростання подальшої панкреатичної недостатності. У наших дослідженнях ми отримали схожі результати з Hart P. A. зі співавторами [86], а також Gao L. із співавторами [499], що підтверджують залежність та взаємозв'язок між хронічним панкреатитом та цукровим діабетом в експерименті, котрий проявляється більш активним запаленням та сприяє безпосередньому розвитку злоякісної пухлини.

Інтраопераційні параметри, такі як крововтрата, текстура підшлункової залози та діаметр головної панкреатичної протоки, також між групами пацієнтів достовірно не відрізнялись. У II групі (основна група) був дещо більший час операції 153 хвилин (85-240) проти 135 хвилин (90-240) у пацієнтів I групи (групи порівняння) у зв'язку із тим, що пацієнтам виконувались більш об'ємні та радикальні оперативні втручання притаманні для злоякісної патології ПЗ. Але різниця виявилася статистично недостовірною ($p > 0,05$). Таким чином, групи хворих за основними характеристиками були однорідні.

При аналізі ускладнень у ранньому післяопераційному періоді, за класифікацією Clavien-Dindo (табл. 7.1.) суттєвих відмінностей між групами не виявлено.

Порівняльна характеристика результатів

Показники	Кількість хворих n=55	
	I група (n=21)	II група (n=34)
Кількість пацієнтів з ускладненнями, n (%)	6 (28,57%)	7 (20,58%)
Кількість пацієнтів з ≥ 2 ускладненнями, n (%)	2 (9,5%)	3 (8,82%)
Загальна кількість та частота ускладнень, n (%)	8 (38,1%)	10 (29,4%)
Ступінь Clavien-Dindo, n (%)		
I	0 (%)	1 (14,3%)
II	4 (66,6%)	5 (71,4%)
III	2 (33,4%)	1 (14,3%)
Панкреатична нориця, n (%)		4
Ступінь B	6	2
Ступінь C	1	
Кровотеча, n (%)	1 (4,76%)	1 (2,94%)
Інфекційні ускладнення, n (%)	5 (23,8%)	4 (11,76%)
Середній ліжкодень після операції, діб	11,5 $\pm$ 4,3	12,4 $\pm$ 5,1
Смертність, n (%)	0	0

У переважної більшості хворих застосування програми прискореного відновлення після хірургічного втручання позитивно впливало на найближчі післяопераційні результати. У пацієнтів основної групи із запропонованим нами інтенсивнішим діагностичним скринінгом продовжувалась тривалість життя, та його якість у ранньому та віддаленому післяопераційних періодах. Дані результати несли суттєвий позитивний соціально-економічний ефект. Витрати на лікування та перебування у стаціонарі лікувального закладу після раннього виявлення РПЗ або

ж його передвісників та радикального оперативного втручання були меншими у порівнянні із пацієнтами контрольної групи.

У більшості випадків після лікування та настання одужання ми отримували працездатних людей або людей із помірним ступенем втрати працездатності, що є досить важливим на сьогоднішній день. У випадку перебування пацієнта у терапевтичному відділенні задля тимчасового усунення симптоматики, пацієнт втрачав час, що призводило до прогресування патології та зменшення вірогідності можливого радикального оперативного втручання.

Саме тому наші дії у комплексі забезпечують та реалізують цілі сталого розвитку (ЦСР) також відомі, як Глобальні цілі, що були ухвалені Організацією Об'єднаних націй у 2015 році, для забезпечення скорочення бідності, голоду, СНІДу, стабільного миру та достатку. Для досягнення ЦСР необхідні творчі підходи, ноу-хау, технології та фінансові ресурси всього суспільства. Саме цей напрямок ми впроваджуємо у боротьбі та адекватному лікуванні патології ПЗ, яка займає провідне місце серед захворювань ШКТ.

У мета-аналізі Ben Q. із співавторами [438] повідомили про відносний ризик виникнення раку підшлункової залози – 5.4 (95% ДІ 3.5-8.3), що пов'язано з тривалістю цукрового діабету менше 1 року, та з помірним ризиком його виникнення приблизно в 1,5 рази більше після 5 років його перебігу. Популяційне дослідження, проведене в Рочестері, штат Міннесота, США, показало, що приблизно 1% учасників із вперше виниклим цукровим діабетом у віці 50 років і старше мають цукровий діабет внаслідок раку підшлункової залози. Саме рання та комплексна діагностика, на думку Caban M. I Małecka-Wojcieszko E., а також скринінг захворювання у загальній популяції та безпосередньо у групах високого ризику із застосуванням різних біомаркерів раку підшлункової залози дозволить діагностувати патологію до появи віддалених метастазів та застосувати радикальне хірургічне втручання [335].

Y. Miyashita зі співавторами у довготривалому когортному японському дослідженні стверджують, що метаболічний синдром тісно пов'язаний із захворюваністю на рак підшлункової залози. У 2005 році вони залучили приблизно

4,6 мільйона японців і спостерігали за цими суб'єктами протягом 10 років. Було підтверджено, що метаболічний синдром був пов'язаний з раком підшлункової залози. Вони також продемонстрували зв'язок між перед-метаболічним синдромом і раком підшлункової залози [500].

Пацієнти, із хронічними фіброзними змінами підшлункової залози на фоні або у поєднанні з цукровим діабетом мають значно вищий ризик малігнізації процесу та розвитку супутніх, притаманних даному захворюванню, ускладнень. Основним напрямком нашого дослідження було зосередження над інтраопераційною діагностикою ускладненого хронічного панкреатиту у пацієнтів із групи ризику, що були інтенсивно дообстежені та рандомізовані на доопераційному етапі, для підтвердження або спростування розвитку раку підшлункової залози.

Для цього ми виконували розроблену інтраопераційну множинну полі-панч біопсію та зішкріб Вірсунгового протока з експрес (інтраопераційною) діагностикою, та визначенням подальшої тактики оперативного втручання. Методи є простими, доступними та були причиною зміни хірургічної корекції патології підшлункової залози у напрямку збільшення резекційного об'єму, що забезпечувало та гарантувало отримання більш радикального лікування.

Таким чином, завдяки ретельному біохімічному та морфологічному дослідженню на доопераційному етапі, застосуванню якомога більшої кількості методів диференційної діагностики між хронічним панкреатитом та раком підшлункової залози відкривається можливість виконати найбільш правильне та ефективне оперативне втручання. Вважаємо отримані нами результати досить актуальними та такими, що повинні рутинно застосовуватись під час діагностики та хірургічного лікування пацієнтів із ускладненими та занедбаними формами ХП.

ВИСНОВКИ

Дисертаційна робота містить новий підхід до розв'язання наукової проблеми підвищення ефективності діагностики і хірургічного лікування пацієнтів з ускладненими формами хронічного панкреатиту з високим ризиком розвитку раку підшлункової залози, який передбачає використання і впровадження запропонованого вдосконаленого алгоритму до- та інтраопераційної діагностики та вибору найоптимальнішого та радикальнішого методу хірургічного втручання.

1. Розроблена та впроваджена у дослідження нова експериментальна модель хронічного панкреатиту із послідовним моделюванням цукрового діабету (ЦД), що спрямована на вивчення проблеми і патогенезу розвитку хронічного панкреатиту у комбінації із цукровим діабетом, дозволила встановити причинно-наслідкові зв'язки змін, притаманних розвитку раку підшлункової залози, тим самим забезпечуючи ранню діагностику малігнізації тканини та своєчасну оптимізацію стратегії лікування ускладненого хронічного панкреатиту. Аналіз якісного та кількісного складу пептидних пулів в крові та паренхімі підшлункової залози у тварин при моделюванні хронічного панкреатиту та хронічного панкреатиту у поєднанні з цукровим діабетом переконливо засвідчив принципові відмінності у молекулярній масі та кількості пептидів. Поява нових пептидних фракцій у діапазоні 400 Да – 1300 Да за наявних патологічних станів, певні відмінності в їх кількості вказують про значні метаболічні порушення при хронічному панкреатиті, активізацію катаболічних реакцій та підтверджують наявність зв'язку між гістопатологічними особливостями підшлункової залози у вигляді фіброзу і проявів низької панкреатичної інтраепітеліальної неоплазії при хронічному панкреатиті і високої та помірної панкреатичної інтраепітеліальної неоплазії при хронічному панкреатиті із цукровим діабетом (предиктор розвитку раку підшлункової залози) та змінами у пулах пептидів в крові і тканині тварин.

2. Дослідження вмісту тригерних компонентів системи протеолізу та цитокінів у сироватці крові, печінці та підшлунковій залозі щурів із хронічним панкреатитом окремо та у поєднанні з цукровим діабетом вказує на достовірне

підвищення вмісту інтерлейкіну-6, TNF α та матриксної металопротеїнази-2, -9 у сироватці крові, печінці та підшлунковій залозі тварин, причому зростання вмісту інтерлейкіну-6, TNF α , рівня металопротеїнази-2 є більш виразним при хронічному панкреатиті + цукровий діабет; тоді як, збільшення металопротеїнази-9 більш виразне при хронічному панкреатиті. Отримані дані свідчили про наявність виразного запального процесу і його системний характер за досліджуваних патологій, порушення бар'єрної функції клітинних мембран, зростання частки некротизованих клітин, а значне достовірне збільшення вмісту металопротеїнази-9 на 44 добу у групі з хронічним панкреатитом є негативним прогностичним маркером щодо загрози виникнення раку підшлункової залози.

3. Дослідження тригерних компонентів системи протеолізу та цитокінів у плазмі крові та підшлунковій залозі пацієнтів за умов розвитку хронічного панкреатиту вказало на достовірне зростання значень переважної більшості досліджуваних параметрів (вміст Pg, PC, TM, IGF-1, MMP-1, -2, -3, -8, -10, TIMP-1, IL-1 β , -4, -6, -8, TNF- α) на рівні системної циркуляції відносно групи умовно здорових осіб, та відсутністю достовірних змін у вмісті як про-, так і протизапальних цитокінів у плазмі крові хворих на рак підшлункової залози, за виключенням IL-1 β , рівні якого мали тенденцію до зростання. У хворих на ХП в плазмі крові відбувалось найбільше зростання рівнів IL-1 β (на 95 %), та IL-8 (на 80 %), а у тканині підшлункової залози зміни їх рівнів були найменшими з максимальним зростанням рівнів протизапального IL-4 (IL-4 – 2,9 рази, найбільші зміни) та прозапальних IL-6 (в 2,7 рази) й TNF- α (в 2,5 рази) ($p < 0,05$). У хворих на рак підшлункової залози в тканині підшлункової залози відносно групи умовно здорових осіб потужно зростали рівні TNF- α (в 3,3 рази), IL-1 β (в 3,2 рази) та IL-6 (в 2,9 рази), IL-8 (в 2,7 рази) ($p < 0,05$).

4. Дослідження протеолітичної активності у плазмі крові показало зростання всіх досліджуваних протеолітичних активностей більш ніж в 2 рази при хронічному панкреатиті ($p < 0,05$) та більш ніж в 3 рази при раку підшлункової залози ($p < 0,05$) переважно за рахунок підвищеної активності матриксних металопротеїназ (не трипсиноподібних ферментів). При дослідженні тканини

підшлункової залози її загальна протеолітична активність підвищувалася більш ніж у 2,5 рази при хронічному панкреатиті ($p < 0,05$) порівняно з контролем. Натомість, дослідження онкологічно змінених зразків тканини підшлункової залози продемонструвало більш ніж удвічі знижену загальну протеолітичну активність на фоні падіння активності серинових протеаз ($p < 0,05$), що може бути діагностичним критерієм злоякісного процесу.

5. При визначенні протеолітичної активності матриксних металопротеїназ у крові та підшлунковій залозі при хронічному панкреатиті та раку підшлункової залози встановлено, що як процеси запалення, так і онкопатологія супроводжувались ремодуляцією екстрацелюлярного матриксу внаслідок зміни складу матриксних металопротеїназ, що проявлялось зростанням кількості активних MMP різної молекулярної маси, які показували желатиназну та колагенолітичну активності як в плазмі, так і в ураженому органі за досліджуваних патологій. Відмічалось зростання їх вмісту у тканині підшлункової залози хворих з ХП (MMP-1 в 3,2 рази; MMP-8 – в 2,7 рази; MMP-9 та MMP-10 – в 2,3 рази; MMP-3 – на 83 %; MMP-2 – на 66 % та вмісту TIMP у 2,6 рази) та при РПЗ (MMP-9 – в 3,3 рази, MMP-10 – в 3,1 рази і MMP-8 та MMP-1 – в 2,9 рази, MMP-3 – в 2,7 рази) та MMP-2 – в 2,3 рази), що вказує на активну роль цих ферментів у ремоделюванні позаклітинного матриксу, котре у випадку хронічного панкреатиту сприяє розвитку фіброзу підшлункової залози, а за наявності раку підшлункової залози полегшує інвазію, ангиогенез та метастазування.

6. За умови хронічного панкреатиту і раку підшлункової залози протеолітичні процеси мають ряд особливостей в крові і панкреатичній тканині пацієнтів, що характеризується вищим рівнем трипсиноподібних серинових протеаз у плазмі крові (при хронічному панкреатиті – на 29 %, при раку підшлункової залози – на 85 %, $p < 0,05$) та нижчим – у тканині підшлункової залози (при хронічному панкреатиті – на 69 %, при раку підшлункової залози – на 89 %, $p < 0,05$) відносно значень відповідних показників у групі умовно здорових осіб. У плазмі крові хворих на хронічний панкреатит переважали низькомолекулярні компоненти, а в пацієнтів із раком підшлункової залози – середньомолекулярні

білки, які характеризуються вираженими регуляторними функціями та токсичними впливами.

7. За умов хронічного запалення підшлункової залози спостерігається достовірне зростання значень переважної більшості досліджуваних параметрів: вмісту Pg, PC, TM, IGF-1, MMP-1, -2, -3, -8, -10, TIMP-1, IL-1 β , -4, -6, -8, TNF- α на рівні системної циркуляції. Зважаючи на те, що за умов хронічного панкреатиту та раку підшлункової залози доведено статистично достовірне підвищення в плазмі крові лише рівнів протеїну C та тромбомодуліну (за умов хронічного панкреатиту – майже у 3 та 4 рази ($p < 0,05$), відповідно, та за умов онкопатології підшлункової залози – на 30-40% ($p < 0,05$), інші параметри, зокрема, вміст MMPs та ILs, можуть слугувати перспективним діагностичним критерієм для визначення переходу хронічного запалення у підшлунковій залозі до злоякісної трансформації. Вміст MMP-2, -3, -9, -10 і TIMP-1, а також всіх досліджуваних ILs (окрім IL-4 і IL-6) у тканині підшлункової залози хворих на рак підшлункової залози, статистично достовірно перевищував значення відповідних показників у хворих на хронічний панкреатит ($p < 0,05$).

8. Розроблена математична модель ранньої діагностики злоякісної патології підшлункової залози у формі бінарної класифікації з використанням імовірнісних нейронних мереж на основі наявної групи реальних статистичних даних у формі симптомів у досліджуваних пацієнтів надала змогу виявляти її з точністю до 96% у найгірших випадках. Класифікатор визначає діагноз безпомилково у випадку кількості помилкових симптомів не більше п'яти в кожному переліку групи ознак з меншим та більшим ступенем впливу на збільшення вірогідності розвитку злоякісної патології.

9. Застосування математичної моделі забезпечує вагому перевагу в ранній діагностиці злоякісної патології підшлункової залози ще на доклінічному етапі, на ранній стадії захворювання, що дає змогу вчасно оптимізувати вибір об'єму оперативного втручання при ускладнених формах хронічного панкреатиту у пацієнтів із високим ризиком розвитку раку підшлункової залози; переконливо забезпечує основні переваги у можливості проведення ранньої діагностики

злаякісної патології підшлункової залози, селективній верифікації «потрібних нам пацієнтів» із групи ризику (хворі з сумнівним діагнозом); виконати своєчасні радикальні оперативні втручання та відповідно та покращити якість та успішність хірургічного лікування.

10. Використання комплексного підходу з впровадженням нових і вдосконалених методів до- та інтраопераційної діагностики з використанням запропонованих лабораторних методів, побудованої математичної моделі діагностики злаякісної патології підшлункової залози, інтраопераційної множинної біопсії підшлункової залози дало змогу сформулювати алгоритм проведення розширених ранніх радикальних оперативних втручань на підшлунковій залозі у групі пацієнтів із сумнівним діагнозом та при злаякісній патології виконати його вчасно у більшому резекційному об'ємі.

11. В результаті застосування запропонованого алгоритму перед-, інтраопераційної діагностики та проведення розширених ранніх радикальних оперативних втручань на підшлунковій залозі в основній групі пацієнтів з сумнівним діагнозом у 6 (26,1 %) хворих діагностовано ацинарну метаплазію, у 8 (34,7 %) – панкреатичну інтраепітеліальну неоплазію високого ступеню, у решти 9 (39,2 %) інтраопераційно підтвердили наявність раку підшлункової залози з локалізацією в головці у 5 (55,5 %) та в ділянці лівого анатомічного сегменту підшлункової залози – у 4 (44,5 %), що було підставою для проведення розширених резекційних втручань у вигляді виконання 13 (56,5 %) операцій Whipple і 10 (43,5 %) розширених лівобічних дистальних резекцій підшлункової залози із спленектомією та лімфодисекцією.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. З метою скринінг-діагностики пацієнтів із ускладненими формами хронічного панкреатиту з високим ризиком розвитку раку підшлункової залози слід використовувати розроблений алгоритм до- та інтраопераційної діагностики, плазми та біопсійного матеріалу, яка передбачає кількісну оцінку вмісту MMP-2, -3, -9, -10 й TIMP-1, а також всіх досліджуваних ILs (IL-1 β , -4, -6, -8, а також TNF- α), та якісних морфологічних змін у паренхімі підшлункової залози.

2. Для раннього прогнозування розвитку злоякісної патології рекомендовано використовувати розроблену математичну модель ранньої діагностики злоякісної патології підшлункової залози, що дає змогу її діагностувати з точністю до 96 % у найгірших випадках. Якщо ж кількість помилкових симптомів не перевищує п'яти у кожному переліку групи ознак (симптомів) з меншим та більшим ступенем впливу на збільшення вірогідності розвитку злоякісної патології, то класифікатор визначає діагноз майже безпомилково. Отримані результати забезпечують ранню діагностику на доклінічному етапі та на ранній стадії захворювання, що покращує ефективність діагностики та дозволяє виконати радикальні оперативні втручання на ранній стадії захворювання та забезпечити покращення якості життя пацієнтів.

3. Інтраопераційно слід використовувати запропоновані способи покращених біопсій: «Методика інтраопераційної біопсії підшлункової залози» та «Методика інтраопераційної множинної біопсії підшлункової залози». Їх результат може бути причиною зміни хірургічної корекції патології підшлункової залози у напрямку збільшення резекційного об'єму, що забезпечить отримання більш радикального та якісного лікування із покращенням якості життя у найближчому та віддаленому післяопераційному періоді.

4. Для подальших наукових досліджень ранньої діагностики раку підшлункової залози слід використовувати нову експериментальну модель хронічного панкреатиту із послідовним моделюванням експериментального цукрового діабету у цих же тварин, що спрямована на вивчення проблеми та

патогенезу розвитку хронічного панкреатиту у комбінації із цукровим діабетом та раком підшлункової залози. Результати дозволяють встановити причинно-наслідкові зв'язки змін притаманних розвитку раку підшлункової залози, забезпечуючи раннє діагностування малігнізації тканини та своєчасну оптимізацію стратегії лікування ускладненого хронічного панкреатиту.

5. У пацієнтів із групи ризику, необхідно ставили більш ранні покази до оперативного втручання, та виконували його у більшому резекційному об'ємі, притаманному для злоякісної патології.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ЛІТЕРАТУРИ

1. Gasiorowska A, Talar-Wojnarowska R, Kaczka A, Borkowska A, Czupryniak L, Małecka-Panas E. Subclinical Inflammation and Endothelial Dysfunction in Patients with Chronic Pancreatitis and Newly Diagnosed Pancreatic Cancer. *Dig Dis Sci*. 2016; 61:1121–1129.
2. Le Cosquer G, Maulat C, Bournet B, Cordelier P, Buscali E, Buscali L, Wong D, Acedemic Editor. Pancreatic Cancer in Chronic Pancreatitis: Pathogenesis and Diagnostic Approach. *Cancers (Basel)*. 2023 Feb;15(3):761. doi: 10.3390/cancers15030761
3. Kandikattu HK. Oxido-nitrosative stress and antioxidants in asthma. *J Basic Clin Immonol*. 2018;1:9-12.
4. Crowther JR. The ELISA guidebook. *Methods Mol Biol*. 2000;149(III-IV):1-413.
5. Okusaka T, Furuse J. Recent advances in chemotherapy for pancreatic cancer: Evidence from Japan and recommendations in guidelines. *J. Gastroenterol*. 2020;55:369–382.
6. Rahib L, Smith BD, Aizenberg R, Rosenzweig AB, Fleshman JM, Matrisian LM. Projecting cancer incidence and deaths to 2030: The unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the united states. *Cancer Res*. 2014;74: 2913–2921.
7. Klein AP. Pancreatic cancer epidemiology: understanding the role of lifestyle and inherited risk factors. *Nature reviews. Gastroenterology and Hepatology*. 2021;18(7):493-502. doi: [10.1038/s41575-021-00457-x](https://doi.org/10.1038/s41575-021-00457-x)
8. Moutinho-Ribeiro P, Iglesias-Garcia J, Gaspar R, Macedo G. Early pancreatic cancer—The role of endoscopic ultrasound with or without tissue acquisition in diagnosis and staging. *Dig Liver Dis*. 2019; 51:4-9.
9. Luu AM, Fahlbusch T, Munding J, Uhl W, Braumann C. The Unusual Suspects of the Pancreas—Understanding Pancreatic Acinar Cell Carcinomas and Adenomas. *J Gastrointest Cancer*. 2020;51:172–178.

- 10.Caban M, Małecka-Wojcieszko E. Pancreatic Incidentaloma. *J Clin Med*. 2022; 11:4648.
- 11.Roth MT, Berlin JD. Current Concepts in the Treatment of Resectable Pancreatic Cancer. *Curr Oncol Rep*. 2018;20:39.
- 12.Furuse J, Shibahara J, Sugiyama M. Development of chemotherapy and significance of conversion surgery after chemotherapy in unresectable pancreatic cancer. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2018;25:261-268.
- 13.Liu S, Cai Y, Changyong E, Sheng J, Zhang X. Screening and Validation of Independent Predictors of Poor Survival in Pancreatic Cancer. *Pathol Oncol Res*. 2021;27:1609868.
- 14.Ansari D, Tingstedt B, Andersson B, Holmquist F, Stureson C, Williamsson C, Andersson R. Pancreatic cancer: yesterday, today and tomorrow. *Future Oncology*. 2016;12(16):1929-1946. doi: 10.2217/fon-2016-0010
- 15.National Comprehensive Cancer Network. Pancreatic Adenocarcinoma. Version 1.2020. 2019. www2.trikobe/nccn/guideline/pancreas/english/pancreatic.pdf.
- 16.Millikan KW, Deziel DJ, Silverstein JC, Kanjo TM, Christein JD, Doolas A, Prinz RA. Prognostic factors associated with resectable adenocarcinoma of the head of the pancreas. *Am Surg*. 1999 Jul;65(7):618-23; discussion 623-624.
- 17.Sohn TA, Yeo CJ, Cameron JL, Koniaris L, Kaushal S, Abrams RA, Sauter PK, Coleman J, Hruban RH, Lillemoe KD. Resected adenocarcinoma of the pancreas-616 patients: results, outcomes, and prognostic indicators. *J Gastrointest Surg*. 2000 Nov-Dec;4(6):567-79. doi: 10.1016/s1091-255x(00)80105-5.
- 18.Raut CP, Tseng JF, Sun CC, Wang H, Wolff RA, Crane CH, Hwang R, Vauthey JN, Abdalla EK, Lee JE, Pisters PW, Evans DB. Impact of resection status on pattern of failure and survival after pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma. *Ann Surg*. 2007 Jul;246(1):52-60. doi: 10.1097/01.sla.0000259391.84304.2b.
- 19.Katz MH, Marsh R, Herman JM, Shi Q, Collison E, Venook AP, Kindler HL, Alberts SR, Philip P, Lowy AM, Pisters PW, Posner MC, Berlin JD, Ahmad SA. Borderline resectable pancreatic cancer: need for standardization and methods for

- optimal clinical trial design. *Ann Surg Oncol*. 2013 Aug;20(8):2787-2795. doi: 10.1245/s10434-013-2886-9.
20. Babu G, Koyyala VPB. The Role of Neoadjuvant and Adjuvant Chemotherapy in Pancreatic Cancer. *Indian J Surg Oncol*. 2024 May;15(Suppl 2):315-321. doi: 10.1007/s13193-024-01938-6.
 21. Hasan S, Jacob R, Manne U, Paluri R. Advances in pancreatic cancer biomarkers. *Oncol Rev*. 2019;13:69-76.
 22. Baluka D, Urbanek T, Lekstan A, Swietochowska E, Wiaderkiewicz R, Kajor M, Jedrzejewska-Szypulka H, Kusnierz K, Lampe P. The role of the tissue plasminogen activator as a prognostic and differentiation factor in patients with pancreatic cancer and chronic pancreatitis. *Journal of Physiology and Pharmacology*. 2016;67(1):93-101.
 23. Grippo PJ, Munshi HG, editors. *Pancreatic Cancer and Tumor Microenvironment*. Trivandrum (India): Transworld Research Network; 2012.
 24. Rakashanda S, Rana F, Rafiq S, Masood A, Amin S. Role of proteases in cancer: A review. *Biotechnology and Molecular Biology Review*. 2012;7(4):90-101.
 25. Vizovisek M, Ristanovic D, Menghini S, Christiansen MG, Schuerle S. The Tumor Proteolytic Landscape: A Challenging Frontier in Cancer Diagnosis and Therapy. *Int J Mol Sci*. 2021;22(5):2514.
 26. Sri MK, Nallari P, Venkateshwari A. Matrix metalloproteinases in pancreatitis: current insights. *Metalloproteinases In Medicine*. 2017;4:15-23.
 27. Raksha N, Halenova T, Vovk T, Savchuk O, Berehovyi S, Beregova T, Sukhodolia S. Disturbances of extracellular protein metabolism in cerulein-induced pancreatitis. *Curr Issues Pharm Med Sci*. 2019;33(3):121-124.
 28. Zhai L-L, Chong-Yang Cai, Yang Wu, Zhi-Gang Tang. Correlation and prognostic significance of MMP-2 and TFPI-2 differential expression in pancreatic carcinoma. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015;8(1):682-691.
 29. Slapak EJ, Duitman J, Tekin C, Bijlsma MF, Spek CA. Matrix Metalloproteases in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: Key Drivers of Disease Progression? *Biology*. 2020; 9(4):80. doi: 10.3390/biology9040080.

30. Yang J, Xu R, Wang C, Qiu J, Ren B, You L. Early screening and diagnosis strategies of pancreatic cancer: a comprehensive review. *Cancer Commun (Lond)*. 2021 Dec;41(12):1257-1274. doi: 10.1002/cac2.12204.
31. Grassia R, Imperatore N, Capone P, Cereatti F, Forti E, Antonini F, et al. EUS-guided tissue acquisition in chronic pancreatitis: Differential diagnosis between pancreatic cancer and pseudotumoral masses using EUS-FNA or core biopsy. *Endosc Ultrasound*. 2020 Mar-Apr;9(2):122-129. doi: 10.4103/eus.eus_75_19.
32. Facciorusso A, Singh Bajwa H, Menon K, Buccino VR, Muscatiello N. Comparison between 22G aspiration and 22G biopsy needles for EUS-guided sampling of pancreatic lesions: A meta-analysis. *Endosc. Ultrasound*. 2020;9: 167-174.
33. Kanno A, Masamune A, Hanada K, Maguchi H, Shimizu Y, Ueki T, Hasebe O, Ohtsuka T, Nakamura M, Takenaka M, Kitano M, Kikuyama M, Gabata T, Yoshida K, Sasaki T, Serikawa M, Furukawa T, Yanagisawa A, Shimosegawa T; Japan Study Group on the Early Detection of Pancreatic Cancer (JEDPAC). Multicenter study of early pancreatic cancer in Japan. *Pancreatology*. 2018 Jan;18(1):61-67. doi: 10.1016/j.pan.2017.11.007.
34. Ghassem-Zadeh S, Gaida MM, Szanyi S, Acha-Orbea H, Frossard JL, Hinz U, Hackert T, Strobel O, Felix K. Distinct pathophysiological cytokine profiles for discrimination between autoimmune pancreatitis, chronic pancreatitis, and pancreatic ductal adenocarcinoma. *J Transl Med*. 2017; 15:126.
35. Копчак ВМ, Копчак КВ, Перерва ЛА, Дувалко АВ. Хірургічне лікування хронічного панкреатиту. *Здоров'я України*. 2012;1(7):18-19.
36. Тодуров І.М. Хірургічне лікування ускладнених форм хронічного панкреатиту: автореф. дис... докт. мед. наук: 14.01.03. – К., 2005. – 31 с.
37. Усенко О.Ю. Діагностика і хірургічне лікування органічного гіперінсулінізму: автореф. дис... докт. мед. наук: 14.01.03. – К., 1999. – 34 с.
38. Усенко ОЮ, Кропельницький ВО, Шкарбан ВП, Тумасова КП, Підпригора ОО. Морфологічна характеристика пухлин великого сосочка. *Klinichna*

- khirurgiia. 2022 July/August; 89(7-8):14-18. Doi: 10.26779/2522-1396.2022.7-8.14
- 39.Хобзей МК, Харченко НВ, Ліщишина ОМ, Острополець НА, Бабак ОЯ, Степанов ЮМ. та ін. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації. Хронічний панкреатит. 2014. 34 с.
 - 40.Христич ТН, Темерівська ТГ, Гонцарюк ДО. Хронічний панкреатит: сучасний погляд на етіологію, патогенез, клініку, лікування та медичну реабілітацію. Чернівці, 2018. 172 с.
 - 41.Шкарбан В.П. Обґрунтування хірургічної тактики у хворих з нейроендокринними пухлинами підшлункової залози: автореф. дис... докт. мед. наук: 14.01.03. – К., 2016. – 34 с.
 - 42.Ahmed Ali U, Issa Y, Hagenaars JC, Bakker OJ, van Goor H, Nieuwenhuijs VB, et al. Risk of Recurrent Pancreatitis and Progression to Chronic Pancreatitis After a First Episode of Acute Pancreatitis. Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2016;14(5):738–746. doi: 10.1016/j.cgh.2015.12.040
 - 43.Andersen DK, Kork M, Petersen GM, Elbi G, Li D, Rickels MR, Chari ST, Abbruzzese JL. Diabetes, Pancreatogenic Diabetes, and Pancreatic Cancer. Diabetes. 2017 April;66(5):1103-1110. <https://doi.org/10.2337/db16-1477>
 - 44.Berger Z, De La Fuente H, Meneses M, Matamala F, Sepúlveda M, Rojas C. Association of Chronic Pancreatitis and Malignant Main Duct IPMN: A Rare but Difficult Clinical Problem. Case Rep Gastrointest Med. 2017; 2017:8705195. doi: 10.1155/2017/8705195.
 - 45.Canto MI, Almario JA, Schulick RD, Yeo CJ, Klein A, Blackford A, Shin EJ, Sanyal A, Yenokyan G, Lennon AM, Kamel IR, Fishman EK, Wolfgang C, Weiss M, Hruban RH, Goggins M. Risk of Neoplastic Progression in Individuals at High Risk for Pancreatic Cancer Undergoing Long-term Surveillance. Gastroenterology. 2018 Sep;155(3):740-751.e2. doi: 10.1053/j.gastro.2018.05.035.

- 46.Дзюба О.М., Чепелевська Л.А., Карамзіна Л.А. Сучасні тенденції смертності населення працездатного віку від хвороб органів травлення. Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. 2016;1(67):25-29.
- 47.Романюк ЛМ, Федчишин НЄ, Шостак СЄ. Основні закономірності та тенденції поширеності хвороб органів травлення. Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. 2013;1(55):49-52.
- 48.Nandy D, Mukhopadhyay D. Growth factor mediated signaling in pancreatic pathogenesis. *Cancers*. 2011;3(1):841–871.
- 49.Whitcomb D. Mechanisms of Disease: advances in understanding the mechanisms leading to chronic pancreatitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2004;1: 46-52.
- 50.Jeon CY, Whitcomb DC, Slivka A, Brand RE, Gelrud A, Tang G, Abberbock J, AlKaade S, Guda N, Mel Wilcox C, Sandhu BS, Yadav D. Lifetime Drinking History of Persons With Chronic Pancreatitis. *Alcohol Alcohol*. 2019;54:615-624. doi.org/10.1093/alcalc/agz072
- 51.Vege SS, Chari ST. Chronic Pancreatitis. *N Engl J Med*. 2022;386:869-878. doi: 10.1056/NEJMcp1809396.
- 52.Beyer G, Habtezion A, Werner J, Lerch MM, Mayerle J. Chronic pancreatitis. *Lancet*. 2020 Aug;396(10249):499-512. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31318-0.
- 53.Molero X, Ayuso JR, Balsells J, Boadas J, Busquets J, Casteras A, et al. Chronic pancreatitis for clinician. Part 1: Etiology and diagnosis. Interdisciplinary position paper of the Societat Catalana de Digestologia and the Societat Catalana de Pancrees. *Gastroenterol Hepatol*. 2022 Mar;45(3):231-248. doi: 10.1016/j.gastrohep.2021.05.017
- 54.Khasawneh J, Schulz MD, Walch A, Rozman J, de Angelis MH, Klingenspor M, et al. Inflammation and mitochondrial fatty acid beta-oxidation link obesity to early tumor promotion. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009 Mar;106(9):3354-3359. doi: 10.1073/pnas.0802864106.
- 55.Park EJ, Lee JH, Yu GY, He G, Ali SR, Holzer RG, et al. Dietary and genetic obesity promote liver inflammation and tumorigenesis by enhancing IL-6 and TNF expression. *Cell*. 2010; 140:197-208.

56. Thomas D, Radhakrishnan P. Pancreatic Stellate Cells: The Key Orchestrator of The Pancreatic Tumor Microenvironment. *Adv Exp Med Biol.* 2020; 1234:57-70. doi: [10.1007/978-3-030-37184-5_5](https://doi.org/10.1007/978-3-030-37184-5_5).
57. Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. Cancer statistics, 2023. *CA Cancer Clin.* 2023; 73:17-48.
58. Клименко АВ, Клименко ВН, Стешенко АА. Хронический панкреатит и критерии оценки отдаленных результатов. *Вестник клуба панкреатологов.* 2014;(3):24-26.
59. Малиш АО, Притков ФО, Морозова НЛ, Ткаченко ММ. Особливості променевої діагностики ураження легень при муковісцидозі. *Ukrainian scientific medical youth journal.* 2019;110(2):13-19.
60. Kumar AA, Buckley BJ, Ranson M. The Urokinase Plasminogen Activation System in Pancreatic Cancer: Prospective Diagnostic and Therapeutic Targets. *Biomolecules.* 2022;12(2):152.
61. Huang J, Lok V, Ngai CH, Zhang L, Yuan J, Lao XQ, et al. Worldwide burden of, risk factors for, and trends in pancreatic cancer. *Gastroenterology.* 2021; 160:744-754.
62. Fang L, Xu Q, Qian J, Zhou J-Y. Aberrant Factors of Fibrinolysis and Coagulation in Pancreatic Cancer. *OncoTargets and Therapy.* 2021;14:53-65.
63. Liu X, Xu J, Zhang B, Liu J, Liang C, Meng Q, Hual J, Yu X, Shi S. The reciprocal regulation between host tissue and immune cells in pancreatic ductal adenocarcinoma: new insights and therapeutic implications. *Molecular Cancer* 18. 2019 December;184. /doi.org/10.1186/s12943-019-1117-9.
64. Liu J, Wang Y, Yu Y. Meta-analysis reveals an association between acute pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. *World J Clin Cases.* 2020;8,4416-4430.
65. Huang C, Iovanna J, Santofimia-Castaño P. Targeting Fibrosis: The Bridge That Connects Pancreatitis and Pancreatic Cancer. *International Journal of Molecular Sciences.* 2021;22(9):4970.

- 66.Nichitaylo ME, Skums AV, Ogorodnik PV, Litvinenko OM, Shkarban VP, Kondratyuk OP, et al. Assesment of efficacy of laparoscopic approach for pancreatic neuroendocrine tumors. Reports of Vinnytsia National Medical University. 2016;1-2:242-246.
- 67.Kopchak V, Pererva L, Kopchak K, Shkarban V, Duvalko O, Khanenko V, et al. Extended pancreatectomy in treatment of patients with pancreatic cancer (our experience). *Pancreatology*. 2022 Nov;22:e24.
- 68.Lee PJ, Papachrostou GI. New insights into acute pancreatitis. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*. 2019 May; 16:479-496.
- 69.Mederos MA, Reber HA, Girgis MD. Acute Pancreatitis: A review. *Jama*. 2021 Jan;325(4):382-390. doi: 10.1001/jama.2020.20317
- 70.Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, Tsiotos GG, Vege SS. Classification of acute pancreatitis-2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut*. 2013;62(1):102–111. doi: 10.1136/gutjnl-2012-302779
- 71.Yang AL, McNabb-Baltar J. Hypertriglyceridemia and acute pancreatitis. *Pancreatology*. 2020 Jul;20(5):795-800. doi: 10.1016/j.pan.2020.06.005.
- 72.Valdivielso P, Ramírez-Bueno A, Ewald N. Current knowledge of hypertriglyceridemic pancreatitis. *Eur. J. Intern. Med*. 2014;25(8):689-694. doi: 10.1016/j.ejim.2014.08.008.
- 73.Garg R, Rustagi T. Management of Hypertriglyceridemia Induced Acute Pancreatitis. *Biomed Res Int*. 2018 Jul; 2018:4721357. doi: 10.1155/2018/4721357. eCollection 2018.
- 74.Crisan LS, Steidl ET, Rivera-Alsina ME. Acute hyperlipidemic pancreatitis in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;198(5): e57–e59. doi: 10.1016/j.ajog.2008.01.003
- 75.Nista EC, Lucia SS, Manilla V, Schepis T, Pellegrino A, Ojetto V, Pignataro G, Dal Verme LZ, Franceschi F, Gasbarrini A, Candelli M. Autoimmune Pancreatitis: From Pathogenesis to Treatment. *Int J Mol Sci*. 2022 Oct;23(20):12667. doi: 10.3390/ijms232012667.

- 76.Uchida K, Okazaki K. Current status of type 1 (IgG4-related) autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol*. 2022 Oct;57(10):695-708. doi: 10.1007/s00535-022-01891-7.
- 77.Christodoulidis G, Kouliou MN, Koumarelas KE. Understanding autoimmune pancreatitis: Clinical features, management challenges, and association with malignancies. *World J Gastroenterol*. 2024 Apr; 30(15):2091-2095. doi: 10.3748/wjg.v30.i15.2091.
- 78.Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації. Хронічний панкреатит. 2014 р.
- 79.Клименко А.В. Хірургічне лікування хронічного панкреатита: автореф. дис... докт. мед. наук: 14.01.03. – Запоріжжя, 2013. - 36 с.
- 80.Lewis MD, Talluri J, Wilcox CM, Abberbock JN, Tang G, Conwell DL, et al. Differences in Age at Onset of Symptoms, and Effects of Genetic Variants, in Patients With Early vs Late-Onset Idiopathic Chronic Pancreatitis in a North American Cohort. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021;19:349-357. doi.org/10.1016/j.cgh.2020.03.47
- 81.Lugea A, Gerloff A, Su HY, Xu Z, Go A, Hu C, French SW, Wilson JS, Apte MV, Waldron RT, Pandol SJ. The Combination of Alcohol and Cigarette Smoke Induces Endoplasmic Reticulum Stress and Cell Death in Pancreatic Acinar Cells. *Gastroenterology*. 2017; 153:1674-1686. doi: https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.08.036
- 82.Sahin-Tóth M, Hegyi P. Smoking and Drinking Synergize in Pancreatitis: Multiple Hits on Multiple Targets. *Gastroenterology*.2017; 153:1479-1481. doi: https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.10.031.
- 83.Rosendahl J, Kirsten H, Hegyi E, Kovacs P, Weiss FU, Laumen H, et al.; all members of the PanEuropean Working group on ACP. Genome-wide association study identifies inversion in the *CTRB1-CTRB2* locus to modify risk for alcoholic and non-alcoholic chronic pancreatitis. *Gut*. 2018; 67:1865-1863. doi: 10.1136/gutjnl-2017-314454.

84. Гонцарюк Д.О., Христич Т.М. Про особливості харчування пацієнтів із хронічним панкреатитом у ремісії. Вісник клубу панкреатологів. 2019;36-40.
85. Singh VK, Yadav D, Garg PK. Diagnosis and management of chronic pancreatitis: a review. JAMA. 2019; 322:2422-2434.
86. Hart PA, Conwell DL. Chronic Pancreatitis: Managing a Difficult Disease. The American Journal of Gastroenterology. 2020 January;115(1):49-55. doi: 10.14309/ajg.0000000000000421
87. Yu B, Yu Y, Wang X, Xu C, Xiao Y. A narrative review on the role of genetics in children with acute recurrent pancreatitis and chronic pancreatitis. Pediatr Investig. 2023 Oct;7(4):268-276. doi: 10.1002/ped4.12404.
88. Polgreen PM, Comellas AP. Clinical Phenotypes of Cystic Fibrosis Carriers. Annu Rev Med. 2022 Jan; 73:563-574. doi: [10.1146/annurev-med-042120-020148](https://doi.org/10.1146/annurev-med-042120-020148)
89. Braganza JM, Lee SH, McCloy RF, McMahon MJ. Chronic pancreatitis. Lancet. 2011;377(9772):1184–1197. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61852-1
90. Zou W-B, Tang X-Y, Zhou D-Z, Qian Y-Y, Hu L-H, Yu F-F, et al. SPINK1, PRSS1, CTRC, and CFTR Genotypes Influence Disease Onset and Clinical Outcomes in Chronic Pancreatitis. Clin Transl Gastroenterol. 2018 Nov;9(11):204. doi: 10.1038/s41424-018-0069-5.
91. Panchoo AV, VanNess GH, Rivera-Rivera E, Laborda TJ. Hereditary pancreatitis: An Updated review in pediatrics. World J Clin Pediatr. 2022 Jan;9(11):27-37. doi: 10.5409/wjcp.v11.i1.27
92. Strum WB, Boland CR. Advances in acute and chronic pancreatitis. World J Gastroenterol. 2023;29(7):1194-1201. doi: 10.3748/wjg.v29.i7.1194.
93. Kume K, Masamune A, Ariga H, Hayashi S, Takikawa T, Miura S, et al. Do genetic variants in the SPINK1 gene affect the level of serum PSTI? J Gastroenterol. 2012; 47:1267-1274.
94. Pfützer RH, Barmada MM, Brunskill AP, Finch R, Hart PS, Neoptolemos J, et al. SPINK1/PSTI polymorphisms act as disease modifiers in familial and idiopathic chronic pancreatitis. Gastroenterology. 2000; 119:615-623. Doi:<https://doi.org/10.1053/gast.2000.18017>

95. Gaisano HY, Gorelick FS. New insights into the mechanisms of pancreatitis. *Gastroenterology*. 2009;136(7):2040-2044. doi: 10.1053/j.gastro.2009.04.023
96. Witt H, Apte MV, Keim V, Wilson JS. Chronic pancreatitis: challenges and advances in pathogenesis, genetics, diagnosis, and therapy. *Gastroenterology*. 2007 Apr;132(4):1557-1573. doi: [10.1053/j.gastro.2007.03.001](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2007.03.001).
97. Fisher WE, Cruz-Monserrate Z, McElhany AL, Lesinski GB, Hart PA, Ghosh R, et al. Standard Operating Procedures for Biospecimen Collection, Processing, and Storage: From the Consortium for the Study of Chronic Pancreatitis, Diabetes, and Pancreatic Cancer. Consortium for the Study of Chronic Pancreatitis, Diabetes, and Pancreatic Cancer (CPDPC). *Pancreas*. 2018 Nov/Dec;47(10):1213-1221. doi: [10.1097/MPA.0000000000001171](https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000001171).
98. Narkhede RA, Desai GS, Prasad PP, Wagle PK. Diagnosis and Management of Pancreatic Adenocarcinoma in the Background of Chronic Pancreatitis: Core Issues. *Dig Dis*. 2019;37(4):315-324.
99. Kong X, Sun T, Kong F, Du Y, Li Z. Chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastrointest Tumors*. 2014;1:123-134.
100. Krishna NB, Mehra M, Reddy AV, Agarwal B. EUS/EUS-FNA for suspected pancreatic cancer: influence of chronic pancreatitis and clinical presentation with or without obstructive jaundice on performance characteristics. *Gastrointest Endosc*. 2009 Jul;70(1):70-79. doi: [10.1016/j.gie.2008.10.030](https://doi.org/10.1016/j.gie.2008.10.030).
101. Hausmann S, Kong B, Michalski C, Erkan M, Friess H. The role of inflammation in pancreatic cancer. *Adv Exp Med Biol*. 2014; 816:129-151. doi: [10.1007/978-3-0348-0837-8_6](https://doi.org/10.1007/978-3-0348-0837-8_6).
102. Kandikattu HK, Venkateshaiah SU, Mishra A. Chronic pancreatitis and the Development of Pancreatic Cancer. *Endocr metab Immune Disord Drug Targets*. 2020;20(8):1182-210. doi: [10.2174/1871530320666200423095700](https://doi.org/10.2174/1871530320666200423095700).
103. Lovecek M, Skalický P, Tesarikova J, Urban O, Falt P, Kurfürstová D, Klos D. Pancreatic cancer in chronic pancreatitis – the diagnostic and therapeutic dilemma; an overview of cases. *Rozhl Chir*. 2022;101(11):549-550. doi: [10.33699/PIS.2022.101.11.549-556](https://doi.org/10.33699/PIS.2022.101.11.549-556).

104. Raimondi S, Lowenfels AB, Morselli-Labate AM, Maisonneuve P, Pezzilli R. Pancreatic cancer in chronic pancreatitis; aetiology, incidence, and early detection. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2010;24(3):349–358. doi: 10.1016/j.bpg.2010.02.007
105. Kirkegård J, Cronin-Fenton D, Heide-Jørgensen U, Mortensen FV. Acute Pancreatitis and Pancreatic Cancer Risk: A Nationwide Matched-Cohort Study in Denmark. *Gastroenterology.* 2018; 154:1729-1736.
106. Pinho AV, Chantrill L, Rooman I. Chronic pancreatitis: a path to pancreatic cancer. *Cancer Lett.* 2014;345(2):203–209. doi: 10.1016/j.canlet.2013.08.015
107. Sandler M, Maertín S, John D, Persike M, Weiss FU, Krüger B, et al. Cathepsin B Activity Initiates Apoptosis via Digestive Protease Activation in Pancreatic Acinar Cells and Experimental Pancreatitis. *Molecular bases of disease.* 2016 July;291(28):14717-14731.doi.org/10.1074/jbc.M116.718999
108. Bockman DE. Morphology of the exocrine pancreas related to pancreatitis. *Microsc Res Tech.* 1997;37(5–6):509–519.
109. Tian C, Clauser KR, Öhlund D, Rickelt S, Huang Y, Gupta M, Mani DR, Carr SA, Tuveson DA, Hynes RO. Proteomic analyses of ECM during pancreatic ductal adenocarcinoma progression reveal different contributions by tumor and stromal cells. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2019 Sep;116(39):19609-19618. doi: [10.1073/pnas.1908626116](https://doi.org/10.1073/pnas.1908626116).
110. Epshtein A, Sakhneny L, Landsman L. Isolating and Analyzing Cells of the Pancreas Mesenchyme by Flow Cytometry. *J Vis Exp.* 2017 Jan;28(119):55344. doi: 10.3791/55344.
111. Apte MV, Haber PS, Applegate TL, Norton ID, McCaughan GW, Korsten MA, Pirola RC, Wilson JS. Periacinar stellate shaped cells in rat pancreas: identification, isolation, and culture. *Gut.* 1998;43(1):128–133. doi: 10.1136/gut.43.1.128
112. Phillips PA, Yang L, Shulkes A, Vonlaufen A, Poljak A, Bustamante S, et al. Pancreatic stellate cells produce acetylcholine and may play a role in pancreatic

- exocrine secretion. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010;107(40):17397–17402. 10.1073/pnas.1000359107
113. Omary MB, Lugea A, Lowe AW, Pandol SJ. The pancreatic stellate cell: a star on the rise in pancreatic diseases. *J Clin Invest*. 2007;117(1):50–59. 10.1172/JCI30082.
 114. Mews P, Phillips P, Fahmy R, Korsten M, Pirola R, Wilson J, Apte M. Pancreatic stellate cells respond to inflammatory cytokines: potential role in chronic pancreatitis. *Gut*. 2002;50(4):535–541. 10.1136/gut.50.4.535.
 115. Zambirinis CP, Levie E, Nguy S, Avanzi A, Barilla R, Xu Y, et al. TLR9 ligation in pancreatic stellate cells promotes tumorigenesis. *J Exp Med*. 2015;212(12):2077–2094. 10.1084/jem.20142162.
 116. Wu YS, Chung I, Wong WF, Masamune A, Sim MS, Looi CY. Paracrine IL-6 signaling mediates the effects of pancreatic stellate cells on epithelial-mesenchymal transition via Stat3/Nrf2 pathway in pancreatic cancer cells. *Biochim Biophys Acta Gen Subj*. 2017 Feb;1861(2):296–306. doi: 10.1016/j.bbagen.2016.10.006.
 117. Aggarwal G, Kamada P, Chari ST. Prevalence of diabetes mellitus in pancreatic cancer compared to common cancers. *Pancreas*. 2013; 42:198–201.
 118. Wolpin BM, Bao Y, Qian ZR, Wu C, Kraft P, Ogino S, et al. Hyperglycemia, insulin resistance, impaired pancreatic β -cell function, and risk of pancreatic cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2013 Jul;105(14):1027–1035. doi: 10.1093/jnci/djt123.
 119. Everhart J, Wright D. Diabetes mellitus as a risk factor for pancreatic cancer. A meta-analysis. *JAMA*. 1995;273:1605–1609.
 120. Pannala R, Leirness JB, Bamlet WR, Basu A, Petersen GM, Chari ST. Prevalence and clinical profile of pancreatic cancer-associated diabetes mellitus. *Gastroenterology*. 2008; 134:981–987.
 121. Tang H, Dong X, Hassan M, Abbruzzese JL, Li D. Body mass index and obesity- and diabetes-associated genotypes and risk for pancreatic cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2011; 20:779–792.

122. Kahn SE. The relative contributions of insulin resistance and beta-cell dysfunction to the pathophysiology of type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2003; 4:3-19.
123. Dooley J, Tian L, Schonefeldt S, Delghingaro-Augusto V, Garcia-Perez JE, Pasciuto E, et al. Genetic predisposition for beta cell fragility underlies type 1 and type 2 diabet. *Nat Genet*. 2016;48(2):5-52.
124. Menini S, Iacobini C, de Latouliere L, Manni I, Vitale M, Piloizzi E, et al. Diabetes promotes invasive pancreatic cancer by increasing systemic and tumour carbonyl stress in *Kras*^{G12D/+} mice. *J Exp Clin Cancer Res*. 2020 Aug 10;39(1):152. doi: 10.1186/s13046-020-01665-0.
125. Menini S, Iacobini C, Vitale M, Pesce C, Pugliese G. Diabetes and Pancreatic Cancer-A Dangerous Liaison Relying on Carbonyl Stress. *Cancers (Basel)*. 2021 Jan;13(2):313. doi: 10.3390/cancers13020313.
126. Leclerc E, Vetter SW. The role of S100 proteins and their receptor RAGE in pancreatic cancer. *Biochim Biophys Acta*. 2015; 1852:2706–2711.
127. He C, Sun S, Zhang Y, Xie F, Li S. The role of irreversible electroporation in promoting M1 macrophage polarization via regulating the HMGB1-RAGE-MAPK axis in pancreatic cancer. *Oncoimmunology*. 2021 Mar;10(1):1897295. doi: 10.1080/2162402X.2021.1897295.
128. Azizan N, Suter MA, Liu Y, Logsdon CD. RAGE maintains high levels of NFkB and oncogenic Kras activity in pancreatic cancer. *Biochem Biophys Res Commun*. 2017 Nov;493(1):592-597. doi: 10.1016/j.bbrc.2017.08.147.
129. Menini S, Iacobini C, de Latouliere L, Manni I, Ionta V, Blasetti Fantauzzi C, Pesce C, Cappello P, Novelli F, Piaggio G, Pigliese G. The advanced glycation end-product N(ε)-carboxymethyllysine promotes progression of pancreatic cancer: implications for diabetes-associated risk and its prevention. *J Pathol*. 2018 Jun;245(2):197-208. doi: 10.1002/path.5072.
130. Song F, Hurtado del Pozo C, Rosario R, Zou YS, Ananthakrishnan R, Xu X, et al. RAGE regulates the metabolic and inflammatory response to high-fat feeding in mice. *Diabetes*. 2014; 63:1948-1965.

131. Palanissami G, Paul SFD. RAGE and Its Ligands: Molecular Interplay Between Glycation, Inflammation, and Hallmarks of Cancer-a Review. *Horm Cancer*. 2018 Oct;9(5):295-325. doi: 10.1007/s12672-018-0342-9.
132. Uchida C, Mizukami H, Hara Y, Saito T, Umetsu S, Igawa A, Osonoi S, Kudoh K, Yamamoto Y, Yamamoto H, Yagihashi S, Hakamada K. Diabetes in Humans Activates Pancreatic Stellate Cells via RAGE in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Int J Mol Sci*. 2021 Oct;22(21):11716. doi: 10.3390/ijms222111716.
133. Hegyi P, Párnitzky A, Lerch MM, Sheel ARG, Rebours V, Forsmark CE, et al. International Consensus Guidelines for Risk Factors in Chronic Pancreatitis. Recommendations from the working group for the international consensus guidelines for chronic pancreatitis in collaboration with the International Association of Pancreatology, the American Pancreatic Association, the Japan Pancreas Society, and European Pancreatic Club. *Pancreatology*. 2020; 20:579-585.
134. Xue J, Sharma V, Hsieh MH, Chawla A, Murali R, Pandol SJ, Habtezion A. Alternatively activated macrophages promote pancreatic fibrosis in chronic pancreatitis. *Nat. Commun*. 2015;6:7158. doi: 10.1038/ncomms8158.
135. Li H, Liu D, Li K, Wang Y, Zhang G, Qi L, Xie K. Pancreatic stellate cells and the interleukin Family: Linking fibrosis and immunity to pancreatic ductal adenocarcinoma (Review). *Molecular Medicine Reports*. 2024 July;159. <https://doi.org/10.3892/mmr.2024.13283>.
136. Amruta N, Kandikattu HK. Apoptosis of inflammatory cells in Asthma. *Int J Cell Biol Physiol*. 2018;1(1-2):1-6.
137. Alam A, Levanduski E, Denz P, Villavicencio HS, Bhatta M, Zhang Y, et al. Fungal mycobiome drives IL-33 secretion and type 2 immunity in pancreatic cancer. *Cancer Cell*. 2022 Feb;40(2):153-167.e11. doi: 10.1016/j.ccell.2022.01.003
138. Prokopchuk O, Liu Y, Henne-Bruns D, Kornmann M. Interleukin-4 enhances proliferation of human pancreatic cancer cells: evidence for autocrine and paracrine actions. *Br. J. Cancer*. 2005;92(5):921-928. doi: 10.1038/sj.bjc.6602416

139. Mishra A, Wang M, Pemmaraju VR, Collins MH, Fulkerson PC, Abonia JP, et al. Esophageal remodeling develops as a consequence of tissue specific IL-5-induced eosinophilia. *Gastroenterology*. 2008; 134(1):204-214. doi: 10.1053/j.gastro.2007.10.002
140. Manohar M, Verma AK, Venkateshaiah SU, Mishra A. Mechanistic role of eosinophils in the initiation and progression of pancreatitis pathogenesis. *J. Immunol*. 2017;198(1).
141. Lee EJ, Lee SJ, Kim S, Cho SC, Choi YH, Kim WJ, Moon SK. Interleukin-5 enhances the migration and invasion of bladder cancer cells via ERK1/2-mediated MMP-9/NF- κ B/AP-1 pathway: involvement of the p21WAF1 expression. *Cell. Signal*. 2013;25(10):2025–2038. Doi: 10.1016/j.cellsig.2013.06.004
142. Simson L, Ellyard JI, Dent LA, Matthaei KI, Rothenberg ME, Foster PS, et al. Regulation of carcinogenesis by IL-5 and CCL11: a potential role for eosinophils in tumor immune surveillance. *J. Immunol*. 2007;178(7):4222-4229. doi: 10.4049/jimmunol.178.7.4222
143. Zhang H, Neuhöfer P, Song L, Rabe B, Lesina M, Kurkowski MU, et al. IL-6 trans-signaling promotes pancreatitis-associated lung injury and lethality. *J Clin Invest*. 2013;123(3):1019-1031. doi: 10.1172/JCI64931
144. Manohar M, Kandikattu HK, Verma AK, Mishra A IL-15 regulates fibrosis and inflammation in a mouse model of chronic pancreatitis. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol*. 2018;135(6):G954-G965. 10.1152/ajpgi.00139.2018
145. Mace TA, Shakya R, Pitarresi JR, Swanson B, McQuinn CW, Loftus S, Nordquist E, Cruz-Monserrate Z, Yu L, Young G, Zhong X, Zimmers TA, Ostrowski MC, Ludwig T, Bloomston M, Bekaii-Saab T, Lesinski T. IL-6 and PD-L1 antibody blockade combination therapy reduces tumour progression in murine models of pancreatic cancer. *Gut*. 2018;67(2):320–332. doi: 10.1136/gutjnl-2016-311585.

146. Ouyang W, Rutz S, Crellin NK, Valdez PA, Hymowitz SG. Regulation and functions of the IL-10 family of cytokines in inflammation and disease. *Annu Rev Immunol*. 2011;29:71-109.
147. Lazear HM, Schoggins JW, Diamond MS. Shared and distinct functions of type I and type III interferons. *Immunity*. 2019;50:907-923.
148. Marcon F, Zuo J, Pearce H, Nicol S, Margielewska-Davies S, Farhat M, et al. NK cells in pancreatic cancer demonstrate impaired cytotoxicity and a regulatory IL-10 phenotype. *Oncoimmunology*. 2020;9:1845424.
149. Xuan X, Tian Z, Zhang M, Zhou J, Gao W, Zhang Y, Zhang Y, Lei B, Ni B, Wu Y, Fan W. Diverse effects of interleukin-22 on pancreatic diseases. *Pancreatology*. 2018;18:231-237.
150. Mishra A, Rothenberg ME. Intratracheal IL-13 induces eosinophilic esophagitis by an IL-5, eotaxin-1, and STAT6-dependent mechanism. *Gastroenterology*. 2003;125(5):1419–1427. doi: 10.1016/j.gastro.2003.07.007
151. Upparahalli Venkateshaiah US, Niranjana R, Manohar M, Verma AK, Kandikattu HK, Lasky JA, et al. Attenuation of Allergen, IL-13- and TGF- α -Induced Lung Fibrosis Following the Treatment of IL-15 in Mice. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol*. 2019. doi: 10.1165/rcmb.2018-0254OC.
152. Xue R, Jia K, Wang J, Yang L, Wang Y, Gao L, Hao JA. Rising Star in Pancreatic Diseases: Pancreatic Stellate Cells. *Front. Physiol*. 2018; 9:754. doi: 10.3389/fphys.2018.00754.
153. Liou GY, Bastea L, Fleming A, Döppler H, Edenfield BH, Dawson DW, et al. The Presence of Interleukin-13 at Pancreatic ADM/PanIN Lesions Alters Macrophage Populations and Mediates Pancreatic Tumorigenesis. *Cell Rep*. 2017;19(7):1322–1333. doi: 10.1016/j.celrep.2017.04.052.
154. Venkateshaiah SU, Manohar M, Verma AK, Blecker U, Mishra A. Possible Noninvasive Biomarker of Eosinophilic Esophagitis: Clinical and Experimental Evidence. *Case Rep. Gastroenterol*. 2016;10(3):685-692. doi: 10.1159/000452654.
155. Van Audenaerde JRM, De Waele J, Marcq E, Van Loenhout J Lion E, Van den Bergh MJM, et al. Interleukin-15 stimulates natural killer cell-mediated killing

- of both human pancreatic cancer and stellate cells. *Oncotarget*. 2017;8(34):56968-56979. doi: 10.18632/oncotarget.18185.
156. Murdock BJ, Falkowski NR, Shreiner AB, Sadighi Akha AA, McDonald RA, White ES, Toews GB, Huffnagle GB. Interleukin-17 drives pulmonary eosinophilia following repeated exposure to *Aspergillus fumigatus* conidia. *Infect. Immun*. 2012;80(4):1424-1436. doi: 10.1128/IAI.05529-11
 157. Zhao X, Fan W, Xu Z, Chen H, He Y, Yang G, et al. Inhibiting tumor necrosis factor-alpha diminishes desmoplasia and inflammation to overcome chemoresistance in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Oncotarget*. 2016;7(49): 81110-81122. doi: 10.18632/oncotarget.13212.
 158. Cheng L, Huang S, Chen L, Dong X, Zhang L, Wu C, et al. Research Progress of DCLK1 Inhibitors as Cancer Therapeutics. *Curr Med Chem*. 2022;29(13):2261-2273. doi: 10.2174/0929867328666210709110721. PMID: 34254905.
 159. Loncle C, Bonjoch L, Folch-Puy E, Lopez-Millan MB, Lac S, Molejon MI, et al. IL17 Functions through the Novel REG3 β -JAK2-STAT3 Inflammatory Pathway to Promote the Transition from Chronic Pancreatitis to Pancreatic Cancer. *Cancer Res*. 2015 Nov;75(22):4852-4862. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-15-0896.
 160. Keim V, Iovanna JL, Rohr G, Usadel KH, Dagorn JC. Characterization of a rat pancreatic secretory protein associated with pancreatitis. *Gastroenterology*. 1991;100:775-782.
 161. Kandikattu HK, Mishra A. IL-18 overexpression promotes eosinophils-mediated peanut-induced intestinal allergy. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2018;143(2): AB254. 10.1016/j.jaci.2018.12.776
 162. Sandersa NL, Venkateshaiah SU, Manohar M, Verma AK, Kandikattu HK, Mishra A. Interleukin-18 has an important role in differentiation and maturation of mucosal mast cells. *Journal of mucosal immunology research*. 2018;2(1).
 163. Venkateshaiah SU, Mishra A, Manohar M, Verma AK, Rajavelu P, Niranjana R, Wild LG, Parada NA, Blecker U, Lasky JA, Mishra A. A critical role for IL-18

- in transformation and maturation of naive eosinophils to pathogenic eosinophils. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2018;142(1):301-305. doi: 10.1016/j.jaci.2018.02.011.
164. Janiak A, Leśniowski B, Jasińska A, Pietruczuk M, Małecka-Panas E. Interleukin 18 as an early marker or prognostic factor in acute pancreatitis. *Prz. Gastroenterol.* 2015;10(4):203-207. doi: 10.5114/pg.2015.50993.
 165. Vidal-Vanaclocha F, Mendoza L, Telleria N, Salado C, Valcárcel M, Gallot N, et al. Clinical and experimental approaches to the pathophysiology of interleukin-18 in cancer progression. *Cancer Metastasis Rev.* 2006;25(3):417-434. doi: 10.1007/s10555-006-9013-3.
 166. Perusina Lanfranca M, Lin Y, Fang J, Zou W, Frankel T. Biological and pathological activities of interleukin-22. *J Mol Med (Berl).* 2016; 94:523-534.
 167. Perusina Lanfranca M, Zhang Y, Girgis A, Kasselmann S, Lazarus J, Kryczek I, Delrosario L, et al. Interleukin 22 signaling regulates acinar cell plasticity to promote pancreatic tumor development in mice. *Gastroenterology.* 2020; 158:1417-1432.e11.
 168. Curd LM, Favors SE, Gregg RK. Pro-tumour activity of interleukin-22 in HPAFII human pancreatic cancer cells. *Clin Exp Immunol.* 2012;168:192-199.
 169. Arshad T, Mansur F, Palek R, Manzoor S, Liska V. A double edged sword role of interleukin-22 in wound healing and tissue regeneration. *Front Immunol.* 2020;11:2148.
 170. Feng D, Park O, Radaeva S, Wang H, Yin S, Kong X, et al. Interleukin-22 ameliorates cerulein-induced pancreatitis in mice by inhibiting the autophagic pathway. *Int J Biol Sci.* 2012;8:249-257.
 171. Yang H, Cao R, Zhou F, Wang B, Xu Q, Li R, Zhang C, Xu H. The role of Interleukin-22 in severe acute pancreatitis. *Mol Med.* 2024;30:60.
 172. Zaidi MR, Merlino G. The two faces of interferon- γ in cancer. *Clin. Cancer Res.* 2011;17(19):6118–6124. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-0482.
 173. Detjen KM, Farwig K, Welzel M, Wiedenmann B, Rosewicz S. Interferon gamma inhibits growth of human pancreatic carcinoma cells via caspase-1

- dependent induction of apoptosis. *Gut*. 2001;49(2):251-262. doi:10.1136/gut.49.2.251
174. Zelová H, Hošek J. TNF- α signalling and inflammation: interactions between old acquaintances. *Inflamm. Res*. 2013;62(7):641-651. doi: 10.1007/s00011-013-0633-0.
 175. Sendler M, Dummer A, Weiss FU, Krüger B, Wartmann T, Scharffetter-Kochanek K, et al. Tumour necrosis factor α secretion induces protease activation and acinar cell necrosis in acute experimental pancreatitis in mice. *Gut*;2013;62(3): 430–439. Doi: 10.1136/gutjnl-2011-300771
 176. Shi J, Hue J. Inflammation and development of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Chin Clin Oncol*. 2019 April;8(2):19. doi: 10.21037/cco.2019.04.02.
 177. Rybinski B, Franco-Barraza J, Cukierman E. The wound healing, chronic fibrosis, and cancer progression triad. *Physiol Genomics*. 2014; 46:223-244.
 178. Lekstan A, Lampe P, Lewin-Kowalik J, Olakowski M, Jablonska B, Labutek K, et al. Concentrations and Activities of Metalloproteinases 2 and 9 and their inhibitors (TIMPS) in Chronic Pancreatitis and Pancreatic Adenocarcinoma. *J Physiol Pharmacol*. 2012 Dec;63(6):589-599.
 179. Vitale DS, Lahni P, Hornung L, Thompson T, Farrell PR, Lin TK. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in pediatric severe acute pancreatitis. *PLOS ONE*. 2022 February; <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0261708>.
 180. Kurzepa J, Mdro A, Czechowska G, Kurzepa J, Celiński K, Kazmierak W, et al. Role of MMP-2 and MMP-9 and their natural inhibitors in liver fibrosis, chronic pancreatitis and non-specific inflammatory bowel diseases. *Hepatobiliary and Pancreatic Diseases International*. 2014;13(6):570-579. pmid:25475858.
 181. Shimoda M. Extracellular vesicle-associated MMPs: a modulator of the tissue microenvironment. *Adv Clin Chem*. 2019;88:35-66.
 182. Cox TR. The matrix in cancer. *Nat Rev. Cancer*. 2021;21:217–238. doi: 10.1038/s41568-020-00329-7

183. Yamahana H, Terashima M, Takatsuka R, Asada C, Suzuki T, Uto Y, Takino T. TGF- β 1 facilitates MT1-MMP-mediated proMMP-9 activation and invasion in oral squamous cell carcinoma cells. *Bio Chem Biophys. Rep.* 2021;27:101072. doi: 10.1016/j.bbrep.2021.101072
184. Knäuper V, Will H, López-Otin C, Smith B, Atkinson SJ, Stanton H, et al. Cellular mechanisms for human procollagenase-3 (MMP-13) activation. Evidence that MT1-MMP (MMP-14) and gelatinase a (MMP-2) are able to generate active enzyme. *J Biol.Chem.* 1996;271:17124–17131. doi: 10.1074/jbc.271.29.17124.
185. Szabova L, Chrysovergis K, Yamada SS, Holmbeck K. MT1-MMP is required for efficient tumor dissemination in experimental metastatic disease. *Oncogene.* 2008;27:3274–32781. doi: 10.1038/sj.onc.1210982
186. Roskovicova V, Katuchova J, Vecurkovska I, Maslankova J, Marekova M, Radonak J, Katuch V. MMP9 and pancreatic cancer. *Bratisl Lek Listy.* 2024;125(11):724-727. doi: 10.4149/BLL_2024_110
187. Schoeps B, Eckfeld C, Prokopchuk O, Böttcher J, Häußler D, Steiger K, et al. TIMP1 Triggers Neutrophil Extracellular Trap Formation in Pancreatic Cancer. *Cancer Res.* 2021 Jul;81(13):3568-3579. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-20-4125
188. Luan H, Jian L, Huang Y, Guo Y, Zhou L. Identification of novel therapeutic target and prognostic biomarker in matrix metalloproteinase gene family in pancreatic cancer. *Sci Rep.* 2023 Oct;13(1):17211. doi: 10.1038/s41598-023-44506-8
189. Van Doren SR. MMP-7 marks severe pancreatic cancer and alters tumor cell signaling by proteolytic release of ectodomains. *Biochem Soc Trans* 2022;50(2): 839-851. doi: 10.1042/BST20210640.
190. Yin N, Yu H, Zhang X, Lv X. Enhancement of Pancreatic Cancer Therapy Efficacy by Type-1 Matrix Metalloproteinase-Functionalized Nanoparticles for the Selective Delivery of Gemcitabine and Erlotinib. *Drug Des Devel Ther.* 2020 Ocy;14:4465-4475. doi: 10.2147/DDDT.S270303
191. Dranka-Bojarowska D, Lewinski A, Lekstan A, Gajda M, Ciosek J, Mrowiec S. The assessment of serum and diagnostic peritoneal lavage concentration of

- matrix metalloproteinase-2, matrix metalloproteinase-9, carbohydrate antigen 19-9, and carcinoembryonic antigen in patients with pancreatic cancer and chronic pancreatitis. *J Physiol Pharmacol*. 2020 Oct;71(5). doi: 10.26402/jpp.2020.5.09
192. Waleleng BJ, Adiwinata R, Wenas NT, Haroen H, Rotty L, Gosal F, et al. Screening of pancreatic cancer: Target population, optimal timing and how? *Ann Med Surg (Lond)* 2022; 84: 104814. doi: 10.1016/j.amsu.2022.104814.
 193. Koopmann BDM, Omidvari AH, Lansdorp-Vogelaar I, Cahen DL, Bruno MJ, de Kok IMCM. The impact of pancreatic cancer screening on life expectancy: A systematic review of modeling studies. *Int J Cancer*. 2023 Apr;152(8):1570-1580. doi: 10.1002/ijc.34379.
 194. Draus T, Ansari D, Andersson R. Model-based screening for pancreatic cancer in Sweden. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2022;58(5):534-541. <https://doi.org/10.1080/00365521.2022.2142481>
 195. Søreide K, Ismail W, Roalsø M, Ghotbi J, Zaharia C. Early Diagnosis of Pancreatic Cancer: Clinical Premonitions, Timely Precursor Detection and Increased Curative-Intent Surgery. *Cancer Control*. 2023;30. doi:10.1177/10732748231154711
 196. Van der Heijde N, Vissers FL, Boggi U, Dokmak S, Edwin B, Hackert T, et al. European consortium of Minimally Invasive Pancreatic Surgery (E-MIPS). Designing the European registry on minimally invasive pancreatic surgery: a pan-European survey. *HPB (Oxford)*. 2021 Apr;23(4):566-574. doi: 10.1016/j.hpb.2020.08.015.
 197. Van Bodegraven EA, van Ramshorst TME, Bratlie SO, Kokkola A, Sparrelid E, Björnsson B, et al. European Consortium on Minimally Invasive Pancreatic Surgery (E-MIPS). Minimally invasive robot-assisted and laparoscopic distal pancreatectomy in a pan-European registry a retrospective cohort study. *Int J Surg*. 2024 Jun;110(6):3554-3561. doi: 10.1097/JS9.0000000000001315.
 198. Dyba T, Randi G, Bray F, Martos C, Giusti F, Nicholson N, et al. The European cancer burden in 2020: Incidence and mortality estimates for 40

- countries and 25 major cancers. *Eur J Cancer*. 2021 Nov; 157:308-347. doi: 10.1016/j.ejca.2021.07.039.
199. Kenner BJ, Fleshman JM, Goldberg AE, Rothschild LJ. Inaugural Meeting of North American Pancreatic Cancer Organizations: Advancing Collaboration and Communication. *Pancreas*. 2015 Nov;44(8):1178-1184. doi: 10.1097/MPA.0000000000000549.
 200. Cronin KA, Scott S, Firth AU, Sung H, Henley SJ, Sherman RL, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, part 1: National cancer statistics. *Cancer*. 2022 Dec 15;128(24):4251-4284. doi: 10.1002/cncr.34479
 201. Basturk O, Hong SM, Wood LD, Adsay NV, Albores-Saavedra J, Biankin AV, et al. Baltimore Consensus Meeting. A Revised Classification System and Recommendations From the Baltimore Consensus Meeting for Neoplastic Precursor Lesions in the Pancreas. *Am J Surg Pathol*. 2015 Dec;39(12):1730-1741. doi: 10.1097/PAS.0000000000000533.
 202. Hata T, Motoi F, Ishida M, Naitoh T, Katayose Y, Egawa S, et al. Effect of Hospital Volume on Surgical Outcomes After Pancreaticoduodenectomy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg*. 2016 Apr;263(4):664-672. doi: 10.1097/SLA.0000000000001437.
 203. Overbeek KA, Levink IJM, Koopmann BDM, Harinck F, Konings ICAW, Ausems MGEM, et al. Dutch Familial Pancreatic Cancer Surveillance Study Group. Long-term yield of pancreatic cancer surveillance in high-risk individuals. *Gut*. 2022 Jun;71(6):1152-1160. doi: 10.1136/gutjnl-2020-323611.
 204. Canto MI, Goggins M, Hruban RH, Petersen GM, Giardiello FM, Yeo C, et al. Screening for early pancreatic neoplasia in high-risk individuals: a prospective controlled study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006 Jun;4(6):766-781; quiz 665. doi: 10.1016/j.cgh.2006.02.005.
 205. Brune K, Abe T, Canto M, O'Malley L, Klein AP, Maitra A, et al. Multifocal neoplastic precursor lesions associated with lobular atrophy of the pancreas in patients having a strong family history of pancreatic cancer. *Am J Surg Pathol*. 2006 Sep;30(9):1067-1076.

206. Halbrook CJ, Lyssiotis CA, Pasca di Magliano M, Maitra A. Pancreatic cancer: Advances and challenges. *Cell*. 2023 Apr 13;186(8):1729-1754. doi: 10.1016/j.cell.2023.02.014.
207. McGuigan A, Kelly P, Turkington RC, Jones C, Coleman HG, McCain RS. Pancreatic cancer: A review of clinical diagnosis, epidemiology, treatment and outcomes. *World J Gastroenterol*. 2018 Nov;24(43):4846-4861. doi: 10.3748/wjg.v24.i43.4846.
208. Mazer BL, Lee JW, Roberts NJ, Chu LC, Lennon AM, Klein AP, et al. Screening for pancreatic cancer has the potential to save lives, but is it practical? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2023 Jan-Jun;17(6):555-574. doi: 10.1080/17474124.2023.2217354.
209. Takaki T, Chujo D, Kurokawa T, Kawabe A, Takahashi N, Ito K, et al. Quality of life after total pancreatectomy with islet autotransplantation for chronic pancreatitis in Japan. *Islets*. 2023 Dec;15(1):2202092. doi: 10.1080/19382014.2023.2202092.
210. Bellin MD, Freeman ML, Gelrud A, Slivka A, Clavel A, Humar A, et al. Total pancreatectomy and islet autotransplantation in chronic pancreatitis: recommendations from PancreasFest. *Pancreatology*. 2014 Jan-Feb;14(1):27-35. doi: 10.1016/j.pan.2013.10.009.
211. Jabłońska B, Mrowiec S. Pancreatectomy and Pancreatic Surgery. *Life*. 2023;13(6):1400. doi: 10.3390/life13061400.
212. Del Chiaro M, Rangelova E, Segersvärd R, Arnelo U. Are there still indications for total pancreatectomy? *Updates Surg*. 2016 Sep;68(3):257-263. doi: 10.1007/s13304-016-0388-6.
213. Yantiss RK, Woda BA, Fanger GR, Kalos M, Whalen GF, Tada H, et al. KOC (K homology domain containing protein overexpressed in cancer): a novel molecular marker that distinguishes between benign and malignant lesions of the pancreas. *Am J Surg Pathol*. 2005 Feb;29(2):188-195. doi: 10.1097/01.pas.0000149688.98333.54.

214. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin*. 2022 Jan;72(1):7-33. doi: 10.3322/caac.21708
215. Corral JE, Mareth KF, Riegert-Johnson DL, Das A, Wallace MB. Diagnostic Yield From Screening Asymptomatic Individuals at High Risk for Pancreatic Cancer: A Meta-analysis of Cohort Studies. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019 Jan;17(1):41-53. doi: 10.1016/j.cgh.2018.04.065.
216. 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;19(6):483-490.
217. Mollberg N, Rahbari N, Koch M, Hartwig W, Hoeger Y, Buchler M, et al. Arterial Resection During Pancreatic Cancer. A Systematic Review and Meta-Analysis. *Annals of Surgery*. 2011;254(6):882-893.
218. Mollberg N, Rahbari N, Koch M, Hartwig W, Hoeger Y, Buchler M, et al. Arterial Resection During Pancreatic Cancer. A Systematic Review and Meta-Analysis. *Annals of Surgery*. 2011;254(6):882-893.
219. Kim SW. Surgical management for elderly patients with pancreatic cancer. *Ann Surg Treat Res*. 2023 Aug;105(2):63-68. doi: 10.4174/astr.2023.105.2.63.
220. Gorelik O, Shteinschnaider M, Cohen N, Almoznino-Sarafian D. [Visible Courvoisier's sign: a rare presentation of bile duct obstruction]. *Harefuah*. 2013 Sep;152(9):516-517,565.
221. Fitzgerald JE, White MJ, Lobo DN. Courvoisier's gallbladder: law or sign? *World J Surg*. 2009 Apr;33(4):886-891. doi: 10.1007/s00268-00Fukuoka Y, Schwartz LB. Active monomers of human beta-tryptase have expanded substrate specificities. *Int Immunopharmacol*. 2007;7(14):1900-1908.
222. Singhi AD, Koay EJ, Chari ST, Maitra A. Early Detection of Pancreatic Cancer: Opportunities and Challenges. *Gastroenterology*. 2019 May;156(7):2024-2040. doi: 10.1053/j.gastro.2019.01.259.
223. Martin-Perez E, Domínguez-Muñoz JE, Botella-Romero F, Cerezo L, Matute Teresa F, Serrano T, et al. Multidisciplinary consensus statement on the

- clinical management of patients with pancreatic cancer. *Clin Transl Oncol*. 2020 Nov;22(11):1963-1975. doi: 10.1007/s12094-020-02350-6.
224. Perumal S, Palaniappan R, Pillai SA, Velayutham V, Sathyanesan J. Predictors of malignancy in chronic calcific pancreatitis with head mass. *World J Gastrointest Surg*. 2013 Apr 27;5(4):97-103. doi: 10.4240/wjgs.v5.i4.97.
 225. Kim S, Park BK, Seo JH, Choi J, Choi JW, Lee CK, et al. Carbohydrate antigen 19-9 elevation without evidence of malignant or pancreatobiliary diseases. *Sci Rep*. 2020 Jun 1;10(1):8820. doi: 10.1038/s41598-020-65720-8.
 226. Khayat S, Choudhary K, Claude Nshimiyimana J, Gurav J, Hneini A, Nazir A, Chaito H, Wojtara M, Uwishema O. Pancreatic cancer: from early detection to personalized treatment approaches. *Ann Med Surg (Lond)*. 2024 Apr;86(5):2866-2872. doi: 10.1097/MS9.0000000000002011.
 227. Ferrone CR, Finkelstein DM, Thayer SP, Muzikansky A, Fernandez-delCastillo C, Warshaw AL. Perioperative CA19-9 levels can predict stage and survival in patients with resectable pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol*. 2006 Jun 20;24(18):2897-2902. doi: 10.1200/JCO.2005.05.3934.
 228. Capello M, Bantis LE, Scelo G, Zhao Y, Li P, Dhillon DS, et al. Sequential Validation of Blood-Based Protein Biomarker Candidates for Early-Stage Pancreatic Cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2017 Apr 1;109(4): djw266. doi: 10.1093/jnci/djw266.
 229. Cao L, Huang C, Cui Zhou D, Hu Y, Lih TM, Savage SR, et al. Clinical Proteomic Tumor Analysis Consortium. Proteogenomic characterization of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Cell*. 2021 Sep 16;184(19):5031-5052.e26. doi: 10.1016/j.cell.2021.08.023.
 230. Grønborg M, Kristiansen TZ, Iwahori A, Chang R, Reddy R, Sato N, et al. Biomarker discovery from pancreatic cancer secretome using a differential proteomic approach. *Mol Cell Proteomics*. 2006 Jan;5(1):157-171. doi: 10.1074/mcp.M500178-MCP200.
 231. Ducreux M, Cuhna AS, Caramella C, Hollebecque A, Burtin P, Goéré D, et al. ESMO Guidelines Committee. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice

- Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015 Sep;26(Suppl 5): v56-68. doi: 10.1093/annonc/mdv295. Erratum in: *Ann Oncol.* 2017 Jul 1;28(suppl_4): iv167-iv168. doi: 10.1093/annonc/mdx258.
232. Young MR, Wagner PD, Ghosh S, Rinaudo JA, Baker SG, Zaret KS, et al. Validation of Biomarkers for Early Detection of Pancreatic Cancer: Summary of The Alliance of Pancreatic Cancer Consortia for Biomarkers for Early Detection Workshop. *Pancreas.* 2018 Feb;47(2):135-141. doi: 10.1097/MPA.0000000000000973.
 233. Fahrman JF, Schmidt CM, Mao X, Irajizad E, Loftus M, Zhang J, et al. Lead-Time Trajectory of CA19-9 as an Anchor Marker for Pancreatic Cancer Early Detection. *Gastroenterology.* 2021 Mar;160(4):1373-1383.e6. doi: 10.1053/j.gastro.2020.11.052.
 234. Modi S, Kir D, Saluja AK. Old Dog, New Tricks: Use of CA 19-9 for Early Diagnosis of Pancreatic Cancer. *Gastroenterology.* 2021 Mar;160(4):1019-1021. doi: 10.1053/j.gastro.2021.01.001.
 235. Wood LD, Canto MI, Jaffee EM, Simeone DM. Pancreatic Cancer: Pathogenesis, Screening, Diagnosis, and Treatment. *Gastroenterology.* 2022 Aug;163(2):386-402.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2022.03.056.
 236. Miura F, Takada T, Amano H, Yoshida M, Furui S, Takeshita K. Diagnosis of pancreatic cancer. *HPB.* 2006; 8:337–342.
 237. Beger H, Warshaw A, Hruban R, Büchler M, Lerch M, Neoptolemos J, Shimosegawa T, Whitcomb D. The Pancreas: An Integrated Textbook of Basic Science, Medicine, and Surgery. 2018. 3rd Edition. Wiley Blackwell, 2018. 1203 p.
 238. Owens DK, Davidson KW, Krist AH, Barry MJ, Cabana M, Caughey AB, et al. Screening for Pancreatic Cancer: US Preventive Services Task Force Reaffirmation Recommendation Statement. *JAMA.* 2019 Aug;322(5):438-444. doi: 10.1001/jama.2019.10232.

239. Poruk KE, Firpo MA, Adler DG, Mulvihill SJ. Screening for pancreatic cancer: why, how, and who? *Ann Surg*. 2013 Jan;257(1):17-26. doi: 10.1097/SLA.0b013e31825ffbfb.
240. Overbeek KA, Goggins MG, Dbouk M, Levink IJM, Koopmann BDM, Chuidian M, et al. International Cancer of the Pancreas Screening Consortium. Timeline of Development of Pancreatic Cancer and Implications for Successful Early Detection in High-Risk Individuals. *Gastroenterology*. 2022 Mar;162(3):772-785.e4. doi: 10.1053/j.gastro.2021.10.014.
241. Klatte DCF, Boekestijn B, Wasser MNJM, Feshtali Shahbazi S, Ibrahim IS, Mieog JSD, et al. Pancreatic Cancer Surveillance in Carriers of a Germline *CDKN2A* Pathogenic Variant: Yield and Outcomes of a 20-Year Prospective Follow-Up. *J Clin Oncol*. 2022 Oct;40(28):3267-3277. doi: 10.1200/JCO.22.00194
242. Takaori K, Bassi C, Biankin A, Brunner TB, Cataldo I, Campbell F, et al. IAP/EPC study group on the clinical managements of pancreatic cancer. International Association of Pancreatology (IAP)/European Pancreatic Club (EPC) consensus review of guidelines for the treatment of pancreatic cancer. *Pancreatology*. 2016 Jan-Feb;16(1):14-27. doi: 10.1016/j.pan.2015.10.013.
243. Winter K, Talar-Wojnarowska R, Dąbrowski A, Degowska M, Durlik M, Gąsiorowska A, et al. Diagnostic and therapeutic recommendations in pancreatic ductal adenocarcinoma. Recommendations of the Working Group of the Polish Pancreatic Club. *Prz Gastroenterol*. 2019;14(1):1-18. doi: 10.5114/pg.2019.83422.
244. Siegel A, Friedman M, Feldman D, Krishnan K, Casey B, Pisuchpen N, et al. Concordance of EUS and MRI/MRCP findings among high-risk individuals undergoing pancreatic cancer screening. *Pancreatology*. 2022 Nov;22(7):951-958. doi: 10.1016/j.pan.2022.07.015.
245. Conroy T, Pfeiffer P, Vilgrain V, Lamarca A, Seufferlein T, O'Reilly EM, et al. ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Pancreatic cancer: ESMO Clinical Practice

- Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2023 Nov;34(11):987-1002. doi: 10.1016/j.annonc.2023.08.009.
246. Chu LC, Goggins MG, Fishman EK. Diagnosis and Detection of Pancreatic Cancer. *Cancer J.* 2017 Nov/Dec;23(6):333-342. doi: 10.1097/PPO.0000000000000290.
 247. Singh DP, Sheedy S, Goenka AH, Wells M, Lee NJ, Barlow J, et al. Computerized tomography scan in pre-diagnostic pancreatic ductal adenocarcinoma: Stages of progression and potential benefits of early intervention: A retrospective study. *Pancreatology.* 2020 Oct;20(7):1495-1501. doi: 10.1016/j.pan.2020.07.410.
 248. Chen W, Butler RK, Zhou Y, Parker RA, Jeon CY, Wu BU. Prediction of Pancreatic Cancer Based on Imaging Features in Patients With Duct Abnormalities. *Pancreas.* 2020 Mar;49(3):413-419.
 249. Javed AA, Young RWC, Habib JR, Kinny-Köster B, Cohen SM, Fishman EK, et al. Novel Tool for Improving Pancreatic Cancer Surgical Planning. *Curr Probl Diagn Radiol.* 2022 Nov-Dec;51(6):878-883. doi: 10.1067/j.cpradiol.2022.04.001.
 250. Harinck F, Konings IC, Kluijdt I, Poley JW, van Hooft JE, van Dullemen HM, et al. Dutch research group on pancreatic cancer surveillance in high-risk individuals. A multicentre comparative prospective blinded analysis of EUS and MRI for screening of pancreatic cancer in high-risk individuals. *Gut.* 2016 Sep;65(9):1505-1513. doi: 10.1136/gutjnl-2014-308008.
 251. Lee ES, Lee JM. Imaging diagnosis of pancreatic cancer: a state-of-the-art review. *World J Gastroenterol.* 2014 Jun;20(24):7864-7877. doi: 10.3748/wjg.v20.i24.7864.
 252. Dallongeville A, Corno L, Silvera S, Boulay-Coletta I, Zins M. Initial Diagnosis and Staging of Pancreatic Cancer Including Main Differentials. *Semin Ultrasound CT MR.* 2019 Dec;40(6):436-468. doi: 10.1053/j.sult.2019.08.001.
 253. Dickinson SM, McIntyre CA, Schilsky JB, Harrington KA, Gerst SR, Flynn JR, et al. Preoperative CT predictors of survival in patients with pancreatic ductal

- adenocarcinoma undergoing curative intent surgery. *Abdom Radiol (NY)*. 2021 Apr;46(4):1607-1617. doi: 10.1007/s00261-020-02726-w.
254. Navez J, Bouchart C, Lorenzo D, Bali MA, Closset J, van Laethem JL. What Should Guide the Performance of Venous Resection During Pancreaticoduodenectomy for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma with Venous Contact? *Ann Surg Oncol*. 2021 Oct;28(11):6211-6222. doi: 10.1245/s10434-020-09568-2.
 255. Isaji S, Mizuno S, Windsor JA, Bassi C, Fernández-Del Castillo C, et al. International consensus on definition and criteria of borderline resectable pancreatic ductal adenocarcinoma 2017. *Pancreatology*. 2018 Jan;18(1):2-11. doi: 10.1016/j.pan.2017.11.011.
 256. NCCN. Pancreatic adenocarcinoma, NCCN guidelines, Version 3.2024.
URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/pancreatic.pdf.
 257. Kimura W. Pancreatic lithiasis and intraductal papillary-mucinous neoplasm with special reference to the pathogenesis of lithiasis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2010 Nov;17(6):776-781. doi: 10.1007/s00534-009-0180-9.
 258. Zhang Y, Zoltan M, Riquelme E, Xu H, Sahin I, Castro-Pando S, et al. Immune Cell Production of Interleukin 17 Induces Stem Cell Features of Pancreatic Intraepithelial Neoplasia Cells. *Gastroenterology*. 2018;155(1):210–223 e3.
 259. Uribarri-Gonzalez L, Keane MG, Pereira SP, Iglesias-García J, Dominguez-Muñoz JE, Lariño-Noia J. Agreement among Magnetic Resonance Imaging/Magnetic Resonance Cholangiopancreatography (MRI-MRCP) and Endoscopic Ultrasound (EUS) in the evaluation of morphological features of Branch Duct Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm (BD-IPMN). *Pancreatology*. 2018 Mar;18(2):170-175. doi: 10.1016/j.pan.2018.01.002.
 260. Kristic A, Bastati N, Poetter-Lang S, Messner A, Herold A, Tamandl D, et al. Chronische Pankreatitis: Charakterisierung und Differenzierung zum Pankreaskarzinom [Chronic pancreatitis: Characterization and differentiation from

- pancreatic cancer]. *Radiologe*. 2021 Jun;61(6):563-571. German. doi: 10.1007/s00117-021-00857-9.
261. Hanada K, Minami T, Shimizu A, Fukuhara M, Yano S, Sasaki K, et al. Roles of ERCP in the Early Diagnosis of Pancreatic Cancer. *Diagnostics (Basel)*. 2019 Mar 7;9(1):30. doi: 10.3390/diagnostics9010030.
 262. Fiore M, Coppola A, Petrianni GM, Trecca P, D'Ercole G, Cimini P, et al. Advances in pre-treatment evaluation of pancreatic ductal adenocarcinoma: a narrative review. *J Gastrointest Oncol*. 2023 Apr 29;14(2):1114-1130. doi: 10.21037/jgo-22-1034.
 263. Duncan ZN, Summerlin D, West JT, Packard AT, Morgan DE, Galgano SJ. PET/MRI for evaluation of patients with pancreatic cancer. *Abdom Radiol (NY)*. 2023 Dec;48(12):3601-3609. doi: 10.1007/s00261-023-03943-9.
 264. Zhang X, An R, Tian H, Zhao J. Increased risk of pancreatic cancer after acute pancreatitis: A meta-analysis of prospective cohort studies. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2019;43:e39–e41.
 265. Chen FM, Ni JM, Zhang ZY, Zhang L, Li B, Jiang CJ. Presurgical Evaluation of Pancreatic Cancer: A Comprehensive Imaging Comparison of CT Versus MRI. *AJR Am J Roentgenol*. 2016 Mar;206(3):526-535. doi: 10.2214/AJR.15.15236.
 266. Ottens T, Barbieri S, Orton MR, Klaassen R, van Laarhoven HWM, Crezee H, et al. Deep learning DCE-MRI parameter estimation: Application in pancreatic cancer. *Med Image Anal*. 2022 Aug;80:102512. doi: 10.1016/j.media.2022.102512.
 267. Yousaf MN, Chaudhary FS, Ehsan A, Suarez AL, Muniraj T, Jamidar P, et al. Endoscopic ultrasound (EUS) and the management of pancreatic cancer. *BMJ Open Gastroenterol*. 2020 May;7(1): e000408. doi: 10.1136/bmjgast-2020-000408.
 268. Hanada Y, Pereira SP, Pogue B, Maytin EV, Hasan T, Linn B, et al. EUS-guided verteporfin photodynamic therapy for pancreatic cancer. *Gastrointest Endosc*. 2021 Jul;94(1):179-186. doi: 10.1016/j.gie.2021.02.027.

269. Gonda TA, Farrell J, Wallace M, Khanna L, Janec E, Kwon R, et al. PRECEDE Consortium. Standardization of EUS imaging and reporting in high-risk individuals of pancreatic adenocarcinoma: consensus statement of the Pancreatic Cancer Early Detection Consortium. *Gastrointest Endosc.* 2022 Apr;95(4):723-732.e7.
270. Gorris M, Janssen QP, Besselink MG, van den Broek BLJ, van Eijck CHJ, van Gils MJ, et al. Sensitivity of CT, MRI, and EUS-FNA/B in the preoperative workup of histologically proven left-sided pancreatic lesions. *Pancreatology.* 2022 Jan;22(1):136-141. doi: 10.1016/j.pan.2021.11.008.
271. Jemaa Y, Houissa F, Trabelsi S, Moussa A, Belhouchet H, Mouelhi L, et al. Endoscopic ultrasonography versus helical CT in diagnosis and staging of pancreatic cancer. *Tunis Med.* 2008 Apr;86(4):346-349.
272. Rahman MIO, Chan BPH, Far PM, Mbuagbaw L, Thabane L, Yaghoobi M. Endoscopic ultrasound versus computed tomography in determining the resectability of pancreatic cancer: A diagnostic test accuracy meta-analysis. *Saudi J Gastroenterol.* 2020 May-Jun;26(3):113-119. doi: 10.4103/sjg.SJG_39_20.
273. Kim R, Prithviraj G, Kothari N, Springett G, Malafa M, Hodul P, et al. PET/CT Fusion Scan Prevents Futile Laparotomy in Early Stage Pancreatic Cancer. *Clin Nucl Med.* 2015 Nov;40(11):e501-5. doi: 10.1097/RLU.0000000000000837.
274. Ghidini M, Vuoazzo M, Galassi B, Mapelli P, Ceccarossi V, Caccamo L, et al. The Role of Positron Emission Tomography/Computed Tomography (PET/CT) for Staging and Disease Response Assessment in Localized and Locally Advanced Pancreatic Cancer. *Cancers (Basel).* 2021 Aug 18;13(16):4155. doi: 10.3390/cancers13164155.
275. Furtado FS, Ferrone CR, Lee SI, Vangel M, Rosman DA, Weekes C, et al. Impact of PET/MRI in the Treatment of Pancreatic Adenocarcinoma: a Retrospective Cohort Study. *Mol Imaging Biol.* 2021 Jun;23(3):456-466. doi: 10.1007/s11307-020-01569-7.

276. Reddy R. Mass-Forming Chronic Pancreatitis: Diagnostic Performance of PET/CT. *World J Nucl Med.* 2022 Aug 25;21(3):239-243. doi: 10.1055/s-0042-1750438.
277. Schima W, Böhm G, Rösch CS, Klaus A, Függer R, Kopf H. Mass-forming pancreatitis versus pancreatic ductal adenocarcinoma: CT and MR imaging for differentiation. *Cancer Imaging.* 2020 Jul;20(1):52. doi: 10.1186/s40644-020-00324-z.
278. Yoo J, Lee JM, Joo I, Lee DH, Yoon JH, Yu MH, et al. Post-neoadjuvant treatment pancreatic cancer resectability and outcome prediction using CT, ¹⁸F-FDG PET/MRI and CA 19-9. *Cancer Imaging.* 2023 May 22;23(1):49. doi: 10.1186/s40644-023-00565-8.
279. Daamen LA, Groot VP, Goense L, Wessels FJ, Borel Rinkes IH, Intven MPW, et al. The diagnostic performance of CT versus FDG PET-CT for the detection of recurrent pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Radiol.* 2018 Sep; 106:128-136. doi: 10.1016/j.ejrad.2018.07.010.
280. Evangelista L, Zucchetta P, Moletta L, Serafini S, Cassarino G, Pegoraro N, et al. The role of FDG PET/CT or PET/MRI in assessing response to neoadjuvant therapy for patients with borderline or resectable pancreatic cancer: a systematic literature review. *Ann Nucl Med.* 2021 Jul;35(7):767-776. doi: 10.1007/s12149-021-01629-0.
281. Wang XY, Yang F, Jin C, Fu DL. Utility of PET/CT in diagnosis, staging, assessment of resectability and metabolic response of pancreatic cancer. *World J Gastroenterol.* 2014 Nov 14;20(42):15580-15589. doi: 10.3748/wjg.v20.i42.15580.
282. Hackert T, Schneider L, Büchler M. Current State of Vascular Resections in Pancreatic Cancer Surgery. *Gastroenterol Res Pract.* 2015 Nov;2:1-10.
283. 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;8(3):248–257.

284. Shen Y, Guo C, Pan Y, Chen Y, Tang T, Li Y, et al. Preoperative prediction of peripancreatic vein invasion by pancreatic head cancer. *Cancer Imaging*. 2018;18(49):1–10.
285. Kolbeinsson HM, Chandana S, Wright GP, Chung M. Pancreatic Cancer: A Review of Current Treatment and Novel Therapies. *Journal of Investigative Surgery*. 2022;36(1). <https://doi.org/10.1080/08941939.2022.2129884>.
286. Al-Hawary MM, Francis IR, Chari ST, Fishman EK, Hough DM, Lu DS, et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma radiology reporting template: consensus statement of the Society of Abdominal Radiology and the American Pancreatic Association. *Radiology*. 2014 Jan;270(1):248-260. doi: 10.1148/radiol.13131184. PMID: 24354378.
287. Schnelldorfer T, Sarr MG. Alessandro Codivilla and the first pancreatoduodenectomy. *Arch Surg*. 2009 Dec;144(12):1179-1184. doi: 10.1001/archsurg.2009.219.
288. Whipple AO, Parsons WB, Mullins CR. Treatment of carcinoma of the ampulla of vater. *Ann Surg*. 1935 Oct;102(4):763-779. doi: 10.1097/00000658-193510000-00023.
289. Fernández-del Castillo C, Morales-Oyarvide V, McGrath D, Wargo JA, Ferrone CR, Thayer SP, et al. Evolution of the Whipple procedure at the Massachusetts General Hospital. *Surgery*. 2012 Sep;152(3 Suppl 1): S56-63. doi: 10.1016/j.surg.2012.05.022.
290. Gallitano A, Fransen H, Martin RG. Carcinoma of the pancreas. Results of treatment. *Cancer*. 1968 Nov;22(5):939-944. doi: 10.1002/1097-0142(196811)22:5<939: aid-cncr2820220507>3.0.co;2-e.
291. Winter JM, Cameron JL, Campbell KA, Arnold MA, Chang DC, Coleman J, et al. 1423 pancreaticoduodenectomies for pancreatic cancer: A single-institution experience. *J Gastrointest Surg*. 2006 Nov;10(9):1199-210; discussion 1210-1211. doi: 10.1016/j.gassur.2006.08.018.
292. Macedo FIB, Jayanthi P, Mowzoon M, Yakoub D, Dudeja V, Merchant N. The Impact of Surgeon Volume on Outcomes After Pancreaticoduodenectomy: a

- Meta-analysis. *J Gastrointest Surg.* 2017 Oct;21(10):1723-1731. doi: 10.1007/s11605-017-3498-7.
293. Alcazar C, Ramia JM. The extent of the distal pancreatectomy determines the surgical risk. *Gland Surg.* 2024;13(4):603-606. doi: 10.21037/gs-23-511
 294. Loos M, Mack CE, Xu ATL, Hassenpflug M, Hinz U, Mehrabi A, Berchtold C, Schneider M, Al-Saeedi M, Roth S, Hackert T, Büchler MW. Distal Pancreatectomy: Extent of Resection Determines Surgical Risk Categories. *Annals of Surgery.* 2024 March;279(3):479-485. doi: 10.1097/SLA.0000000000005935
 295. Hartwig W, Vollmer CM, Fingerhut A, Yeo CJ, Neoptolemos JP, Adham M, et al. International Study Group on Pancreatic Surgery. Extended pancreatectomy in pancreatic ductal adenocarcinoma: definition and consensus of the International Study Group for Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery.* 2014 Jul;156(1):1-14. doi: 10.1016/j.surg.2014.02.009.
 296. Bhayani NH, Enomoto LM, James BC, Ortenzi G, Kaifi JT, Kimchi ET, et al. Multivisceral and extended resections during pancreatoduodenectomy increase morbidity and mortality. *Surgery.* 2014 Mar;155(3):567-574. doi: 10.1016/j.surg.2013.12.020.
 297. Klompmaker S, de Rooij T, Koerkamp BG, Shankar AH, Siebert U, Besselink MG, et al. Dutch Pancreatic Cancer Group. International Validation of Reduced Major Morbidity After Minimally Invasive Distal Pancreatectomy Compared With Open Pancreatectomy. *Ann Surg.* 2021 Dec;274(6):e966-e973. doi: 10.1097/SLA.0000000000003659.
 298. Cucchetti A, Bocchino A, Crippa S, Solaini L, Partelli S, Falconi M, Ercolani G. Advantages of laparoscopic distal pancreatectomy: Systematic review and meta-analysis of randomized and matched studies. *Surgery.* 2023 Apr;173(4):1023-1029. doi: 10.1016/j.surg.2022.11.029.
 299. Björnsson B, Larsson AL, Hjalmarsson C, Gasslander T, Sandström P. Comparison of the duration of hospital stay after laparoscopic or open distal pancreatectomy: randomized controlled trial. *Br J Surg.* 2020 Sep;107(10):1281-1288. doi: 10.1002/bjs.11554.

300. Van Ramshorst TME, van Bodegraven EA, Zampedri P, Kasai M, Besselink MG, Abu Hilal M. Robot-assisted versus laparoscopic distal pancreatectomy: a systematic review and meta-analysis including patient subgroups. *Surg Endosc.* 2023 Jun;37(6):4131-4143. doi: 10.1007/s00464-023-09894-y.
301. Zhang H, Zhu F, Shen M, Tian R, Shi CJ, Wang X, et al. Systemic review and meta-analysis comparing three techniques for pancreatic remnant closure following distal pancreatectomy. *Br J Surg.* 2015 Jan;102(1):4-15. doi: 10.1002/bjs.9653.
302. Xia N, Li J, Wang Q, Huang X, Wang Z, Tian B, et al. Safety and effectiveness of minimally invasive central pancreatectomy versus open central pancreatectomy: a systemic review and meta-analysis. *Surg Endosc.* 2024 Jul;38(7):3531-3546. doi: 10.1007/s00464-024-10900-0.
303. Mazzota AD, VAN Bodegraven EA, Petrucciani N, Usai S, Carneiro AC, Tribillon E, et al. Oncological Outcome After Laparoscopic “No-touch” RAMPS Versus “Touch” Left Pancreatectomy for Pancreatic Adenocarcinoma. *Anticancer Res.* 2023 Nov;43(11):4983-4991. doi: 10.21873/anticancer.16697.
304. Del Chiaro M, Verbeke C, Salvia R, Klöppel G, Werner J, McKay C, et al. European Study Group on Cystic Tumours of the Pancreas. European experts consensus statement on cystic tumours of the pancreas. *Dig Liver Dis.* 2013 Sep;45(9):703-711.
305. Baron RD, Sheel ARG, Farooq A, Kleeff J, Contin P, Halloran CM, et al. The in situ near-total pancreatectomy (LIVOCADO procedure) for end-staged chronic pancreatitis. *Langenbecks Arch Surg.* 2021 Dec;406(8):2657-2668. doi: 10.1007/s00423-021-02107-x.
306. Loos M, Al-Saeedi M, Hinz U, Mehrabi A, Schneider M, Berchtold C, et al. Categorization of Differing Types of Total Pancreatectomy. *JAMA Surg.* 2022 Feb;157(2):120-128. doi: 10.1001/jamasurg.2021.5834.
307. Hartwig W, Gluth A, Hinz U, Koliogiannis D, Strobel O, Hackert T, et al. Outcomes after extended pancreatectomy in patients with borderline resectable and

- locally advanced pancreatic cancer. *Br J Surg*. 2016 Nov;103(12):1683-1694. doi: 10.1002/bjs.10221.
308. Nimptsch U, Krautz C, Weber GF, Mansky T, Grützmann R. Nationwide In-hospital Mortality Following Pancreatic Surgery in Germany is Higher than Anticipated. *Ann Surg*. 2016 Dec;264(6):1082-1090. doi: 10.1097/SLA.0000000000001693.
 309. Krautz C, Nimptsch U, Weber GF, Mansky T, Grützmann R. Effect of Hospital Volume on In-hospital Morbidity and Mortality Following Pancreatic Surgery in Germany. *Ann Surg*. 2018 Mar;267(3):411-417. doi: 10.1097/SLA.0000000000002248.
 310. Latenstein AEJ, Scholten L, Al-Saffar HA, Björnsson B, Butturini G, Capretti G, et al. Scientific, Research Committee of the European-African Hepato-Pancreato-Biliary Association (E-AHPBA). Clinical Outcomes After Total Pancreatectomy: A Prospective Multicenter Pan-European Snapshot Study. *Ann Surg*. 2022 Nov 1;276(5):e536-e543. doi: 10.1097/SLA.0000000000004551.
 311. Hunger R, Mantke R. Outcome Quality Beyond the Mean - An Analysis of 43,231 Pancreatic Surgical Procedures Related to Hospital Volume. *Ann Surg*. 2022 Jul;276(1):159-166. doi: 10.1097/SLA.0000000000004315.
 312. Sung H, Ferlay J, Siegel R, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA. A Cancer Journal for Clinicians*. 2021;71(3):209-249. doi: [10.3322/caac.21660](https://doi.org/10.3322/caac.21660)
 313. Дронов О.І. Діагностика та хірургічне лікування пухлин позапечінкових жовчних проток: автореф. дис... докт. мед. наук: 14.01.03. – К., 2002. – 32 с.
 314. Mizrahi JD, Surana R, Valle JW, Shroff RT. Pancreatic cancer. *Lancet*. 2020; 395:2008-2020.
 315. Walter FM, Mills K, Mendonça SC, Abel GA, Basu B, Carroll N, et al. Symptoms and patient factors associated with diagnostic intervals for pancreatic cancer (SYMPTOM pancreatic study): A prospective cohort study. *Lancet*

- Gastroenterol. Hepatol. 2016; 1:298-306. [http://dx.doi.org/10.1016/S2468-1253\(16\)30079-6](http://dx.doi.org/10.1016/S2468-1253(16)30079-6).
316. Poly TN, Islam MM, Walther BA, Lin MC, Li YC. Proton Pump Inhibitors Use and the Risk of Pancreatic Cancer: Evidence from Eleven Epidemiological Studies, Comprising 1.5 Million Individuals. *Cancers*. 2022; 14:5357.
 317. Ang TL, Kwek ABE, Wang LM. Diagnostic endoscopic ultrasound: Technique, current status and future directions. *Gut Liver*. 2018;12:483-496.
 318. Harmsen FJ, Domagk D, Dietrich CF, Hocke M. Discriminating chronic pancreatitis from pancreatic cancer: Contrast-enhanced EUS and multidetector computed tomography in direct comparison. *Endosc. Ultrasound*. 2018; 7:395-403.
 319. Goggins M, Overbeek KA, Brand R, Syngal S, Del Chiaro M, Bartsch DK, et al. International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) consortium. Management of patients with increased risk for familial pancreatic cancer: Updated recommendations from the International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortium. *Gut*. 2020;69:7-17. doi:10.1136/gutjnl-2019-319352.
 320. Vasen H, Ibrahim I, Ponche CG, Slater EP, Matthäi E, Carrato A, et al. Benefit of surveillance for pancreatic cancer in high-risk individuals: Outcome of long-term prospective follow-up studies from three European expert centers. *J Clin Oncol*. 2016;34:2010-2019.
 321. Cai J, Chen H, Lu M, Zhang Y, Lu B, You L, et al. Advances in the epidemiology of pancreatic cancer: Trends, risk factors, screening, and prognosis. *Cancer Lett*. 2021;520:1-11.
 322. Kapszewicz M, Małecka-Wojcieszko E. Simple serum pancreatic ductal adenocarcinoma (Pdac) protein biomarkers—Is there anything in sight? *J Clin Med*. 2021; 10:5463.
 323. Robatel S, Schenk, M. Current Limitations and Novel Perspectives in Pancreatic Cancer Treatment. *Cancers*. 2022; 14:985.
 324. Simon R. Complications After Pancreaticoduodenectomy. *Surg Clin North Am*. 2021 Oct;101(5):865-874. doi: 10.1016/j.suc.2021.06.011.

325. Henry AC, Van Dongen JC, Van Goor IWJM, Smits FJ, Nagelhout A, Besselink MG, et al. Impact of complications after resection of pancreatic cancer on disease recurrence and survival, and mediation effect of adjuvant chemotherapy: Nationwide, observational cohort study. *BJS*. 2023 Mar;7(2): zrac174.
326. Aoyama T, Murakawa M, Katayama Y, Yamaoku K, Kanazawa A, Higuchi A, et al. Impact of postoperative complications on survival and recurrence in pancreatic cancer. *Anticancer Res*. 2015; 35:2401-2409.
327. Zhang B, Xu Z, Gu W, Zhou J, Tang N, Zhang S, et al. Postoperative complications and short-term prognosis of laparoscopic pancreaticoduodenectomy vs. open pancreaticoduodenectomy for treating pancreatic ductal adenocarcinoma: A retrospective cohort study. *World J Surg Oncol*. 2023;21:26.
328. Springfield C, Jager D, Buchler MW, Strobel O, Hackert T, Palmer DH, et al. Chemotherapy for pancreatic cancer. *Presse Med*. 2018 Mar;48(3 Pt2):e159-e174. doi. 10.1016/j.lpm.2019.02.025.
329. Hamad A, DePuccio M, Reames BN, Dave A, Kurien N, Cloyd JM, et al. Probabilistic Logics and Probabilistic Networks. Disparities in Stage-Specific Guideline-Concordant Cancer-Directed Treatment for Patients with Pancreatic Adenocarcinoma. *J Gastrointest Surg*. 2021;25:2889-2901. <https://doi.org/10.1007/s11605-021-04984-5>.
330. Khadka R, Tian W, Hao X, Koirala R. Risk factor, early diagnosis and overall survival on outcome of association between pancreatic cancer and diabetes mellitus: Changes and advances, a review. *Int J Surg*. 2018;52:342-346.
331. Roy A, Sahoo J, Kamalanathan S, Naik D, Mohan P, Kalayarasan R. Diabetes and pancreatic cancer: Exploring the two-way traffic. *World J Gastroenterol*. 2021 Aug;27(30):4939-4962. doi: 10.3748/wjg.v27.i30.4939.
332. McDonnell D, Cheang AWE, Wilding S, Wild SH, Frampton AE, Byrne CD, et al. Elevated Glycated Haemoglobin (HbA1c) is Associated with an Increased Risk of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: A UK Biobank Cohort Study. *Cancers (Basel)*. 2023 Aug 13;15(16):4078. doi: 10.3390/cancers15164078.

333. Hart PA, Bellin MD, Andersen DK, Bradley D, Cruz-Monserrate Z, Forsmark CE, et al. Consortium for the Study of Chronic Pancreatitis, Diabetes, and Pancreatic Cancer (CPDPC). Type 3c (pancreatogenic) diabetes mellitus secondary to chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2016 Nov;1(3):226-237. doi: 10.1016/S2468-1253(16)30106-6.
334. Pizzato M, Turati F, Rosato V, La Vecchia C. Exploring the link between diabetes and pancreatic cancer. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2019;19:681-687.
335. Caban M, Małecka-Wojcieszko E. Gaps and Opportunities in the Diagnosis and Treatment of Pancreatic Cancer. *Cancers.* 2023;15(23):5577. doi: 10.3390/cancers15235577
336. Munigala S, Almaskeen S, Subramaniam DS, Bandi S, Bowe B, Xian H, et al. Acute Pancreatitis Recurrences Augment Long-Term Pancreatic Cancer Risk. *Am J Gastroenterol.* 2023; 118:727-737.
337. Kirkegaard J, Mortensen FV, Cronin-Fenton D. Chronic Pancreatitis and Pancreatic Cancer Risk: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2017 Sep;112(9):1366-1372. doi: 10.1038/ajg.2017.218.
338. Teng D, Wu K, Sun Y, Zhang M, Wang D, Wu J, et al. Significant increased CA199 levels in acute pancreatitis patients predicts the presence of pancreatic cancer. *Oncotarget.* 2018;9:12745-12753.
339. Katta MR, Kalluru PKR, Bavishi DA, Hameed M, Valisekka SS. Artificial intelligence in pancreatic cancer: Diagnosis, limitations, and the future prospects — A narrative review. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2023;149:6743-6751.
340. Kendrick ML, Sclabas GM. Major venous resection during total laparoscopic pancreaticoduodenectomy. *Hpb.* 2011;13:454-458.
341. Croome KP, Farnell MB, Que FG, Reid-Lombardo KM, Truty MJ, Nagorney DM, et al. Pancreaticoduodenectomy with Major Vascular Resection: A Comparison of Laparoscopic Versus Open Approaches. *J Gastrointest Surg.* 2015; 19:189-194.

342. Golan T, Hammel P, Reni M, Van Cutsem E, Macarulla T, Hall MJ, et al. Maintenance Olaparib for Germline BRCA -Mutated Metastatic Pancreatic Cancer. *N Engl J Med*. 2019;38:317–327. doi: 10.1056/NEJMoa1903387.
343. Neoptolemos JP, Palmer DH, Ghaneh P, Psarelli EE, Valle JW, Halloran CM, et al. European Study Group for Pancreatic Cancer. Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): A multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2017 Mar;389(10073):1011-1024. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32409-6.
344. Leidner R, Sanjuan Silva N, Huang H, Sprott D, Zheng C, Shih Y-P, et al. Neoantigen T-Cell Receptor Gene Therapy in Pancreatic Cancer. *N Engl J Med*. 2022;386:2112-2119. doi: [10.1056/NEJMoa2119662](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2119662).
345. Van Tienhoven G, Versteijne E, Suker M, Groothuis KBC, Busch OR, Bonsing BA, and all other investigators of the institutions participating in the trial on behalf of the Dutch Pancreatic Cancer Group. Preoperative chemoradiotherapy versus immediate surgery for resectable and borderline resectable pancreatic cancer (PREOPANC-1): a randomized, controlled, multicenter phase III trial. *J Clin Oncol*. 2018;36(18):LBA4002. https://doi.org/10.1200/JCO.2018.36.18_suppl.LBA4002.
346. Hamidi-Sofiani V, Rakhshi R, Moradi N, Zeynali P, Nakhaie M, Behboudi E. Oncolytic viruses and pancreatic cancer. *Cancer Treat. Res. Commun*. 2022;31:100563.
347. Sukhodolia AI, Sukhodolia SA, Mosiychuk VP, Makohonskyi MV. Хронічний панкреатит та цукровий діабет-предиктори розвитку раку підшлункової залози. *The Ukrainian Journal of Clinical Surgery*. 2019;86(4), 67-71. doi.org/10.26779/2522-1396.2019.04.67
348. Whitcomb DC. North American Pancreatitis Study Group. Pancreatitis: TIGAR-O Version 2 Risk/Etiology Checklist With Topic Reviews, Updates, and Use Primers. *Clin Transl Gastroenterol*. 2019; 10:e00027. doi: 10.14309/ctg.0000000000000027

349. Brock C, Nielsen LM, Lelic D, Drewes AM. Pathophysiology of chronic pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2013 Nov 14;19(42):7231-7240. doi: 10.3748/wjg.v19.i42.7231
350. Abuzaid MM, Elshami W, Noorajan Z, Khayal S, Sulieman A. Assessment of the professional practice knowledge of computed tomography preceptors. *Eur J Radiol Open*. 2020 Jan 31;7:100216. doi: 10.1016/j.ejro.2020.01.005. PMID: 32025535; PMCID: PMC6997560.
351. Alhorani Q, Al-Ibraheem A, Rawashdeh M, Alkhybari E, Sabarudin A, A Latiff R, et al. Investigating knowledge of DRLs, image quality and radiation dose in PET/CT and CT imaging among medical imaging professionals. *Heliyon*. 2024 Apr 23;10(9):e30030. doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e30030. PMID: 38707442; PMCID: PMC11066384.
352. Scialpi M, Moschini TO, De Filippis G. PET/contrast-enhanced CT in oncology: "to do, or not to do, that is the question". *Radiol Med*. 2022 Sep;127(9):925-927. doi: 10.1007/s11547-022-01496-3. Epub 2022 Jul 30. PMID: 35907156.
353. Huynh K, Baghdanian AH, Baghdanian AA, Sun DS, Kolli KP, Zagoria RJ. Updated guidelines for intravenous contrast use for CT and MRI. *Emerg Radiol*. 2020 Apr;27(2):115-126. doi: 10.1007/s10140-020-01751-y. Epub 2020 Jan 10. PMID: 31925592.
354. McCaughey C, Healy GM, Al Balushi H, Maher P, McCavana J, Lucey J, et al. Patient radiation dose during angiography and embolization for abdominal hemorrhage: the influence of CT angiography, fluoroscopy system, patient and procedural variables. *CVIR Endovasc*. 2022 Feb 16;5(1):12. doi: 10.1186/s42155-022-00284-4.
355. Pizano A, Khurram A, Chamseddin K, Timaran CH, Baig S, Shih M, Xi Y, Guild J, Kirkwood ML. New imaging technology system reduces patient radiation dose during peripheral arterial endovascular interventions. *J Vasc Surg*. 2022 Aug;76(2):500-504. doi: 10.1016/j.jvs.2022.03.865.

356. Cina A, Steri L, Barbieri P, Contegiacomo A, Amodeo EM, Di Stasi C, et al. Optimizing the Angiography Protocol to Reduce Radiation Dose in Uterine Artery Embolization: The Impact of Digital Subtraction Angiographies on Radiation Exposure. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2022 Feb;45(2):249-254. doi: 10.1007/s00270-021-03032-8. Epub 2022 Jan 14. PMID: 35028722.
357. Aghdassi AA, Mayerle J, Christochowitz S, Weiss FU, Sendler M, Lerch MM. Animal models for investigating chronic pancreatitis. *Fibrogenesis and Tissue Repair*. 2011;4:26. doi: 10.1186/1755-1536-4-26.
358. Sukhodolia S, Kalmukova O, Raksha N, Sukhodolia A, Kuryk O, Savchuk O. Peptide pool instability of precancerous lesions in rats with chronic pancreatitis model and/or without type 1 diabetes mellitus [published online as ahead of print on January 14, 2025]. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*. 2025. Doi:10.17219/acem/193243.
359. Koval TV, Ishchuk TV, Grebinyk DM, Raetska YB, Sokur OV, Savchuk OM, Ostapchenko LI. Matrix metalloproteinase functioning in case of esophagus acid burn. *Biomedical Research*. 2018;29(16):3169–3173.
360. Magdeldin S, Moser A. Affinity Chromatography. Principles and Applications. In: Magdeldin S, editor. *Affinity Chromatography*. [Internet]. London: IntechOpen; 2012. 358 p.
361. Laemmli UK. Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacteriophage T4. *Nature*. 1970;227(5259):680-685.
362. Ostapchenko L., Savchuk O., Burlova-Vasilieva N. Enzyme electrophoresis method in analysis of active components of haemostasis system. *Advances in Bioscience and Biotechnology*. 2011;2:20-26.
363. Bradford MM. A rapid and sensitive method for quantities of utilizing the principle of protein binding, *Anal Biochem*. 1976;86:193-200.
364. Nykolaychyk BB, Moyn VM, Kyrkovskyy VV. Method for determining of the peptide pool molecular. *Laboratory case*. 1991;10:13-18.
365. Hong P, Koza S, Bouvier ES. Size-Exclusion Chromatography for the Analysis of Protein Biotherapeutics and their Aggregates. *J Liquid*

- Chromatography and Related Technologies. 2012;35:2923-2950. doi: 10.1080/10826076.2012.743724.
366. Bassi C, Marchegiani G, Dervenis C, Sarr M, Abu Hilal M, Adham M, et al; International Study Group on Pancreatic Surgery (ISGPS). The 2016 update of the International Study Group (ISGPS) definition and grading of postoperative pancreatic fistula: 11 Years After. *Surgery*. 2017 Mar;161(3):584-591. doi: 10.1016/j.surg.2016.11.014. Epub 2016 Dec 28. Erratum in: *Surgery*. 2024 Jun 25; S0039-6060(24)00374-X. doi: 10.1016/j.surg.2024.05.043.
 367. Мурзін О.Б. Європейська конвенція про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей: посіб. до практичних занять з фізіології людини. Дніпропетровськ: Видавництво Дніпропетровського університету, 2004:135-148.
 368. Менджул М.В. Умови правомірності медичних досліджень за участі людини. *Медичне право*. 2021;27(1):69-77.
 369. Горват АА, Молнар ОО, Мінькович ВВ. Методи обробки експериментальних даних з використанням MS Excel: навч. посіб. Ужгород: Видавництво УжНУ “Говерла”, 2019. 160 с.
 370. Суходоля СА. Експериментальна модель хронічного панкреатиту у щурів із подальшим моделюванням цд стрептозитоцином. *Перспективи та інновації науки. Серія «Медицина»*. 2024;12(46):1828-1835. doi: [https://doi.org/10.52058/2786-4952-2024-12\(46\)-1828-1835](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2024-12(46)-1828-1835).
 371. Суходоля СА, Безверхній ВА, Савчук ІІ, Оленич СП. Вдосконалений спосіб визначення протокової гіпертензії підшлункової залози при виборі хірургічної корекції ускладненого хронічного панкреатиту. *Перспективи та інновації науки. Серія «Медицина»*. 2025;1(47):2506-2515. doi: [https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-1\(47\)](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-1(47)).
 372. Lerch MM, Gorelick FS. Early trypsinogen activation in acute pancreatitis. *Med Clin North Am*. 2000;84:549-563.
 373. Hata T, Suenaga M, Marchionni L, Macgregor-Das A, Yu J, Shindo K, Tamura K, Hruban RH, Goggins M. Genome-Wide Somatic Copy Number

- Alterations and Mutations in High-Grade Pancreatic Intraepithelial Neoplasia. *Am J Pathol.* 2018 Jul;188(7):1723-1733. doi: 10.1016/j.ajpath.2018.03.012.
374. Ledniczky G, Bognár G, Bereczky B, Barabás L, Ondrejka P. A pancreas praecancerosisai: intraepithelialis neoplasia (PanIN) és intraductalis papillaris mucinosus neoplasia (IPMN) [Precursors of Pancreatic cancer: Intraepithelial Neoplasia (PanIN) and Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms (IPMN)]. *Magy Seb.* 2009;62(1):22-26. Hungarian. doi: 10.1556/MaSeb.62.2009.1.6.
 375. Adsay NV, Basturk O, Cheng JD, Andea AA. Ductal neoplasia of the pancreas: nosologic, clinicopathologic, and biologic aspects. *Semin Radiat Oncol.* 2005;15(4):254-264. doi: 10.1016/j.semradonc.2005.04.001.
 376. György L, Gábor B, Fiore N, Grosfeld JL, Ondrejka P. A pancreas intraepithelialis neoplasiája (PanIN) és intraductalis papillaris mucinosus neoplasiái (IPMN) [Pancreatic intraepithelial neoplasia (PanIN) and intraductal papillary mucinous neoplasms (IPMN)]. *Magy Seb* 2006; 59(1):12-19. Hungarian.
 377. Safadi S, Martin DR, Rustagi T. Pancreatic intraepithelial neoplasia in heterotopic pancreas: incidentally diagnosed on endoscopic mucosal resection of a duodenal polyp. *BMJ Case Rep.* 2018 Jan; 2018: bcr2018224414. doi: 10.1136/bcr-2018-224414.
 378. Vujasinovic M, Dugic A, Maisonneuve P, Aljic A, Berggren R, Panic N, Valente R, Pozzi Mucelli R, Waldthaler A, Ghorbani P, Kordes M, Hagström H, Löhr JM. Risk of Developing Pancreatic Cancer in Patients with Chronic Pancreatitis. *J Clin Med.* 2020 Nov 19;9(11):3720. doi: 10.3390/jcm9113720.
 379. Alhobayb T, Peravali R, Ashkar M. The Relationship between Acute and Chronic Pancreatitis with Pancreatic Adenocarcinoma: Review. *Diseases* 2021 Dec;9(4):93. doi: 10.3390/diseases9040093.
 380. Sternlicht MD, Werb Z. How matrix metalloproteinases regulate cell behavior. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2001;17:463-516.
 381. Gordon GM, Ledee DR, Feuer WJ, Fini ME. Cytokines and signaling pathways regulating matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) expression in corneal epithelial cells. *J Cell Physiol.* 2009;221(2):402-411.

382. Rosário HS, Waldo SW, Becker SA, Schmid-Schönbein GW. Pancreatic trypsin increases matrix metalloproteinase-9 accumulation and activation during acute intestinal ischemia-reperfusion in the rat. *Am J Pathol.* 2004;164(5):1707-1716.
383. Śmigielski J, Piskorz Ł, Talar-Wojnarowska R, Malecka-Panas E, Jabłoński S, Brocki M. The estimation of metalloproteinases and their inhibitors blood levels in patients with pancreatic tumors. *World J Surgical Oncology.* 2013;11:137.
384. Sidelnikova VI, Chernitskiy AE, Retsky MI. Endogenous intoxication and inflammation: reaction sequence and informativity of the markers (review). *Selskokhozyaistvennaya biologiya.* 2015;50(2):152-161.
385. Yakovlev MY. Elements of endotoxin theory of human physiology and pathology. *Human Physiology.* 2003;29(4):476-86.
386. Oettl K, Stauber RE. Physiological and pathological changes in the redox state of human serum albumin critically influence its binding properties. *Br J Pharmacol.* 2007;151(5):580-590.
387. Capurso G, Traini M, Piciocchi M, Signoretti M, Arcidiacono PG. Exocrine pancreatic insufficiency: prevalence, diagnosis, and management. *Clin Exp Gastroenterol.* 2019;12:129-139. doi: 10.2147/CEG.S168266.
388. Mayerle J, Sendler M, Hegyi E, Beyer G, Lerch MM, Sahin-Tóth M. Genetics, Cell Biology, and Pathophysiology of Pancreatitis. *Gastroenterology.* 2019;156(7):1951-1968.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2018.11.081.
389. Gál E, Dolensšek J, Stožer A, Czako L, Èbert A, Venglovecz V. Mechanisms of Post-Pancreatitis Diabetes Mellitus and Cystic Fibrosis-Related Diabetes: A Review of Preclinical Studies. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021;12:715043. doi: 10.3389/fendo.2021.715043.
390. Kunovský L, Dítě P, Jabandžiev P, Eid M, Poredská K, Vaculová J, et al. Causes of Exocrine Pancreatic Insufficiency Other Than Chronic Pancreatitis. *J Clin Med* 2021;10(24):5779. doi: 10.3390/jcm10245779.

391. Satyanarayan ST, Petrov MS, Phillips A, Windsor JA. Protease-related predictors of acute pancreatitis severity: a systematic review of the literature. *J Pancreas*. 2016;17:592-606.
392. Pan S, Brentnall TA, Chen R. Proteomics analysis of bodily fluids in pancreatic cancer. *Proteomics*. 2015;15(15):2705-2715. doi: 10.1002/pmic.201400476.
393. Tagirasa R, Yoo E. Role of Serine Proteases at the Tumor-Stroma Interface. *Front Immunol*. 2022;13:832418.
394. Breznik B, Motaln H, Lah Turnšek T. Proteases and cytokines as mediators of interactions between cancer and stromal cells in tumours. *Biological Chemistry*. 2017;398(7):709-719.
395. Velasco G, Cal S, Quesada V, Sánchez LM, López-Otín C. Matriptase-2, a membrane-bound mosaic serine proteinase predominantly expressed in human liver and showing degrading activity against extracellular matrix proteins. *J Biol Chem*. 2002;277(40):37637-37646.
396. Rawlings ND, Morton FR, Kok CY, Kong J, Barrett AJ. MEROPS: the peptidase database. *Nucleic Acids Res*. 2008;36(Database issue): D320-325.
397. Patel S. A critical review on serine protease: Key immune manipulator and pathology mediator. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2017;45(6):579-591.
398. Ortiz-Zapater E, Peiro S, Roda O, Corominas JM, Aguilar S, Ampurdanes C, et al. Tissue Plasminogen Activator Induces Pancreatic Cancer Cell Proliferation by a Non-Catalytic Mechanism That Requires Extracellular SignalRegulated Kinase 1/2 Activation through Epidermal Growth Factor Receptor and Annexin A2. *The American Journal of Pathology*. 2007;170(5): 1573-1584.
399. Włodarczyk B, Borkowska A, Włodarczyk P, Małecka-Panas E, Gąsiorowska A. Insulin-like growth factor 1 and insulin-like growth factor binding protein 2 serum levels as potential biomarkers in differential diagnosis between chronic pancreatitis and pancreatic adenocarcinoma in reference to pancreatic diabetes. *Gastroenterology*. 2021;16(1):36-42.

400. Meggiato T, Plebani M, Basso D, Panozzo MP, Del Favero G. Serum growth factors in patients with pancreatic cancer. *Tumour Biol.* 1999;20(2):65-71.
401. Pereira JL, Gomes M, Teixeira AL, Coelho A, Rolfo C, Araújo A. Potential and importance of metalloproteinases and interleukins in inflammation and metastasization in non-small cell lung cancer. *Transl Cancer Res.* 2018;7(3):782-795.
402. Wyganowska-Świątkowska M, Tarnowski M, Murtagh D, Skrzypczak-Jankun E, Jankun J. Proteolysis is the most fundamental property of malignancy and its inhibition may be used therapeutically (Review). *Int J Mol Med.* 2019;43(1):15-25.
403. Roskovicova V, Katuchova J, Vecurkovska I, Maslankova J, Marekova M, Radonak J, Katuch V. MMP9 and pancreatic cancer. *Bratisl Lek Listy.* 2024;125(11):724-727. doi: 10.4149/BLL_2024_110
404. Schoeps B, Eckfeld C, Prokopchuk O, Böttcher J, Häußler D, Steiger K, Demir IE, Knolle P, Soehnlein O, Jenne DE, Hermann CD, Krüger A. TIMP1 Triggers Neutrophil Extracellular Trap Formation in Pancreatic Cancer. *Cancer Res.* 2021 Jul;81(13):3568-3579. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-20-4125.
405. Luan H, Jian L, Huang Y, Guo Y, Zhou L. Identification of novel therapeutic target and prognostic biomarker in matrix metalloproteinase gene family in pancreatic cancer. *Sci Rep.* 2023 Oct;13(1):17211. doi: 10.1038/s41598-023-44506-8
406. Sewpaul A, French J, Charnley R. Proteases in Pancreatic Disease. In: Lendeckel U, Hooper N, editors. *Proteases in Gastrointestinal Tissue.* Netherlands: Springer; 2006:89-121.
407. Blicharz-Dorniak J, Kos-Kudła B, Foltyn W, Kajdaniuk D, Marek B, Zemczak A, Strzelczyk J. Is determination of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors serum concentrations useful in patients with gastroenteropancreatic and bronchopulmonary neuroendocrine neoplasms? *Endokrynologia Polska.* 2012;63(6):470-476.

408. Ebrahimi B, Tucker SL, Li D, Abbruzzese JL, Kurzrock R. Cytokines in pancreatic carcinoma. *Cancer*. 2004;101:2727-2736.
409. Kitagawa M, Hayakawa T. Antiproteases and the Pancreas: Basic and Clinical Update. Conclusion Remarks. *Journal of the pancreas*. 2007;8(4):476-478.
410. Mitsunaga S, Ikeda M, Shimizu S, Ohno I, Furuse J, Inagaki M, Higashi S, Kato H, Terao K, Ochiai A. Serum levels of IL-6 and IL-1 β can predict the efficacy of gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer*. 2013 May;108(10):2063-2069.
411. Van Duijneveldt G, Griffin MDW, Putoczki TL. Emerging roles for the IL-6 family of cytokines in pancreatic cancer. *Clin Sci (Lond)*. 2020 Aug;134(16):2091-2115. doi: 10.1042/CS20191211.
412. Wang F, Jin R, Zou BB, Li L, Cheng FW, Luo X, et al. Activation of Toll-like receptor 7 regulates the expression of IFN- λ 1, p53, PTEN, VEGF, TIMP-1 and MMP-9 in pancreatic cancer cells. *Mol Med Rep*. 2016 Feb;13(2):1807-12. doi: 10.3892/mmr.2015.4730. Epub 2015 Dec 29. PMID: 26718740.
413. Tasaki K, Shintani Y, Saotome T, Andoh A, Fujiyama Y, Hozawa S, Bamba T. Pro-inflammatory cytokine-induced matrix metalloproteinase-1 (MMP-1) secretion in human pancreatic periacinar myofibroblasts. *Pancreatology*. 2003;3(5):414-421.
414. Koshiba T, Hosotani R, Wada M, Miyamoto Y, Fujimoto K, Lee JU, Doi R, Arii S, Imamura M. Involvement of matrix metalloproteinase-2 activity in invasion and metastasis of pancreatic carcinoma. *Cancer*. 1998;2(4):642-650.
415. Martin CE, List K. Cell surface-anchored serine proteases in cancer progression and metastasis. *Cancer Metastasis Rev*. 2019;38(3):357-387.
416. Vitte J. Human mast cell tryptase in biology and medicine. *Mol Immunol*. 2015;63(1):18-24.
417. Rückert F, Hennig M, Petraki CD, Wehrum D, Distler M, Denz A, Schröder M, Dawelbait G, Kalthoff H, Saeger HD, Diamandis EP, Pilarsky C, Grützmann R. Co-expression of KLK6 and KLK10 as prognostic factors for survival in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Br J Cancer*. 2008;99(9):1484-1492.

418. Candido JB, Maiques O, Boxberg M, Kast V, Peerani E, et al. Kallikrein-Related Peptidase 6 Is Associated with the Tumour Microenvironment of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Cancers (Basel)*. 2021 Aug;13(16):3969. doi: 10.3390/cancers13163969.
419. Koshiha T, Hosotani R, Wada M, Fujimoto K, Lee JU, Doi R, Arii S, Imamura M. Detection of matrix metalloproteinase activity in human pancreatic cancer. *Surg Today*. 1997;27:302-304.
420. Fukuoka Y, Schwartz LB. Active monomers of human beta-tryptase have expanded substrate specificities. *Int Immunopharmacol*. 2007;7(14):1900-1908.
421. Yu Y, Prassas I, Diamandis EP. Putative kallikrein substrates and their (patho)biological functions. *Biol Chem*. 2014 Sep;395(9):931-943. doi: 10.1515/hsz-2014-0129.
422. Wörmann SM, Diakopoulos KN, Lesina M, Algül H. The immune network in pancreatic cancer development and progression. *Oncogene*. 2014;33(23):2956–67.
423. Kravchenko O, Synelnyk T, Kostiuk O, Halenova T, Raksha N, Savchuk O, et al. Proteolytic activity in chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Minerva Biotechnol Biomol Res* 2024;36:161-8. DOI: 10.23736/S2724-542X.24.03150-X.
424. Synelnyk TB, Kravchenko OO, Kostiuk OS, Savchuk OM, Sukhodolia SA, Ostapchenko LI. Distribution of serine proteases in blood plasma and pancreas in chronic pancreatitis and oncopathology. *Fiziol Zh*. 2022;68(6):31-43.
425. Synelnyk TB, Kravchenko OO, Kostiuk OS, Savchuk OM, Sukhodolia SA, Ostapchenko LI. The trigger components of the proteolytic system and their modulators content under pancreatic pathologies development. *Fiziol Zh*. 2022;68(5):33–44. doi: 10.15407/fz68.05.033.
426. Pepe M, Leisenring W, Rutter C. Evaluating diagnostic tests in public health. *Handbook of Statistics*. Elsevier, 2000;18:397–422. [https://doi.org/10.1016/S0169-7161\(00\)18014-9](https://doi.org/10.1016/S0169-7161(00)18014-9).

427. Ahmad NFN, Ghazali NNN, Wong YN. Wearable patch delivery system for artificial pancreas health diagnostic-therapeutic application: A review. *Biosensors and Bioelectronics*. 2021;189:113384. <https://doi.org/10.1016/j.bios.2021.113384>.
428. Bocklisch F, Hausmann D. Multidimensional fuzzy pattern classifier sequences for medical diagnostic reasoning. *Applied Soft Computing*. 2018; 66:297-310. <https://doi.org/10.1016/j.asoc.2018.02.041>
429. Alexandridis A, Chondrodima E. A medical diagnostic tool based on radial basis function classifiers and evolutionary simulated annealing. *Journal of Biomedical Informatics*. 2014;49:61–72. <https://doi.org/10.1016/j.jbi.2014.03.008>
430. Мінцер ОП. Статистичні методи досліджень. Практична медицина. 2019;19(2):100-103.
431. Мінцер ОП, Лук'янов ЄЮ. Використання штучного інтелекту на основі принципів самоконтролю та перехресного контролю рішень, що приймаються в біології та медицині. Системи та засоби штучного інтелекту: тези доповідей Міжнародної наукової конференції «Штучний інтелект: досягнення, виклики та ризики». – Київ: ІППІ «Наука і освіта», 15-16.03.2024;154-159.
<http://lib.inmeds.com.ua:8080/jspui/handle/lib/5053>
432. Zhang Z, Yao L, Keles E, Velichko Y, Bagci U. Deep Learning Algorithms for Pancreas Segmentation from Radiology Scans: A Review. *Advances in Clinical Radiology*. 2023;5(1):31-52. <https://doi.org/10.1016/j.yacr.2023.05.001>.
433. Müller H, Holzinger A, Plass M, Brcic L, Stumptner C, Zatloukal K. Explainability and causability for artificial intelligence-supported medical image analysis in the context of the European In Vitro Diagnostic Regulation. *New Biotechnology*. 2022; 70:67-72. <https://doi.org/10.1016/j.nbt.2022.05.002>.
434. McDougal JC, Dharmadhikari ND, Shaikh SD. Disorders of the Pancreas. Primary Care: Clinics in Office Practice. 2023;50(3):391-409. <https://doi.org/10.1016/j.pop.2023.03.005>.
435. Ko HM, Chetty R. Pancreatic pathology for the surgeon. *Surgery (Oxford)*. 2022;40(4):227-236. <https://doi.org/10.1016/j.mpsur.2022.01.003>.

436. Liao KF, Lai SW, Li CI, Chen WC. Diabetes mellitus correlates with increased risk of pancreatic cancer: a population-based cohort study in Taiwan. *J Gastroenterol Hepatol.* 2012 Apr;27(4):709-713. doi: 10.1111/j.1440-1746.2011.06938.x.
437. Lundberg R, Beilman GJ, Dunn TB, Pruett TL, Freeman ML, Ptacek PE, Berry KL, Robertson RP, Moran A, Bellin MD. Early alterations in glycemic control and pancreatic endocrine function in non-diabetic patients with chronic pancreatitis. *Pancreas.* 2016;45(4):565.
438. Ben Q, Xu M, Ning X, Liu J, Hong S, Huang W, Zhang H, Li Z. Diabetes mellitus and risk of pancreatic cancer: A meta-analysis of cohort studies. *Eur J Cancer.* 2011; 47(13):1928-37. doi: 10.1016/j.ejca.2011.03.003
439. Illés D, Terzin V, Holzinger G, Kosár K, Róka R, Zsóri G, Ábrahám G, Czako L. New-onset type 2 diabetes mellitus--A high-risk group suitable for the screening of pancreatic cancer? *Pancreatology.* 2016 Mar-Apr;16(2):266-271. doi: 10.1016/j.pan.2015.12.005.
440. Ogawa Y, Tanaka M, Inoue K, Yamaguchi K, Chijiiwa K, Mizumoto K, et al. A prospective pancreatographic study of the prevalence of pancreatic carcinoma in patients with diabetes mellitus. *Cancer.* 2002 May 1;94(9):2344-2349. doi: 10.1002/cncr.10493. PMID: 12015758.
441. Вороненко Ю. В. Електронні навчальні посібники для відображення медичних процедурних знань: принципи, етапи створення, методологія: Навчальний посібник / Ю.В. Вороненко, О.П. Мінцер, В.В. Краснов. - Київ, 2009. - 160 с.
442. Romanuke VV. Boosting ensembles of heavy two-layer perceptrons for increasing classification accuracy in recognizing shifted-turned-scaled flat images with binary features. *Journal of Information and Organizational Science.* 2015;39(1):75-84.
443. Mazzaella G, Muttillio EM, Coletta D, Picardi B, Rossi S, Rossi Del Monte S, et al. Solid pseudopapillary tumor of the pancreas: A systematic review of clinical, surgical and oncological characteristics of 1384 patients underwent

- pancreatic surgery. *Hepatobiliary and Pancreatic Diseases International*. 2024 Aug;23(4):331-338. <https://doi.org/10.1016/j.hbpd.2023.05.004>.
444. Yan Z, Ma C, Mo J, Han W, Lv X, Chen C, Chen C, Nie X. Rapid identification of benign and malignant pancreatic tumors using serum Raman spectroscopy combined with classification algorithms. *Optik*. 2020; 208:164473. <https://doi.org/10.1016/j.ijleo.2020.164473>.
445. Romanuke VV. A Minimax Approach to Mapping Partial Interval Uncertainties into Point Estimates. *Journal of Mathematics and Applications*. 2019; 42:147-185. <https://doi.org/10.7862/rf.2019.10>.
446. Walpole RE, et al. *Probability and Statistics for Engineers and Scientists* 9th ed. – Pearson, 2012: 791 p.
447. Masters T. *Probabilistic Neural Networks*. / T. Masters. *Practical Neural Network Recipes in C++*. – Academic Press, 1993: 201-222.
448. Romanuke VV, Yegoshyna GA, Voronoy SM. Training probabilistic neural networks on the single class pattern matrix and on concatenation of pattern matrices *Наукові праці ОНАЗ імені О. С. Попова*. 2019;2:86-97.
449. Romanuke VV. Training data expansion and boosting of convolutional neural networks for reducing the MNIST dataset error rate. *Research Bulletin of NTUU “Kyiv Polytechnic Institute”*. 2016; 6:29-34.
450. Haenni R, Romeijn J-W, Wheeler, G, Williamson J. *Probabilistic Logics and Probabilistic Networks*. Springer Netherlands, 2011. 155 p.
451. Petrushenko VV, Sukhodolia SA, Sukhodolia AI, Radoga IV, Rudnichenko EY. Mathematical model of diagnostics of malignant pancreas pathology. *Reports of Vinnytsia National Medical University*. 2024;28(1):64-74. doi: [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2024-28\(1\)-12](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2024-28(1)-12).
452. Kawaida H, Kono H, Hosomura N, Amemiya H, Itakura J, Fujii H, et al. Surgical techniques and postoperative management to prevent postoperative pancreatic fistula after pancreatic surgery. *World J Gastroenterol*. 2019 Jul;25(28):3722-3737. doi: 10.3748/wjg.v25.i28.3722.

453. Dronov OI, Kovalska IO, Horlach AI, Shchyhel IA. Prediction of external pancreatic fistula development in patients with acute infected necrotizing pancreatitis. *Wiad Lek.* 2023;76(11):2365-2371. doi: 10.36740/WLek202311104.
454. Bonsdorff A, Sallinen V. Prediction of postoperative pancreatic fistula and pancreatitis after pancreatoduodenectomy or distal pancreatectomy: A review. *Scand J Surg.* 2023 Jun;112(2):126-134. doi: 10.1177/14574969231167781.
455. Chui JN, Sahni S, Samra JS, Mittal A. Postoperative pancreatitis and pancreatic fistulae: a review of current evidence. *HPB (Oxford).* 2023 Sep;25(9):1011-121. doi: 10.1016/j.hpb.2023.05.007.
456. Cameron JL. Chronic pancreatic ascites and pancreatic pleural effusions. *Gastroenterology.* 1978 Jan;74(1):134-140.
457. Záruba P, Rousek M, Kočíšová T, Havlová K, Ryska M, Pohnán R. A comparison of surgical approaches in the treatment of grade C postoperative pancreatic fistula: A retrospective study. *Front Surg.* 2022 Aug;9:927737. doi: 10.3389/fsurg.2022.927737.
458. Voss M, Ali A, Eubanks WS, Pappas TN. Surgical management of pancreaticocutaneous fistula. *J Gastrointest Surg.* 2003 May-Jun;7(4):542-546. doi: 10.1016/S1091-255X (02)00185-3. PMID: 12763413.
459. Voss M, Pappas T. Pancreatic Fistula. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2002 Oct;5(5):345-353. doi: 10.1007/s11938-002-0023-0. PMID: 12207858.
460. McMillan MT, Vollmer CM Jr, Asbun HJ, Ball CG, Beane JD, Berger AC, et al. The Characterization and Prediction of ISGPF Grade C Fistulas Following Pancreatoduodenectomy. *J Gastrointest Surg.* 2016 Feb;20(2):262-276. doi: 10.1007/s11605-015-2884-2.
461. Luo SC, Cheng SB, Wu CC, Huang CC, Lin YL, P'eng FK. Embedding fistulojejunosomy: An easy and secure technique for refractory external pancreatic fistula. *Asian J Surg.* 2018 Mar;41(2):143-147. doi: 10.1016/j.asjsur.2016.09.005.
462. Calu V, Duțu M, Pârvulețu R, Miron A. Persistent pancreatic fistula after surgical necrosectomy for severe pancreatitis. *Chirurgia (Bucur).* 2012 Nov-Dec;107(6):796-801.

463. Kempeneers MA, Issa Y, Ali UA, Baron RD, Besselink MG, Büchler M, et al. Working group for the International (IAP – APA – JPS – EPC) Consensus Guidelines for Chronic Pancreatitis. International consensus guidelines for surgery and the timing of intervention in chronic pancreatitis. *Pancreatology* 2020;20(2):149-157. doi: 10.1016/j.pan.2019.12.005
464. Budipramana VS, Witarto AP, Witarto BS, Pramudito SL, Ratri LC, Wairooy NAP, Er Putra AJ. Risk factors for exocrine pancreatic insufficiency after pancreatic surgery: a systematic review and meta-analysis. *Can J Surg.* 2022 Nov 16;65(6):E770-E781. doi: 10.1503/cjs.010621.
465. Chiang KC, Chen TH, Hsu JT. Management of chronic pancreatitis complicated with a bleeding pseudoaneurysm. *World J Gastroenterol.* 2014 Nov 21;20(43):16132-16137. doi: 10.3748/wjg.v20.i43.16132.
466. Dugic A, Hagström H, Dahlman I, Rutkowski W, Daou D, Kulinski P, et al. Post-pancreatitis diabetes mellitus is common in chronic pancreatitis and is associated with adverse outcomes. *United European Gastroenterol J.* 2023 Feb;11(1):79-91. doi: 10.1002/ueg2.12344.
467. Dhali A, Ray S, Sarkar A, Khamrui S, Das S, Mandal TS, Biswas TN, Dhali GK. Peripancreatic arterial pseudoaneurysm in the background of chronic pancreatitis – clinical profile, management, and outcome. *Updates Surg.* 2022;74(4):1367–1373.
468. Gambiez LP, Ernst OJ, Merlier OA, Porte HL, Chambon JP, Quandalle PA. Arterial embolization for bleeding pseudocysts complicating chronic pancreatitis. *Arch Surg.* 1997 Sep;132(9):1016-1021. doi: 10.1001/archsurg.1997.01430330082014. PMID: 9301616.
469. Lower WE, Farrell JT. Aneurysm of the splenic artery – report of a case and review of the literature. *Arch Surg.* 1931;23:182-190.
470. Sandblom PH. Gastrointestinal hemorrhage through the pancreatic duct. *Ann Surg.* 1970;171:61-66.
471. Vujasinovic M, Dugic A, Nouri A, Brismar TB, Baldaque-Silwa F, Asplund E, Rutkowski W, Ghorbani P, Sparrelid E, Hagström H, Lör J-M. Vascular

- complications in patients with chronic pancreatitis. *J Clin Med*. 2021 Aug;10(16):3720.
472. Перерва ЛА. Розширені резекції в лікуванні хворих з місцеворозповсюдженими пухлинами підшлункової залози: автореф. дис. докт. мед. наук: 14.01.03 – Київ, 2021. – 47 с.
 473. Torres OJM, Costa RCNDC, Costa FFM, Neiva RF, Suleiman TS, Souza YLMS, Shrikhande SV. Modified Heidelberg technique for pancreatic anastomosis. *Arq Bras Cir Dig*. 2017 Oct-Dec;30(4):260-263. doi: 10.1590/0102-6720201700040008.
 474. Olakowski M, Grudzińska E, Mrowiec S. Pancreaticojejunostomy-a review of modern techniques. *Langenbecks Arch Surg*. 2020 Feb;405(1):13-22. doi: 10.1007/s00423-020-01855-6.
 475. Xue K, Wang L, Chen L, Liu X, Li A, Wang Z, et al. Development and validation of a novel pancreaticojejunostomy strategy based on the anatomical location of the main pancreatic duct that can reduce the risk of postoperative pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy. *Gland Surg*. 2024 Oct 31;13(10):1693-1707. doi: 10.21037/gs-24-235. Epub 2024 Oct 26.
 476. Maley WR, Yeo CJ. Vascular Resections During the Whipple Procedure. *Adv Surg*. 2017 Sep;51(1):41-63. doi: 10.1016/j.yasu.2017.03.004.
 477. Mirrieles JA, Weber SM, Abbott DE, Greenberg CC, Minter RM, Scarborough JE. Pancreatic Fistula and Delayed Gastric Emptying Are the Highest-Impact Complications After Whipple. *J Surg Res*. 2020 Jun;250:80-87. doi: 10.1016/j.jss.2019.12.041.
 478. Giger U, Stanga Z, DeLegge MH. Management of chronic pancreatitis. *Nutr Clin Pract*. 2004;19:37-49.
 479. Usenko OYu, Petrushenko VV, Sukhodolia SA, Sukhodolia AI, Savchuk OM, Radoga IaV, Savchuk II. Optimization of the selection of the volume of surgical intervention in cases of pronounced morphological and structural changes of the parenchyma in patients with a high risk of developing pancreatic cancer.

Reports of Morphology. 2024;30(1):47-54. doi:
[https://doi.org/10.31393/morphology-journal-2024-30\(1\)-06](https://doi.org/10.31393/morphology-journal-2024-30(1)-06).

480. Усенко О, Суходоля А, Суходоля С, Савчук О. Внутрішні кровотечі як наслідок ускладнених форм хронічного панкреатиту. Шпитальна хірургія. Журнал імені ЛЯ. Ковальчука. 2023;3:77-85.
481. Sukhodolia AI, Pidmurnyak OO, Sukhodolia SA, Troparchuk OI, Kolomiets OV. Діагностика та визначення тактики хірургічного лікування ускладнених форм хронічного панкреатиту. Шпитальна хірургія. Журнал імені Л.Я. Ковальчука. 2016;3:53-56. <https://doi.org/10.11603/2414-4533.2016.3.6794>.
482. Sukhodolia AI, Sukhodolia SA, Monastyrskyi VM, Loboda IV. Інтраопераційна панкреатовірсунгографія в комплексній діагностиці ускладнень хронічного панкреатиту. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2017;16(3):50-53. doi: 10.24061/1727-0847.16.3.2017.76
483. Суходоля AI, Моргун AC, Суходоля CA, Лобода IB, Моргун ЮВ. Вплив корекції внутрішньочеревної гіпертензії на показання до оперативного втручання при гострому панкреатиті. Клінічна хірургія. 2017;10:20-22. <https://doi.org/10.26779/2522-1396.2017.10.20>.
484. Моргун AC, Суходоля AI, Кабанов OB, Суходоля CA. Корекція внутрішньочеревного тиску у щурів з гострим панкреатитом введенням міорелаксанту тривалої дії піпекуронію броміду. Клінічна хірургія. 2017;1:67-69.
485. Usenko O, Sukhodolia S, Sukhodolia A, Savchuk O. Results of surgical treatment of chronic pancreatitis with a high risk of developing pancreatic cancer. The Ukrainian Journal of Clinical Surgery. 2024;91(4):27-33. doi: 10.26779/2786-832X.2024.4.27
486. Суходоля CA, Мороз BA. Спосіб інтраопераційної множинної біопсії тканини підшлункової залози, як ефективніший метод діагностики. Вісник проблем біології і медицини. 2024;Вип.4(175):469-476. doi: 10.29254/2077-4214-2024-4-175-469-476

487. Суходоля СА, Савчук П. Метод лікування хронічного панкреатиту, ускладненого повноюпанкреатичною норицею з непрохідністю проксимальноговідділу вірсунгової протоки, за умов збереження лівогоанатомічного сегмента. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2024;28(4):708-711. doi: [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2024-28\(4\)-22](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2024-28(4)-22).
488. Усенко ОЮ, Суходоля АІ, Суходоля СА, Лобода ІВ, Монастирський ВМ, Просвітлюк ПВ. Панкреатичні нориці як ускладнення хронічного панкреатиту. Діагностика й лікування. Клінічна хірургія. 2017;(9):10-13. doi: 10.26779/2522-1396.2017.09.10.
489. Madela F, Ferndale L, Aldous C. Diagnostics (Basel). 2024 Jan;14(3):290. doi: 10.3390/diagnostics14030290.
490. Gallegos JM, Taylor A, Vardell V, Silberstein PT. Socioeconomic Factors Associated With a Late-Stage Pancreatic Cancer Diagnosis: An Analysis of the National Cancer Database. Cureus. 2023;15(3), e35857. doi: 10.7759/cureus.35857
491. Lucas AL, Kastrinos F. Screening for Pancreatic Cancer. JAMA. 2019; 322(5): 407-408. doi: 10.1001/jama.2019.9690.
492. Poulson MR, Papageorge MV, LaRaja AS, Kenzik KM, Sachs TE. Socioeconomic Mediation of Racial Segregation in Pancreatic Cancer Treatment and Outcome Disparities. Annals of surgery. 2023;278(2):246-252. doi: [10.1097/SLA.0000000000005543](https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000005543).
493. Saad AM, Gad MM, Al-Husseini MJ, AlKhayat MA, Rachid A, Alfaar AS, Hamoda HM. Suicidal death within a year of a cancer diagnosis: A population-based study. Cancer. 2019;125(6):972-979. doi: [10.1002/cncr.31876](https://doi.org/10.1002/cncr.31876).
494. Schuch F, Mihailjevic AL, Probst P, Trudeau MT, Muller PC, Marchegiannb G, et al. A Simple Classification of Pancreatic Duct Size and Texture Predicts Postoperative Pancreatic Fistula: A classification of the International Study Group Of Pancreatic Surgery. Ann Surg. 2023 Mar;277(3):3597-e608. doi: 10.1097/SLA.0000000000004855.

495. Committee of the Korean clinical practice guideline for pancreatic cancer and National Cancer Center, Korea. Korean clinical practice guideline for pancreatic cancer 2021: A summary of evidence-based, multi-disciplinary diagnostic and therapeutic approaches. *Pancreatology*. 2021;21(7):1326-1341. doi: [10.1016/j.pan.2021.05.004](https://doi.org/10.1016/j.pan.2021.05.004)
496. Kim HS, Hong TH, You YK, Park JS, Yoon DS. Radical antegrade modular pancreatosplenectomy (RAMPS) versus conventional distal pancreatectomy for left-sided pancreatic cancer: findings of a multicenter, retrospective, propensity score matching study. *Surgery Today*. 2021;51(11):1775-1786. doi: [10.1007/s00595-021-02280-y](https://doi.org/10.1007/s00595-021-02280-y).
497. Lee SE, Han SS, Kang CM, Kwon W, Paik KY, Song KB, Kim SW. Korean Surgical Practice Guideline for Pancreatic Cancer 2022: A summary of evidence-based surgical approaches. *Annals of Hepatobiliary Pancreat. Surgery*. 2022;26(1):1-16. doi: [10.14701/ahbps.22-009](https://doi.org/10.14701/ahbps.22-009).
498. Distler M, Aust D, Weitz J, Pilarsky S, Grützmann R. Precursor lesions for sporadic pancreatic cancer: PanIN, IPMN, and MCN. *Biomed Res Int*. 2014; 2014:474905. doi: [10.1155/2014/474905](https://doi.org/10.1155/2014/474905).
499. Gao L, Lu GT, Lu YY, Xiao WM, Mao WJ, Tong ZH, Li WQ. Diabetes aggravates acute pancreatitis possibly via activation of NLRP3 inflammasome in db/db mice. *Am J Transl. Res*. 2018;10(7):2015-225.
500. Miyashita Y, Hitsumoto T, Fukuda H, Kim J, Ito S, Kimoto N, Asakura A, Yata Y, Yabumoto M, Washio T, Kitakaze M. Metabolic syndrome is linked to the incidence of pancreatic cancer. *eClinicalMedicine*. 2023;67:102353. doi:[10.1016/j.eclinm.2023.102353](https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2023.102353).

ДОДАТКИ

Додаток А

Список публікацій здобувача

НАУКОВІ ПРАЦІ, У ЯКИХ ОПУБЛІКОВАНІ ОСНОВНІ НАУКОВІ РЕЗУЛЬТАТИ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Sukhodolia AI, Pidmurnyak OO, Sukhodolia SA, Troparchuk OI, Kolomiets O. V. Діагностика та визначення тактики хірургічного лікування ускладнених форм хронічного панкреатиту. Шпитальна хірургія. Журнал імені Л.Я. Ковальчука. 2016;3:53-56. <https://doi.org/10.11603/2414-4533.2016.3.6794>. (У науковому фаховому виданні затвердженому Міністерством освіти та науки України, категорія Б). (Особистий внесок здобувача – виконання оперативних втручань, збір та аналіз даних, статистичний аналіз, оцінка та аналіз отриманих результатів, написання та підготовка публікації до друку).

2. Sukhodolia AI, Sukhodolia SA, Monastyrskyi VM, Loboda IV. Інтраопераційна панкреатовірсунгографія в комплексній діагностиці ускладнень хронічного панкреатиту. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2017;16(3):50-53. <https://doi.org/10.24061/1727-0847.16.3.2017.76>. (У науковому фаховому виданні затвердженому Міністерством освіти та науки України, категорія Б). (Особистий внесок здобувача – виконання оперативних втручань, збір та аналіз даних, статистичний аналіз, оцінка та аналіз отриманих результатів, написання та підготовка публікації до друку).

3. Усенко ОЮ, Суходоля АІ, Суходоля СА, Лобода ІВ, Монастирський В. М., Просвітлюк П. В. Панкреатичні нориці як ускладнення хронічного панкреатиту. Діагностика й лікування. Клінічна хірургія. 2017;9:10-13. <https://doi.org/10.26779/2522-1396.2017.09.10>. (У науковому фаховому виданні затвердженому Міністерством освіти та науки України, категорія Б). (Особистий внесок здобувача – виконання оперативних втручань, збір та аналіз даних,

статистичний аналіз, оцінка та аналіз отриманих результатів, написання та підготовка публікації до друку).

4. Sukhodolya AI, Morgun AS, Sukhodolya SA, Loboda IV, Morgun YuV. Вплив корекції внутрішньочеревної гіпертензії на показання до оперативного втручання при гострому панкреатиті. Клінічна хірургія. 2017;10:20-22. <https://doi.org/10.26779/2522-1396.2017.10.20>. (У науковому фаховому виданні затвердженому Міністерством освіти та науки України, категорія Б). (Особистий внесок здобувача – виконання оперативних втручань, збір та аналіз даних, статистичний аналіз, оцінка та аналіз отриманих результатів, написання та підготовка публікації до друку).

5. Моргун АС, Суходоля АІ, Кабанов ОВ, Суходоля СА. Корекція внутрішньочеревного тиску у щурів з гострим панкреатитом введенням міорелаксанту тривалої дії піпекуронію броміду. Клінічна хірургія. 2017;1:67-69. (У науковому фаховому виданні затвердженому Міністерством освіти та науки України, категорія Б). (Особистий внесок здобувача – виконання оперативних втручань, збір та аналіз даних, статистичний аналіз, оцінка та аналіз отриманих результатів, написання та підготовка публікації до друку).

6. Sukhodolia AI, Sukhodolia SA, Mosiychuk VP, Makohonskyi MV. Хронічний панкреатит та цукровий діабет-предиктори розвитку раку підшлункової залози. The Ukrainian Journal of Clinical Surgery. 2019;86(4):67-71. <https://doi.org/10.26779/2522-1396.2019.04.67> (У науковому фаховому виданні затвердженому Міністерством освіти та науки України, категорія Б). (Особистий внесок здобувача – збір та аналіз даних, обробка наукової літератури, оцінка та аналіз отриманих результатів, написання та підготовка публікації до друку).

7. Raksha NG, Halenova TI, Vovk TB, Sukhodolia SA., Beregova TV, Ostapchenko LI. Proteolytic imbalance as a key factor of the development of chronic pancreatitis with and without type 1 diabetes mellitus. Visnik problem biologii i medicine. 2019;3(152):186-191. Doi. [10.29254/2077-4214-2019-3-152-186-191](https://doi.org/10.29254/2077-4214-2019-3-152-186-191) (У науковому фаховому виданні затвердженому Міністерством освіти та науки України, категорія Б). (Особистий внесок здобувача – розробка експерименту, формування

концепції та дизайн роботи, збір та аналіз даних, статистичний аналіз, оцінка та аналіз отриманих результатів, написання та підготовка публікації до друку).

8. Raksha N, Halenova T, Vovk T, Savchuk O, Berehovy S, Beregova T, Sukhodolia S, Ostapchenko L. Disturbances of extracellular protein metabolism in cerulein induced pancreatitis. *Current Issues in Pharmacy and Medical Sciences*. 2020;33(3):121-124. <https://doi.org/10.2478/cipms-2020-0022> (У науковому фаховому виданні затвердженому Міністерством освіти та науки України, категорія А, яке внесене до наукометричної бази Scopus, Q4). (Особистий внесок здобувача – формування концепції та дизайн роботи, збір та аналіз даних, статистичний аналіз, оцінка та аналіз отриманих результатів, написання та підготовка публікації до друку).

9. Synelnyk TB, Kravchenko OO, Kostiuk OS, Savchuk OM, Sukhodolia SA, Ostapchenko LI. The trigger components of the proteolytic system and their modulators content under pancreatic pathologies development. *Fiziol Zh*. 2022;68(5):33-44. doi: [10.15407/fz68.05.033](https://doi.org/10.15407/fz68.05.033) (У науковому фаховому виданні затвердженому Міністерством освіти та науки України, категорія А, яке внесене до наукометричної бази Scopus, Q4). (Особистий внесок здобувача – збір та аналіз даних, статистичний аналіз, оцінка та аналіз отриманих результатів, написання та підготовка публікації до друку).

10. Synelnyk TB, Kravchenko OO, Kostiuk OS, Savchuk OM, Sukhodolia SA, Ostapchenko LI. Distribution of serine proteases in blood plasma and pancreas in chronic pancreatitis and oncopathology. *Fiziol Zh*. 2022;68(6):31-43. DOI: [10.15407/fz68.06.031](https://doi.org/10.15407/fz68.06.031) (У науковому фаховому виданні затвердженому Міністерством освіти та науки України, категорія А, яке внесене до наукометричної бази Scopus, Q4). (Особистий внесок здобувача – оперативні втручання, збір та аналіз даних, статистичний аналіз, оцінка та аналіз отриманих результатів, написання та підготовка публікації до друку).

11. Усенко О, Суходоля А, Суходоля С, Савчук О. Внутрішні кровотечі як наслідок ускладнених форм хронічного панкреатиту. Шпитальна хірургія. Журнал імені ЛЯ Ковальчука. 2023;3:77-85. <https://doi.org/10.11603/2414-4533.2023.3.14154>.

(У науковому фаховому виданні затвердженому Міністерством освіти та науки України, категорія Б). (Особистий внесок здобувача – виконання оперативних втручань, збір та аналіз даних, статистичний аналіз, оцінка та аналіз отриманих результатів, написання та підготовка публікації до друку).

12. Petrushenko VV, Sukhodolia SA, Sukhodolia AI, Radoga IV, Rudnichenko EY. Mathematical model of diagnostics of malignant pancreas pathology. Reports of Vinnytsia National Medical University. 2024;28(1):64-74. DOI: [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2024-28\(1\)-12](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2024-28(1)-12). (У науковому фаховому виданні затвердженому Міністерством освіти та науки України, категорія Б). (Особистий внесок здобувача – виконання оперативних втручань, збір та аналіз даних, статистичний аналіз, оцінка та аналіз отриманих результатів, написання та підготовка публікації до друку).

13. Usenko O, Sukhodolia S, Sukhodolia A, Savchuk O. Results of surgical treatment of chronic pancreatitis with a high risk of developing pancreatic cancer. The Ukrainian Journal of Clinical Surgery. 2024;91(4): 27-33. <https://doi.org/10.26779/2786-832X.2024.4.27>. (У науковому фаховому виданні затвердженому Міністерством освіти та науки України, категорія Б). (Особистий внесок здобувача – виконання оперативних втручань, збір та аналіз даних, статистичний аналіз, оцінка та аналіз отриманих результатів, написання та підготовка публікації до друку).

14. Суходоля СА, Мороз ВА. Спосіб інтраопераційної множинної біопсії тканини підшлункової залози, як ефективніший метод діагностики. Вісник проблем біології і медицини. 2024;4(175):469-476. doi [10.29254/2077-4214-2024-4-175-469-476](https://doi.org/10.29254/2077-4214-2024-4-175-469-476). (У науковому фаховому виданні затвердженому Міністерством освіти та науки України, категорія Б). (Особистий внесок здобувача – виконання оперативних втручань, впровадження біопсії, збір та аналіз даних, статистичний аналіз, оцінка та аналіз отриманих результатів, написання та підготовка публікації до друку).

15. Суходоля С.А. Експериментальна модель хронічного панкреатиту у щурів із подальшим моделюванням цд стрептозитоцином. Перспективи та інновації науки. Серія «Медицина». 2024;12(46):1828-1835. doi: [https://doi.org/10.52058/2786-4952-2024-12\(46\)-1828-1835](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2024-12(46)-1828-1835). (У науковому фаховому

виданні затвердженому Міністерством освіти та науки України, категорія Б). (Особистий внесок здобувача – розробка експерименту, формування концепції та дизайн роботи, збір та аналіз даних, статистичний аналіз, оцінка та аналіз отриманих результатів, написання та підготовка публікації до друку). (У науковому фаховому виданні затвердженому Міністерством освіти та науки України, категорія Б). (Особистий внесок здобувача – виконання оперативних втручань, збір та аналіз даних, статистичний аналіз, оцінка та аналіз отриманих результатів, написання та підготовка публікації до друку).

16. Суходоля СА, Савчук ІІ. Метод лікування хронічного панкреатиту, ускладненого повною панкреатичною норицею з непрохідністю проксимального відділу вірсунгової протоки, за умов збереження лівого анатомічного сегмента. Вісник Вінницького національного медичного університету». 2024;28(4):708-711. doi: [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2024-28\(4\)-22](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2024-28(4)-22). (У науковому фаховому виданні затвердженому Міністерством освіти та науки України, категорія Б). (Особистий внесок здобувача – виконання оперативних втручань, збір та аналіз даних, статистичний аналіз, оцінка та аналіз отриманих результатів, написання та підготовка публікації до друку).

17. Kravchenko O, Synelnyk T, Kostyuk O, Halenova T, Raksha N, Savchuk O, et al. Proteolytic activity in chronic pancreatitis and pancreatic cancer. Minerva Biotechnol Biomol Res 2024;36:161-168. doi: [10.23736/S2724-542X.24.03150-X](https://doi.org/10.23736/S2724-542X.24.03150-X) (У науковому фаховому виданні затвердженому Міністерством освіти та науки України, категорія А, яке внесене до наукометричної бази Scopus, Q4). (Особистий внесок здобувача – оперативні втручання, збір та аналіз даних, статистичний аналіз, оцінка та аналіз отриманих результатів, написання та підготовка публікації до друку).

18. Usenko OYu, Petrushenko VV, Sukhodolia SA, Sukhodolia AI, Savchuk OM, Radoga IaV, Savchuk II. Optimization of the selection of the volume of surgical intervention in cases of pronounced morphological and structural changes of the parenchyma in patients with a high risk of developing pancreatic cancer. 2024;30(1):47-54. doi: [https://doi.org/10.31393/morphology-journal-2024-30\(1\)-06](https://doi.org/10.31393/morphology-journal-2024-30(1)-06). (У науковому

фаховому виданні затвердженому Міністерством освіти та науки України, категорія А, яке внесене до наукометричної бази Scopus, Q4). (Особистий внесок здобувача – оперативні втручання, збір та аналіз даних, статистичний аналіз, оцінка та аналіз отриманих результатів, написання та підготовка публікації до друку).

19. Суходоля СА, Безверхній ВА, Савчук І., Оленич СП. Вдосконалений спосіб визначення протокової гіпертензії підшлункової залози при виборі хірургічної корекції ускладненого хронічного панкреатиту. Перспективи та інновації науки. Серія «Медицина». 2025;1(47):2506-2516. doi: [https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-1\(47\)](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-1(47)) (У науковому фаховому виданні затвердженому Міністерством освіти та науки України, категорія Б). (Особистий внесок здобувача – розробка моделі, збір та аналіз даних, оцінка та аналіз отриманих результатів, написання та підготовка публікації до друку).

20. Sukhodolia S, Kalmukova O, Raksha N, Sukhodolia A, Kuryk O, Savchuk O. Peptide pool instability of precancerous lesions in rats with chronic pancreatitis model and/or without type 1 diabetes mellitus [published online as ahead of print on January 14, 2025]. Advances in Clinical and Experimental Medicine. 2025. doi: [10.17219/acem/193243](https://doi.org/10.17219/acem/193243). (У науковому фаховому виданні затвердженому Міністерством освіти та науки України, категорія А, яке внесене до наукометричної бази Scopus, Q1). (Особистий внесок здобувача – розробка експерименту, формування концепції та дизайн роботи, збір та аналіз даних, статистичний аналіз, оцінка та аналіз отриманих результатів, написання та підготовка публікації до друку).

НАУКОВІ ПРАЦІ, ЯКІ ДОДАТКОВО ВІДОБРАЖАЮТЬ НАУКОВІ РЕЗУЛЬТАТИ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Суходоля С. А., Суходоля А. І., Мосійчук В. П., Науковий твір «Прилад для визначення протокової гіпертензії підшлункової залози» №121087, від 04.08.2023;

2. Суходоля А. І., Суходоля С. А., Савчук І. І., Драгочинський Б. О., Любицький М. О., Науковий твір «Метод лікування хронічного панкреатиту, ускладненого повною панкреатичною норицею з непрохідністю проксимального відділу вірсунгової протоки, за умов збереження лівого анатомічного сегмента» №120597, від 18.07.2023;

3. Суходоля С. А., Суходоля А. І., Савчук І. І., Науковий твір «Методика інтраопераційної біопсії підшлункової залози», №115178, від 11.10.2022;

4. Суходоля С. А., Суходоля А. І., Савчук І. І., Науковий твір «Методика інтраопераційної множинної біопсії підшлункової залози», №114856 від 19.09.2022;

5. Усенко О. Ю., Суходоля С. А., Суходоля А. І., Савчук О. М. Науковий твір «Експериментальна модель хронічного панкреатиту у щурів із подальшим моделюванням цукрового діабету стрептозотоцином», №115176 від 11.10.2022;

В усіх статтях збір та статистичний аналіз даних, вивчення результатів світових досліджень, у напрямку, що вивчався, написання тексту, формулювання висновків та співставлення результатів дослідження є внеском здобувача.

Апробація результатів дисертації:

1. Науково-практична конференція з міжнародною участю «1-й Буковинський хірургічний форум», (м. Чернівці, 28 – 29 жовтня 2017). – усна доповідь.
2. XXIV з'їзді хірургів України (Київ, 2018). – усна доповідь.
3. XI міжрегіональна науково-практичній конференції, присвяченій 100-річчю з дня народження (1918-2007 р.р.) почесного громадянина Хмельниччини професора-хірурга Чорнобрового Миколи Петровича (згідно розпорядження директора Департаменту охорони здоров'я Хмельницької ОДА № 1122 від «04» вересня 2018р.), (Хмельницький, 2018). – усна доповідь.
4. LXI науково-практична конференція «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (Тернопіль, 2018). – усна доповідь.
5. 48 World congress of Surgery (Krakow, Poland, 2019). – усна доповідь.
6. 138 DGCH The German Society of Surgery Annual Congress (Germany, Berlin, 2020). – усна доповідь.
7. 139 DGCH The German Society of Surgery Annual Congress (Germany, Leipzig, 2022). – усна доповідь.
8. VI Прикарпатський хірургічний форум (Івано-Франківськ, 2022). – усна доповідь.
9. III International Scientific and Practical Conference «Theories, methods and practices of the latest technologies» (Tokyo, Japan, 2022). – тези доповідей.
10. 141st Congress of the German Society of Surgery (Germany, Leipzig, 2024). – усна доповідь.
11. Науково-практична конференція за участю молодих вчених «Організаційно-прикладні аспекти клінічної та профілактичної медицини в умовах сучасних викликів і загроз: проблеми та перспективи інноваційного розвитку» (Україна, Київ, 2024). – тези доповідей.

Додаток Б АКТИ ВПРОВАДЖЕНЬ

ЗАТВЕРДЖУЮ»
Директор ННЦ «Інститут біології та медицини»
Микола ІВАНОВ
Митро ЛУКАШОВ
22 2025 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ Результатів наукових досліджень

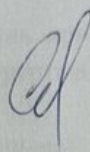
1. **Назва пропозиції:** Експериментальна модель хронічного панкреатиту у щурів із подальшим моделюванням цукрового діабету стрептозотоцином.
2. **Установа-розробник:** Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова МОЗ України; 21018 м. Вінниця-18, вул. Пирогова, 56.
3. **Розробник:** Суходоля Сергій Анатолійович
4. **Джерело інформації:**
 1. Усенко О. Ю., Суходоля С. А., Суходоля А. І., Савчук О. М. Науковий твір «Експериментальна модель хронічного панкреатиту у щурів із подальшим моделюванням цукрового діабету стрептозотоцином», №115176 від 11.10.2022;
 2. Суходоля С. А. Експериментальна модель хронічного панкреатиту у щурів із подальшим моделюванням цд стрептозитоцином. Перспективи та інновації науки. Серія «Медицина». 2024;12(46):1828-1835. DOI: [https://doi.org/10.52058/2786-4952-2024-12\(46\)-1828-1835](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2024-12(46)-1828-1835).
 3. Sukhodolia S., Kalmukova O., Raksha N., Sukhodolia A., Kuryk O., Savchuk O. Peptide pool instability of precancerous lesions in rats with chronic pancreatitis model and/or without type 1 diabetes mellitus [published online as ahead of print on January 14, 2025]. Advances in Clinical and Experimental Medicine. 2025. Doi:10.17219/acem/193243.
 4. Raksha N, Halenova T, Vovk T, Savchuk O, Berehovi S, Beregova T, Sukhodolia S, Ostapchenko L. Disturbances of extracellular protein metabolism in cerulein induced pancreatitis. Current Issues in Pharmacy and Medical Sciences. 2020;33(3):121-124. <https://doi.org/10.2478/cipms-2020-0022>
5. **Де впроваджено:** кафедра біохімії ННЦ «Інститут біології та медицини»
6. **Ефективність впровадження:** відповідно до запропонованої методу, запропонували та впровадили нову, раніше не описану експериментальну модель хронічного панкреатиту (ХП) та впровадили її у дослідження по покращенню лікування ускладненого ХП. Загальними ознаками прототипу та способу, що заявляється, є те, що для відтворення моделі ХП, щурам, діюча речовина, вводиться внутрішньоочеревино. Відмінним, є те, що після моделювання, гістологічного та функціонального

підтвердження ХП ми моделюємо експериментальний цукровий діабет (ЦД) у цих же щурів.

Цінність даної моделі досить вагома, так як вона максимально наближена до механізмів розвитку захворювання та ускладнень ХП у людей. Тому дану модель можна використовувати для дослідження основних механізмів і тестування нових методів лікування. Зміни, що отримали при виконанні патогістологічного дослідження після виведення щурів із експерименту підтвердили, що ХП у комбінації з ЦД є факторами ризику малігнізації прогресування до протокової аденокарциноми ПЗ.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри біохімії,
д-р. біол. наук. проф.



Олексій САВЧУК

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор закладу вищої освіти
з науково-педагогічної роботи і
міжнародних зв'язків
ВНМУ імені М. І. Пирогова

професор Ірина АНДРУШКО
01 2025 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ Результатів наукових досліджень

1. **Назва пропозиції:** Метод лікування хронічного панкреатиту, ускладненого повною панкреатичною норицею з непрохідністю проксимального відділу вірсунгової протоки, за умов збереження лівого анатомічного сегмента.
2. **Установа-розробник:** Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова МОЗ України; 21018 м. Вінниця-18, вул. Пирогова, 56.
Розробник: Суходоля Сергій Анатолійович
3. **Джерело інформації:**
 1. Суходоля А. І., Суходоля С. А., Савчук І. І., Драгочинський Б. О., Любицький М. О., Науковий твір «Метод лікування хронічного панкреатиту, ускладненого повною панкреатичною норицею з непрохідністю проксимального відділу вірсунгової протоки, за умов збереження лівого анатомічного сегмента» №120597, від 18.07.2023;
 2. Суходоля С. А., Савчук І. І., Метод лікування хронічного панкреатиту, ускладненого повноюпанкреатичною норицею з непрохідністю проксимального відділу вірсунгової протоки, за умов збереження лівогоанатомічного сегмента. Вісник Вінницького національного медичного університету». 2024;28(4):708-711. DOI: [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2024-28\(4\)-22](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2024-28(4)-22).
 3. Usenko O. Yu., Petrushenko V. V., Sukhodolia S. A., Sukhodolia A. I., Savchuk O. M., Radoga Ia. V., Savchuk I. I. Optimization of the selection of the volume of surgical intervention in cases of pronounced morphological and structural changes of the parenchyma in patients with a high risk of developing pancreatic cancer. Vol. 30 No. 1 (2024): Reports of Morphology DOI: [https://doi.org/10.31393/morphology-journal-2024-30\(1\)-06](https://doi.org/10.31393/morphology-journal-2024-30(1)-06).
4. **Де впроваджено:** Кафедра хірургії з курсом стоматології ФПО ВНМУ імені М. І. Пирогова.
5. **Ефективність впровадження:** відповідно до запропонованої методу, пацієнтам із занедбаним ХП, та РПЗ, повною панкреатичною норицею, деструкцією паренхіми та Вірсунгового протока, із наявним панкреатичним асцитом - було впроваджене до використання запропоноване та запатентоване вдосконалене оперативне втручання – секторальна резекція ПЗ із збереженням лівого анатомічного сегменту [№120597 від 18.07.2023], для попередження наростання подальшої панкреатичної недостатності. Метою було - ліквідація ПН із збереженням лівого анатомічного сегменту ПЗ, а також усунення обструкції у ділянці голівки ПЗ, та, як наслідок протокової гіпертензії ПЗ, що перешкождала вільному пасажу соку ПЗ у ДПК, та опосередковано була причиною виникнення ПН.

Завідувач кафедри хірургії
з курсом стоматології ФПО
ВНМУ імені М. І. Пирогова,
д.мед.н., професор

Анатолій СУХОДОЛЯ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор КП «Хмельницька міська лікарня» Хмельницької міської ради

ВАСИЛІЙ ГАРБУЗЮК 03 2025 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Результатів наукових досліджень

1. **Назва пропозиції:** Метод лікування хронічного панкреатиту, ускладненого повною панкреатичною норицею з непрохідністю проксимального відділу вірсунгової протоки, за умов збереження лівого анатомічного сегмента.

2. **Установа-розробник:** Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова МОЗ України; 21018 м. Вінниця-18, вул. Пирогова, 56.

Розробник: Суходоля Сергій Анатолійович

3. Джерело інформації:

1. Суходоля А. І., Суходоля С. А., Савчук І. І., Драгочинський Б. О., Любицький М. О., Науковий твір «Метод лікування хронічного панкреатиту, ускладненого повною панкреатичною норицею з непрохідністю проксимального відділу вірсунгової протоки, за умов збереження лівого анатомічного сегмента» №120597, від 18.07.2023;
2. Суходоля С. А., Савчук І. І., Метод лікування хронічного панкреатиту, ускладненого повною панкреатичною норицею з непрохідністю проксимального відділу вірсунгової протоки, за умов збереження лівого анатомічного сегмента. Вісник Вінницького національного медичного університету». 2024;28(4):708-711. DOI: [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2024-28\(4\)-22](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2024-28(4)-22).
3. Usenko O. Yu., Petrushenko V. V., Sukhodolia S. A., Sukhodolia A. I., Savchuk O. M., Radoga Ia. V., Savchuk I. I. Optimization of the selection of the volume of surgical intervention in cases of pronounced morphological and structural changes of the parenchyma in patients with a high risk of developing pancreatic cancer. Vol. 30 No. 1 (2024): Reports of Morphology DOI: [https://doi.org/10.31393/morphology-journal-2024-30\(1\)-06](https://doi.org/10.31393/morphology-journal-2024-30(1)-06).

4. **Де впроваджено:** КП «Хмельницька міська лікарня» Хмельницької міської ради.

Ефективність впровадження: відповідно до запропонованої методу, пацієнтам із занедбаним ХП, та РПЗ, повною панкреатичною норицею, деструкцією паренхіми та Вірсунгового протока, із наявним панкреатичним асцитом - було впроваджене до використання запропоноване та запатентоване вдосконалене оперативне втручання – секторальна резекція ПЗ із збереженням лівого анатомічного сегменту [№120597 від 18.07.2023], для попередження наростання подальшої панкреатичної недостатності. Метою було - ліквідація ПН із збереженням лівого анатомічного сегменту ПЗ, а також усунення обструкції у ділянці голівки ПЗ, та, як наслідок протокової гіпертензії ПЗ, що перешкождала вільному пасажу соку ПЗ у ДПК, та опосередковано була причиною виникнення ПН.

Відповідальний за впровадження:

Заступник медичного директора з

Хірургічної роботи

КП «Хмельницька міська лікарня»

Хмельницької міської ради,

к.мед.н.,



Андрій МОРГУН

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор КНП "Подільський
регіональний центр онкології
Вінницької обласної Ради"

Сергій

ПЕРЕГОНЧУК

2025 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ Результатів наукових досліджень

1. **Назва пропозиції:** Метод лікування хронічного панкреатиту, ускладненого повною панкреатичною норицею з непрохідністю проксимального відділу вірсунгової протоки, за умов збереження лівого анатомічного сегмента.
2. **Установа-розробник:** Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова МОЗ України; 21018 м. Вінниця-18, вул. Пирогова, 56.
Розробник: Суходоля Сергій Анатолійович.
3. **Джерело інформації:**
 1. Суходоля А. І., Суходоля С. А., Савчук І. І., Драгочинський Б. О., Любицький М. О., Науковий твір «Метод лікування хронічного панкреатиту, ускладненого повною панкреатичною норицею з непрохідністю проксимального відділу вірсунгової протоки, за умов збереження лівого анатомічного сегмента» №120597, від 18.07.2023;
 2. Суходоля С. А., Савчук І. І., Метод лікування хронічного панкреатиту, ускладненого повноюпанкреатичною норицею з непрохідністю проксимальноговідділу вірсунгової протоки, за умов збереження лівогоанатомічного сегмента. Вісник Вінницького національного медичного університету». 2024;28(4):708-711. DOI: [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2024-28\(4\)-22](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2024-28(4)-22).
 3. Usenko O. Yu., Petrusenko V. V., Sukhodolia S. A., Sukhodolia A. I., Savchuk O. M., Radoga Ia. V., Savchuk I. I. Optimization of the selection of the volume of surgical intervention in cases of pronounced morphological and structural changes of the parenchyma in patients with a high risk of developing pancreatic cancer. Vol. 30 No. 1 (2024): Reports of Morphology DOI: [https://doi.org/10.31393/morphology-journal-2024-30\(1\)-06](https://doi.org/10.31393/morphology-journal-2024-30(1)-06).

4. **Де впроваджено:** КНП "Подільський регіональний центр онкології Вінницької обласної Ради".
5. **Ефективність впровадження:** відповідно до запропонованої методу, пацієнтам із занедбаним ХП, та РПЗ, повною панкреатичною норицею, деструкцією паренхіми та Вірсунгового протока, із наявним панкреатичним асцитом – було впроваджене до використання запропоноване та запатентоване вдосконалене хірургічне втручання – секторальна резекція ПЗ із збереженням лівого анатомічного сегменту [№120597 від 18.07.2023], для попередження наростання подальшої панкреатичної недостатності для ліквідації ПН із збереженням лівого анатомічного сегменту ПЗ, а також усунення обструкції у ділянці голівки ПЗ, та, як наслідок протокової гіпертензії ПЗ, що перешкоджала вільному пасажу соку ПЗ у ДПК, та опосередковано була причиною виникнення ПН.

Відповідальний за впровадження:

Медичний директор

КНП "Подільський регіональний
центр онкології Вінницької обласної Ради,
д.мед.н., професор

Дмитро ДМИТРИЄВ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор закладу вищої освіти
з науково-педагогічної роботи і

ВНМУ імені М. І. Пирогова

професор Інна АНДРУШКО

2025 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**Результатів наукових досліджень**

1. **Назва пропозиції:** Прилад для визначення протокової гіпертензії підшлункової залози.
2. **Установа-розробник:** Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова МОЗ України; 21018 м. Вінниця-18, вул. Пирогова, 56.
Розробник: Суходоля Сергій Анатолійович
3. **Джерело інформації:**
 1. Суходоля С. А., Суходоля А. І., Мосійчук В. П., Науковий твір «Прилад для визначення протокової гіпертензії підшлункової залози» №121087, від 04.08.2023;
 2. Суходоля С. А., Безверхній В. А., Савчук І. І., Оленич С. П., «Вдосконалений спосіб визначення протокової гіпертензії підшлункової залози при виборі хірургічної корекції ускладненого хронічного панкреатиту», Перспективи та інновації науки. Серія «Медицина». 1(47) (2025) DOI: [https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-1\(47\)](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-1(47))
 3. Sukhodolia A. I., Pidmurnyak O. O., Sukhodolia S. A., Troparchuk O. I., Kolomiets O. V. Діагностика та визначення тактики хірургічного лікування ускладнених форм хронічного панкреатиту. Шпитальна хірургія. Журнал імені Л.Я. Ковальчука. 2016;3:53-56. <https://doi.org/10.11603/2414-4533.2016.3.6794>
 4. Sukhodolia A. I., Sukhodolia S. A., Monastyrskiy V. M., Loboda I. V. Інтраопераційна панкреатовірсунгографія в комплексній діагностиці ускладнень хронічного панкреатиту. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2017;16(3):50-53. DOI: 10.24061/1727-0847.16.3.2017.76.
4. **Де впроваджено:** Кафедра хірургії з курсом стоматології ФПО ВНМУ імені М. І. Пирогова.
5. **Ефективність впровадження:** відповідно до запропонованого методу, пацієнтам із занедбаним ХП, та РПЗ, з метою діагностики нориць (внутрішньоочеревинних та черевноплевральних) ПЗ, наявності протокової гіпертензії, а також наявності сполучення протоки ПЗ з кістою, у дослідженні, ми застосовували, спосіб інтраопераційної діагностики змін протокової системи ПЗ із можливістю діагностики сполучення рідинного утворення із протоковою системою ПЗ. Застосування інтраопераційної пункційної панкреатовірсунгографії доповнює відомі діагностичні методики і цим полегшує вибір методу операції та забезпечує кращий результат оперативного втручання при ускладнених формах ХП.

Завідувач кафедри хірургії
з курсом стоматології ФПО
ВНМУ імені М. І. Пирогова,
д.мед.н., професор

Анатолій СУХОДОЛЯ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор КНП "Подільський
регіональний центр онкології
Вінницької обласної Ради"

Сергій

ПЕРЕГОНЧУК

2025 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Результатів наукових досліджень

1. **Назва пропозиції:** Методика інтраопераційної множинної біопсії підшлункової залози.

2. **Установа-розробник:** Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова
МОЗ України; 21018 м. Вінниця-18, вул. Пирогова, 56.

Розробник: Суходоля Сергій Анатолійович

3. **Джерело інформації:**

1. Суходоля С. А., Суходоля А. І., Савчук І. І., Науковий твір «Методика інтраопераційної множинної біопсії підшлункової залози», №114856 від 19.09.2022;
2. Суходоля С. А., Мороз В. А., Спосіб інтраопераційної множинної біопсії тканини підшлункової залози, як ефективніший метод діагностики. Вісник проблем біології і медицини. 2024;4(175):469-476. DOI 10.29254/2077-4214-2024-4-175-469-476.
3. Usenko O. Yu., Petrushenko V. V., Sukhodolia S. A., Sukhodolia A. I., Savchuk O. M., Radoga Ia. V., Savchuk I. I. Optimization of the selection of the volume of surgical intervention in cases of pronounced morphological and structural changes of the parenchyma in patients with a high risk of developing pancreatic cancer. Vol. 30 No. 1 (2024): Reports of Morphology DOI: [https://doi.org/10.31393/morphology-journal-2024-30\(1\)-06](https://doi.org/10.31393/morphology-journal-2024-30(1)-06).

4. **Де впроваджено:** КНП "Подільський регіональний центр онкології Вінницької обласної Ради".

5. **Ефективність впровадження:** відповідно до запропонованого методу, діагностики «Методика інтраопераційної множинної біопсії підшлункової залози» - на вирішення якого спрямований спосіб, полягає у збільшенні обсягу видаленого матеріалу, а також отриманні інформації про розповсюдження пухлинного процесу до змін у паренхімі підшлункової залози.

Поставлене завдання вирішується таким чином, що забір біопсії виконують, під час проведення поздовжньої панкреатоеюностомії за допомогою панч-ручки на усьому протязі Вірсунгового протока по верхньому та нижньому його краях розсічення, у шахматному порядку по усій протяжності залози, що забезпечує безпечний забір матеріалу та повноцінне, на усьому протязі, дослідження.

Головною ознакою, запропонованої автором методики, є множинні точкові експрес-біопсії тканини-мішені панч-ручкою, що і забезпечує досягнення поставленої мети.

Новим у заявленому вирішенні проблеми є спосіб виконання експрес-біопсії, кількість матеріалу, що діагностується та відповідно більш достовірний результат діагностики.

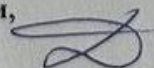
Відповідальний за впровадження:

Медичний директор

КНП "Подільський регіональний

центр онкології Вінницької обласної Ради,

д.мед.н., професор



Дмитро ДМИТРИЄВ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор КП «Хмельницька міська лікарня» Хмельницької міської ради

ХМЕЛЬНИЦЬКА МІСЬКА РАДА
КП «ХМЕЛЬНИЦЬКА МІСЬКА ЛІКАРНЯ»
«23» 2025 р.АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ
Результатів наукових досліджень

1. **Назва пропозиції:** Прилад для визначення протокової гіпертензії підшлункової залози.
2. **Установа-розробник:** Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова МОЗ України; 21018 м. Вінниця-18, вул. Пирогова, 56.
Розробник: Суходоля Сергій Анатолійович
3. **Джерело інформації:**
 1. Суходоля С. А., Суходоля А. І., Мосійчук В. П., Науковий твір «Прилад для визначення протокової гіпертензії підшлункової залози» №121087, від 04.08.2023;
 2. Суходоля С. А., Безверхній В. А., Савчук І. І., Оленич С. П., «Вдосконалений спосіб визначення протокової гіпертензії підшлункової залози при виборі хірургічної корекції ускладненого хронічного панкреатиту», Перспективи та інновації науки. Серія «Медицина». 1(47) (2025) DOI: [https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-1\(47\)](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-1(47))
 3. Sukhodolia A. I., Pidmurnyak O. O., Sukhodolia S. A., Troparchuk O. I., Kolomiets O. V. Діагностика та визначення тактики хірургічного лікування ускладнених форм хронічного панкреатиту. Шпитальна хірургія. Журнал імені Л.Я. Ковальчука. 2016;3:53-56. <https://doi.org/10.11603/2414-4533.2016.3.6794>
 4. Sukhodolia A. I., Sukhodolia S. A., Monastyrskiy V. M., Loboda I. V. Інтраопераційна панкреатовірсунгографія в комплексній діагностиці ускладнень хронічного панкреатиту. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2017;16(3):50-53. DOI: 10.24061/1727-0847.16.3.2017.76.
4. **Де впроваджено:** КП «Хмельницька міська лікарня» Хмельницької міської ради.
5. **Ефективність впровадження:** відповідно до запропонованого методу, пацієнтам із занедбаним ХП, та РПЗ, з метою діагностики нориць (внутрішньоочеревинних та черевноплевральних) ПЗ, наявності протокової гіпертензії, а також наявності сполучення протоки ПЗ з кістою, у дослідженні, ми застосовували, спосіб інтраопераційної діагностики змін протокової системи ПЗ із можливістю діагностики сполучення рідинного утворення із протоковою системою ПЗ. Застосування інтраопераційної пункційної панкреатовірсунгографії доповнює відомі діагностичні методики і цим полегшує вибір методу операції та забезпечує кращий результат оперативного втручання при ускладнених формах ХП.

Відповідальний за впровадження:
Заступник медичного директора з
Хірургічної роботи
КП «Хмельницька міська лікарня»
Хмельницької міської ради,
к.мед.н.,

Андрій МОРГУН

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор КНП "Подільський
регіональний центр онкології
Вінницької обласної Ради"

Сергій

ПЕРЕГОНИЧУК

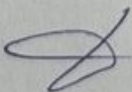
2025 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ
Результатів наукових досліджень

1. **Назва пропозиції:** Прилад для визначення протокової гіпертензії підшлункової залози.
2. **Установа-розробник:** Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова МОЗ України; 21018 м. Вінниця-18, вул. Пирогова, 56.
Розробник: Суходоля Сергій Анатолійович
3. **Джерело інформації:**
 1. Суходоля С. А., Суходоля А. І., Мосійчук В. П., Науковий твір «Прилад для визначення протокової гіпертензії підшлункової залози» №121087, від 04.08.2023;
 2. Суходоля С. А., Безверхній В. А., Савчук І. І., Оленич С. П., «Вдосконалений спосіб визначення протокової гіпертензії підшлункової залози при виборі хірургічної корекції ускладненого хронічного панкреатиту», Перспективи та інновації науки. Серія «Медицина». 1(47) (2025) DOI: [https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-1\(47\)](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-1(47))
 3. Sukhodolia A. I., Pidmurnyak O. O., Sukhodolia S. A., Troparchuk O. I., Kolomiets O. V. Діагностика та визначення тактики хірургічного лікування ускладнених форм хронічного панкреатиту. Шпитальна хірургія. Журнал імені Л.Я. Ковальчука. 2016;3:53-56. <https://doi.org/10.11603/2414-4533.2016.3.6794>
 4. Sukhodolia A. I., Sukhodolia S. A., Monastyrskyi V. M., Loboda I. V. Інтраопераційна панкреатівірсунографія в комплексній діагностиці ускладнень хронічного панкреатиту. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2017;16(3):50-53. DOI: 10.24061/1727-0847.16.3.2017.76.
4. **Де впроваджено:** КНП "Подільський регіональний центр онкології Вінницької обласної Ради".
5. **Ефективність впровадження:** відповідно до запропонованого методу, пацієнтам із занедбаним ХП, та РПЗ, повною панкреатичною норицею, деструкцією паренхіми та Вірсунгового протока, із наявним панкреатичним асцитом - було впроваджене до використання запропоноване та запатентоване вдосконалене оперативне втручання – секторальна резекція ПЗ із збереженням лівого анатомічного сегменту [№120597 від 18.07.2023], для попередження наростання подальшої панкреатичної недостатності з метою ліквідації ПН із збереженням лівого анатомічного сегменту ПЗ, а також усунення обструкції у ділянці голівки ПЗ, та, як наслідок протокової гіпертензії ПЗ, що перешкоджала вільному пасажу соку ПЗ у ДПК, та опосередковано була причиною виникнення ПН.

Відповідальний за впровадження:

Медичний директор

КНП "Подільський регіональний
центр онкології Вінницької обласної Ради,
д.мед.н., професор

Дмитро ДМИТРИЄВ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор КНП "Подільський
регіональний центр онкології
Вінницької обласної Ради"

Сергій

ПЕРЕГОНЧУК

2025 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Результатів наукових досліджень

1. Назва пропозиції: Методика інтраопераційної біопсії підшлункової залози.
2. Установа-розробник: Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова МОЗ України; 21018 м. Вінниця-18, вул. Пирогова, 56.
Розробник: Суходоля Сергій Анатолійович
3. Джерело інформації:
 1. Суходоля С. А., Суходоля А. І., Савчук І. І., Науковий твір «Методика інтраопераційної біопсії підшлункової залози», №115178, від 11.10.2022;
 2. Usenko O., Sukhodolia S., Sukhodolia A., Savchuk O. Results of surgical treatment of chronic pancreatitis with a high risk of developing pancreatic cancer. The Ukrainian Journal of Clinical Surgery. 2024;91(4): 27-33. DOI: 10.26779/2786-832X.2024.4.27.
 3. Usenko O. Yu., Petrushenko V. V., Sukhodolia S. A., Sukhodolia A. I., Savchuk O. M., Radoga Ia. V., Savchuk I. I., Optimization of the selection of the volume of surgical intervention in cases of pronounced morphological and structural changes of the parenchyma in patients with a high risk of developing pancreatic cancer. Vol. 30 No. 1 (2024): Reports of Morphology DOI: [https://doi.org/10.31393/morphology-journal-2024-30\(1\)-06](https://doi.org/10.31393/morphology-journal-2024-30(1)-06).

4. Де впроваджено: КНП "Подільський регіональний центр онкології Вінницької обласної Ради".

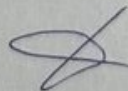
5. Ефективність впровадження: відповідно до запропонованої методу, діагностики «Методика інтраопераційної біопсії підшлункової залози» - на вирішення якого спрямований спосіб, полягає у збільшенні обсягу видаленого матеріалу, а також отриманні інформації про розповсюдження пухлинного процесу до змін у паренхімі підшлункової залози.

Поставлене завдання вирішується шляхом проведення біопсії за допомогою модифікованої кюретки або жолобоподібним зондом на усьому протязі Вірсунгового протока, який заводять у просвіт через розріз у паренхімі залози при наявній помірній протоковій гіпертензії. Так, забезпечується безпечний забір матеріалу та повноцінне, на усьому протязі, дослідження. Отриманий матеріал відправляється на цитологічне і гістологічне дослідження. Результати дослідження було можливо отримати впродовж короткого часу під час оперативного втручання і відповідно, при потребі, змінити об'єм оперативного втручання у напрямку збільшення резекційного об'єму.

Відповідальний за впровадження:

Медичний директор

КНП "Подільський регіональний
центр онкології Вінницької обласної Ради,
д.мед.н., професор



Дмитро ДМИТРИЄВ

Додаток В

Свідоцтва про реєстрацію авторського права

УКРАЇНА



СВІДОЦТВО

про реєстрацію авторського права на твір

№ 121087

Науковий твір «Прилад для визначення протокової гіпертензії підшлункової залози»

(вид, назва твору)

Автор(и) Суходоля Сергій Анатолійович, Суходоля Анатолій Іванович, Мосійчук Василь Петрович

(повне ім'я, псевдонім (за наявності))

Дата реєстрації 4 серпня 2023 р.

В.о. директора
Державної організації
«Український національний
офіс інтелектуальної власності
та інновацій»


Богдан ПАДУЧАК


М.П.

УКРАЇНА



СВІДОЦТВО

про реєстрацію авторського права на твір

№ 120597

Науковий твір «МЕТОД ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ, УСКЛАДНЕНОГО ПОВНОЮ ПАНКРЕАТИЧНОЮ НОРИЦЕЮ З НЕПРОХІДНІСТЮ ПРОКСИМАЛЬНОГО ВІДДІЛУ ВІРСУНГОВОЇ ПРОТОКИ, ЗА УМОВ ЗБЕРЕЖЕННЯ ЛІВОГО АНАТОМІЧНОГО СЕГМЕНТА»

(вид, назва твору)

Автор(и) Суходоля Анатолій Іванович, Суходоля Сергій Анатолійович, Савчук Іван Ігорович, Драгочинський Богдан Олександрович, Любицький Михайло Олександрович

(повне ім'я, псевдонім (за наявності))

Дата реєстрації 18 липня 2023 р.

Директор
Державної організації
«Український національний
офіс інтелектуальної власності
та інновацій»



М.П.

Олена ОРЛЮК

УКРАЇНА



СВІДОЦТВО

про реєстрацію авторського права на твір

№ 115178

Науковий твір «Методика інтраопераційної біопсії підшлункової залози»

(вид. назва твору)

Автор(и) Суходоля Сергій Анатолійович, Суходоля Анатолій Іванович, Савчук
Іван Ігорович

(повне ім'я, прізвищем (за наявності))

Дата реєстрації 11 жовтня 2022 р.

В.о. Генерального директора
Державного підприємства
«Український інститут
інтелектуальної власності»

Олександр ОПАНАСЕНКО



