



**Національний медичний університет імені О.О.Богомольця
Кафедра хірургії №2**

**Ю.Л. Кучин, Б.Г. Безродний,
І.В. Колосович, В.П. Слободяник**

**ПАЛІАТИВНЕ ХІРУРГІЧНЕ
ЛІКУВАННЯ РАКУ
ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ**

Київ
Бихун В.Ю.
2024

УДК 616.37-006-021-071-092-089.168:364.62(02)

П14

Монографію рекомендовано до друку Вченою радою Національного медичного університету імені О.О. Богомольця МОЗ України, протокол №10 від 25.04.2024 р.

Рецензенти: **Скиба В.В.**, лауреат Державної премії України, Заслужений діяч науки і техніки України, д.м.н., професор, завідувач кафедри хірургічних хвороб №1 ПВНЗ «Київський медичний університет»;

Сусак Я.М., Заслужений лікар України, д.м.н., професор, завідувач кафедри хірургії з курсом невідкладної і судинної хірургії Національного медичного університету імені О.О. Богомольця.

Кучин Ю.Л., Безродний Б.Г., Колосович І.В., Слободяник В.П.

П14 **Паліативне хірургічне лікування раку підшлункової залози.** – Київ: Видавець Бихун В.Ю., 2024.- 456 с.

ISBN 978-617-7699-53-7

Монографію присвячено питанням епідеміології, етіології, патогенезу, класифікації, діагностики та хірургічного лікування хворих на рак підшлункової залози. Акцент зроблено на паліативному хірургічному лікуванні хворих на неректабельний рак головки підшлункової залози, у т.ч. з застосуванням сучасних методик ендоскопічного біліарного стентування та адьювантної хіміотерапії. Детально висвітлено питання таких ускладнень раку підшлункової залози, як механічна жовтяниця та гостра печінкова недостатність, а також новітнім методикам їх корекції. Особливу увагу приділено боротьбі з больовим синдромом у даної категорії хворих.

Монографію призначено широкому колу медичних спеціалістів.

ISBN 978-617-7699-53-7

ЗМІСТ

ЗМІСТ	3	
ПЕРЕДМОВА	7	
ВСТУП	9	
РОЗДІЛ 1	Рак підшлункової залози: загальні питання	
	Безродний Б.Г.	11
1.1.	Статистичні дані	11
1.2.	Епідеміологія	12
1.3.	Фактори ризику	13
1.4.	Молекулярні механізми розвитку раку протокової системи підшлункової залози	24
1.5.	Патоморфологія пухлин підшлункової залози	38
1.6.	Молекулярно-біологічні механізми розвитку раку підшлункової залози	46
1.7.	Рак підшлункової залози: передракові ураження	60
РОЗДІЛ 2	Класифікація та діагностика раку підшлункової залози	
	Колосович І.В.	74
2.1.	Класифікація раку підшлункової залози	74
2.2.	Діагностика раку підшлункової залози	81
2.2.1	Клінічна діагностика раку підшлункової залози	81
2.2.2	Паранеопластичні синдроми при раку підшлункової залози	88
2.2.3	Візуалізація новоутворень підшлункової залози	102
2.2.4.	Пухлинні маркери при злоякісних новоутвореннях підшлункової залози	118
РОЗДІЛ 3	Стадіювання раку підшлункової залози та прийняття клінічних рішень	
	Колосович І.В.	127
3.1.	Аналіз клінічних матеріалів щодо стадіювання раку підшлункової залози	127
3.2.	Прийняття клінічних рішень щодо лікування раку підшлункової залози	143
3.3.	Хірургічне лікування раку підшлункової залози	154
3.4.	Паліативне хірургічне лікування раку підшлункової залози	167
РОЗДІЛ 4	Паліативне хірургічне лікування хворих на нерезектабельний рак головки підшлункової залози, ускладнений обструктивною жовтяницею	
	Безродний Б.Г.	178

	4.1. Аналіз результатів паліативного хірургічного лікування нерезектабельного раку головки підшлункової залози ускладненого обструктивною жовтяницею у хворих контрольної групи	183
	4.2. Аналіз клінічної ефективності накладання профілактичного гастроеюноанастомозу при білідигестивному шунтуванні у хворих на нерезектабельний рак головки підшлункової залози, ускладнений обструктивною жовтяницею.	196
РОЗДІЛ 5	Ендоскопічне стентування біліарної системи і дванадцятипалої кишки у хворих на нерезектабельний рак головки підшлункової залози, ускладнений обструктивною жовтяницею і порушеннями евакуації зі шлунку Слободяник В.П.	216
РОЗДІЛ 6	Паліативне хірургічне лікування хворих на нерезектабельний рак головки підшлункової залози, ускладнений обструктивною жовтяницею і канцероматозним панкреатитом Колосович І.В.	245
	6.1. Клінічна оцінка та лабораторні критерії щодо діагностики, оцінки тяжкості та прогнозу розвитку гострого панкреатиту	253
	6.2. Діагностика та оцінка ступеня тяжкості поліорганної недостатності при гострому панкреатиті	254
	6.3. Особливості діагностики та паліативного хірургічного лікування хворих на нерезектабельний рак головки підшлункової залози, ускладнений обструктивною жовтяницею і канцероматозним панкреатитом.	268
РОЗДІЛ 7	Обструктивна жовтяниця Слободяник В.П.	284
	7.1. Види жовтяниць. Класифікація, діагностика, принципи лікування.	284
	7.2. Холангіт. Класифікація, діагностика, принципи лікування.	314
	7.3. Хірургічне лікування обструктивної жовтяниці у хворих на нерезектабельний рак головки підшлункової залози	326
	7.4. Ендоскопічна біліарна декомпресія	331
РОЗДІЛ 8	Гостра печінкова недостатність Кучин Ю.Л.	335

8.1.	Визначення поняття гострої печінкової недостатності	335
8.2.	Епідеміологія гострої печінкової недостатності	336
8.3.	Етіологія гострої печінкової недостатності	337
8.4.	Класифікація та клінічна картина гострої печінкової недостатності	343
8.5.	Печінкової енцефалопатія. Патогенез, класифікація, клінічна картина	347
8.6.	Лікування гострої печінкової недостатності	354
8.7.	Лікування ускладнень гострої печінкової недостатності	362
РОЗДІЛ 9	Лікування больового синдрому при раку підшлункової залози	
	Кучин Ю.Л.	384
9.1.	Анатомічні та фізіологічні передумови розвитку больового синдрому у хворих на рак підшлункової залози	385
9.2.	Походження та характеристики болю	386
9.3.	Хімічна абляція нервів (nervus splanhnicus) або черевного сплетення (plexus coeliacus)	391
9.4.	Сучасні хірургічні методи лікування болю при раку підшлункової залози	336
РОЗДІЛ 10	Сучасні підходи до вибору тактики лікування хворих на рак підшлункової залози.	
	Безродний Б.Г.	407
10.1.	Значення патоморфологічних та молекулярно-біологічних змін при виборі тактики лікування хворих	407
10.2.	Визначення статусу локального та локально-поширеного раку підшлункової залози. Стадіювання, резектабельність, оцінка ризиків	413
10.3.	Тактика лікування резектабельного раку підшлункової залози	414
10.4.	Тактика лікування погранично-резектабельного раку підшлункової залози	420
10.5.	Тактика лікування локально-поширеного раку підшлункової залози	421
10.6.	Тактика лікування поширеного раку підшлункової залози	424
10.7.	Можливості прецизійної медицини при раку підшлункової залози	426
10.8.	Майбутні напрямки в ад'ювантній хіміотерапії	431

РОЗДІЛ 11	Тактика паліативного хірургічного лікування хворих на нерезектабельний рак головки підшлункової залози, ускладнений обструктивною жовтяницею	
	Безродний Б.Г., Колосович І.В.	434
ЗАКЛЮЧЕННЯ		453

ПЕРЕДМОВА

Рак підшлункової залози залишається однією із найпоширеніших причин смерті, пов'язаної з раком, серед населення цивілізованих країнах світу. Нажаль, захворюваність на цю локалізацію рака невблаганно зростає, а безпосередні і віддалені результати лікування хворих залишаються незадовільними. Науковцями ведеться розробка нових діагностичних, хірургічних та терапевтичних технологій для покращення результатів лікування та якості життя хворих. Однак крім удосконалення тактики та техніки хірургічних втручань, великого значення набуває розвиток хіміотерапевтичних, радіологічних, імунологічних та інших інноваційних методик, які були б спроможними лікувати саме рак підшлункової залози та боротись із його метастазуванням.

У 2010 році лікарі познайомилися із високоактивним режимом хіміотерапії FOLFIRINOX. Невдовзі було виявлено, що гемцитабін і зв'язаний з альбуміном паклітаксел також дуже ефективні. У міру просування цієї хіміотерапії від лікування метастатичного до місцево-поширеного і погранично-резектабельного захворювання було встановлено, що загальне виживання хворих поступово зростає. Завдяки більш ефективній хіміотерапії все більше і більше пацієнтів піддаються резекціям підшлункової залози рівня R0 навіть у тих умовах, коли раніше подібна операція не могла бути виконаною. Крім успіхів хірургічних та терапевтичних технологій великого значення набуває використання прецизійних методики діагностики та лікування раку ПЗ.

Тестування генів тепер рекомендовано пацієнтам, у яких запідозрено мутації на основі сімейної історії. Нещодавно дослідники із Університету Джона Гопкінса виявили, що частота цих мутацій у пацієнтів із нічим не примітною сімейною історією становить близько 4%, а реально є набагато вищою, ніж можна було очікувати. Вчені секвенували 32 гени у 854 пацієнтів і у 33 знайшли шкідливі мутації зародкової лінії, включаючи BRCA2 (12 пацієнтів), ATM (10 пацієнтів), BRCA1 (3 пацієнти), PALB2 (2 пацієнти), MLH1 (2 пацієнти), CDKN2A (1) пацієнт), TP53 (1 пацієнт), BUB1B (1 пацієнт) і BUB3 (1 пацієнт). Подібні результати є вкрай важливими для вибору стратегії лікування, оскільки пацієнти з мутаціями зародкової лінії в шляхах репарації ДНК мають високу чутливість до хіміотерапії гемцитабіном і цисплатин. Інгібітори PARP можуть бути ефективними у пацієнтів із мутаціями BRCA1/2, а пембролізумаб є ефективним для лікування пацієнтів із раком ПЗ та мікросателітною нестабільністю (MSI-H).

Крім того, ми можемо використовувати знання про мутації зародкової лінії, щоб уникнути певного лікування, наприклад радіотерапії, для тих,

хто має мутації ATM або TP53. Дослідницька мережа Cancer Genome Atlas Research Network нещодавно представила інтегроване геномне, транскриптомне та протеомне профілювання 150 протокових аденокарцином підшлункової залози. Глибоке секвенування цілого екзома виявило повторювані соматичні мутації в KRAS, TP53, CDKN2A, SMAD4, RNF43, ARID1A, TGF β R2, GNAS, RREB1 і PBRM1. Цікаво, що пухлини типу KRAS містили зміни в інших онкогенних факторах, включаючи GNAS, BRAF, CTNNB1 та додаткові гени шляху RAS. Було виявлено, що підгрупа пухлин має численні мутації KRAS, причому деякі демонструють ознаки двоалельних мутацій. Переходячи до профілювання білків, було виявлено підмножину сприятливого прогнозу з низьким епітеліально-мезенхімальним переходом і високою активацією шляху MTOR. Також були виявлені асоціації некодуючих RNAs із пухлиноспецифічними підтипами mRNA. Це один із ключових кроків, що є дорожньою картою для використання прецизійної медицини.

Є надія, що поєднання технологій скринінгу, ранньої діагностики, радикального хірургічного лікування, ефективної хіміорадіотерапії тощо сприятимуть покращенню результатів лікування хворих на рак підшлункової залози. Однак, все-таки радикальне хірургічне лікування можливе тільки у 20% хворих на рак підшлункової залози. До 80% хворих отримують паліативне або симптоматичне хірургічне лікування, ефективність якого прямо залежить від терапевтичної ефективності лікування раку. Тому якісна робота міждисциплінарних команд спеціально підготовлених фахівців є головною передумовою покращення результатів лікування хворих на рак підшлункової залози.

ВСТУП

Роль хірурга у паліативному лікуванні хворих на поширений, а тому і нерезектабельний рак підшлункової залози є дуже важливою, оскільки без усунення шляхом хірургічного втручання таких ускладнень ракового процесу, як непрохідність біліарної системи, обструкція ДПК та вихідного відділу шлунку, обструкція головної панкреатичної протоки, кахексія, біль неможливо виконати протоколи хіміотерапевтичного, променевого та інших методик лікування пацієнтів, які і є основними інструментами лікування раку підшлункової залози.

У 2020 році у світі було приблизно 495773 особи з діагнозом рак підшлункової залози і приблизно 466003 особи померли від цієї хвороби, що робить рак підшлункової залози сьомою найпоширенішою причиною смерті від раку. Захворювання тісно пов'язаний із віком, оскільки більшість випадків припадає на людей після 60 років. Із розрахунку на 100000 населення у США з 2014 по 2018 рік захворюваність на рак ПЗ зросла з 3 у віці до 45 років до 33,4 у віці 60-64 років і до 97,3 у віці 80-84 років. Тягар хвороби є найсильнішим у розвинених країнах порівняно з країнами, що розвиваються. Ця різниця значною мірою зумовлена відмінностями у віковій структурі населення, а також у доступі до кваліфікованої медичної допомоги, необхідної для діагностики раку підшлункової залози. Очікується, що в розвинених країнах загальна захворюваність на рак підшлункової залози буде продовжувати зростати і до 2030 року рак підшлункової залози стане другою провідною причиною смертності від раку в США.

Матеріали Національного інституту раку США свідчать, що при встановленні діагнозу 8% пацієнтів мали локальне враження ПЗ, у 27% - пухлина буда локально поширеною, а у 53% діагностувались віддалені метастази. При цьому незважаючи на покращення результатів хірургічних втручань та застосування новітніх протоколів хіміотерапії, імунотерапії показники 5-річної виживаності становили лише 23%. Оскільки до 80% хворих на рак підшлункової залози підлягають лише паліативному хірургічному лікуванню, метою хірургічної корекції у таких пацієнтів є усунення ускладнень ракового процесу. Хірург, який надає допомогу цій категорії пацієнтів, повинен бути універсальним і компетентним у наданні паліативної допомоги, використовуючи як оперативні, так і неоперативні методи паліації, включаючи удосконалені ендоскопічні, або черезшкірні керовані методики, а також звичайні відкриті та новітні, мінімально інвазивні процедури. В останнє десятиріччя покращення результатів хірургічної корекції обструкції жовчних проток та ДПК відбулося завдяки впровадженню у клінічну практику покритих саморозширювальних

металевих стентів, що стало стандартом для лікування цього синдрому. Крім того, набули розповсюдження паліативні хірургічні підходи з мінімального доступу для усунення обструкції виходу із шлунку та непрохідності жовчовивідних проток.

Прогресування хірургічних технологій лікування захворювань органів гепатопанкреатодуоденальної зони в значній мірі обумовлені розвитком ендоскопічної, лапароскопічної та роботизованої хірургії. Впровадження протоколів 'Fast Track Surgery' (мультиmodalьної реабілітації) разом із оптимізацією нутритивного статусу пацієнтів сприяють зниженню відповіді на хірургічний стрес і більш комфортного та раннього відновлення. Технологічні досягнення, такі як артикуляційні інструменти, тривимірні (3D) камери та зростаюча кількість хірургів з передовими лапароскопічними навичками, сприяють впровадженню цих мінімально інвазійних, але вкрай ефективних варіантів паліації.

Однак на сьогодні лікування раку підшлункової залози взагалі та надання паліативної медичної допомоги неоперабельним пацієнтам це міждисциплінарна командна робота, оскільки дозволяє злагодженій роботі команді фахівців зменшити інтенсивність симптомів і покращити якість життя хворим. Враховуючи зростання обізнаності та важливості фінансової відповідальності в системі охорони здоров'я, очікуємо, що такий підхід до лікування пацієнтів дозволить економити ресурси та підвищувати ефективність лікування хворих.

В цій роботі основну увагу приділено хірургічному лікуванню найважливіших синдромів, що вимагають паліативного хірургічного лікування у хворих на небрезектабельний рак підшлункової залози: непрохідності жовчовивідних шляхів, обструкції дванадцятипалої кишки із порушеннями евакуації із шлунку, лікуванню канцероматозного панкреатиту та болю. Зрештою, ми торкнемося осмисленню настанов European Society For Medical Oncology (ESMO) і рекомендацій National Comprehensive Cancer Network (NCCN), якими керуються лікарі-хірурги провідних країн світу і достовірність котрих підтверджена десятиріччями практичного досвіду лікування хворих.

В матеріалах власних досліджень узагальню досвід клінічної роботи фахівців кафедри хірургії № 2 та кафедри анестезіології і інтенсивної терапії Національного медичного університету імені О.О. Богомольця.

РОЗДІЛ 1

РАК ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ: ЗАГАЛЬНІ ПИТАННЯ

Безродний Б.Г.

1.1. Статистичні дані

У 2012 році в усьому світі було 380000 людей із діагнозом раку підшлункової залози і приблизно 331000 осіб померли від цього захворювання. У 2020 році ця кількість вже становила приблизно 495773 хворих і 466003 з них померли, що робить рак підшлункової залози сьомою за частотою причиною смерті від раку [1]. Вважається, що цей діагноз тісно пов'язаний із віковою категорією, оскільки переважна більшість випадків виникає після 60 років. У США з 2009–2013 рр. Захворюваність на рак підшлункової залози у білих збільшилась з 5 на 100 000 до 45 років, до 30,0 на 100 000 у осіб у віці 60–64 років і 93,7 на 100 000 у осіб у віці 80–84 роки [2]. Захворюваність у чоловіків приблизно в 1,2 рази більша, ніж у жінок. Тягар захворювання найбільш сильний у розвинених країнах порівняно з країнами, що розвиваються [1]. Ця різниця, ймовірно, зумовлена відмінностями у віковій структурі населення, а також доступом до кваліфікованої медичної допомоги у різних країнах [3].

Очікується, що в розвинених країнах загальна захворюваність на рак підшлункової залози продовжуватиме зростати, оскільки спостерігається загальне старіння населення, особливо у країнах з високим рівнем життя [4,5]. Прогнозується, що рак підшлункової залози може стати другою причиною смертності від раку в країнах Європи та США до 2030 року [6].

Прогноз середньої однорічної виживаності складає приблизно 20%, а 5-річна виживаність коливається у межах 8-10% [4]. У США виживаність із середини 1970-х років зросла незначно, від 4–5% до приблизно 8% [2]. Такі низькі показники виживаності зумовлені запущеною стадією хвороби при первинному зверненні, коли радикальна операція можлива лише у 20% пацієнтів [2]. При цьому 5-річна виживаність при резекціях ПЗ становить лише 15-25% [7].

Багатоцентрові дослідження свідчать, що результати після резекцій підшлункової залози сильно залежать від досвіду хірурга і клініки, причому рівень смертності може бути на 50%-70% нижчим серед висококваліфікованих хірургів які працюють у лікарнях з великою кількістю тематичних пацієнтів у порівнянні з хірургами із малим досвідом [8].

За даними національного канцер-реєстру США рак ПЗ як причина смерті від злоякісних пухлин у чоловіків займає 7-е місце (4,6%) і 9-те місце у жінок (4,7%). Показник смертності в популяції становить 8,9 на 100000

населення, при цьому серед чоловіків він дорівнює 10,7% і 7,3% серед жінок.

Ретроспективні та проспективні дослідження свідчать про 1,5 рази збільшення ризику захворіти на рак ПЗ серед осіб що курять сигарети, а відмова від куріння тісно пов'язана із зниженням вірогідності розвитку цього захворювання.

1.2. Епідеміологія

Протокова аденокарцинома з різними мікроскопічними варіантами становить приблизно 95% всіх екзокринних новоутворень підшлункової залози. Тому дані про захворюваність та смертність від раку підшлункової залози фактично відображають дані щодо протокової аденокарциноми. Рівень захворюваності та смертності при раку підшлункової залози практично однакові, що насамперед відображає відсутність прижиттєвої діагностики передпухлинних захворювань підшлункової залози і, як наслідок, відсутність заходів первинної профілактики раку, а також низьку ефективність лікування хворих. Стандартизовані за віком показники смертності від раку підшлункової залози у країнах Європи у 2010 році були в межах від 7 до 8,7 чоловік на 100 тисяч чоловічого населення і від 3,6 до 6,1 жінок на 100 тисяч жіночого населення на рік. Останніми роками найвищий рівень смертності від раку підшлункової залози серед чоловіків спостерігається у країнах північної та східної Європи – 9 на 100 тисяч чоловічого населення. У Японії США цей показник коливається у вузьких межах від 7 до 9 осіб на 100 тисяч чоловічого населення. У країнах Латинської Америки та південно-східної Азії показник смертності серед чоловіків нижчий за 5 осіб на 100 тисяч. Загалом кількість хворих чоловіків у 1,5 разу більша за хворих жінок. Звертає увагу більш висока частота захворюваності на рак підшлункової залози серед народів Маорі та аборигенів Австралії, причому у зазначених етнічних популяціях кількість хворих жінок на 10%-15% вища, ніж чоловіків. Очевидна різниця у показниках захворюваності на спорадичний рак підшлункової залози у різних країнах світу може бути пояснена трьома основними причинами. Перша - різні можливості діагностики захворювання населення країн, друга - расові відмінності, третя - вплив специфічних факторів навколишнього середовища, зокрема особливостей харчування. Так, дуже переконливо проявляється роль факторів довкілля у розвитку спорадичного раку підшлункової залози серед мігрантів із країн із низькою захворюваністю до країн із високою захворюваністю, де вже через 15 – 20 років відзначається достовірне зростання захворюваності на рак підшлункової залози серед зазначених мігрантів порівняно з одновіковою групою на їхній історичній батьківщині. Поряд із цим, рівень захворюваності на рак підшлункової

залози у США на 50% вищий серед американців африканського походження.

В Україні показники захворюваності та смертності більш високі серед чоловіків, ніж серед жінок. Причому захворюваність збільшується майже в два рази, починаючи із 45-річного віку та продовжує збільшуватись у старших вікових категоріях, досягаючи максимуму у віковій групі 75-79 років. Стандартизовані за віком показники захворюваності на рак підшлункової залози: серед чоловіків – 8,48, серед жінок – 4,59 на 100 тисяч населення. Приріст показників захворюваності на рак підшлункової залози серед чоловіків за попередні 10 років становив 3,5 %, серед жінок – 15,6 %. У структурі смертності від онкологічних захворювань у 2012 році серед чоловіків рак підшлункової залози становив 5,4 %, що відповідає 5-му місцю після раку легень, шлунку, товстої кишки, передміхурової залози; серед жінок – 5,9 %, що також відповідає 5-му місцю після раку молочної залози, товстої кишки, шлунку та легень. Середній вік померлих від раку підшлункової залози чоловіків – 64,4 років, жінок – 70,8 років. Нестандартизовані показники смертності від раку підшлункової залози в Україні 2012 року: серед чоловіків – 12,4, серед жінок – 10,4 на 100 тисяч населення. Приріст показників смертності від раку підшлункової залози серед чоловіків за попередні 10 років становив 4,75%, серед жінок – 12,36%. Наведені дані свідчать про зростання захворюваності та смертності від раку підшлункової залози у цивілізованих країнах, переважно серед жінок.

1.3. Фактори ризику

Основними факторами ризику розвитку рака підшлунковою залози визнані: літній вік, куріння, надмірне споживання алкоголю, панкреатит та цукровий діабет в анамнезі, сімейний анамнез раку ПЗ, інфекція спричинена *helicobacter pylori* та певні харчові фактори.[12]. Лише 5-10% з них мають спадковий характер.[13]. До інших, менш значущих, відносять підвищений індекс маси тіла (ІМТ), цукровий діабет другого типу, запалення зубів і ясен та перенесені в минулому деякі види онкологічних захворювань, променева терапія, хронічний гепатит та малорухливий спосіб життя (С.А. Шалимов, 2007).

Куріння тютюну

Ретроспективні та проспективні дослідження свідчать, що куріння сигарет є найвагомішим фактором ризику розвитку раку підшлункової залози, а відмова від куріння тісно пов'язана із зниженням ризику розвитку РПЗ. Важливо що цей фактор ризику можна змінити.

Серед факторів ризику, які можна змінити, зв'язок між активним курінням сигарет і ризиком розвитку раку підшлункової залози достовірно встановлений. Показано, що приблизно 20% усіх випадків раку

підшлункової залози пов'язані з курінням [9–11]. Численні дослідження вивчали зв'язок між курінням і раком підшлункової залози. Мета-аналіз 82 епідеміологічних досліджень, опублікованих між 1950 і 2007 роками [9], повідомив про підвищення ризику раку підшлункової залози серед тих, хто курить, у 1,74 рази (95% СІ: 1,61–1,87) і в 1,2 рази (95% СІ: 1,11–1,29) підвищений ризик раку підшлункової залози серед колишніх курців порівняно з тими, хто ніколи не курив. Об'єднаний аналіз даних індивідуального рівня досліджень типу «випадок-контроль» у рамках Когортного консорціуму (PanScan) [11], а також аналіз даних 12 досліджень типу «випадок-контроль» у Консорціумі випадків-контролю раку підшлункової залози (PanC4) [10] показали, що курці мають на 75–120% підвищений ризик розвитку раку підшлункової залози порівняно з тими, хто ніколи не курив, і ризик зберігається протягом 10–20 років після припинення куріння [10,11]. Ризик також зростає залежно від кількості викурених сигарет на день. Курці, які викурюють більше 35 сигарет на день, мають у три рази (95% ДІ: 2,2–4,1) підвищений ризик раку підшлункової залози порівняно з тими, хто ніколи не курив [10]. Відмова від куріння пов'язана зі зниженим ризиком раку підшлункової залози та зниженим співвідношенням шансів у колишніх курців порівняно з активними курцями. Дослідження показують, що ризик у колишніх курців повертається до рівня тих, хто ніколи не курив, через 15–20 років після припинення куріння [10,11].

Діабет

Зв'язок між діабетом і раком підшлункової залози досить складний. Багато пацієнтів із нещодавно діагностованим раком підшлункової залози повідомляють про недавній початок діабету, а ті, що хворіють на діабет тривалий час, повідомляють про нещодавнє погіршення діабету. Таким чином, вважається, що в той час як тривалий діабет є фактором ризику раку підшлункової залози, вперше діагностований діабет також може бути наслідком розвитку раку ПЗ. Існує значна варіабельність при оцінці поширеності діабету та/або зниження толерантності до глюкози серед пацієнтів з вперше діагностованим раком підшлункової залози [12]. За загальними підрахунками, до 80% пацієнтів із вперше діагностованим раком підшлункової залози мають знижену толерантність до глюкози або діагностований діабет [13]. Дослідження, які спираються на об'єктивні дані щодо конкретних пацієнтів, або медичну інформацію про верифікований діабет, показують дещо нижчі оцінки поширеності діабету при раку ПЗ. Зокрема велике дослідження типу «випадок-контроль» клініки Майо продемонструвало результати які свідчать, що тільки у 40% пацієнтів виявлено дані про діагностований діабет [14].

Встановлено, що у 75% хворих на рак підшлункової залози з цукровим діабетом, діабет розвинувся протягом двох років, що передували раку підшлункової залози [15]. Таким чином, існує необхідність дослідження популяції вперше діагностованих діабетиків, щодо наявності раку підшлункової залози. У той же час відомо, що у 1% вперше виявлених діабетиків протягом наступних трьох років розвивається рак підшлункової залози [16,17]. Численні популяційні дослідження підтверджують факт, що тривалий діабет (>3 років) пов'язаний із підвищеним ризиком розвитку раку підшлункової залози, що становить від 1,5 до 2,4 рази [18–21]. Однак ризик раку підшлункової залози через 15–20 років після встановлення діагнозу діабету зменшується [21,22]. Цікаво, що у пацієнтів із вперше виявленим цукровим діабетом після резекції ПЗ діабет часто (у 40-60% осіб) зникає, чого не спостерігається у пацієнтів із тривалим діабетом [23].

Алкоголь

Численні дослідження [24–26] вивчали асоціацію між вживанням алкоголю та ризиком розвитку раку підшлункової залози. Результати цих досліджень були суперечливими: деякі дослідження демонстрували асоціацію, а деякі - ні. Однак важливим висновком із цих робіт було встановлення сильного кореляційного зв'язку між курінням, вживання алкоголю і раком підшлункової залози. Подібні дані отримані і в ряді інших нещодавніх проспективних, когортних дослідженнях, які вказують що ризик розвитку раку підшлункової залози збільшується на 20-45% серед людей, які зловживають алкоголем (тричі на день, або вживають ≥ 30 г/чистого алкоголю на день), порівняно з особами які регулярно спиртного не вживають [24–26]. Крім того, у зведеному аналізі даних від Pancreatic Cancer Case Control Consortium [27] ризик зростає до 60% у випадках грубого зловживання алкоголем (≥ 9 напоїв за день). Зловживання алкоголем буває часто пов'язаним із хронічним панкреатитом, рецидивуючий перебіг якого є встановленим фактор ризику раку підшлункової залози.

Таким чином, асоціація між алкоголем і ризиком раку підшлункової залози може бути реалізована через алкогольний панкреатит. При цьому треба пам'ятати про прямий канцерогенний ефект ацетальдегіду.

Панкреатит

Взаємозв'язок між панкреатитом і раком підшлункової залози добре встановлена. Особи зі спадковим панкреатитом, рідкісним спадковим захворюванням, мають надзвичайну високий ризик раку підшлункової залози 40% [28]. Ризик суттєво підвищується при палінні сигарет [29]. Кількісна оцінка зв'язку між панкреатитом і раком підшлункової залози є складною, враховуючи труднощі у діагностиці та диференціації хронічного та гострого панкреатит [30]. Крім того, з клінічної точки зору, хронічний

панкреатит і цукровий діабет є як факторами ризику виникнення раку підшлункової залози, так і його клінічними проявами. Хронічне запалення та пошкодження паренхіми внаслідок рецидивуючого панкреатиту сумарно можуть призвести до розвитку раку підшлункової залози. Крім того відомо, що 10-15% хворих на рак підшлункової залози страждають від канцероматозного панкреатиту який є наслідком ракового процесу у підшлунковій залозі.

Недавнє великомасштабне дослідження 5048 випадків протокової аденокарциноми підшлункової залози та 10947 контрольних пацієнтів із 10 наукових досліджень типу «Case-control studies» у рамках консорціуму «Pancreatic Cancer Case-Control Consortium» у США проаналізували зв'язок між раком ПЗ і панкреатитом. Встановлено, що 6% пацієнтів з раком підшлункової залози повідомили про панкреатит в анамнезі у порівнянні з 1% у контрольній групі. При цьому зв'язок між недавнім діагнозом панкреатиту (<1 року) і раком підшлункової залози був високим (OR = 21,35, 95% CI: 12,03–37,86) [31]. І навпаки, зв'язок між діагнозом панкреатиту понад 2 роки та раком підшлункової залози був оцінений нижчим (OR = 2,71, 95% CI: 1,96–3,74) [31]. Крім того авторами зроблено висновок що, кореляція між панкреатитом і раком підшлункової залози зберігалась навіть після встановлення контролю над іншими факторами ризику, включаючи куріння, вживання алкоголю, підвищений індекс маси тіла і діабет. Встановлено залежність ефекту «хронічний панкреатит - рак ПЗ» від віку, з сильнішим зв'язком у пацієнтів, яким рак ПЗ було діагностовано до 65 років [31].

Дієтичні фактори

Враховуючи що рак підшлункової залози розвивається у зрілому віці, дуже складно вивчити значення дієтичних факторів, які пов'язані з ризиком його виникнення. Кілька багатоцентрових досліджень показали, що дієта, багата фруктами та овочами, може захистити від раку підшлункової залози зі зниженням ризику приблизно на 30–40%, якщо порівнювати найвище споживання фруктів та овочів із найменшим споживанням [32–34]. Хоча дієта, багата фруктами та овочами, може захистити від раку підшлункової залози, кілька досліджень продемонстрували підвищений ризик раку підшлункової залози серед осіб, які часто споживають копчене або оброблене м'ясо [35]. Мета-аналіз, який включав 6643 випадки раку підшлункової залози з 11 проспективних досліджень, показав, що вживання принаймні один раз на день обробленого м'яса пов'язано з підвищенням ризику раку підшлункової залози на 19% [35]. Загалом вважається, що тваринні жири, термічно та кулінарно оброблене м'ясо, холестерин, сіль, дефіцит овочів і фруктів, низька фізична активність є факторами ризику розвитку раку підшлункової залози [Шалімов С.А., 2007].

Індекс маси тіла (ІМТ)

На додаток до діабету, збільшення ваги або ІМТ асоціюється із підвищеним ризиком раку підшлункової залози. При цьому слід пам'ятати, що Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) визначає людей із надмірною вагою тіла як осіб з ІМТ 25,0–29,9 кг/м², а осіб із ожирінням - як осіб із ІМТ >30,0 кг/м².

За останні 15 років багато досліджень продемонструвало підвищений ризик розвитку раку підшлункової залози серед людей із ожирінням. Так, у 2001 році Michaud et al повідомили про відносний ризик раку підшлункової залози 1,72 (95% СІ: 1,19–2,4) для осіб з ІМТ >30 кг/м² порівняно з особами з ІМТ <23 кг/м². Тобто збільшення ІМТ займає четверте місце серед таких факторів ризику рака ПЗ як вік, паління та діабет. Що і було підтверджено при проведенні дослідження серед учасників Health Professionals Follow-up Study та Nurses' Health Study [24].

Багато подальших досліджень підтвердили цей висновок. Зокрема об'єднаний аналіз даних 13 проспективних когортних досліджень показав коефіцієнт шансів (OR) для раку підшлункової залози 1,33 (95%, СІ: 1,12–1,58) при порівнянні осіб у найнижчому квартилі ІМТ з тими, хто був віднесений до найвищого квартилю після врахування ефектів вік і куріння. Поправка на вплив діабету трохи послаблює цей зв'язок (OR 1,21; 95% СІ: 1,01–1,44) [23].

Шлунково-кишковий мікробіом

Останніми роками важливість мікробіому в здоров'ї людини та розвитку деяких хвороб отримала визнання. Ряд досліджень показали, що пародонтоз і втрата зубів пов'язані з ризиком раку підшлункової залози [36]. У 2007 році дослідження серед чоловіків, які брали участь у дослідженні Health Professionals Follow-up Study, показало, що люди з історією пародонтозу мали HR раку підшлункової залози 1,54 (95% СІ: 1,16–2,04) порівняно з тими, хто не мав такого анамнезу [37]. Недавнє дослідження вивчило зв'язок між конкретними оральними патогенами та ризиком раку підшлункової залози з використанням проспективних зразків, зібраних у рамках дослідження PLCO. Це дослідження показало, що особи, у яких циркулювали антитіла до *Porphyromonas gingivalis* та *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, мали вищі шанси раку підшлункової залози (OR = 1,60, 95% СІ: 1,15–2,20 та OR = 2,20, 95% СІ: 1,16–4,18 відповідно) порівняно із пацієнтами що мали негативний тест [38]. Крім того, деякі дослідження показали зв'язок між ризиком раку підшлункової залози та інфекцією *Helicobacter pylori*, хоча існують і протилежні дані. Одним із можливих пояснень цих суперечливих результатів є те, що взаємозв'язок між *SagA*-позитивними та *SagA*-негативними інфекціями може відрізнятися. *SagA*-негативна інфекція пов'язана з хворобою, а *SagA*-

позитивна інфекція потенційно має захисний ефект. Недавній мета-аналіз виявив зв'язок $OR = 1,13$, 95% CI: 0,86–1,50 для інфекції *H. pylori* та ризику раку підшлункової залози. Асоціація становила $OR = 0,78$; 95% CI: 0,67–0,91 та $OR = 1,30$; 95% CI: 1,02–1,65 для *CagA*-позитивних і *CagA*-негативних штамів *H. pylori* відповідно [39].

Сімейна історія

Одним із найсильніших факторів ризику раку підшлункової залози є наявність члена сім'ї, який хворів на рак підшлункової залози. Вперше про кластеризацію раку підшлункової залози в родинях було повідомлено у 1970-х роках. Широкомасштабні обсерваційні дослідження послідовно оцінювали підвищений ризик раку підшлункової залози серед тих, хто має відповідну сімейну історію [43–51]. Недавній об'єднаний аналіз даних дослідження «Case-control» і шести когортних досліджень показав, що шанси раку підшлункової залози були на 1,76 вищі (95% CI: 1,19–2,61) серед осіб, які мали принаймні одного родича першого ступеня з раком підшлункової залози [51]. Ризик ще вищий у родичів з раком підшлункової залози в сім'ї (що визначаються як наявність принаймні однієї пари родичів першого ступеня з панкреатичним раком), що асоціюється з підвищенням ризику раку ПЗ серед родичів першого ступеня у 6,79 разів. Наводимо гени, мутації в яких були пов'язані з доведеним підвищеним ризиком раку підшлункової залози: *BRCA2*, *BRCA1*, *PALB2*, *ATM*, *CDKN2A*, *STK11*, *PRSS1*, *MSH2*, *MLH1*, *MHS6* і *PMS2* [52–58].

Алергія

Люди з алергією в анамнезі, включаючи сінну лихоманку, алергічний риніт, atopічний дерматит і atopічну астму, мають низький ризик розвитку раку підшлункової залози. Мета-аналіз, опублікований у 2005 році, повідомив про загальний зв'язок між алергією та ризиком раку підшлункової залози ($BP = 0,82$, 95% CI: 0,68–0,99). Повідомлялось про сильніший захисний ефект при atopічній алергії ($RR = 0,71$, 95% CI: 0,64–0,80) і не було повідомлено про зв'язок із астмою чи харчовою алергією [40]. Нещодавній об'єднаний аналіз даних «Pancreatic Cancer Case-Control Consortium» повідомив про захисний ефект сінної лихоманки та алергії на тварин ($OR = 0,74$, 95% CI: 0,56, 0,96 та $OR = 0,62$, 95% CI: 0,41, 0,94, відповідно) і відсутність зв'язку із астмою [41]. Навпаки, нещодавнє дослідження типу «Case-control studies», проведене в Іспанії, показало захисний ефект як від алергії, так і від астми ($OR = 0,66$, 95% CI: 0,52–0,83 та $OR = 0,64$, 95% CI: 0,47–0,88 відповідно) [42].]

Молекулярно-біологічні зміни

Рак підшлункової залози - хвороба генів. Заморожений архівний матеріал пухлин підшлункової залози та культури клітин РПЗ дозволили

ідентифікувати ряд важливих генетичних змін при цьому захворюванні (Гарин А.М., Базин І.С., 2006).

а) Мутації 12 кодону K-ras онкогену зустрічаються у 90-95% хворих на РПЗ. Встановлено, що дефекти K-ras відповідальні за активацію транскрипційного фактора NFκB, що веде до гальмування апоптозу [Sonenshein, 1997], зниження генного контролю за кодуванням білків, що стимулюють утворення метастазів, посилення радіорезистентності та стійкості клітин РПЗ.

Вивчаючи питання про прогностичне значення K-ras мутації, японські дослідники спробували з'ясувати у групі хворих з не дуже поширеним РПЗ, хто має хоч невеликі шанси вижити. Із 35 хворих у 27 виділено мутований ген K-ras з білків плазми. Медіана виживання цієї групи хворих – 8,2 міс., а 8 пацієнтів з невиявленою мутацією цього гена – 12,5 міс. У 6 із 9 (67 %) ефективно пролікованих хворих мутований ген зник із плазми [Nakamori et al, 1999]. Як виявилось, мутований ras-онкоген відповідальний також за активацію синтезу ендотеліального фактору росту, що стимулює ангиогенез пухлини підшлункової залози [Rak et al, 1995].

б) У 85% хворих на РПЗ інактивовано супресорний ген P16, внаслідок мутації, делеції одного або двох алелів, або гіперметилування (9-а хромосома, коротке плече), що веде до втрати контролю за клітинним циклом та дисрегуляції клітинного росту, через стримуючий впливу p-16 на циклін D1/CDK-4 комплекс.

в) Гіпоекспресія або делеція супресорного гена DPC4 (Smad 4) виявлена у 50-55% хворих на РПЗ. Внаслідок інактивації цього гена клітини перестають відповідати на негативну стримуючу регуляцію проліферації з боку TGF – трансформуючого фактору росту.

г) Мутації супресорного гена P53 у стабільних доменах на ділянках пурин-пурин, піримідин-піримідин виявлені у 75% хворих на РПЗ, у короткому плечі 17-ї хромосоми (втрата одного алелю або інактивація обох). У нормі P53 реагує на пошкодження ДНК зупинкою клітинного циклу та стимуляцією апоптозу. У зв'язку з інактивацією P53 проліферація пухлинних клітин продовжується, незважаючи на дефекти ДНК, знижується диференціювання клітин.

д) Мутація BRCA2 виявляється у 5-7% хворих на РПЗ у 13-й хромосомі. Делеція цього гена веде до зв'язування білка Rad-51, який у нормі залучений до процесу виправлення дефектів ДНК.

е) При раку ПЗ виявлено гіперекспресію рецепторів епідермального фактору росту (EGFR), зокрема, одного з рецепторів цього сімейства Her2/neu у 30-40% випадків. Активація рецепторів цього чинника зростання веде до зменшення апоптозу, посилення клітинного поділу, стимуляції ангиогенезу, втрати диференціювання.

ж) Гіперекспресуються також рецептор 1 фібробластного фактора росту – стимулятора ендотелію та ангіогенезу, трансформуючого фактора росту альфа (мітоген ендотелію) та інсуліно-подібного фактора росту. Гіперекспресією цих факторів пояснюють швидкоплинність та злоякісність РПЗ.

Наведені факти мають практичне значення, оскільки згадані молекулярні зміни при РПЗ стають мішенями таргетної терапії.

Висновки

Рак підшлункової залози є важливою причиною смертності від раку в розвинених країнах. На відміну від інших видів раку, захворюваність на рак підшлункової залози останнім часом зростає. Основні модифіковані фактори ризику включають куріння, діабет, ожиріння, вживання алкоголю. Немодифіковані фактори ризику включають вік, сімейну історію та молекулярно-біологічні зміни.

Література

- 1 Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015;136(5):E359–386.
- 2 National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program (www.seer.cancer.gov) SEER*Stat Database: Incidence - SEER 9 Regs Research Data, Nov 2016 Sub (1973–2014) <Katrina/Rita Population Adjustment> - Linked To County Attributes - Total U.S., 1969–2015 Counties, National Cancer Institute, DCCPS, Surveillance Research Program, released April 2017, based on the November 2016 submission.
- 3 Lucas AL, Malvezzi M, Carioli G et al. Global trends in pancreatic cancer mortality from 1980 through 2013 and predictions for 2017. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14(10):1452–1462.e4.
- 4 Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin* 2016;66(1):7–30.
- 5 Malvezzi M, Carioli G, Bertuccio P et al. European cancer mortality predictions for the year 2016 with focus on leukaemias. *Ann Oncol* 2016;27(4):725–731.
- 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(11):2913–2921.
- 7 He J, Ahuja N, Makary MA et al. 2564 resected periampullary adenocarcinomas at a single institution: trends over three decades. *HPB (Oxford)* 2014;16(1):83–90.

- 8 Nathan H, Cameron JL, Choti MA, Schulick RD, Pawlik TM. The volume-outcomes effect in hepato-pancreato-biliary surgery: hospital versus surgeon contributions and specificity of the relationship. *J Am Coll Surg* 2009;208(4):528–538.
- 9 Iodice S, Gandini S, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Tobacco and the risk of pancreatic cancer: a review and meta-analysis. *Langenbecks Arch Surg* 2008;393(4):535–545.
- 10 Bosetti C, Lucenteforte E, Silverman DT et al. Cigarette smoking and pancreatic cancer: an analysis from the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium (Panc4). *Ann Oncol* 2012;23(7):1880–1888.
- 11 Lynch SM, Vrieling A, Lubin JH et al. Cigarette smoking and pancreatic cancer: a pooled analysis from the Pancreatic Cancer Cohort Consortium. *Am J Epidemiol* 2009;170(4):403–413.
- 12 Muniraj T, Chari ST. Diabetes and pancreatic cancer. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2012;58(4):331–345.
- 13 Permert J, Ihse I, Jorfeldt L, von Schenck H, Arnqvist HJ, Larsson J. Pancreatic cancer is associated with impaired glucose metabolism. *Eur J Surg* 1993;159(2):101–107.
- 14 Chari ST, Leibson CL, Rabe KG et al. Pancreatic cancer-associated diabetes mellitus: prevalence and temporal association with diagnosis of cancer. *Gastroenterology* 2008;134(1):95–101.
- 15 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(4):981–987.
- 16 Chari ST, Leibson CL, Rabe KG, Ransom J, de AM, Petersen GM. Probability of pancreatic cancer following diabetes: a population-based study. *Gastroenterology* 2005;129(2):504–511.
- 17 Everhart J, Wright D. Diabetes mellitus as a risk factor for pancreatic cancer. A meta-analysis. *JAMA* 1995;273(20):1605–1609.
- 18 Huxley R, Ansary-Moghaddam A, Berrington de Gonzalez A, Barzi F, Woodward M. Type-II diabetes and pancreatic cancer: a meta-analysis of 36 studies. *Br J Cancer* 2005;92(11):2076–2083.
- 19 Bosetti C, Rosato V, Li D et al. Diabetes, antidiabetic medications, and pancreatic cancer risk: an analysis from the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium. *Ann Oncol* 2014;25(10):2065–2072.
- 20 Elena JW, Stepłowski E, Yu K et al. Diabetes and risk of pancreatic cancer: a pooled analysis from the pancreatic cancer cohort consortium. *Cancer Causes Control* 2013;24(1):13–25.
- 21 Li D, Tang H, Hassan MM, Holly EA, Bracci PM, Silverman DT. Diabetes and risk of pancreatic cancer: a pooled analysis of three large case-control studies. *Cancer Causes Control* 22(2):189–197.

- 22 Permert J, Ihse I, Jorfeldt L, von Schenck H, Arnquist HJ, Larsson J. Improved glucose metabolism after subtotal pancreatectomy for pancreatic cancer. *Br J Surg* 1993;80(8):1047–1050.
- 23 Arslan AA, Helzlsouer KJ, Kooperberg C et al. Anthropometric measures, body mass index, and pancreatic cancer: a pooled analysis from the Pancreatic Cancer Cohort Consortium (PanScan). *Arch Intern Med* 2010;170(9):791–802.
- 24 Genkinger JM, Spiegelman D, Anderson KE et al. Alcohol intake and pancreatic cancer risk: a pooled analysis of fourteen cohort studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18(3):765–776.
- 25 Tramacere I, Scotti L, Jenab M et al. Alcohol drinking and pancreatic cancer risk: a meta-analysis of the dose-risk relation. *Int J Cancer* 2010;126(6):1474–1486.
- 26 Jiao L, Silverman DT, Schairer C, Thiebaut AC et al. Alcohol use and risk of pancreatic cancer: the NIH-AARP Diet and Health Study. *Am J Epidemiol* 2009;169(9):1043–1051.
- 27 Lucenteforte E, La Vecchia C, Silverman D et al. Alcohol consumption and pancreatic cancer: a pooled analysis in the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium (PanC4). *Ann Oncol* 2012;23(2):374–382.
- 28 Lowenfels AB, Maisonneuve P, DiMagno EP et al. Hereditary pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Hereditary Pancreatitis Study Group. *J Natl Cancer Inst* 1997;89(6):442–446.
- 29 Lowenfels AB, Maisonneuve P, Whitcomb DC, Lerch MM, DiMagno EP. Cigarette smoking as a risk factor for pancreatic cancer in patients with hereditary pancreatitis. *JAMA* 2001;286(2):169–170.
- 30 Talamini G, Falconi M, Bassi C, Mastromauro M, Salvia R, Pederzoli P. Chronic pancreatitis: relationship to acute pancreatitis and pancreatic cancer. *JOP* 2000;1(3 suppl):69–76.
- 31 Duell EJ, Lucenteforte E, Olson SH et al. Pancreatitis and pancreatic cancer risk: a pooled analysis in the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium (PanC4). *Ann Oncol* 2012;23(11):2964–2970.
- 32 Koushik A, Spiegelman D, Albanes D et al. Intake of fruits and vegetables and risk of pancreatic cancer in a pooled analysis of 14 cohort studies. *Am J Epidemiol* 2012;176(5):373–386.
- 33 Bae JM, Lee EJ, Guyatt G. Citrus fruit intake and pancreatic cancer risk: a quantitative systematic review. *Pancreas* 2009;38(2):168–174.
- 34 Paluszkiwicz P, Smolinska K, Debinska I, Turski WA. Main dietary compounds and pancreatic cancer risk. The quantitative analysis of case-control and cohort studies. *Cancer Epidemiol* 2012;36(1):60–67.

- 35 Larsson SC, Wolk A. Red and processed meat consumption and risk of pancreatic cancer: meta-analysis of prospective studies. *Br J Cancer* 2012;106(3):603–607.
- 36 Stolzenberg-Solomon RZ, Dodd KW, Blaser MJ, Virtamo J, Taylor PR, Albanes D. Tooth loss, pancreatic cancer, and *Helicobacter pylori*. *Am J Clin Nutr* 2003;78(1):176–181.
- 37 Michaud DS, Liu Y, Meyer M, Giovannucci E, Joshipura K. Periodontal disease, tooth loss, and cancer risk in male health professionals: a prospective cohort study. *Lancet Oncol* 2008;9(6):550–558.
- 38 Fan X, Alekseyenko AV, Wu J et al. Human oral microbiome and prospective risk for pancreatic cancer: a population-based nested case-control study. *Gut* Published Online First: 14 October 2016. doi:10.1136/gutjnl-2016-312580
- 39 Schulte A, Pandeya N, Fawcett J et al. Association between *Helicobacter pylori* and pancreatic cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Causes Control* 2015;26(7):1027–1035.
- 40 Gandini S, Lowenfels AB, Jaffee EM, Armstrong TD, Maisonneuve P. Allergies and the risk of pancreatic cancer: a meta-analysis with review of epidemiology and biological mechanisms. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14(8):1908–1916.
- 41 Olson SH, Hsu M, Satagopan JM et al. Allergies and risk of pancreatic cancer: a pooled analysis from the Pancreatic Cancer Case-Control Consortium. *Am J Epidemiol* 2013;178(5):691–700.
- 42 Gomez-Rubio P, Zock JP, Rava M et al. Reduced risk of pancreatic cancer associated with asthma and nasal allergies. *Gut* 2017;66:314–322.
- 43 Falk RT, Pickle LW, Fontham ET, Correa P, Fraumeni JF. Life-style risk factors for pancreatic cancer in Louisiana: a case-control study. *Am J Epidemiol* 1988;128(2):324–336.
- 44 Friedman GD, Van Den Eeden SK. Risk factors for pancreatic cancer: an exploratory study. *Int J Epidemiol* 1993:30–37.
- 45 Fernandez E, La Vecchia C, d’Avanzo B, Negri E, Franceschi S. Family history and the risk of liver, gallbladder, and pancreatic cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1994;3(3):209–212.
- 46 Price TF, Payne RL, Oberleitner MG. Familial pancreatic cancer in south Louisiana. *Cancer Nurs* 1996;19(4):275–282.
- 47 Ghadirian P, Boyle P, Simard A, Baillargeon J, Maisonneuve P, Perret C. Reported family aggregation of pancreatic cancer within a population-based case-control study in the Francophone community in Montreal, Canada. *Int J Pancreatol* 1991;10(3–4):183–196.

- 48 Coughlin SS, Calle EE, Patel AV, Thun MJ. Predictors of pancreatic cancer mortality among a large cohort of United States adults. *Cancer Causes Control* 2000;11(10):915–923.
- 49 Schenk M, Schwartz AG, O’Neal E et al. Familial risk of pancreatic cancer. *J Natl Cancer Inst* 2001;93(8):640–644.
- 50 Silverman DT. Risk factors for pancreatic cancer: a case-control study based on direct interviews. *Teratog Carcinog Mutagen* 2001;21(1):7–25.
- 51 Jacobs EJ, Chanock SJ, Fuchs CS et al. Family history of cancer and risk of pancreatic cancer: a pooled analysis from the Pancreatic Cancer Cohort Consortium (PanScan). *Int J Cancer* 2010;127(6):1421–1428.
- 52 Goggins M, Schutte M, Lu J et al. Germline BRCA2 gene mutations in patients with apparently sporadic pancreatic carcinomas. *Cancer Res* 1996;56(23):5360–5364.
- 53 Al-Sukhni W, Rothenmund H, Borgida AE et al. Germline BRCA1 mutations predispose to pancreatic adenocarcinoma. *Hum Genet* 2008;124(3):271–278.
- 54 Jones S, Hruban RH, Kamiyama M et al. Exomic sequencing identifies PALB2 as a pancreatic cancer susceptibility gene. *Science* 2009;324(5924):217.
- 55 Roberts NJ, Jiao Y, Yu J et al. ATM mutations in patients with hereditary pancreatic cancer. *Cancer Discov* 2012;2(1):41–46.
- 56 Goldstein AM, Fraser MC, Struewing JP et al. Increased risk of pancreatic cancer in melanoma-prone kindreds with p16INK4 mutations. *N Engl J Med* 1995;333(15):970–974.
- 57 Kastrinos F, Mukherjee B, Tayob N et al. Risk of pancreatic cancer in families with Lynch syndrome. *JAMA* 2009;302(16):1790–1795.
- 58 Whitcomb DC, Gorry MC, Preston RA et al. Hereditary pancreatitis is caused by a mutation in the cationic trypsinogen gene [see comments]. *Nat Genet* 1996;14(2):141–145

1.4. Молекулярні механізми розвитку раку протокової системи підшлункової залози

Очікується, що до 2030 року рак підшлункової залози стане другою причиною смерті від раку [1]. Фундаментальне розуміння молекулярних основ раку підшлункової залози не тільки дасть розуміння патофізіології цього новоутворення, але й забезпечить нові інструменти, які можна використовувати для раннього виявлення виліковних новоутворень підшлункової залози та лікування прогресуючих ракових захворювань. Підґрунтя для розуміння генетичних факторів протокової аденокарциноми було закладено десятиліття тому, але в останні роки ці знання значно примножились. Першим геном, ідентифікованим як мішень для протокової

аденокарциноми, був KRAS онкоген, що встановлено у середині 1980-х років [2–4]. Знадобилося ще майже десятиліття, перш ніж було показано, що ген супресора пухлини TP53 є інактивованим у більшості цих видів раку [5, 6]. У 1990-х роках команда під керівництвом Scott Kern детально охарактеризувала алельні втрати у клітинах протокової аденокарциноми і виявила низку рецидивуючих генетичних змін (включаючи гомозиготні делеції на хромосомах 9p, 13q і 18q) що відповідають трьом додатковим локусам гена-супресора пухлини, які викликають протокову аденокарциному [7–9]. Гомозиготна делеція, ідентифікована на хромосомі 9p націлена на ген супресора пухлини p16/CDKN2A, делеція на 13q призвела до відкриття гена BRCA2, а гомозиготна делеція на 18q призвела до відкриття SMAD4(DPC4) [10,11]. Таким чином, до середини 1990-х років було виявлено чотири гени, які найчастіше викликають протокові аденокарциноми (KRAS, TP53, SMAD4, p16/CDKN2A), а також один із основних генів сімейного раку підшлункової залози (BRCA2).

Протягом наступного десятиліття було виявлено ще ряд додаткових генів, які викликали протокові аденокарциноми [12–14]. Виявилось, що більшість із них є генами низької поширеності, таких як BRAF і FBXW7 [14]. Завершення розробки варіанту карти геному людини було здійснено у 2001 році, забезпечивши основу для пришвидшення темпів відкриття змінених генів у протокових аденокарциномах [15]. Jones S., Zhang X., 2008 і їх колеги використали карту геному людини, щоб секвенувати (Sanger) повні екзони серії з 24 добре охарактеризованих протокових аденокарцином, забезпечивши перший повний каталог мутацій, що кодують білок у цьому типі раку [16]. Ця робота дала кілька важливих результатів: було підтверджено, що онкоген KRAS і гени-супресори пухлин TP53, SMAD4 і p16/CDKN2A є найбільш специфічними факторами при протоковій аденокарциномі (табл. 1.1), а також виявили ряд факторів з меншою поширеністю. Виявлені мутації, що обумовлюють канцерогенез представлено у табл. 1.2. Крім того, дослідження Jones S. призвело до відкриття гена сімейного раку підшлункової залози (PALB2) [16–18]. Вперше стало можливим всебічне розуміння генетичних рушійних факторів раку підшлункової залози. Потім було проведено низку додаткових широкомасштабних досліджень, і в останні роки кілька груп вчених, у тому числі International Cancer, Genome Consortium (ICGC), The Cancer Genome Atlas (TCGA) and a Team at Baylor University розширили дослідження Jones S. щодо секвенування всього екзома та секвенування екзомів і навіть геномів протокових аденокарцином [19–22]. Настав час перевести це розуміння до протоколів лікування пацієнтів.

Таблиця 1.1 Провідні фактори туморогенезу підшлункової залози
(Цитується згідно Hans G. Beger, Andrew L. Warshaw e.a., 2018)

Gene	Chromosome	Gene type	Function	Mechanism of alteration
KRAS	12	Oncogene	MAPK signaling	Point mutation (hotspots)
P16/CDKN2A	9	Tumor suppressor	Cell cycle regulation	Point mutation/LOH, homozygous deletion, methylation
TP53	17	Tumor suppressor	DNA damage response	Point mutation /LOH
SMAD4	19	Tumor suppressor	TGF β signaling	Point mutation/LOH, homozygous deletion

LOH, loss of heterozygosity; MAPK, mitogen-activated protein kinase; TGF β , transforming growth factor β .

Таблиця 1.2 Добре вивчені фактори туморогенезу підшлункової залози
(Цитується згідно Hans G. Beger, Andrew L. Warshaw e.a., 2018)

Gene	Chromosome	Function
AKT2	19	PI3K signaling
ARID1A	1	Chromatin remodeling
ATM	11	DNA repair
BRAF	7	MAPK signaling
BRCA2	17	DNA repair
CDK6	7	Cell cycle regulation
FBXW7	4	Cell cycle regulation
GATA6	18	Transcription factor
KDM6A	X	Chromatin remodeling
MAP2K4	17	MAPK signaling
ET	7	Growth factor signaling
MLL3	7	Chromatin remodeling
MTAP*	9	Polyamine metabolism
MYC	8	Cell cycle regulation
ROBO2	3	Axon guidance
SLIT2	4	Axon guidance
SMARCA4	19	Chromatin remodeling

TGFBR1	9	TGFβsignaling
TGFBR2	3	TGFβsignaling

* Gene often included in p16/CDKN2A homozygous deletions; PI3K, phosphoinositide 3-kinase; MAPK, mitogen-activated protein kinase; TGFβ, transforming growth factor β.

Генетичні зміни

KRAS

Онкоген KRAS активується в >90% випадків протокових аденокарцином, як правило, точковою мутацією в кодоні 12, 13 або 61 [23]. Мутації гена KRAS активують складний каскад низхідних сигнальних шляхів, включаючи мітоген-активовану протеїнкіназу та фосфоінозитид-3'-кіназні шляхи [24–27]. Мутації гена KRAS також сприяють «ефекту Варбурга» та посилюють аутофагію в неопластичних клітинах [24–26]. Результуючі зміни, викликані мутаціями гена KRAS, сприяють розвитку пухлини. Протокові аденокарциноми wild-type KRAS можуть мати інші характерні генетичні зміни [14,28]. Деякі KRAS wild-type пухлини містять мутації BRAF, а інші є мікросателітно нестабільними [14,19,28].

p16/CDKN2A

Ген супресора пухлини p16/CDKN2A на хромосомі 9p інактивований у 90% випадків протокових аденокарцином [7,29]. У ~40% випадків раку ПЗ ген інактивується внутрішньогенною мутацією в одному алелі у поєднанні з втратою другого алеля (втрата гетерозиготності, LOH). В інших 40% ген p16/CDKN2A інактивується гомозиготною делецією, а в 10–15% випадків раку він інактивується гіперметилуванням промоутора гена p16/CDKN2A [29,30]. Втрата функції білка p16 призводить до втрати основного регулятора клітинного циклу. Ген MTPAR на хромосомі 9p часто входить до складу гомозиготних делецій, націлених на p16/CDKN2A [31].

TP53

Ген супресора пухлини TP53 на хромосомі 17p інактивується, як правило, через внутрішньогенну мутацію в одному алелі у поєднанні з LOH в решті алелі (у 75% протокових аденокарцином) [16,32]. Втрата функції p53 порушує низку критичних шляхів придушення пухлини, включаючи відповідь на пошкодження ДНК, апоптоз, зупинку клітинного циклу та старіння [33]. Аберантні моделі експресії білка, як видно з імуногістохімічних аналізів, корелюють із генною мутацією - вони включають сильну дифузну ядерну експресію (Табл. 2.1), а також повну відсутність експресії.

SMAD4

Ген супресора пухлини SMAD4 на хромосомі 18q інактивований у ~55% випадків протокових аденокарцином [11]. Як відомо, SMAD4 було

виявлено Scott Kern та його колегами як повторювана гомозиготна делеція, ідентифікована за допомогою панелі мікросателітних маркерів [11]. Згодом було показано, що SMAD4 кодує білок, який функціонує на шляху трансформуючого фактора росту бета (TGF- β). Імуномаркування для білка Smad4 є хорошим сурогатним маркером для інактивації гена SMAD4, оскільки ці мутації гена пов'язані з втратою експресії білка Smad4 (Табл. 2.2), [34].

Генетичні зміни

На додаток до чотирьох генів, зміни у яких виявлено у понад 50% випадків раку підшлункової залози, виявлено зростаючу кількість генів, які змінені лише в невеликій частині (зазвичай <10%) протокових аденокарцином [16,19–21]. Наприклад, Biankin та його колеги секвенували екзоми близько 100 протокових аденокарцином і повідомили, що гени, що кодують ембріональні регулятори, включаючи ROBO та SLIT, впливають на меншу частину цих видів раку [20]. Sausen та його колеги повідомляють про незвичайні мутації в генах, що регулюють хроматин (таких як MLL3 та ARID1A) та які пов'язані з покращенням виживання [35]. Інші повідомляли про фокальні ампліфікації генів у протокових аденокарциномах, включаючи ампліфікацію MYC, GATA6, BRAF, CDK6 і MET [21,36–38].

Хромосомна нестабільність

На додаток до специфічних генів, зазначених вище і які є мішенями фокальних хромосомних змін, протокові аденокарциноми підшлункової залози також характеризуються іншими хромосомними аномаліями [21,39,40]. Ці хромосомні аномалії вперше були помічені у дослідженнях присвячених каріотипуванню раку підшлункової залози [39]. Згодом задіяні локуси було визначено у дослідженнях секвенування цілого геному [21]. Останні дослідження показали, що хромосомна нестабільність пов'язана із інактивацією генів підтримки ДНК (BRCA1, BRCA2 або PALB2) і є мутаційною сигнатурою дефіциту репарації пошкоджень ДНК [21].

Мікросателітна нестабільність

Невелика частина (2–3%) випадків раку підшлункової залози має мікросателітну нестабільність з дефектними шляхами репарації ДНК (порушеннями системи відновлення ДНК), що призводить до великої кількості точкових мутацій [28,41,42]. Деякі різновиди раку підшлункової залози з мікросателітною нестабільністю (відомі як раки з високим MSI) виникають у зв'язку із внутрішньопотоковими папілярними муцинозними новоутвореннями (IPMN), а інші мають характерну медулярну гістологію, яка включає погану диференціацію, синцитіальний характер росту та нечіткі границі пухлини [41]. Ці карциноми важливо розпізнавати, оскільки, незважаючи на їх погану диференціацію, вони пов'язані з

непоганим прогнозом [41,42]. Крім того, рак підшлункової залози з високим MSI може бути особливо чутливим до імунотерапії [43].

Мітохондріальні генні мутації

Хоча ми схильні зосереджуватися на ядерному геномі, еукаріотичні клітини також мають мітохондріальний геном. Jones і його колеги секвенували мітохондріальний геном (мтДНК) ряду видів раку підшлункової залози. Було виявлено, що соматичні мутації гомоплазматичної мтДНК ідентифіковані майже в усіх ракових захворюваннях [44]. Незважаючи на те, що не вдалося визначити, чи є будь-яка з цих мутацій мтДНК рушійною силою неопластичного процесу, Jones і його колеги змогли показати, що кількість мтДНК значно (у шість-вісім разів) збільшена в клітинах протокової аденокарциноми порівняно з нормальними клітинами. Це відкриття свідчить про те, що мутації мтДНК можна буде легше виявити, ніж ядерні мутації, і що мутації мтДНК можуть бути корисними в скринінгових тестах [44,45].

Зміни експресії генів

Ряд генів надмірно експресується у протокових аденокарциномах у порівнянні з нормальними непухлинними клітинами проток підшлункової залози [46–52]. Багато з них були ідентифіковані на рівні мРНК за допомогою таких методів, як Serial analysis of gene expression (SAGE). Пізніше експресію білка було підтверджено за допомогою вестерн-блоттингу або імуногістохімічного мічення [46–52]. Інші надекспресовані білки були виявлені за допомогою мас-спектрометрії та інших протеомних підходів [53]. Список генів і білків, які мають надлишкову експресію в протокових аденокарциномах, є довгим і включає мезотелін, клаудини, анексини, S-100-споріднені білки та інші [48,54–59]. Pandeyта його колеги переглянули літературу та створили централізований ресурс для збору та обміну цими генами з надмірною експресією [60,61]. Як обговорювалося пізніше, диференціально експресовані гени можуть бути корисними мішенями для розробки тестів раннього виявлення та для нових методів лікування. Технології кількісного розрізнення пептидів тепер настільки вдосконалені, що нормальні білки можна відрізнити від мутантних білків, створених деякими мутаціями ДНК, які обговорювалися раніше [62]. На додаток до генів із надлишковою експресією, у протокових аденокарциномах низка генів знижується. Гіперметилування промотора часто пояснює це зниження регуляції [63]. Загальногеномний аналіз метилування ДНК у протокових аденокарциномах виявив понад 1000 генів, які диференційовано метильовані при раку підшлункової залози порівняно з нормальними клітинами проток підшлункової залози, і багато з цих диференціально метильованих генів диференційовано експресуються на рівні білка [63,64].

Мікро-РНК — це малі некодуючі РНК, які стали важливими регуляторами ряду клітинних функцій і експресія ряду мікроРНК порушується в протокових аденокарциномах підшлункової залози [65]. Ці мікроРНК включають miR-21, miR-101, miR-155, miR-192, miR-193, miR-194, miR-196, miR-210 і miR-335 [65,66]. Деякі з цих мікроРНК були запропоновані як прогностичні, а інші як потенційні терапевтичні мішені при діагностиці протокових аденокарцином [67].

Попередники розвитку протокової аденокарциноми

Більшість інвазивних протокових аденокарцином підшлункової залози діагностуються із наявністю віддалених метастазів та є невиліковними на момент встановлення діагнозу [68]. Вважається, що раннє виявлення є однією з найкращих надій вплинути на сумний прогноз, пов'язаний із цим видом раку. Тому важливе розуміння біології попередників уражень, які викликають інвазивну карциному. В даний час розпізнають три ураження-попередники: інтраепітеліальна неоплазія підшлункової залози (PanIN), внутрішньопротокові папілярні муцинозні новоутворення (IPMN) і муцинозно-кістозні новоутворення (MCN) (таблиця 1.3).

Таблиця 1.3 Попередники розвитку протокової аденокарциноми
(Цитується згідно Hans G. Beger, Andrew L. Warshaw e.a., 2018)

Precursor	Abbreviation	Location	Size	Key genetic alterations
Pancreatic intraepithelial neoplasia	PanIN	Head = Tail	<0.5 cm	Early: KRAS, CDKN2A Late: TP53, SMAD4
Intraductal papillary mucinous neoplasm	IPMN	Head > Tail	≥1 cm	Early: KRAS, GNAS, RNF43, CDKN2A Late: TP53, SMAD4
Mucinous cystic neoplasm	MCN	Tail > Head	Broad range	Early: KRAS, RNF43, CDKN2A Late: TP53, SMAD4

Ряд досліджень вивчали генетичні зміни та зміни експресії генів у цих попередниках, та визначили, що збільшення ступеня дисплазії пов'язане із накопиченням генетичних змін та змінами експресії генів [66,69–71]. Ураження з дисплазією високого ступеня мають такі самі зміни, що й у інвазивних протокових аденокарциномах [66,69–71]. Наприклад, більшість мікроРНК, гіперекспресована в інвазивній протоковій аденокарциномі, також надмірно експресується в попередниках з дисплазією високого ступеня. Ці результати показують, що генні мутації та зміни в експресії

можуть бути корисними маркерами для раннього виявлення новоутворень підшлункової залози [66].

Новоутворення з ацинарною диференціацією

Хоча переважна більшість злоякісних пухлин підшлункової залози є протоковими аденокарциномами, трапляються новоутворення з ацинарною диференціацією, і ці види раку є клінічно та молекулярно унікальними [72]. Ацинарно-клітинні карциноми утворюють солідні новоутворення у літніх людей і мають поганий прогноз. Недавні дослідження із секвенуванням цілого екзома показали, що ацинарно-клітинні карциноми демонструють вражаючу геномну стабільність, зазвичай мають або мікросателітну нестабільність, або хромосомну нестабільність [72]. Існує гетерогенність генів, змінених в окремих пухлинах, при цьому жоден ген не мутував у >30% випадків раку [72]. Рідкісні мутації виникають у протокових аденокарциномах (SMAD4) і кістозних новоутвореннях підшлункової залози (GNAS), а також у тих генах, які зазвичай змінюються в інших типах пухлин (APC, BRAF). Панкреатобластома, найпоширеніша пухлина підшлункової залози в дитячому віці, може містити різні типи клітин, але як мінімум містить ацинарний компонент і плоскоподібні гнізда. Ці новоутворення містять набагато менше соматичних мутацій, ніж ацинарно-клітинні карциноми, а зміни в Wnt pathway (APC, CTNNB1), а також втрата сильно імпринтованої ділянки в хромосомі 11p є найпоширенішими генетичними змінами [72,73].

Клінічне застосування

Laura D. Wood and Ralph H. Hruban (2023) вважають, що в теперішній час ми знаходимося на порозі перетворення нашого зростаючого розуміння біології раку підшлункової залози в технологію лікування хворих. Вже в найближчому майбутньому будуть розроблені нові молекулярні підходи для раннього виявлення, діагностики, лікування та моніторингу раку підшлункової залози. Наведемо приклади кожного з них. Раннє виявлення є одним із найперспективніших напрямків для впровадження молекулярної генетики в лікування пацієнтів. Наприклад, мутантний GNAS, виділений з неінвазивного IPMN, можна виявити в стимульованому секретині секреті підшлункової залози (панкреатичному соку), зібраному під час ендоскопічного трансдуоденального ультразвукового дослідження (EUS) [74]. Подібним чином, мутант KRAS, характерний для ранньої стадії аденокарциноми підшлункової залози може виявлятися у крові [75]. Панелі нових біомаркерів, таких як пухлиноспецифічні генетичні мутації, застосовані до біозразків, нададуть нові можливості для раннього виявлення виліковних новоутворень підшлункової залози. Молекулярна генетика також може бути використана для доповнення діагностики тканьових змін. Наприклад, у хворих на рак підшлункової залози може бути

важко визначити, чи є аденокарцинома у віддалених органах, наприклад у легенях, метастазом чи новою первинною пухлиною. У таких випадках втрата експресії Smad4, що можна визначити за допомогою імуногістохімічного дослідження, підтверджує діагноз первинного метастазу підшлункової залози та заперечує первинний рак легені [34]. Помітні успіхи також були досягнуті в застосуванні молекулярної генетики для персоналізованої терапії протокових аденокарцином. П'ять прикладів включають:

1. Приблизно 2–3% випадків раку підшлункової залози є мікросателітно нестабільними (MSI-високий), і ці види раку, є надзвичайно чутливі до імунотерапії, особливо з блокаторами PD-1 [43].

2. Більшість видів раку підшлункової залози мають надмірну експресію мезотеліну, тому було розроблено низку специфічних вакцин проти мезотеліну [76,77].

3. Рак підшлункової залози з ознаками мутації, що вказує на дефіцит репарації пошкодження ДНК (включно з мутаціями BRCA2), ймовірно, реагує на специфічні хімотерапевтичні схеми, включаючи препарати платини та інгібітори полі(АДФ-рибозо)-полімерази (PARP) [78,79].

4. Протокові аденокарциноми типу KRAS часто містять мутації BRAF, і ці BRAF-мутантні раки є дуже чутливими до цілеспрямованого інгібування BRAF [19].

5. Як згадувалося раніше, ген MTAР на хромосомі 9p гомозиготно делетований з Р16/CDKN2A у 30-40% випадків раку підшлункової залози. Цей ген кодує фермент метилтіоаденозинфосфорилазу (MTAP) і клітини з дефіцитом МТАР можуть бути по-різному чутливими до метилтіоаденозину (МТА, субстрат для ферменту МТАР) і до низькомолекулярного інгібування протеїну аргінін-метилтрансферази 5 (PRMT5 [80,81].

Нарешті, молекулярно-генетичний підхід можна використовувати для моніторингу відповіді пацієнтів на хімотерапію. Новоутворення вивільняють мутантну ДНК у кровообіг і цю ctDNA можна кількісно визначати [35,75].

Література

- 1 Rahib L, Smith BD, Aizenberg R et al. 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.
- 2 Hirai H, Okabe T, Anraku Y et al. Activation of the c-K-ras oncogene in a human pancreas carcinoma. *Biochem Biophys Res Commun* 1985;127:168–174.
- 3 Almoguera C, Shibata D, Forrester K et al. Most human carcinomas of the exocrine pancreas contain mutant c-K-ras genes. *Cell* 1988;53:549–554.

- 4 Smit VTHBM, Boot AJM, Smits AMM et al. K-ras codon 12 mutations occur very frequently in pancreatic adenocarcinomas. *Nucleic Acids Res* 1988;16:7773–7782.
- 5 Barton CM, Staddon SL, Hughes CM et al. Abnormalities of the p53 tumor suppressor gene in human pancreatic cancer. *Br J Cancer* 1991;64:1076–1082.
- 6 Levine AJ, Mormand J, Finley CA. The p53 tumor suppressor gene. *Nature* 1991;351:453–456.
- 7 Caldas C, Hahn SA, da Costa LT et al. Frequent somatic mutations and homozygous deletions of the p16 (MTS1) gene in pancreatic adenocarcinoma. *Nature Genet* 1994;8:27–32.
- 8 Seymour A, Hruban RH, Redston MS et al. Allelotype of pancreatic adenocarcinoma. *Cancer Research* 1994;54:2761–2764.
- 9 Hahn SA, Seymour AB, Hoque AT et al. Allelotype of pancreatic adenocarcinoma using xenograft enrichment. *Cancer Research* 1995;55:4670–4675.
- 10 Schutte M, da Costa LT, Hahn SA et al. Identification by representational difference analysis of a homozygous deletion in pancreatic carcinoma that lies within the BRCA2 region. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995;92:5950–5954.
- 11 Hahn SA, Schutte M, Hoque AT et al. DPC4, a candidate tumor suppressor gene at human chromosome 18q21.1. *Science* 1996;271:350–353.
- 12 Su GH, Hruban RH, Bova GS et al. Germline and somatic mutations of the STK11/LKB1 Peutz-Jeghers gene in pancreatic and biliary cancers. *Am J Pathol* 1999;154:1835–1840.
- 13 Su GH, Bansal R, Murphy KM et al. ACVR1B (ALK4, activin receptor type 1B) gene mutations in pancreatic carcinoma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98:3254–3257.
- 14 Calhoun ES, Jones JB, Ashfaq R et al. BRAF and FBXW7 (CDC4, FBW7, AGO, SEL10) mutations in distinct subsets of pancreatic cancer: potential therapeutic targets. *Am J Pathol* 2003;163:1255–1260.
- 15 Lander ES, Linton LM, Birren B et al. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* 2001;409:860–921.
- 16 Kleeff J, Beckhove P, Esposito I, Herzig S, Huber PE, Lohr JM, Friess H. Pancreatic cancer microenvironment. *Int J Cancer*. 2007;121:699–705.
- 17 Ding XZ, Fehsenfeld DM, Murphy LO, Permert J, Adrian TE. Physiological concentrations of insulin augment pancreatic cancer cell proliferation and glucose utilization by activating MAP kinase, PI3 kinase and enhancing GLUT-1 expression. *Pancreas*. 2000;21:310–20.

- 18 Fisher WE, Boros LG, Schirmer WJ. Insulin promotes pancreatic cancer: evidence for endocrine influence on exocrine pancreatic tumors. *J Surg Res.* 1996;63:310–3.
- 19 Fienhold MA, Kazakoff K, Pour PM. The effect of streptozotocin and a high-fat diet on BOP-induced tumors in the pancreas and in the submandibular gland of hamsters bearing transplants of homologous islets. *Cancer Lett.* 1997;117:155–60.
- 20 Schneider MB, Matsuzaki H, Haorah J, Ulrich A, Standop J, Ding XZ, Adrian TE, Pour PM. Prevention of pancreatic cancer induction in hamsters by metformin. *Gastroenterology.* 2001;120:1263–70.
- 21 Coughlin SS, Calle EE, Teras LR, Petrelli J, Thun MJ. Diabetes mellitus as a predictor of cancer mortality in a large cohort of US adults. *Am J Epidemiol.* 2004;159(12):1160–7.[https:// doi.org/10.1093/aje/kwh161](https://doi.org/10.1093/aje/kwh161).
- 22 Vigneri P, Frasca F, Sciacca L, Pandini G, Vigneri R. Diabetes and cancer. *Endocr Relat Cancer.* 2009;16(4):1103–23.<https://doi.org/10.1677/ERC-09-0087>.
- 23 Ryu TY, Park J, Scherer PE. Hyperglycemia as a risk factor for cancer progression. *Diabetes Metab J.* 2014;38(5):330–6.<https://doi.org/10.4093/dmj.2014.38.5.330>
- 24 Collisson EA, Trejo CL, Silva JM, et al. A central role for RAF-- > MEK- - > ERK signaling in the genesis of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Cancer Discov* 2012;2:685–693.
- 25 Ryan DP, Hong TS, Bardeesy N. Pancreatic adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2014;371:1039–1049.
- 26 McCormick F. KRAS as a therapeutic target. *Clin Cancer Res* 2015;21:1797–1801.
- 27 Bournet B, Buscail C, Muscari F, Cordelier P, Buscail L. Targeting KRAS for diagnosis, prognosis, and treatment of pancreatic cancer: hopes and realities. *Eur J Cancer* 2015;54:75–83.
- 28 Goggins M, Offerhaus GJ, Hilgers W et al. Pancreatic adenocarcinomas with DNA replication errors (RER+) are associated with wild-type K-ras and characteristic histopathology. Poor differentiation, a syncytial growth pattern, and pushing borders suggest RER+. *Am J Pathol* 1998;152:1501–1507.
- 29 Rozenblum E, Schutte M, Goggins M et al. Tumor-suppressive pathways in pancreatic carcinoma. *Cancer Research* 1997;57:1731–1734.
- 30 Schutte M, Hruban RH, Geradts J et al. Abrogation of the Rb/p16 tumor-suppressive pathway in virtually all pancreatic carcinomas. *Cancer Research* 1997;57:3126–3130.
- 31 Hustinx SR, Hruban RH, Leoni LM et al. Homozygous deletion of the MTAP gene in invasive adenocarcinoma of the pancreas and in

periampullary cancer: a potential new target for therapy. *Cancer Biol Ther* 2005;4:83–86.

- 32 Redston MS, Caldas C, Seymour AB et al. p53 Mutations in pancreatic carcinoma and evidence of common involvement of homocopolymer tracts in DNA microdeletions. *Cancer Research* 1994;54:3025–3033.
- 33 Kim MP, Zhang Y, Lozano G. Mutant p53: multiple mechanisms define biologic activity in cancer. *Front Oncol* 2015;5:249.
- 34 Wilentz RE, Su GH, Dai JL et al. Immunohistochemical labeling for Dpc4 mirrors genetic status in pancreatic adenocarcinomas: a new marker of DPC4 inactivation. *Am J Pathol* 2000;156:37–43.
- 35 Sausen M, Phallen J, Adleff V et al. Clinical implications of genomic alterations in the tumour and circulation of pancreatic cancer patients. *Nat Commun* 2015;6:7686.
- 36 Kwei KA, Bashyam MD, Kao J et al. Genomic profiling identifies GATA6 as a candidate oncogene amplified in pancreatobiliary cancer. *PLoS Genet* 2008;4:e1000081.
- 37 Fu B, Luo M, Lakkur S, Lucito R, Iacobuzio-Donahue CA. Frequent genomic copy number gain and overexpression of GATA-6 in pancreatic carcinoma. *Cancer Biol Ther* 2008;7:1593–1601.
- 38 Armengol G, Knuutila S, Lluís F et al. DNA copy number changes and evaluation of MYC, IGF1R, and FES amplification in xenografts of pancreatic adenocarcinoma. *Cancer Genet Cytogenet* 2000;116:133–141.
- 39 Griffin CA, Hruban RH, Morsberger L et al. Consistent chromosome abnormalities in adenocarcinoma of the pancreas. *Cancer Research* 1995;55:2394–2399.
- 40 Brat DJ, Hahn SA, Griffin CA et al. The structural basis of molecular genetic deletions. An integration of classical cytogenetic and molecular analyses in pancreatic adenocarcinoma. *Am J Pathol* 1997;150:383–391.
- 41 Wilentz RE, Goggins M, Redston M et al. Genetic, immunohistochemical, and clinical features of medullary carcinoma of the pancreas: a newly described and characterized entity. *Am J Pathol* 2000;156:1641–1651.
- 42 Nakata B, Wang YQ, Yashiro M et al. Prognostic value of microsatellite instability in resectable pancreatic cancer. *Clin Cancer Res* 2002;8:2536–2540.
- 43 Le DT, Uram JN, Wang H et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med* 2015;372:2509–2520.
- 44 Jones JB, Song JJ, Hempen PM, et al. Detection of mitochondrial DNA mutations in pancreatic cancer offers a “mass”-ive advantage over detection of nuclear DNA mutations. *Cancer Research* 2001;61:1299–1304.

- 45 Kassauei K, Habbe N, Mullendore ME et al. Mitochondrial DNA mutations in pancreatic cancer. *Int J Gastrointest Cancer* 2006;37:57–64.
- 46 Zhang L, Zhou W, Velculescu VE et al. Gene expression profiles in normal and cancer cells. *Science* 1997;276:1268–1272.
- 47 Zhou W, Sokoll LJ, Bruzek DJ et al. Identifying markers for pancreatic cancer by gene expression analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998;7:109–112.
- 48 Argani P, Iacobuzio-Donahue CA, Ryu B et al. Mesothelin is overexpressed in the vast majority of ductal adenocarcinomas of the pancreas: identification of a new pancreatic cancer marker by serial analysis of gene expression (SAGE). *Clin Cancer Res* 2001;7:3862–3868.
- 49 Ryu B, Jones J, Blades NJ et al. Relationships and differentially expressed genes among pancreatic cancers examined by large-scale serial analysis of gene expression. *Cancer Res* 2002;62:819–826.
- 50 Iacobuzio-Donahue CA, Maitra A et al. Discovery of novel tumor markers of pancreatic cancer using global gene expression technology. *Am J Pathol* 2002;160:1239–1249. Chapter 90 686
- 51 Iacobuzio-Donahue CA, Ryu B, Hruban RH, Kern SE. Exploring the host desmoplastic response to pancreatic carcinoma: gene expression of stromal and neoplastic cells at the site of primary invasion. *Am J Pathol* 2002;160:91–99.
- 52 Iacobuzio-Donahue CA, Maitra A, Olsen M et al. Exploration of global gene expression patterns in pancreatic adenocarcinoma using cDNA microarrays. *Am J Pathol* 2003;162:1151–1162.
- 53 Gronborg M, Kristiansen TZ, Iwahori A et al. Biomarker discovery from pancreatic cancer secretome using a differential proteomic approach. *Mol Cell Proteomics* 2006;5:157–171.
- 54 Karanjawala ZE, Illei PB, Ashfaq R et al. New markers of pancreatic cancer identified through differential gene expression analyses: claudin 18 and annexin A8. *Am J Surg Pathol* 2008;32:188–196.
- 55 Rosty C, Ueki T, Argani P et al. Overexpression of S100A4 in pancreatic ductal adenocarcinomas is associated with poor differentiation and DNA hypomethylation. *Am J Pathol* 2002;160:45–50.
- 56 Crnogorac-Jurcevic T, Missiaglia E, Blaveri E et al. Molecular alterations in pancreatic carcinoma: expression profiling shows that dysregulated expression of S100 genes is highly prevalent. *J Pathol* 2003;201:63–74.
- 57 Vimalachandran D, Greenhalf W, Thompson C et al. High nuclear S100A6 (Calcyclin) is significantly associated with poor survival in pancreatic cancer patients. *Cancer Research* 2005;65:3218–3225.

- 58 Ohuchida K, Mizumoto K, Ohhashi S et al. S100A11, a putative tumor suppressor gene, is overexpressed in pancreatic carcinogenesis. *Clin Cancer Res* 2006;12:5417–5422.
- 59 Ohuchida K, Mizumoto K, Egami T et al. S100P is an early developmental marker of pancreatic carcinogenesis. *Clin Cancer Res* 2006;12:5411–5416.
- 60 Harsha HC, Kandasamy K, Ranganathan P et al. A compendium of potential biomarkers of pancreatic cancer. *PLoS Med* 2009;6:e1000046.
- 61 Thomas JK, Kim MS, Balakrishnan L et al. Pancreatic Cancer Database: an integrative resource for pancreatic cancer. *Cancer Biol Ther* 2014;15(8):963–967.
- 62 Wang Q, Chaerkady R, Wu J et al. Mutant proteins as cancer-specific biomarkers. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108:2444–2449.
- 63 Sato N, Fukushima N, Maitra A et al. Discovery of novel targets for aberrant methylation in pancreatic carcinoma using high-throughput microarrays. *Cancer Res* 2003;63:3735–3742.
- 64 Vincent A, Omura N, Hong SM et al. Genome-wide analysis of promoter methylation associated with gene expression profile in pancreatic adenocarcinoma. *Clin Cancer Res* 2011;17:4341–4354.
- 65 Hernandez YG, Lucas AL. MicroRNA in pancreatic ductal adenocarcinoma and its precursor lesions. *World J Gastrointest Oncol* 2016;8:18–29.
- 66 Ryu JK, Hong SM, Karikari CA, Hruban RH, Goggins MG, Maitra A. Aberrant microRNA-155 expression is an early event in the multistep progression of pancreatic adenocarcinoma. *Pancreatol* 2010;10(1):66–73.
- 67 Dhayat SA, Abdeen B, Kohler G et al. MicroRNA-100 and microRNA-21 as markers of survival and chemotherapy response in pancreatic ductal adenocarcinoma UICC stage II. *Clin Epigenetics* 2015;7:132.
- 68 Wolfgang CL, Herman JM, Laheru DA et al. Recent progress in pancreatic cancer. *CA Cancer J Clin* 2013;63:318–348.
- 69 Maitra A, Adsay NV, Argani P et al. Multicomponent analysis of the pancreatic adenocarcinoma progression model using a pancreatic intraepithelial neoplasia tissue microarray. *Mod Pathol* 2003;16:902–912.
- 70 Ryu JK, Matthaei H, Dal Molin M et al. Elevated microRNA miR-21 levels in pancreatic cyst fluid are predictive of mucinous precursor lesions of ductal adenocarcinoma. *Pancreatol* 2011;11:343–350.
- 71 Amato E, Molin MD, Mafficini A et al. Targeted next-generation sequencing of cancer genes dissects the molecular profiles of intraductal papillary neoplasms of the pancreas. *J Pathol* 2014;233:217–227.

- 72 Jiao Y, Yonescu R, Offerhaus GJ et al. Whole-exome sequencing of pancreatic neoplasms with acinar differentiation. *J Pathol* 2014;232:428–435.
- 73 Abraham SC, Wu TT, Klimstra DS, Finn L, Hruban RH. Distinctive molecular genetic alterations in sporadic and familial adenomatous polyposis-associated pancreatoblastomas: frequent alterations in the APC/beta-catenin pathway and chromosome 11p. *Am J Pathol* 2001;159:1619–1627.
- 74 Kanda M, Knight S, Topazian M et al. Mutant GNAS detected in duodenal collections of secretin-stimulated pancreatic juice indicates the presence or emergence of pancreatic cysts. *Gut* 2013;62(7):1024–1033.
- 75 Bettegowda C, Sausen M, Leary RJ et al. Detection of circulating tumor DNA in early- and late-stage human malignancies. *Sci Transl Med* 2014;6:224ra224.
- 76 Hung CF, Calizo R, Tsai YC, He L, Wu TC. A DNA vaccine encoding a single-chain trimer of HLA-A2 linked to human mesothelin peptide generates anti-tumor effects against human mesothelin-expressing tumors. *Vaccine* 2006;25:127–135.
- 77 Leao IC, Ganesan P, Armstrong TD, Jaffee EM. Effective depletion of regulatory T cells allows the recruitments of mesothelin-specific CD8 + cells to the antitumor immune response against a mesothelin-expressing mouse pancreatic adenocarcinoma. *Clin Transl Sci* 2008;1:228–239.
- 78 Cui Y, Brosnan JA, Blackford AL et al. Genetically defined subsets of human pancreatic cancer demonstrate unique in vitro chemosensitivity. *Clin Cancer Res* 2012;18(23):6519–6530.
- 79 Lowery MA, Kelsen DP, Stadler ZK et al. An emerging entity: pancreatic adenocarcinoma associated with a known BRCA mutation: clinical descriptors, treatment implications, and future directions. *Oncologist* 2011;16:1397–1402.
- 80 Kryukov GV, Wilson FH et al. MTAP deletion confers enhanced dependency on the PRMT5 arginine methyltransferase in cancer cells. *Science* 2016;351:1214–1218.
- 81 Mavrakis KJ, McDonald ER, 3rd, Schlabach MR et al. Disordered methionine metabolism in MTAP/CDKN2A-deleted cancers leads to dependence on PRMT5. *Science* 2016;351:1208–1213

1.4.1. Патоморфологія пухлин підшлункової залози

Пухлини підшлункової залози є гетерогенною групою неоплазм, що розвиваються із екзо- та ендокринної частини органу. Протокова аденокарцинома (ПАК) зустрічається у переважній більшості таких хворих і відображає найбільш характерні властивості новоутворень цього органу

[Шалимов С.А.,2007]. Загалом новоутворення підшлункової залози класифікуються відповідно до тих клітин органу, з яких вони розвиваються. Клініко-патологічні та біологічні характеристики цих новоутворень обумовлені їх клітинним походженням. Більшість із них належать до протокової лінії, що характеризується тубулярними утвореннями, кістами з наявністю сосочків або муцину та експресією пов'язаних із муцином глікопротеїнів і онкопротеїнів. Існують також генетичні та молекулярні зміни, які досить специфічні для окремих видів пухлин. Протокова аденокарцинома дуже інвазивна і становить переважну більшість (понад 90%) карцином протокової лінії. Вона характеризується прихованою інфільтрацією навколишніх тканин та швидким розповсюдженням. Прогностично значимі зміни цитоархітекτονіки включають мікроскопічні внутрішньопротокові проліферативні зміни, які називають інтраепітеліальною неоплазією підшлункової залози (pancreatic intraepithelial neoplasia - PanIN). Такі неоплазії представляють неопластичні зміни в діапазоні від ранньої муцинозної зміни (PanIN низького ступеня) до явної карциноми *in situ* (PanIN високого ступеня). Подібний неопластичний спектр характеризує внутрішньопротокові папілярні муцинозні новоутворення (IPMN) і муцинозно-кістозні новоутворення (MCNs), кістозні протоково-муцинозні пухлини з утворенням сосочків, які можуть бути пов'язані з ПАК. Таким чином, вони розглядаються як преінвазивні неоплазії. Деякі муцинозні новоутворення пов'язані з інвазивною карциномою колоїдного типу, клініко-патологічно відмінною індолентною пухлиною. Хоча більшість протокових новоутворень підшлункової залози утворюють муцин, серозна цистаденома не утворює муцин, ймовірно через те, що такі пухлини вражають центроацинарні протоки.

Серед непротокових пухлин підшлункової залози найчастіше зустрічаються нейроендокринні новоутворення. Переважна більшість з них це добре диференційовані злоякісні новоутворення низького або середнього PanIN ступеня, що характеризуються тривалим клінічним перебігом. Навпаки, низькодиференційовані нейроендокринні карциноми (дрібноклітинного або великоклітинного типу) є надзвичайно рідкісними та дуже агресивними. Пухлини ацинарного походження підшлункової залози, а саме ацинарно-клітинні карциноми та панкреатобластоми (здебільшого дитячі злоякісні новоутворення) є рідкісними та пов'язані з агресивним клінічним перебігом.

Солідне псевдопапілярне новоутворення - це переважно жіноча пухлина підшлункової залози невизначеного походження, яка має переважно млявий перебіг.

Більшість новоутворень підшлункової залози мають чіткі генетичні профілі та певні ознаки генної експресії [1,2]. Генетична схильність

виявляється у 5-10% пацієнтів. З цих пухлин у 80-95% відзначають мутації гена KRAS2; у 85-98% - мутації, делеції або гіперметилування у гені CDKN2; у 50% - мутації у p53, у 55% - гомозиготні делеції або мутації у Smad4. Вважається, що рак підшлункової залози є генетично складним і гетерогенним захворюванням, а тривалий період від раннього до клінічно вираженого захворювання (в середньому - 21,2 роки) дозволяє накопичувати в тканинах складні генетичні зміни, що певною мірою пояснює факт стійкості до хіміо- та променевої терапії. Секвенування цілого екзома виявляє геномні ураження, які придатні для лікування майже у 50% пухлин, що може призводити до зміни варіантів клінічного лікування приблизно у 30% випадків. Незважаючи на те, що головною рушійною мутацією є KRAS, молекулярне профілювання ідентифікує численні інші потенційно активні мутації (5,6). Молекулярне профілювання може виявити дефіцит репарації невідповідності (dMMR) і високий стан мікросателітної нестабільності (MSI-H). Пацієнти з цим фенотипом реагують на лікування пембролізумабом, препаратом, схваленим для пацієнтів із метастатичним раком будь-якого типу та статусом dMMR/MSI-H. Таким чином у тканині пухлин ПЗ виявлено значні хромосомні аномалії, мутації генів та епігенетичні зміни, що обумовлюють прогресію РПЗ. Ці патологічні зміни зустрічаються як на ранніх, так і на пізніх етапах ракової трансформації тканин органу, являючи собою рушійний механізм пухлинної прогресії з гістологічними та молекулярними особливостями.

Екзокринні карциноми

Злоякісні пухлини, що походять із екзокринної частини підшлункової залози гістологічно класифікуються як епітеліальні, неепітеліальні, вторинні пухлини. Здебільшого діагностуються епітеліальні пухлини, серед яких превалюють дуктальні карциноми.

Класифікація екзокринних пухлин (WHO classification, 2019)

- Аденокарцинома панкреатичних проток
 - o Колоїдна карцинома
 - o Погано когезійна карцинома
 - o Перстневидно-клітинна карцинома
 - o Медулярна карцинома
 - o Аденосквамозна карцинома
 - o Епідермоїдна карцинома
 - o Крупноклітинний рак з рабдоїдним фенотипом
 - o Карцинома недиференційована
 - o Недиференційована карцинома з остеокластоподібними гігантськими клітинами
- Ацинарно-клітинна карцинома
 - o Ацинарно-клітинна цистаденокарцинома

- o Змішана ацинарно-нейроендокринна карцинома
- o Змішана ацинарно-ендокринно-протокова карцинома
- o Змішана ацинарно-протокова карцинома
- Панкреатобластома
- Солідне псевдопапілярне новоутворення підшлункової залози
 - o Солідне псевдопапілярне новоутворення з дисплазією високого ступеня

Епітеліальні пухлини

Мікроскопічно протокова аденокарцинома характеризується хаотичним розташуванням залозоподібних і протокоподібних структур, вбудованих у щільний десмопласт строми. Клітини, що вистилають залози, можуть бути кубічними або циліндричними і часто мають внутрішньоцитоплазматичне накопичення муцину. Виділяють дві гістологічні особливості інфільтративного росту пухлини: периневральна і внутрішньосудинна інвазія [13, 14,15] та формування щільної десмопластичної строми [16–18]. Оцінка цих морфологічних факторів в значній мірі визначає прогноз розвитку хвороби [19,20].

Важливе значення має ступіть диференціації ракових клітин. Високо диференційовані ракові клітини можна гістологічно відрізнити від реактивних залоз хронічного панкреатиту за допомогою «архітектурних» ознак: втрати нормальної цитоархітектури епітеліальних клітин, неповних проток і наявності проток поруч із м'язовими артеріями. Інші інформатичні ознаки включають некроз у просвіті залози, периневральну інвазію та інвазію до судинного простору [16]. Складним гістологічним варіантом аденокарциноми є варіант «великої протоки», який гістологічно імітує кістозні новоутворення, вистелені муцинозним епітелієм [21]. Помірно диференційована протокова аденокарцинома має більшу варіативність цитологічного вигляду та підвищену кількість мітотичних фігур. Низькодиференційований рак визначається за наявністю твердих прошарків та/або окремих неопластичних клітин, морфологія яких коливається від дрібних клітин із незначною цитоплазмою до атипових клітин із великою кількістю еозинофільної цитоплазми. Гістологічна оцінка є важливою, оскільки прогноз низькодиференційованого раку значно гірший, ніж у випадках добре або помірно диференційованого раку [3,20]. При цьому експресія певних генів у клітинах протокової аденокарциноми важлива з багатьох причин. По-перше, білкові продукти канцерогенезу можуть бути використані у діагностичних цілях. До них відносяться кератини 7 і 19, карциноембріональний антиген (CEA), мезотелін і муцин 1 (MUC1). По-друге, відомі кілька генів, що були мутовані в рамках канцерогенезу підшлункової залози. Вони забезпечують потенційні шляхи для терапевтичних цілей і включають KRAS,

SMAD4/DPC4 і p16/CDKN2A. Нарешті, аналіз генетичної інформації у хворих на протокову аденокарциному ПЗ забезпечує прогрес у розумінні проблеми та організації скринінгу випадків сімейного раку ПЗ .

Крім вищезгаданих форм раку описана певна кілька морфологічних варіантів протокової аденокарциноми із специфічними клінічними ознаками. Це аденосквамозний рак, недиференційована карцинома, недиференційована карцинома із гігантськими клітинами, подібними до остеокластів [3,31,32] та рідкісні форми раку. Аденосквамозна карцинома є аденокарциномою зі значним компонентом сквамозного плоскоклітинного епітелію (принаймні 30%). Якщо компонент аденокарциноми не може бути знайдений у великій кількості зразків, слід розглядати метастаз первинної плоскоклітинної карциноми з іншого органу. Пацієнти із аденосквамозною карциномою підшлункової залози мають гірший прогноз порівняно з пацієнтами із типовою протоковою аденокарциномою, але останні дослідження показали, що подібні карциноми реагують на хіміотерапію, що містить платину [22,23]. Недиференційовані карциноми складаються переважно з веретеноподібних клітин або химерних великих клітин без чіткого напрямку диференціювання. Прогноз цього варіанту раку незадовільний [3,31,32]. Недиференційована карцинома з остеокластоподібними гігантськими клітинами є характерним новоутворенням, що містять численних внутрішньопухлинні багатоядерні гігантські клітини. До цих клітин домішуються недиференційовані веретеноподібні або химерні злоякісні клітини, які можна мітити антитілами до кератину імуногістохімічним методом. Гігантські клітини експресують гістіоцитарні маркери, такі як CD68. Генетичний аналіз показав, що ці клітини не є неопластичними, але недиференційовані клітини між ними є раковими [33]. Прогноз у таких пацієнтів є поганим [34,35]. До рідкісних форм протокової аденокарциноми відносять гепатоїдні та кільцеподібні варіанти [36,37,38], нейроендокринна карцинома та змішана протокова нейроендокринно-ацинарна карцинома [39,40]. Прогноз у пацієнтів з такою морфологією раку є незадовільним [39,40].

Кістозні новоутворення

Внутрішньопотокове папілярне муцинозне новоутворення - це муцин-продукуюче протокове, зазвичай папілярне новоутворення, розмір якого перевищує 1,0 см [15,42]. Таке утворення може виникнути в головній панкреатичній протоці або в її розгалуженнях та є симптоматичним і прогресуючим, аж до інвазивної карциноми [43]. Такі новоутворення є мультифокальними, і пацієнти знаходяться у групі ризику онкологічного захворювання. Генетичний аналіз свідчить, що ця мультифокальність може бути викликана внутрішньопотоковим поширенням наявних ракових

клітин, або генетично змінених епітеліальних клітин панкреатичних протоків [44]. Через таку мультифокальність пацієнти, які перенесли резекцію підшлункової залози з приводу неопластичного процесу, залишаються у групі ризику появи нових, додаткових неопластичних кіст у збереженій частині підшлункової залози [44]. Через те, що інвазія може бути вогнищевою, біопсія під контролем УЗД із забором кістозної рідини для цитологічних і молекулярних досліджень є вкрай важливою в ході передопераційної діагностики та вибору методики лікування хворих [45,46]. А загальним правилом патоморфологічного дослідження є дуже дуже ретельне гістологічне вивчення всього макропрепарату [47].

Гістологія. Гістологічно розширені протоки внутрішньопротокового папілярного муцинозного новоутворення вистелені циліндричними неопластичними епітеліальними клітинами, що продукують муцин, які можуть диференціюватися за кишковим, шлунковим, жовчним або онкоцитарним типом [42]. Гістологічні зміни характерні для кишкового типу диференціювання мають вкраплені келихоподібні клітини, типові для кишкового епітелію, та імунологічну мітку з антитілами до MUC2, MUC5AC та CDX-2 [42]. Цікаво, що багато клітин кишкового типу диференціювання містять мутації гена GNAS [48]. Ранні соматичні мутації GNAS є генетичним дефектом, що лежить в основі синдрому McCune-Albright, і відомо, що муцинозні новоутворення пов'язані з цим розладом [49]. Клітини шлункового типу диференціювання мають маленькі ядра з апікальною еозинофільною муциною верхівкою, подібною до фовеоларних клітин шлунку, і містять антитіла до MUC5AC. Клітини панкреатобіліарного типу складається із кубовидних клітин із збільшеним співвідношенням ядер і цитоплазми та мінімальним вмістом внутрішньо цитоплазматичного муцину. Вони імуномаркуються антитілами до MUC1 і MUC5AC. Онкоцитарний варіант диференціювання епітеліальних клітин складається із еозинофільного багат шарового епітелію з великими ядрами та помітними ядерцями; цей варіант імуномаркується антитілами до MUC6 [47]. Дисплазія низького ступеня визначається як один шар клітин з маленькими однорідними ядрами, що ростуть уздовж стінок кісти з добре сформованими сосочками. Дисплазія середнього ступеня має ознаки ядерного розшарування, плеоморфізму та формування мікропапіл. Дисплазія високого ступеня характеризується втратою ядерної полярності з ядерною гіперхроміазією та плеоморфізмом разом із архітектурними порушеннями, включаючи неправильні сосочки та грибоподібний ріст [3,42,43, 47]. Генетичний аналіз показав, що карциноми, зазвичай виникають із клітин вищезгаданого типу [50].

Серозна цистаденома

Серозна цистаденома - це кістозне новоутворення підшлункової

залози, що складається з кількох кіст, вистелених клітинами багатими на глікоген. Рідина кісти не муциозна, а водяниста або серозна. Найбільш поширеною формою серозної цистаденоми є мікрокістозна цистаденома. Мікроскопічно такі новоутворення мають незліченні маленькі (міліметрові) кісти, які часто оточують центральний рубець. Макрокістозний варіант цистаденоми складається з однієї або максимум кількох великих кіст. Численні цистаденоми по всій підшлунковій залозі вказують на синдром von Hippel-Lindau, як і змішані серозно-нейроендокринні пухлини [53]. Тверда серозна аденома є варіантом цистаденоми, який, як випливає з назви, в основному виглядає солідним. Оскільки солідна серозна аденома залишається обмеженою в своєму розповсюдженні, диференціальна діагностика вимагає виключення нейроендокринної пухлини [54]. Усі варіанти цистаденоми вистелені серозним епітелієм, що складається з кубоподібних клітин із прозорою або еозинофільною цитоплазмою та невеликими однорідними ядрами, розташованими в центрі. Трансформація в злоякісну серозну цистаденокарциному зустрічається рідко; тому безсимптомні пацієнти не потребують хірургічного втручання, а у симптоматичних випадках хірургічна резекція цистаденоми вважається остаточним методом лікування [3,55,56].

Солідне псевдопапілярне новоутворення

Солідні псевдопапілярні новоутворення є новоутвореннями невизначеного гістогенезу та злоякісним потенціалом [57,58], що виникають з однаковою частотою в головці, тілі та хвості підшлункової залози. При макроскопічному дослідженні вони виглядають як великі, неоднорідні та добре розмежовані новоутворення. На поперечному розрізі пухлина може бути переважно солідною або кістозною та часто заповненою геморагічним і некротичним матеріалом. За даними світлової мікроскопії, солідні псевдопапілярні новоутворення складаються із нещільно розташованих мономорфних епітеліальних клітин із прозорою цитоплазмою та круглими або овальними рифленими ядрами, що розповсюджуються у псевдопапіллах. Гіалінові кульки часто можна побачити в епітеліальній цитоплазмі, там же можуть бути присутні гігантські клітини стороннього тіла. Препарати-відбитки під час інтраопераційного дослідження демонструють розгалужену судинну архітектуру, однорідність клітин і слабку когезію неопластичних клітин. Всі солідні псевдопапілярні новоутворення класифікуються як злоякісні [3, 57,59,60,61].

Ураження ацинарних клітин

Ацинарно-клітинна цистаденома - це ураження є рідкісним, а реактивна чи неопластична природа його спірна, оскільки не було

виявлено, що подібні ураження містять клональні мутації, які зазвичай асоціюються з неоплазією підшлункової залози [62,63]. При детальному огляді препарату виявляють добре обмежені та заповнені прозорою рідиною кісти. При гістологічному дослідженні візуалізується епітеліальна вистилання, що складається з клітин із ацинарною диференціацією та зернистою двокольоровою цитоплазмою. Не було повідомлень про злоякісну трансформацію таких уражень [3,62]. Ацинарно-клітинна карцинома підшлункової залози досить рідкісне новоутворення і складає менше 2% новоутворень підшлункової залози. Зустрічається як у дітей, так і у дорослих [64,65]. Визначається як злоякісна пухлина що містить велику кількість мутацій [66]. Гістологічний аналіз демонструє переважно клітинне новоутворення, яке складається з мономорфної популяції клітин із зернистою цитоплазмою, великими ядрами та поодинокими помітними ядерцями. Можна побачити кілька архітектурних моделей, від утворення чітко визначених ацинусів до суцільних листів клітин. Для остаточної діагностики ацинарно-клітинної карциноми необхідні спеціальні методи фарбування. Імуномаркування антитілами до панкреатичних ферментів трипсину та хімотрипсину виділяє ензимсекретуючі клітини [65,67]. Третина ацинарно-клітинних карцином демонструють нерівномірне маркування нейроендокринними маркерами, зокрема хромограніном А [65,68]. Також були описані змішані ацинарно-протокові аденокарциноми [40]. Прогноз при змішаних пухлинах незадовільний [40,68].

Панкреатобластома

Панкреатобластоми частіше зустрічаються в дитячому віці [69,70]. Зокрема ці пухлини часто виявляють у немовлят із синдромом Beckwith-Wiedemann та у дітей з сімейним аденоматозним поліпозом [71,72]. Випадки у дорослих пацієнтів рідкісні [73]. Макроскопічно такі новоутворення являють собою «м'ясисті» пухлини з ділянками фіброзу, некрозу та кальцифікації [74]. При гістологічному огляді панкреатобластоми складаються із неопластичних клітин з ацинарною клітинною диференціацією із домішкою сквамоїдних гнізд, які являють собою скупчення клітин веретеноподібної до епітеліоїдної морфології. Ці ділянки відрізняють панкреатобластому від ацинарно-клітинної карциноми. Також присутні клітини з нейроендокринною диференціацією і, дуже рідко, можна побачити гетерологічні елементи або дрібноклітинні локуси [64]. Як і ацинарноклітинний рак, панкреатобластома є реактивною для PAS-D, трипсину, хімотрипсину та BCL-10. Нейроендокринні маркери також можуть бути присутніми в тканинах пухлини. Хірургічна резекція вважається першою лінією лікування і пацієнти з неоперабельним панкреатобластомами мають несприятливий прогноз. При резекціях ПЗ з пухлиною 5-річна виживаність становить біля 60% [70,75].

Таким чином, екзокринні злякисні пухлини підшлункової залози вимагають дуже точної гістологічної верифікації з визначенням патоморфологічного діагнозу, стадії захворювання, що надзвичайно важливо для вибору найкращої тактики та технології лікування хворих. Нове розуміння молекулярних рушійних механізмів неоплазії підшлункової залози є запорукою ефективного лікування хворих.

1.6. Молекулярно-біологічні механізми розвитку раку підшлункової залози

Відомо, що формування та інтеграція великої кількості різноманітних типів клітин, їх об'єднання в різні тканини та збирання тканин в органи керуються декількома сигнальними шляхами, кожен з яких використовується для формування органів. Зазвичай один ДНК-зв'язуючий TF (іноді кілька), специфічний для кожного шляху, він зв'язує промотори цільових генів і збільшує їх активність у відповідь на активацію цього шляху. Існує сім основних сигнальних шляхів розвитку, кожен зі своїми специфічними транскрипційними медіаторами.

1. Шлях родини трансформуючих факторів росту β (TGF β /активін/BMP/GDF) із Smad TF. Шлях TGF β зазвичай підрозділяється на TGF β /activin/Nodal, які використовують Smads 2 і 3, і BMP, які використовують Smads 1, 5 і 8.

2. Шлях Hedgehog (HH) з Gli TF.

3. Шлях Wnt з Lef/Tcf TF.

4. Шлях Notch з Rbpj.

5. Ядерні гормони з внутрішньоклітинними гібридними рецепторами.

6. Шляхи рецепторної тирозинкінази (RTK) із широким розмаїттям сімейств позаклітинних лігандів (таких як фактори росту фібробластів (FGF), епідермальний фактор росту (EGF), ефріни та багато інших) і транскрипційні медіатори.

7. Шлях Hippo-Warts, який включає кінази Mst1/Mst2 (бегемотик) і Lats1/Lats2 перед коактиваторами транскрипції Yap і Taz, які зв'язують фактори транскрипції Tead1/Tea2.

Кожен із цих шляхів має вирішальне значення для правильного розвитку підшлункової залози. Складна та динамічна взаємодія зовнішніх і внутрішніх сигнальних шляхів створює різноманітність клітин, анатомію та точно налаштовані фізіологічні функції підшлункової залози. Оскільки кожен сигнальний шлях широко використовується під час ембріогенезу, його дефекти часто спричиняють ранню ембріональну летальність, ще до початку органогенезу підшлункової залози, і, отже, дефекти підшлункової залози. Навпаки, оскільки більшість ключових TF підшлункової залози мають функції, значною мірою обмежені розвитком або функцією підшлункової залози, багато з них безпосередньо пов'язані зі спадковими

захворюваннями підшлункової залози людини, включаючи дефекти ендокринних клітин при діабеті [254] та екзокринну агенезію [73, 76].]

Дефекти сигнальних шляхів є поширеними при раку підшлункової залози людини. Аберації шляхів Notch, TGF β , Hedgehog і Wnt виникають при протоковій аденокарциномі [78]. Навпаки, мутації в генах, що кодують ключові TF підшлункової залози, які контролюють розвиток ацинусів, зазвичай не пов'язані з раком підшлункової залози людини. Помітним винятком є зв'язок Nr5a2 з аденокарциномою підшлункової залози, що встановлено за результатами дослідження GWAS [78]. Нещодавні дані, отримані на мишачих генетичних моделях аденокарциноми підшлункової залози, чітко пов'язують дедиференціацію ацинарних клітин зі схильністю до трансформації онкогеном KRAS. [34]. Інактивація Mist1, Nr5a2, Gata6 або Ptf1 призводить до ацинарної дедиференціації та набуття не ацинарних характеристик клітини та посилює швидкість і ступінь трансформації онкогеном KRAS [80-82].

Розуміння складних взаємозв'язків між цими факторами та того, як вони впливають на ріст, проліферацію та/або диференціювання клітин підшлункової залози, має вирішальне значення для розробки терапевтичних підходів до лікування захворювань, що впливають на широкий спектр станів від метаболічних дефектів до раку підшлункової залози. Одним із яскравих прикладів є нещодавня демонстрація факту, що експресію гена інсуліну можна індукувати *in vivo* шляхом спрямованої трансдиференціації дорослих ацинарних клітин через примусову експресію лише трьох ендокринних факторів транскрипції Pdx1, Ngn3 та MafA [83,84], шляхом експресії Pax4 [85], або шляхом зменшення активності Ptf1a [86]. Удосконалення цього процесу може призвести до терапевтичного підходу для заміни втраченої функції β -клітин у діабетиків. Можна уявити, що подібні підходи в перспективі можуть дати можливість індукувати ацинарну функцію для усунення екзокринної недостатності підшлункової залози.

Клінічні наслідки досягнень молекулярної біології розвитку підшлункової залози важливі для:

- розуміння факторів розвитку, росту та диференціювання тканин ПЗ, закладає основу для розробки клінічно значущих методів лікування екзокринного раку органу.

- перетворення розуміння біологічних механізмів формування ідентичності ацинарних клітин ПЗ на механізми лікування, які дозволяють протистояти неопластичній трансформації тканин ПЗ. Розшифровка механізмів розвитку проток і ацинусів сприятиме розробці методів лікування для відновлення екзокринної тканини, зруйнованої абсолютно різними хворобами.

- розуміння ключових факторів розвитку ПЗ вже призвело до створення *in vitro* бета-клітин для потенційної замісної терапії у діабетиків.

Молекулярна патологія попередників раку підшлункової залози PanIN

За останнє десятиліття стало очевидним, що протокова аденокарцинома підшлункової залози не виникає *de novo*, а розвивається через багатоетапне прогресування, яке включає гістологічно визначені ураження-попередники.

На сьогоднішній день ідентифіковано три основні підтипи уражень-попередників, включаючи інтраепітеліальну неоплазію підшлункової залози (PanIN), інтрадуктальну папілярну муцинозну неоплазму (IPMN) і муцинозно-кістозну неоплазму (MCN). PanIN є, безумовно, найпоширенішим попереднім ураженням і, за визначенням, є мікроскопічним за своєю природою, тоді як IPMN та MCN зустрічаються рідше та є макроскопічними (наприклад, рентгенографічно виявленими) попередніми ураженнями. На додаток до розробки консенсусних гістопатологічних критеріїв для ідентифікації та класифікації попередників PDAC, також був досягнутий значний прогрес у характеристиці генетичних змін, що лежать в основі цих уражень. З'ясування молекулярної патології попередників уражень дозволило краще зрозуміти патогенез ранньої неоплазії підшлункової залози та забезпечити розробку методик для раннього виявлення та хіміопрофілактики протокової аденокарциноми ПЗ.

Епігеномні зміни

Епігенетичні шляхи, які визначаються як спадкові зміни в експресії генів, які не викликані будь-якими змінами в послідовності ДНК, вийшли на передній план у дослідженнях раку ПЗ. Ці шляхи при раку ПЗ змінюються частіше, ніж генетичні зміни, і, що найголовніше, можуть бути оборотними, що робить їх привабливими терапевтичними мішенями.

Ракові стовбурові клітини (РСК) - це окрема субпопуляція клітин у пухлині ПЗ, яка здатна до самовідновлення та продукування диференційованого потомства. Ці клітини виявляються більш стійкими до лікування, ніж «звичайні» пухлинні клітини підшлункової залози, мають чіткі маркери, найпоширенішими їх ідентифікаторами є CD44, CD24, ESA та CD133. Нові дослідження показали, що РСК також можуть мати чіткий метаболічний профіль, який відрізняє їх від інших пухлинних клітин. Сьогодні ведеться пошук, щоб розробити стратегію, як пригнічувати ріст панкреатичних РСК, використовуючи їх вищезгадані особливості. Однак необхідно відповісти на багато питань, щоб перевести ці знання в ефективні методики лікування пацієнтів.

Апоптоз. Відомі методи лікування онкопатології суттєво не вплинули на регресування раку підшлункової залози. Оскільки апоптоз відіграє

важливу роль у ефектах традиційної хіміо- та променевої терапії, припускають, що апоптотичні шляхи повинні використовуватись частіше при раку підшлункової залози, ніж при інших солідних злоякісних пухлинах. Однак комплексна геномна характеристика первинного раку підшлункової залози не підтвердила цей висновок. Скоріше виявляється, що один із нещодавно ідентифікованих молекулярних підтипів раку підшлункової залози (квазімезенхімальний/базальноподібний/сквамозний), який схожий на базальноподібний рак молочної залози та сечового міхура, містить клітини, які є чутливими до апоптозу та реагують на звичайну хіміотерапію. Як очікується, розуміння молекулярних та геномних властивостей раку підшлункової залози дозволять управляти резистентністю до апоптозу і, таким чином, впливати на результати лікування раку ПЗ. Крім того, стає можливою розробка більш ефективних терапевтичних схем лікування хворих.

Завершення великих геномних досліджень і розробка нових інструментів для візуалізації раку на одноклітинному (і безклітинному) рівнях дають безпрецедентну можливість розробити нові інструменти для раннього виявлення та лікування раку підшлункової залози. Науковий підхід до цих проблем також змінюється, з більшим наголосом на цілісному геномі на відміну від аналізу одного гена чи шляху та розробки доклінічних моделей (органодів, моделей PDX, GEMM), які краще фіксують ключові елементи захворювань людини. Стало зрозуміло, що чутливість і резистентність до апоптозу не є бінарними станами, а являють собою континуум, і прогнозування терапевтичного результату вимагатиме не лише знання базових характеристик пухлини, але й розуміння того, як пухлини адаптуються та розвиваються у відповідь на цитотоксичний стрес. Обидва механізми резистентності до автономного апоптозу при раку ПЗ (активація NFκB і EMT), індукуються стресом, тому в майбутніх дослідженнях необхідно враховувати індуковану резистентність. Пов'язана з пухлиною строма також адаптується у відповідь на стрес, і буде важливо виміряти динаміку цих змін у доклінічних моделях і клінічних випробуваннях у пацієнтів.

Прогрес також можна прискорити, використовуючи схеми неоад'ювантних клінічних випробувань. Попередній досвід пацієнтів, які отримували неоад'ювантну хіміотерапію з приводу раку молочної залози або сечового міхура, продемонстрував, що патологічне зниження стадії передбачає виживання залежно від захворювання, що означає, що схем-кандидати можуть бути перевірені на клінічну активність набагато швидше в умовах неоад'ювантної терапії. Не менш важливо, що неоад'ювантні дослідження дозволяють збирати відповідні пухлини до та після терапії, що дозволяє візуалізувати адаптацію пухлини.

Сигнальні шляхи EGFR (ErbB) в патогенезі раку підшлункової залози

Сигнальна роль рецептора епідермального фактору росту (EGFR/ErbB) впливає на розвиток, підтримку та захворювання тканин у всьому тілі. Було продемонстровано вплив цих факторів на нормальну клітинну проліферацію, міграцію, диференціацію, адгезію та апоптоз у підшлунковій залозі, а також у серці, м'язах, нервовій системі та епітелію інших органів. Важливість сигнальної ролі ErbB для раку ілюструється великою кількістю статей і оглядів, опублікованих на цю тему і світовій літературі (>20000 і >3000 відповідно). Відповідно до важливості передачі сигналів ErbB при лікуванні раку, було розроблено кілька протипухлинних терапій, націлених на різні частини ErbB. Зараз ці схеми почали використовуватися і проходять апробацію в клінічних дослідженнях. Зокрема розроблена ErbB-цільова терапія спрямована на мономер ErbB і, як наслідок, на всі димери, що містять цей мономер і, таким чином, впливаючи на передачу сигналів ErbB. Новітня стратегія з більш конкретним націлюванням може виявитися значно ефективнішою.

Сигнальний шлях Hedgehog у патогенезі раку підшлункової залози.

Шлях hedgehog (Hh) відіграє важливу роль у широкому спектрі процесів розвитку, включаючи клітинну диференціацію та структурування тканин. Хоча передача сигналів Hh є критичним компонентом ембріонального розвитку, цей шлях зазвичай не активний у більшості тканин дорослої людини. Невідповідна передача сигналів Hh була пов'язана з декількома типами злоякісних новоутворень, включаючи аденокарциному підшлункової протоки (PDAC). У клітинах панкреатичної аденокарциноми шлях Hh активується двома різними механізмами в епітеліальному та стромальному відділах пухлини. У стромі активність шляху Hh індукується його лігандами класичним способом; у клітинах епітеліальних пухлин його активність регулюється ліганд-незалежним способом відомими онкогенними каскадами панкреатичної аденокарциноми, включаючи передачу сигналів KRAS, TGF β і EGFR. Початкові доклінічні дослідження показали, що шлях Hh може бути багатообіцяючою терапевтичною мішенню у хворих на рак ПЗ. Однак інгібування Hh не було успішним у клінічних випробуваннях пацієнтів з PDAC із прогресуючим метастатичним захворюванням. Останні звіти показують, що шлях Hh може відігравати подвійну роль у канцерогенезі, діючи як онкоген у ранньому пухлиногенезі та перемикаючись на пухлинний супресор у міру прогресування раку. Сучасні дослідницькі зусилля спрямовані на подальше розуміння ролі шляху Hh на всіх стадіях канцерогенезу та визначення трансляційного значення інгібування Hh у

PDAC.

Сигнальні шляхи Smad4-TGF- β у патогенезі раку підшлункової залози

Протокова аденокарцинома підшлункової залози є смертельно небезпечною формою раку з 9% 5-річною виживаністю. З причин, які не зовсім очевидні, KRAS мутував у 90–95% випадків аденокарциноми підшлункової залози, і це пов'язано з високою частотою мутацій у надзвичайно важливих генах-супресорах пухлини, особливо CDKN2A (~90%), гені, який кодує p16, TP53 (~70%) і SMAD4 (~50%). Одночасно спостерігається надмірна експресія ізоформ бета-трансформуючого фактора росту (TGF- β) і високоафінних рецепторів тирозинкінази (TKR) та їх лігандів. Посилена проліферація та міграція ракових клітин, опосередкована TKR, у поєднанні з втратою корисних TGF- β -залежних шляхів, необхідних для стримування неконтрольованої проліферації клітин, сприяє біологічній агресивності аденокарциноми підшлункової залози. У цьому розділі наведено огляд цих питань і зосереджено на ролі змін у експресії та функції Smad4 та аномальній передачі сигналів TGF- β , які разом сприяють росту раку підшлункової залози через клітинні автономні та паракринні дії, тим самим вносячи важливий внесок у патобіологію PDAC.

Передача сигналів Notch у морфогенезі підшлункової залози та патогенезі раку підшлункової залози. Передача сигналів Notch є центром дослідження у великій кількості лабораторій у всьому світі через її плейотропний ефект у регуляції нормального розвитку клітин. Протягом останніх десятиліть наукове співтовариство, яке вивчає цей шлях, зробило значний внесок у розумінні клітинної ролі сигналізації Notch у регуляції проліферації, диференціації, апоптозу, міграції, морфогенезу розгалуження та ангіогенезу. Подібно до спостережень з іншими сигнальними каскадами, такими як TGF β , окрім своєї ролі в морфогенезі, передача сигналів Notch стає нерегульованою у зрілій тканині та сприяє розвитку та підтримці фенотипу раку. Наукові дослідження в цій галузі досліджень призвели не тільки до кращого розуміння значення молекул у цьому шляху, але, як наслідок, до раціонального дизайну препаратів, які можуть інгібувати передачу сигналів Notch, із багатообіцяючими результатами. Дослідження передачі сигналів Notch у підшлунковій залозі стало на твердий ґрунт і просунулось до кращого розуміння шляху разом із розробкою перспективних фармакологічних антагоністів. Таким чином, прогнозується, що дослідження в цій галузі продовжуватимуть значний прогрес у галузі дослідження раку підшлункової залози протягом наступних десятиліть.

Запалення строми при раку підшлункової залози: механізми та

застосування трансляції. Протокова аденокарцинома підшлункової залози є найважчою формою раку ПЗ в тому числі і через виражене запалення та десмоплазію, що призводить до гіпоксії, метаболічного перепрограмування та пригнічення імунітету, що зрештою сприяє росту пухлини та метастазуванню. Загальноприйнятою думкою є те, що виживання пацієнтів ускладнюється нездатністю існуючих лікувальних факторів проникнути в пухлину через її щільне стромальне мікрооточення. Мікрооточення пухлини є динамічною тривимірною структурою, яка підтримує утворення та поширення епітеліальної протокової карциноми через змінений позаклітинний матрикс і підтримується дифузійними паракринними факторами росту та цитокінами.

Запальна строма при раку підшлункової залози — це гетерогенна популяція ракових клітин, імуніцитів, САФ, судинних ендотеліальних клітин і, як все частіше визнають, немієлінізованих нейронів. Перехресні контакти між клітинами, присутніми в мікрооточенні пухлини, відіграють важливу роль у розвитку середовища для сприяння утворенню, росту, прогресуванню та метастазуванню пухлини. Взаємодія між клітинами через прямий контакт або вивільнення цитокінів, факторів росту та хемокінів, що діють аутокринним та/або паракринним способом, відіграє важливу роль у контролі росту пухлини. Все частіше визнається, що стромальне мікрооточення має як пригнічувальні, так і сприяючі розвитку пухлин властивості. Різні ролі строми, ймовірно, залежать від стадії розвитку пухлини, локалізації в загальній масі пухлини та чітких біофізичних особливостей у мікронішах пухлини. Детальне розуміння цих особливостей, включаючи клітини, медіатори та рецептори, що впливають на динаміку строми, продовжує з'ясовуватись. Результуючий ефект існування цієї строми полягає в тому, що підвищена продукція хемокінів рекрутує запальні клітини в пухлину, яка агресивно інвазує до навколишніх тканин. Ці запальні клітини кінцевому підсумку перепрограмуються цитокінами, факторами росту та іншими медіаторами із прозапальних захисних лейкоцитів господаря у клітини-супресори, що забезпечують пухлині ухилення від імунітету та прогресування. Тому медикаментозні антистромальні втручання можуть сприяти підвищенню ефективності комбінованої терапії, яка буде здатною блокувати контрольні ланки імунних метаболічних та цитотоксичних порушень. Потенціал терапії на основі стромальних впливів та впливу на мікрооточення пухлини може призвести до клінічно значущого покращення виживаності пацієнтів. І цей успіх ґрунтуватиметься на розумінні базових принципів біології раку підшлункової залози

Роль пухлинно-стромальних взаємодій в інвазії та метастазуванні раку підшлункової залози. Мікрооточення ракової пухлини підшлункової

залози, яке визначається як неракова десмопластична реакція, вважається ключовим фактором у всіх аспектах росту та прогресування пухлини. Поганий прогноз раку ПЗ та невтішні клінічні результати його лікування привертають увагу до питання мікрооточення пухлини, особливо до взаємодій пухлини та строми. Секреторні фібробласти, асоційовані з раковими клітинами ПЗ, сприяють росту та проліферації пухлини шляхом змін метаболізму, структури екстрацелюлярного матриксу та імуносупресії. Пухлинні клітини маніпулятивно уникають протипухлинного імунітету, тоді як клітинна пластичність через епітеліально мезенхімальний перехід сприяє прогресуванню раку та метастазування. Зірчасті клітини підшлункової залози підсилюють метастатичний потенціал ракових клітин через паракринну передачу сигналів і транспорт білків екстрацелюлярних везикул. Крім того, цим клітинам приписують передметастатичну нішу, ухилення від імунітету та посилення ангиогенезу. Взаємодії стромального комплексу пухлини діють як командний і логістичний центр для клітин раку підшлункової залози, викликаючи та підтримуючи інвазивність і метастазування.

Сімейний рак підшлункової залози. Успадковані генетичні зміни, від мутацій високої пенетрантності до звичайних генетичних варіантів помірного впливу, відіграють важливу роль у ризику розвитку раку ПЗ як у сімейних, так і у несімейних формах захворювання. Приблизно 20% сімейних кластерів раку ПЗ пояснюється спадковими мутаціями у BRCA2, BRCA1, CDKN2A, PALB2, ATM, PRSS1, STK11, MLH1, MSH2, MSH6 і PMS2. Навіть серед сімей без ідентифікованої мутації зародкової лінії наявність раку ПЗ в сімейному анамнезі є сильним фактором ризику розвитку цього захворювання. Крім того, необхідні вдосконалені методи раннього виявлення раку ПЗ, щоб зменшити тягар в групах високого ризику розвитку. Нарешті, знання спадкової та соматичної генетики, яка лежить в основі розвитку раку ПЗ, призвело до прогресу в персоналізованій терапії, наприклад, використання інгібіторів PARP-1 у пацієнтів із гомологічними репараційними пухлинами або використання PD-1 інгібіторів у пацієнтів з пухлинами з недостатністю репарації невідповідності. Необхідні подальші зусилля, оцінювати комбіновану терапію та визначати оптимальні стратегії дозування для повного використання цих терапій у лікуванні раку ПЗ [87,88,89].

Література

- 1 Jones S, Zhang X, Parsons DW et al. Core signaling pathways in human pancreatic cancers revealed by global genomic analyses. *Science* 2008;321:1801–1806.
- 2 Wu J, Jiao Y, Dal Molin M et al. Whole-exome sequencing of neoplastic cysts of the pancreas reveals recurrent mutations in components of

- ubiquitin- dependent pathways. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108:21188–21193.
- 3 Bosman FT, World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, eds. WHO classification of tumours of the digestive system. Lyon: IARC Press, 2010.
 - 4 Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015;136:E359–386.
 - 5 Rahib L, Smith BD, Aizenberg R et al. 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.
 - 6 Raimondi S, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Epidemiology of pancreatic cancer: an overview. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2009;6:699–708.
 - 7 Harewood GC, Wiersema MJ. Endosonography-guided fine needle aspiration biopsy in the evaluation of pancreatic masses. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1386–1391. Chapter 92 702
 - 8 Cameron JL, Riall TS, Coleman J et al. One thousand consecutive pancreaticoduodenectomies. *Ann Surg* 2006;244:10–15.
 - 9 Herman JM, Swartz MJ, Hsu CC et al. Analysis of fluorouracil-based adjuvant chemotherapy and radiation after pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the pancreas: results of a large, prospectively collected database at the Johns Hopkins Hospital. *J Clin Oncol* 2008;26:3503–3510.
 - 10 Westgaard A, Tafjord S, Farstad IN et al. Resectable adenocarcinomas in the pancreatic head: the retroperitoneal resection margin is an independent prognostic factor. *BMC Cancer* 2008;8:5.
 - 11 Slidell MB, Chang DC, Cameron JL et al. Impact of total lymph node count and lymph node ratio on staging and survival after pancreatectomy for pancreatic adenocarcinoma: a large, population-based analysis. *Ann Surg Oncol* 2008;15:165–174.
 - 12 Pawlik TM, Gleisner AL, Cameron JL et al. Prognostic relevance of lymph node ratio following pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer. *Surgery* 2007;141:610–618.
 - 13 Liebig C, Ayala G, Wilks JA et al. Perineural invasion in cancer: a review of the literature. *Cancer* 2009;115:3379–3391.
 - 14 Hong S-M, Goggins M, Wolfgang CL et al. Vascular invasion in infiltrating ductal adenocarcinoma of the pancreas can mimic pancreatic intraepithelial neoplasia: a histopathologic study of 209 cases. *Am J Surg Pathol* 2012;36:235–241.
 - 15 Basturk O, Hong S-M, Wood LD et al. A revised classification system and recommendations from the Baltimore consensus meeting for neoplastic

- precursor lesions in the pancreas. *Am J Surg Pathol* 2015;39:1730–1741.
- 16 Hruban RH, Klimstra DS. Adenocarcinoma of the pancreas. *Semin Diagn Pathol* 2014;31:443–451.
 - 17 Vincent A, Herman J, Schulick R et al. Pancreatic cancer. *Lancet* 2011;378:607–620.
 - 18 Olive KP, Jacobetz MA, Davidson CJ et al. Inhibition of Hedgehog signaling enhances delivery of chemotherapy in a mouse model of pancreatic cancer. *Science* 2009;324:1457–1461.
 - 19 Helm J, Centeno BA, Coppola D et al. Histologic characteristics enhance predictive value of American Joint Committee on Cancer staging in resectable pancreas cancer. *Cancer* 2009;115:4080–4089.
 - 20 Wasif N, Ko CY, Farrell J et al. Impact of tumor grade on prognosis in pancreatic cancer: should we include grade in AJCC staging? *Ann Surg Oncol* 2010;17:2312–2320.
 - 21 Bagci P, Andea AA, Basturk O et al. Large duct type invasive adenocarcinoma of the pancreas with microcystic and papillary patterns: a potential microscopic mimic of non-invasive ductal neoplasia. *Mod Pathol* 2012;25:439–448.
 - 22 Voong KR, Davison J, Pawlik TM et al. Resected pancreatic adenosquamous carcinoma: clinicopathologic review and evaluation of adjuvant chemotherapy and radiation in 38 patients. *Hum Pathol* 2010;41:113–122.
 - 23 Wild AT, Dholakia AS, Fan KY et al. Efficacy of platinum chemotherapy agents in the adjuvant setting for adenosquamous carcinoma of the pancreas. *J Gastrointest Oncol* 2015;6:115–125.
 - 24 Adsay NV, Pierson C, Sarkar F et al. Colloid (mucinous noncystic) carcinoma of the pancreas. *Am J Surg Pathol* 2001;25:26–42.
 - 25 Wilentz RE, Goggins M, Redston M et al. Genetic, immunohistochemical, and clinical features of medullary carcinoma of the pancreas: a newly described and characterized entity. *Am J Pathol* 2000;156:1641–1651.
 - 26 Nakata B, Wang YQ, Yashiro M et al. Prognostic value of microsatellite instability in resectable pancreatic cancer. *Clin Cancer Res* 2002;8:2536–2540.
 - 27 Goggins M, Offerhaus GJ, Hilgers W et al. Pancreatic adenocarcinomas with DNA replication errors (RER+) are associated with wild-type K-ras and characteristic histopathology. Poor differentiation, a syncytial growth pattern, and pushing borders suggest RER+. *Am J Pathol* 1998;152:1501–1507.
 - 28 Salo-Mullen EE, O'Reilly EM, Kelsen DP et al. Identification of germline genetic mutations in patients with pancreatic cancer. *Cancer* 2015;121(24):4382–4388.

- 29 Kastrinos F, Mukherjee B, Tayob N et al. Risk of pancreatic cancer in families with Lynch syndrome. *JAMA* 2009;302:1790–1795.
- 30 Le DT, Uram JN, Wang H et al. PD-1 Blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med* 2015;372:2509–2520.
- 31 Tschang TP, Garza-Garza R, Kissane JM. Pleomorphic carcinoma of the pancreas: an analysis of 15 cases. *Cancer* 1977;39:2114–2126.
- 32 Winter JM, Ting AH, Vilardell F et al. Absence of E-cadherin expression distinguishes noncohesive from cohesive pancreatic cancer. *Clin Cancer Res* 2008;14:412–418.
- 33 Westra WH, Sturm P, Drillenburger P et al. K-ras oncogene mutations in osteoclast-like giant cell tumors of the pancreas and liver: genetic evidence to support origin from the duct epithelium. *Am J Surg Pathol* 1998;22:1247–1254.
- 34 Molberg KH, Heffess C, Delgado R et al. Undifferentiated carcinoma with osteoclast-like giant cells of the pancreas and periampullary region. *Cancer* 1998;82:1279–1287.
- 35 Koorstra JBM, Maitra A, Morsink FHM et al. Undifferentiated carcinoma with osteoclastic giant cells (UCOCGC) of the pancreas associated with the familial atypical multiple mole melanoma syndrome (FAMMM). *Am J Surg Pathol* 2008;32:1905–1909.
- 36 Paner GP, Thompson KS, Reyes CV. Hepatoid carcinoma of the pancreas. *Cancer* 2000;88:1582–1589.
- 37 Hameed O, Xu H, Saddeghi S et al. Hepatoid carcinoma of the pancreas: a case report and literature review of a heterogeneous group of tumors. *Am J Surg Pathol* 2007;31:146–152.
- 38 Tracey KJ, O'Brien MJ, Williams LF et al. Signet ring carcinoma of the pancreas, a rare variant with very high CEA values. Immunohistologic comparison with adenocarcinoma. *Dig Dis Sci* 1984;29:573–576.
- 39 Klöppel G. Mixed exocrine-endocrine tumors of the pancreas. *Semin Diagn Pathol* 2000;17:104–108.
- 40 Stelow EB, Shaco-Levy R, Bao F et al. Pancreatic acinar cell carcinomas with prominent ductal differentiation: mixed acinar ductal carcinoma and mixed acinar endocrine ductal carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2010;34:510–518.
- 41 American Joint Committee on Cancer. *AJCC Cancer Staging Manual*, 7th edn, edited by Edge S et al. Springer, 2010. Available at: <http://www.springer.com/us/book/9780387884400>. Accessed January 29, 2016.
- 42 Klöppel G, Basturk O, Schlitter AM et al. Intraductal neoplasms of the pancreas. *Semin Diagn Pathol* 2014;31:452–466.
- 43 Hruban RH, Takaori K, Klimstra DS et al. An illustrated consensus on the

- classification of pancreatic intraepithelial neoplasia and intraductal papillary mucinous neoplasms. *Am J Surg Pathol* 2004;28:977–987.
- 44 Matthaei H, Norris AL, Tsiatis AC et al. Clinicopathological characteristics and molecular analyses of multifocal intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Ann Surg* 2012;255:326–333.
- 45 Genevay M, Mino-Kenudson M, Yaeger K et al. Cytology adds value to imaging studies for risk assessment of malignancy in pancreatic mucinous cysts. *Ann Surg* 2011;254:977–983.
- 46 Springer S, Wang Y, Dal Molin M et al. A combination of molecular markers and clinical features improve the classification of pancreatic cysts. *Gastroenterology* 2015;149:1501–1510.
- 47 Adsay V, Mino-Kenudson M, Furukawa T et al. Pathologic evaluation and reporting of intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas and other tumoral intraepithelial neoplasms of pancreatobiliary tract: recommendations of Verona consensus meeting. *Ann Surg* 2016;263:162–177.
- 48 Dal Molin M, Matthaei H, Wu J et al. Clinicopathological correlates of activating GNAS mutations in intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN) of the pancreas. *Ann Surg Oncol* 2013;20:3802–3808.
- 49 Gaujoux S, Salenave S, Ronot M et al. Hepatobiliary and Pancreatic neoplasms in patients with McCune-Albright syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:E97–101.
- 50 Amato E, Molin MD, Mafficini A et al. Targeted next-generation sequencing of cancer genes dissects the molecular profiles of intraductal papillary neoplasms of the pancreas. *J Pathol* 2014;233:217–227.
- 51 Jang K-T, Park SM, Basturk O et al. Clinicopathologic characteristics of 29 invasive carcinomas arising in 178 pancreatic mucinous cystic neoplasms with ovarian-type stroma: implications for management and prognosis. *Am J Surg Pathol* 2015;39:179–187.
- 52 Lewis GH, Wang H, Bellizzi AM et al. Prognosis of minimally invasive carcinoma arising in mucinous cystic neoplasms of the pancreas. *Am J Surg Pathol* 2013;37:601–605.
- 53 Hammel PR, Vilgrain V, Terris B et al. Pancreatic involvement in von Hippel–Lindau disease. *Gastroenterology* 2000;119:1087–1095.
- 54 Perez-Ordóñez B, Naseem A, Lieberman PH et al. Solid serous adenoma of the pancreas. The solid variant of serous cystadenoma? *Am J Surg Pathol* 1996;20:1401–1405.
- 55 Pyke CM, van Heerden JA, Colby TV et al. The spectrum of serous cystadenoma of the pancreas. Clinical, pathologic, and surgical aspects. *Ann Surg* 1992;215:132–139.

- 56 Yoshimi N, Sugie S, Tanaka T et al. A rare case of serous cystadenocarcinoma of the pancreas. *Cancer* 1992;69:2449–2453.
- 57 Abraham SC, Klimstra DS, Wilentz RE et al. Solid-pseudopapillary tumors of the pancreas are genetically distinct from pancreatic ductal adenocarcinomas and almost always harbor β -catenin mutations. *Am J Pathol* 2002;160:1361–1369.
- 58 Kissane JM. Pancreatoblastoma and solid and cystic papillary tumor: Two tumors related to pancreatic ontogeny. *Semin Diagn Pathol* 1994;11:152–164.
- 59 Notohara KMD, Hamazaki SMD, Tsukayama CMD et al. Solid-pseudopapillary tumor of the pancreas: immunohistochemical localization of neuroendocrine markers and CD10. *J Surg Pathol* 2000;24:1361–1371.
- 60 Klimstra DS, Wenig BM, Heffess CS. Solid-pseudopapillary tumor of the pancreas: a typically cystic carcinoma of low malignant potential. *Semin Diagn Pathol* 2000;17:66–80.
- 61 Horisawa M, Nijnomi N, Sato T et al. Frantz's tumor (solid and cystic tumor of the pancreas) with liver Chapter 92 704 metastasis: successful treatment and long-term follow-up. *J Pediatr Surg* 1995;30:724–726.
- 62 Zamboni G, Terris B, Scarpa A et al. Acinar cell cystadenoma of the pancreas: a new entity? *Am J Surg Pathol* 2002;26:698–704.
- 63 Bergmann F, Aulmann S, Welsch T et al. Molecular analysis of pancreatic acinar cell cystadenomas: evidence of a non-neoplastic nature. *Oncol Lett* 2014;8:852–858.
- 64 Wood LD, Klimstra DS. Pathology and genetics of pancreatic neoplasms with acinar differentiation. *Semin Diagn Pathol* 2014;31:491–497.
- 65 Klimstra DSMD, Heffess CSMD, Oertel JEMD et al. Acinar cell carcinoma of the pancreas: a clinicopathologic study of 28 cases. *J Surg Pathol* 1992;16:815–837.
- 66 Rishi A, Goggins M, Wood LD et al. Pathological and molecular evaluation of pancreatic neoplasms. *Semin Oncol* 2015;42:28–39.
- 67 La Rosa S, Adsay V, Albarello L et al. Clinicopathologic study of 62 acinar cell carcinomas of the pancreas: insights into the morphology and immunophenotype and search for prognostic markers. *Am J Surg Pathol* 2012;36:1782–1795.
- 68 Klimstra DSMD, Rosai JMD, Heffess CSMD. Mixed acinar-endocrine carcinomas of the pancreas. *J Surg Pathol* 1994;18:765–778.
- 69 Yu DC, Kozakewich HP, Perez-Atayde AR et al. Childhood pancreatic tumors: a single institution experience. *J Pediatr Surg* 2009;44:2267–2272.
- 70 Shorter NA, Glick RD, Klimstra DS et al. Malignant pancreatic tumors in childhood and adolescence: The Memorial Sloan-Kettering experience, 1967 to present. *J Pediatr Surg* 2002;37:887–892.

- 71 Abraham SC, Wu T-T, Klimstra DS et al. Distinctive molecular genetic alterations in sporadic and familial adenomatous polyposis-associated pancreaticoblastomas: frequent alterations in the APC/ β -catenin pathway and chromosome 11p. *Am J Pathol* 2001;159:1619–1627.
- 72 Drut R, Jones MC. Congenital pancreaticoblastoma in Beckwith-Wiedemann syndrome: an emerging association. *Pediatr Pathol* 1988;8:331–339.
- 73 Salman B, Brat G, Yoon Y-S et al. The diagnosis and surgical treatment of pancreaticoblastoma in adults: a case series and review of the literature. *J Gastrointest Surg* 2013;17:2153–2161.
- 74 Shet NS, Cole BL, Iyer RS. Imaging of Pediatric pancreatic neoplasms with radiologic-histopathologic correlation. *Am J Roentgenol* 2014;202:1337–1348.
- 75 Rojas Y, Warneke CL, Dhamne CA et al. Primary malignant pancreatic neoplasms in children and adolescents: a 20-year experience. *J Pediatr Surg* 2012;47:2199–2204
- 76 Ghaneh P, Costello E, Neoptolemos JP. Biology and management of pancreatic cancer. *Gut*.2007;56(8):1134-52.
- 77 Kleeff J, Friess H, Simon P, Susmallian S, Buchler P, Zimmermann A, et al. Overexpression of Smad2 and colocalization with TGF-beta1 in human pancreatic cancer. *Dig Dis Sci*. 1999; 44(9):1793–802.
- 78 Pasca di Magliano M, Biankin AV, Heiser PW, Cano DA, Gutierrez PJ, Deramaudt T, et al. Common activation of canonical Wnt signaling in pancreatic adenocarcinoma. *PLoS ONE*. 2007;2(11):e1155.
- 79 Amundadottir L, Kraft P, Stolzenberg-Solomon RZ, Fuchs CS, Petersen GM, Arslan AA, et al. Genome-wide association study identifies variants in the ABO locus associated with susceptibility to pancreatic cancer. *Nat Genet*. 2009;41(9):986–90.
- 80 Shi G, DiRenzo D, Qu C, Barney D, Miley D, Konieczny SF. Maintenance of acinar cell organization is critical to preventing Kras-induced acinar-ductal metaplasia. *Oncogene*.2013;32(15):1950–8.<https://doi.org/10.1038/onc.2012.210>.
- 81 Flandez M, Cendrowski J, Canamero M, Salas A, del Pozo N, Schoonjans K, et al. Nr5a2 heterozygosity sensitises to, and cooperates with, inflammation in KRas(G12V)-driven pancreatic tumorigenesis. *Gut*. 2014;63(4):647–55.<https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-304381>.
- 82 Martinelli P, Madriles F, Canamero M, Pau EC, Pozo ND, Guerra C, et al. The acinar regulator Gata6 suppresses KrasG12V-driven pancreatic tumorigenesis in mice. *Gut*. 2016;65 (3):476–86.
- 83 Zhou Q, Brown J, Kanarek A, Rajagopal J, Melton DA. In vivo reprogramming of adult pancreatic exocrine cells to beta-cells. *Nature*.

2008;455(7213):627–32. <https://doi.org/10.1038/nature07314>.

- 84 Li W, Nakanishi M, Zumsteg A, Shear M, Wright C, Melton DA, et al. In vivo reprogramming of pancreatic acinar cells to three islet endocrine subtypes. *Elife*. 2014;3:e01846.
- 85 Collombat P, Xu X, Ravassard P, Sosa-Pineda B, Dussaud S, Billestrup N, et al. The ectopic expression of Pax4 in the mouse pancreas converts progenitor cells into alpha and subsequently beta cells. *Cell*. 2009;138(3):449–62. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2009.05.035>.
- 86 Hesselton D, Anderson RM, Stainier DY. Suppression of Ptf1a activity induces acinar-to-endocrine conversion. *Curr Biol*. 2011;21(8):712–7.
- 87 John P. Neoptolemos, Raul Urrutia, James L. Abbruzzese, Büchler Markus W., editors *Pancreatic Cancer, Second Edition*, //Springer, New York, 2018, P. 1659
- 88 H. G. Beger, A. L. Warshaw, M. W. Büchler, R. A. J. P. Neoptolemos e.a., Edited by H. G. Beger, *The Pancreas: An Integrated Textbook of Basic Science, Medicine, and Surgery*. Blackwell Publishing Limited, Massachusetts USA, P. 1050
- 89 Andrew M. Lowy, Steven D. Leach, Philip A. Philip *Pancreatic Cancer*, Springer Science, 2008, P 730

1.7. Рак підшлункової залози: передракові ураження

Різні ураження-попередники можуть призвести до аденокарциноми протоки підшлункової залози. Початкова основа для поточної класифікації цих уражень була створена на міжнародній консенсусній зустрічі в 1999 році [1]. З того часу було проведено три додаткові консенсусні зустрічі [2]. На даний момент розрізняють чотири попередники: інтраепітеліальна неоплазія підшлункової залози (PanIN), внутрішньопотокова папілярна муциозна неоплазма (IPMN), внутрішньопотокова тубулопапілярна неоплазма (ITPN) і муциозно-кістозна неоплазма (MCN) [3]. Ці попередники демонструють унікальну багатоетапну морфологічну та генетичну прогресію до інвазивної карциноми [5].

Інтраепітеліальна неоплазія підшлункової залози. Клінічні особливості

Інтраепітеліальна неоплазія підшлункової залози (PanIN) є найпоширенішим ураженням-попередником протокової аденокарциноми ПЗ. Вважається, що більшість ракових пухлин ПЗ виникають через PanIN [5,6]. Hulst (Boerhaave Laboratory, Leiden, The Netherlands) був першим, хто описав це мікроскопічне ураження, як “ураження-маркер” між нормальною тканиною та інвазивною карциномою [7]. Показано, що ці ураження-попередники частіше зустрічаються у підшлунковій залозі з інвазивною карциномою, ніж у підшлунковій залозі без раку. PanIN можна знайти у

82% підшлункової залози з інвазивною карциномою, у 60% підшлункової залози з хронічним панкреатитом і у 16% нормальною підшлунковою залозою [8]. Обидві статі страждають однаково, і їх частота має тенденцію до зростання з віком [8]. У пацієнтів із сімейним анамнезом аденокарциноми підшлункової залози PanIN зазвичай виникає мультифокально [9]. Через невеликий розмір таких уражень (за визначенням <0,5 см) неможливо виявити PanIN при використанні неінвазивних методів візуалізації (УЗД,КТ). Допомогти можуть тільки неспецифічні знахідки при мікроскопії матеріалів біопсії, такі як лобулярна атрофія та фіброз, що можуть бути предикторами наявності PanIN [9]. PanIN не пов'язаний зі специфічними клінічними ознаками чи симптомами і як правило виявляється випадково при резекції або біопсії ПЗ [10,11]. Більшість досліджень показує, що PanIN частіше зустрічається в голівці залози, ніж у хвості [8,9].

Патологічні особливості. Гістологічно PanIN є неінвазивними, мікроскопічними, епітеліальними новоутвореннями які охоплюють панкреатичні протоки протягом менше 0,5 см [1,3,6]. Спочатку вважалося, що PanIN виникає лише із маленьких панкреатичних проток [13]. Однак встановлено, що деякі PanIN можуть виникати з проток більшого, включаючи головну протоку [10,13]. В деяких випадках може розвиватися обструкція та ретроградна дилатація Вірсунгової протоки. Це може ускладнити диференціальну діагностику з внутрішньопроковим папілярним муцинозним новоутворенням. PanIN характеризується кубоподібно-стовпчастими клітинами з різною кількістю апікального цитоплазматичного муцину та різним ступенем цитологічної атипії. PanIN майже завжди виявляють шлунково-фовеоларну диференціацію та мають мікропапілярну або плоску архітектуру [5]. З моменту першої класифікації попередників уражень у 1999 році в прогресуванні PanIN розрізняють три ступені на основі зростаючого ступеня атипії епітелію та архітектурної складності: PanIN-1, PanIN-2 і PanIN-3 [1]. Ураження PanIN-1 характеризуються мінімальною ядерною атипією, непомітними ядерцями та відсутністю мітотичних фігур, і їх можна додатково поділити на плоскі (PanIN-1A) та мікропапілярні типи з незначним ядерним розшаруванням (PanIN-1B). Через відсутність ядерної атипії та наявність муцину ці ураження раніше позначалися як «муцинозна метаплазія» або «гіпертрофія клітин слизової». Помірна ядерна атипія, псевдостратифікація, втрата полярності, гіперхромазія та рідкісні мітотичні фігури є ознаками PanIN-2. Ураження PanIN-3 мають помітну атипію, містять (атипові) мітотичні фігури, демонструють втрату полярності та мають папілярну, мікропапілярну або іноді плоску архітектуру. Можуть бути присутніми грибоподібні структури, некроз і пучки епітеліальних клітин у просвіті.

PanIN-3 зустрічається майже виключно у зв'язку з інвазивним раком [7] і може служити сурогатним маркером інвазії [9,24,1,7,25]. PanIN демонструє підвищену експресію MUC1/EMA та шлункового фовеолярного муцину, MUC5AC виявляють при виражених ступенях дисплазії [22-25].

Молекулярні особливості. Ураження PanIN з мінімальною цитологічною атипією не вважалися неопластичними, а інтерпретувалися як гіперплазія або метаплазія [12]. Після виявлення мутацій, що активують KRAS, ці ураження стали вважатися неопластичними і було запропоновано термін «інтраепітеліальна неоплазія підшлункової залози» [30]. Іншою ранньою ознакою, яка часто зустрічається в PanIN, є вкорочення теломер [37]. У 10% уражень, які відповідають критеріям PanIN, були виявлені мутації GNAS [38]. Оскільки мутації GNAS виявляють у 60% внутрішньопрокових папілярних муцинозних новоутворень (IPMN), ці ураження також можуть бути ранніми IPMN [31,32]. У подальшому прогресуванні PanIN спостерігається генетична та епігенетична інактивація CDKN2A/P16 [41]. Мутації в TP53 і SMAD4 вважаються перехідними етапами в прогресуванні PanIN аж до інвазивної протокової карциноми [5,25].

Внутрішньопрокове папілярне муцинозне новоутворення

Клінічні особливості. Перший опис інтрадуктального папілярного муцинозного новоутворення (IPMN) підшлункової залози датується 1936 роком. Naban описав ураження підшлункової залози з «аневризмоподібними» кістами, папілярним розростаннями епітелію та наявністю муцину. У 1994 році всі ці утворення були об'єднані під терміном «інтрадуктальне папілярне муцинозне новоутворення» [34]. Спочатку IPMN вважався хворобою літніх чоловіків, які курять сигарети. Проте мета-аналіз показав, що існують географічні відмінності у статі пацієнтів з IPMN. В Азії IPMN головної протоки (MD-IPMN) або гілки протоки (BD-IPMN) частіше вражає чоловіків, ніж жінок. У Сполучених Штатах і в Європі MD-IPMN частіше вражає чоловіків, тоді як BD-IPMN більше жінок [34]. У всьому світі середній вік пацієнтів на момент встановлення діагнозу IPMN становить 60–66 років [35]. Середній вік пацієнтів із IPMN на 3–6 років старший за середній вік пацієнтів на момент встановлення IPMN і частіше зустрічається у пацієнтів із сімейним анамнезом раку ПЗ, синдромом Пейтца–Сгерса, сімейного аденоматозного поліпозу (FAP), синдрому Лінча, комплексу Карні та синдрому Мак К'юна–Олбрайта. Завдяки широкому застосуванню методів візуалізації черевної порожнини, макроскопічні кісти підшлункової залози, такі як IPMN, є відносно поширеними знахідками. Якщо розглядати кісти розміром понад 0,5 см у пацієнтів які були обстежені за іншими показаннями, їх поширеність становить 10–21% [46]. Приблизно третина видалених

безсимптомних кіст підшлункової залози має IPMN [76,48]. Більшість людей з діагнозом IPMN не має клінічної симптоматики. Лише деякі пацієнти відчувають неспецифічні симптоми. Ураження головної протоки частіше асоціюється з гострим панкреатитом [36]. При ендоскопії у 25% пацієнтів з IPMN можна побачити Фатеров сосочок, що екструдує слиз. Цей феномен називається «риб'яче око» або «риб'ячий рот» і є діагностичним критерієм для виявлення IPMN [59]. IPMN найчастіше локалізуються в проксимальному відділі підшлункової залози (головка ПЗ та гакоподібний відросток). На підставі залучення різних ділянок панкреатичних проток при рентгенологічному та патоморфологічному дослідженнях IPMN класифікують як MD-IPMN, BD-IPMN, або IPMN змішаного типу. Однак існує значна розбіжність між рентгенологічною та гістопатологічною оцінкою змін у панкреатичних протоках [53].

Патогістологічні особливості На консенсусній основі IPMN було визначено як: «переважно папілярне або кістозне, неінвазивне епітеліальне новоутворення, яке продукує муцин і розвивається у головній панкреатичній протоці або її розгалуженнях». За визначенням, IPMN має діаметр щонайменше 1,0 см [1,6]. Можлива диференціація в бік різних видів епітелію: кишкового, панкреатобіліарного, онкоцитарного та ін., що є підказками для малого IPMN [3,32]. IPMN шлункового типу зазвичай охоплює розгалуження панкреатичної протоки. IPMN панкреатобіліарного типу вистелена клітинами з муцином і ядрами з помітною варіацією розміру та форми, які мають неправильні контури та помітні ядерця. IPMN кишкового типу морфологічно подібний до аденоми ворсинок товстої кишки. Ядра клітин гіперхроматичні, подовжені, демонструють певний ступінь псевдостратифікації та містять різну кількість внутрішньоклітинного муцину. Можна спостерігати дисперговані келихоподібні клітини. Сосочки, як правило, довгі і іноді розгалужуються. Цей підтип найчастіше вражає головну панкреатичну протоку [64]. IPMN онкоцитарного типу є рідкісним утворенням, яке характеризується клітинами з великою кількістю еозинофільної цитоплазми внаслідок накопичення мітохондрій. Ядра цих онкоцитарних клітин містять одне, ексцентричне ядерце. Усі IPMN фарбуються позитивно на MUC5AC, тоді як IPMN кишкового типу виявляють позитивність на MUC2 та CDX2, а панкреатобіліарний тип – на MUC1/EMA. IPMN онкоцитарного типу показує більшу позитивність для MUC6, ніж для MUC5AC [2]. Змішана диференціація епітелію можлива у 25% випадків. Повне секвенування екзома IPMN виявило в середньому 26 мутацій на IPMN [31]. KRAS і GNAS є найчастіше мutowаними генами що виявляється у 50–80% випадків. Крім того, RNF43, убіквітин протеїнова лігаза E3 також часто мутує в IPMN [31].

Молекулярні особливості Повне секвенування екзома IPMN виявило

в середньому 26 мутацій на IPMN [39]. KRAS та GNAS є найбільш часто мутованими генами, що виявлено у 50–80% препаратів [31]. Крім того, RNF43, убіквітин-протеїнова лігаза E3, також часто мутує в IPMN [31].

Схематична ілюстрація ключових генетичних змін які відбуваються під час багатоетапної трансформації від нормальної протоки ПЗ до PanIN і, зрештою, до PDAC представлено на рис. 1.1.

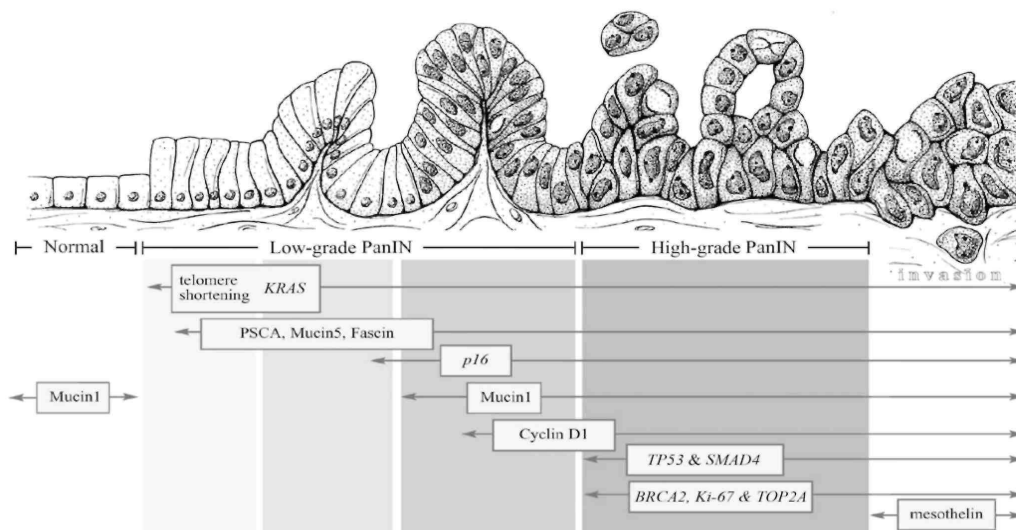


Рис. 1.1. Схематична ілюстрація ключових генетичних змін, які спостерігаються під час багатоетапної трансформації від нормальної протоки ПЗ до PanIN і, зрештою, до PDAC (Цитується згідно А. Maitra, 2003)

Внутрішньопротокове тубулопапілярне новоутворення

Клінічні особливості Внутрішньо протокові тубулопапілярні новоутворення є рідкісними внутрішньопротоковими новоутвореннями підшлункової залози. Разом з IPMN вони групуються як «внутрішньопротокові новоутворення». Зустрічаються однаково часто у чоловіків і жінок. Проявляються неспецифічними симптомами. Близько 50% цих новоутворень вражають головку підшлункової залози, 15% локалізуються в хвості підшлункової залози, а 30% випадків вражають підшлункову залозу дифузно [91]. Близько 40% випадків пов'язані з інвазивною карциномою. При радикальному хірургічному лікуванні 5-річне виживання понад 30%. Рецидив або метастази вражають лімфатичні вузли або печінку, що спостерігається приблизно в третині випадків [82].

Патологічні особливості ITPN характеризується щільно упакованими трубочками, які часто мають дорзальну орієнтацію, утворюючи великі листи. Іноді спостерігається тубулопапілярне розростання. Молекулярні особливості ITPN відрізняється від IPMN на молекулярному рівні: мутації KRAS виявлені лише в 7% ITPN. Мутації GNAS ніколи не спостерігалися в

ІТРН. Мутації РІКЗСА є єдиними, найчастіше спостережуваними мутаціями в ІТРН (21–27%) [84].

Молекулярні особливості Внутрішньопротокові тубулопапілярні новоутворення відрізняється від ІРМН на молекулярному рівні: мутації KRAS виявлені лише в 7% ІТРН. Мутації GNAS ніколи не спостерігалися в ІТРН [84]. Мутації РІКЗСА є єдиними і найчастішими.

Клінічні особливості Переважна більшість муцинозно-кістозних новоутворень зустрічається у жінок у пременопаузі [48,85]. Середній вік звернення пацієнтів з неінвазивним МСН становить 44 роки. Середній вік звернення пацієнтів з МСН з асоційованою аденокарциномою становить 55 років. Було описано лише кілька рідкісних випадків у чоловіків. МСН зазвичай знаходяться в тілі та хвості підшлункової залози. Через близьке розташування яєчника до хвоста підшлункової залози під час ембріонального розвитку було висунуто гіпотезу, що МСН підшлункової залози розвивається із залишку ентодермальних клітин незрілої строми гонад, стимульованої жіночими гормонами [81]. Це відображається на стромі яєчникового типу, що оточує кісту [87]. Подібні ураження виявляються в сусідніх органах: муцинозній цистаденомі гепатобіліарного дерева, брижі, заочеревинного простору та змішаній епітеліально-стромальній пухлині (MEST) нирки [98]. Прогноз після хірургічної резекції є позитивним, якщо новоутворення є неінвазивним, або якщо карцинома обмежена стромою перегородок яєчникового типу [128]. Прогноз пацієнтів із МСН із супутньою інвазивною карциномою після резекції кращий, ніж у пацієнтів із звичайною інвазивною протоковою аденокарциномою, 5-річна виживаність пацієнтів з МСН з асоційованою інвазивною карциномою становить до 50% [84,85].

Патологічні особливості МСН зазвичай не сполучаються з системою проток підшлункової залози та демонструють модель росту «кіста в кісті» шляхом утворення перегородок. Мікроскопічно МСН визначають як такі, що мають два компоненти: кіста вистелена неопластичними, муцинозними, стовпчастими епітеліальними клітинами, оточеними непухлинною стромою яєчникового типу. Епітелій може містити різний ступінь архітектурної та цитологічної атипії [91]. Атипія оцінюється за дворівневою системою. Ця система замінює трирівневу систему: «МСН з дисплазією низького ступеня» та «МСН з дисплазією середнього ступеня» тепер класифікуються як «МСН, низького ступеня» [3]. Строма яєчникового типу може бути лише вогнищево через фіброз або гіпоцелюлярність. Іноді в стромі видно гнізда епітеліоїдних клітин, що свідчить про лютеїнізацію. Рідко в стромі можна побачити жовте тіло. Клітини строми яєчникового типу часто експресують рецептор прогестерону та естрогену, інгібін, кальдесмон, альфа-SMA та десмін [87].

Якщо MCN трансформується в інвазивну карциному, то стає тубулярною аденокарциномою, яка рідко розвивається в колоїдну карциному.

Молекулярні особливості Повне екзомне секвенування MCN показало в середньому $16,0 \pm 7,6$ несинонімічних соматичних мутацій і відносно мало подій «втрати гетерозиготності» порівняно з IPMN [31]. Це може пояснити нижчу частоту прогресування до інвазивної карциноми при MCN, оскільки існує кореляція між анеуплоїдією та поганим прогнозом. Лише одна ділянка на хромосомі 17q, що містить ген RNF43, була втрачена в більш ніж одній пухлині. У трьох MCN були виявлені внутрішньогенні мутації в гені RNF43. Подальший аналіз показав мутації в чотирьох основних генах раку підшлункової залози KRAS, CDKN2A, TP53 і SMAD4[31]

Література

1. Hruban RH, Adsay NV, Albores-Saavedra J et al. Pancreatic intraepithelial neoplasia: a new nomenclature and classification system for pancreatic duct lesions. *Am J Surg Pathol* 2001;25(5):579–586.
2. Adsay NV, Merati K, Basturk O et al. Pathologically and biologically distinct types of epithelium in intraductal papillary mucinous neoplasms: delineation of an “intestinal” pathway of carcinogenesis in the pancreas. *Am J Surg Pathol* 2004;28(7):839–848.
3. Basturk O, Hong S-M, Wood LD et al. A revised classification system and recommendations from the Baltimore consensus meeting for neoplastic precursor lesions in the pancreas. *Am J Surg Pathol* 2015;39(12):1730–1741.
4. Brosens LAA, Hackeng WM, Offerhaus GJ, Hruban RH, Wood LD. Pancreatic adenocarcinoma pathology: changing “landscape.” *J Gastrointest Oncol* 2015;6(4):358–374.
5. Hruban RH, Goggins M, Parsons J, Kern SE. Progression model for pancreatic cancer. *Clin Cancer Res* 2000;6(8):2969–2972.
6. Hruban RH, Takaori K, Klimstra DS et al. An illustrated consensus on the classification of pancreatic intraepithelial neoplasia and intraductal papillary mucinous neoplasms. *Am J Surg Pathol* 2004;28(8):977–987.
7. Hulst SPL. Zur Kenntnis der Genese des Adenokarzinoms und Karzinoms des Pankreas. *Virchows Arch f. Path Anat* 1905;180(2):288–316.
8. Andea A, Sarkar F, Adsay VN. Clinicopathological correlates of pancreatic intraepithelial neoplasia: a comparative analysis of 82 cases with and 152 cases without pancreatic ductal adenocarcinoma. *Mod Pathol* 2003;16(10):996–1006.
9. Brune K, Abe T, Canto M 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;30(9):1067–1076.
10. Takaori K, Matsusue S, Fujikawa T et al. Carcinoma in situ of the pancreas associated with localized fibrosis: a clue to early detection of neoplastic lesions arising from pancreatic ducts. *Pancreas* 1998;17(1):102–105.
 11. Detlefsen S, Sipos B, Feyerabend B, Klöppel G. Pancreatic fibrosis associated with age and ductal papillary hyperplasia. *Virchows Arch* 2005;447(5):800–805. Chapter 93 712
 12. Kozuka S, Sassa R, Taki T et al. Relation of pancreatic duct hyperplasia to carcinoma. *Cancer* 1979;43(4):1418–1428.
 13. Takaori K. Dilemma in classifications of possible precursors of pancreatic cancer involving the main pancreatic duct: PanIN or IPMN? *J Gastroenterol* 2003;38(3):311–313.
 14. Lemoine NR, Jain S, Hughes CM et al. Ki-rasoncogene activation in preinvasive pancreatic cancer. *Gastroenterology* 1992;102(1):230–236.
 15. Yanagisawa A, Ohtake K, Ohashi K et al. Frequent c-Ki-rasoncogene activation in mucous cell hyperplasias of pancreas suffering from chronic inflammation. *Cancer Res* 1993;53(5):953–956.
 16. Brat DJ, Lillemoe KD, Yeo CJ, Warfield PB, Hruban RH. Progression of pancreatic intraductal neoplasias to infiltrating adenocarcinoma of the pancreas. *Am J Surg Pathol* 1998;22(2):163–169.
 17. Ban S, Shimizu Y, Ogawa F, Shimizu M. Reevaluation of “cancerization of the duct” by pancreatic cancers. *Mod Pathol* 2007;20:276.
 18. Zamboni G, Hirabayashi K, Castelli P, Lennon AM. Precancerous lesions of the pancreas. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2013;27(2):299–322.
 19. Longnecker DS, Adsay NV, Fernández-del Castillo C et al. Histopathological diagnosis of pancreatic intraepithelial neoplasia and intraductal papillary-mucinous neoplasms: interobserver agreement. *Pancreas* 2005;31(4):344–349.
 20. Konstantinidis IT, Vinuela EF, Tang LH et al. Incidentally discovered pancreatic intraepithelial neoplasia: what is its clinical significance? *Ann Surg Oncol* 2013;20(11):3643–3647.
 21. Albores-Saavedra J, Weimersheimer-Sandoval M, Chable-Montero F, Montante-Montes de Oca D, Hruban RH, Henson DE. The foamy variant of pancreatic intraepithelial neoplasia. *Ann Diagn Pathol* 2008;12(4):252–259.
 22. Maitra A, Adsay NV, Argani P et al. Multicomponent analysis of the pancreatic adenocarcinoma progression model using a pancreatic intraepithelial neoplasia tissue microarray. *Mod Pathol* 2003;16(9):902–912.

23. Nagata K, Horinouchi M, Saitou M et al. Mucin expression profile in pancreatic cancer and the precursor lesions. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2007;14(3):243–254.
24. Adsay NV, Merati K, Andea A et al. The dichotomy in the preinvasive neoplasia to invasive carcinoma sequence in the pancreas: differential expression of MUC1 and MUC2 supports the existence of two separate pathways of carcinogenesis. *Mod Pathol* 2002;15(10):1087–1095.
25. Moriya T, Kimura W, Semba S et al. Biological similarities and differences between pancreatic intraepithelial neoplasias and intraductal papillary mucinous neoplasms. *Int J Gastrointest Cancer* 2005;35(2):111–119.
26. Basturk O, Khayyata S, Klimstra DS et al. Preferential expression of MUC6 in oncocytic and pancreatobiliary types of intraductal papillary neoplasms highlights a pyloropancreatic pathway, distinct from the intestinal pathway, in pancreatic carcinogenesis. *Am J Surg Pathol* 2010;34(3):364–370.
27. Klimstra DS, Longnecker DS. K-ras mutations in pancreatic ductal proliferative lesions. *Am J Pathol* 1994;145(6):1547–1550.
28. DiGiuseppe JA, Hruban RH, Offerhaus GJ et al. Detection of K-ras mutations in mucinous pancreatic duct hyperplasia from a patient with a family history of pancreatic carcinoma. *Am J Pathol* 1994;144(5):889–895.
29. van Heek NT, Meeker AK, Kern SE et al. Telomere shortening is nearly universal in pancreatic intraepithelial neoplasia. *Am J Pathol* 2002;161(5):1541–1547.
30. Kanda M, Matthaei H, Wu J et al. Presence of somatic mutations in most early-stage pancreatic intraepithelial neoplasia. *Gastroenterology* 2012;142(4):730–733.e9.
31. Wu J, Jiao Y, Dal Molin M et al. Whole-exome sequencing of neoplastic cysts of the pancreas reveals recurrent mutations in components of ubiquitin-dependent pathways. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108(52):21188–21193.
32. Matthaei H, Wu J, Dal Molin M et al. GNAS sequencing identifies IPMN-specific mutations in a subgroup of diminutive pancreatic cysts referred to as “incipient IPMNs.” *Am J Surg Pathol* 2014;38(3):360–363.
33. Wilentz RE, Geradts J, Maynard R et al. Inactivation of the p16 (INK4A) tumor-suppressor gene in pancreatic duct lesions: loss of intranuclear expression. *Cancer Res* 1998;58(20):4740–4744.
34. Sessa F, Solcia E, Capella C et al. Intraductal papillary-mucinous tumours represent a distinct group of pancreatic neoplasms: an

- investigation of tumour cell differentiation and K-ras, p53 and c-erbB-2 abnormalities in 26 patients. *Virchows Arch* 1994;425(4):357–367.
35. Ingkakul T, Warshaw AL, Fernández-Del Castillo C. Epidemiology of intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: sex differences between 3 geographic regions. *Pancreas* 2011;40(5):779–780.
 36. Salvia R, Fernández-del Castillo C, Bassi C et al. Main-duct intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: clinical predictors of malignancy and long-term survival following resection. *Ann Surg* 2004;239(5):678–685; discussion 685–687.
 37. Zhang X-M, Mitchell DG, Dohke M, Holland GA, Parker L. Pancreatic cysts: depiction on single-shot fast spin-echo MR images. *Radiology* 2002;223(2):547–553.
 38. Matsubara S, Tada M, Akahane M et al. Incidental pancreatic cysts found by magnetic resonance imaging and their relationship with pancreatic cancer. *Pancreas* 2012;41(8):1241–1246.
 39. Moris M, Bridges MD, Pooley RA et al. Association between advances in high-resolution cross-section imaging technologies and increase in prevalence of pancreatic cysts from 2005 to 2014. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14(4):585–593.e3
 40. Lee KS, Sekhar A, Rofsky NM, Pedrosa I. Prevalence of incidental pancreatic cysts in the adult population on MR imaging. *Am J Gastroenterol* 2010;105(9): 2079–2084.
 41. Kimura W, Nagai H, Kuroda A, Muto T, Esaki Y. Analysis of small cystic lesions of the pancreas. *Int J Pancreatol* 1995;18(3):197–206. Chapter 93 714
 42. Spinelli KS, Fromwiller TE, Daniel RA et al. Cystic pancreatic neoplasms: observe or operate. *Ann Surg* 2004;239(5):651–657; discussion 657–659.
 43. Ikeda M, Sato T, Morozumi A et al. Morphologic changes in the pancreas detected by screening ultrasonography in a mass survey, with special reference to main duct dilatation, cyst formation, and calcification. *Pancreas* 1994;9(4):508–512.
 44. Lee SH, Shin CM, Park JK et al. Outcomes of cystic lesions in the pancreas after extended follow-up. *Dig Dis Sci* 2007;52(10):2653–2659.
 45. Edirimanne S, Connor SJ. Incidental pancreatic cystic lesions. *World J Surg* 2008;32(9):2028–2037.
 46. Girometti R, Intini S, Brondani G et al. Incidental pancreatic cysts on 3D turbo spin echo magnetic resonance

- cholangiopancreatography: prevalence and relation with clinical and imaging features. *Abdom Imaging* 2011;36(2):196–205.
47. de Jong K, Nio CY, Hermans JJ et al. High prevalence of pancreatic cysts detected by screening magnetic resonance imaging examinations. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8(9):806–811.
 48. Goh BKP, Tan Y-M, Cheow P-C et al. Cystic lesions of the pancreas: an appraisal of an aggressive resectional policy adopted at a single institution during 15 years. *Am J Surg* 2006;192(2):148–154.
 49. Ferrone CR, Correa-Gallego C, Warshaw AL et al. Current trends in pancreatic cystic neoplasms. *Arch Surg* 2009;144(5):448–544.
 50. Tanaka M, Kobayashi K, Mizumoto K, Yamaguchi K. Clinical aspects of intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *J Gastroenterol* 2005;40(7):669–675.
 51. Yamaguchi K, Tanaka M. Mucin-hypersecreting tumor of the pancreas with mucin extrusion through an enlarged papilla. *Am J Gastroenterol* 1991;86(7):835–839.
 52. Nagai K, Doi R, Kida A et al. Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: clinicopathologic characteristics and long-term follow-up after resection. *World J Surg* 2008;32(2):271–278; discussion 279–280.
 53. Sahora K, Fernández-del Castillo C, Dong F et al. Not all mixed-type intraductal papillary mucinous neoplasms behave like main-duct lesions: implications of minimal involvement of the main pancreatic duct. *Surgery* 2014;156(3):611–621.
 54. Bakotic BW, Robinson MJ, Sturm PD, Hruban RH, Offerhaus GJ, Albores-Saavedra J. Pyloric gland adenoma of the main pancreatic duct. *Am J Surg Pathol* 1999;23(2):227–231.
 55. Albores-Saavedra J, Sheahan K, O’Riain C, Shukla D. Intraductal tubular adenoma, pyloric type, of the pancreas: additional observations on a new type of pancreatic neoplasm. *Am J Surg Pathol* 2004;28(2):233–238.
 56. Kato N, Akiyama S, Motoyama T. Pyloric gland-type tubular adenoma superimposed on intraductal papillary mucinous tumor of the pancreas. Pyloric gland adenoma of the pancreas. *Virchows Arch* 2002;440(2):205–208.
 57. Nakayama Y, Inoue H, Hamada Y et al. Intraductal tubular adenoma of the pancreas, pyloric gland type: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 6 cases. *Am J Surg Pathol* 2005;29(5):607–616.
 58. Fukatsu H, Kawamoto H, Tsutsumi K et al. Intraductal tubular adenoma, pyloric gland-type, of the pancreas. *Endoscopy*

- 2007;39(suppl 1):E88–89.
59. Itatsu K, Sano T, Hiraoka N et al. Intraductal tubular carcinoma in an adenoma of the main pancreatic duct of the pancreas head. *J Gastroenterol* 2006;41(7):702–705.
 60. Nagaike K, Chijiiwa K, Hiyoshi M, Ohuchida J, Kataoka H. Main-duct intraductal papillary mucinous adenoma of the pancreas with a large mural nodule. *Int J Clin Oncol* 2007;12(5):388–391.
 61. Amaris J. Intraductal mucinous papillary tumor and pyloric gland adenoma of the pancreas. *Gastrointest Endosc* 2002;56(3):441–444.
 62. Chang X, Jiang Y, Li J, Chen J. Intraductal tubular adenomas (pyloric gland-type) of the pancreas: clinicopathologic features are similar to gastric-type intraductal papillary mucinous neoplasms and different Pancreatic Cancer: Precancerous Lesions 715 from intraductal tubulopapillary neoplasms. *Diagn Pathol* 2014;9:172.
 63. Koh YX, Zheng HL, Chok A-Y et al. Systematic review and meta-analysis of the spectrum and outcomes of different histologic subtypes of noninvasive and invasive intraductal papillary mucinous neoplasms. *Surgery* 2015;157(3):496–509.
 64. Adsay NV, Conlon KC, Zee SY, Brennan MF, Klimstra DS. Intraductal papillary-mucinous neoplasms of the pancreas: an analysis of in situ and invasive carcinomas in 28 patients. *Cancer* 2002;94(1):62–77.
 65. Ban S, Naitoh Y, Mino-Kenudson M et al. Intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN) of the pancreas: its histopathologic difference between 2 major types. *Am J Surg Pathol* 2006;30(12):1561–1569.
 66. Furukawa T, Hatori T, Fujita I et al. Prognostic relevance of morphological types of intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Gut* 2011;60(4):509–516.
 67. Tsutsumi K, Sato N, Cui L et al. Expression of claudin-4 (CLDN4) mRNA in intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Mod Pathol* 2011;24(4):533–541.
 68. Nakata K, Ohuchida K, Aishima S et al. Invasive carcinoma derived from intestinal-type intraductal papillary mucinous neoplasm is associated with minimal invasion, colloid carcinoma, and less invasive behavior, leading to a better prognosis. *Pancreas* 2011;40(4):581–587.
 69. Sadakari Y, Ohuchida K, Nakata K et al. Invasive carcinoma derived from the nonintestinal type intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas has a poorer prognosis than that derived from the intestinal type. *Surgery* 2010;147(6):812–817.

70. Yonezawa S, Higashi M, Yamada N, Yokoyama S, Goto M. Significance of mucin expression in pancreatobiliary neoplasms. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2010;17(2):108–124.
71. Kobayashi M, Fujinaga Y, Ota H. Reappraisal of the immunophenotype of pancreatic intraductal papillary mucinous neoplasms (IPMNs)-gastric pyloric and small intestinal immunophenotype expression in gastric and intestinal type IPMNs. *Acta Histochem Cytochem* 2014;47(2):45–57.
72. Schaberg KB, DiMaio MA, Longacre TA. Intraductal papillary mucinous neoplasms often contain epithelium from multiple subtypes and/or are unclassifiable. *Am J Surg Pathol* 2016;40(1):44–50.
73. Mino-Kenudson M, Fernández-del Castillo C, Baba Y et al. Prognosis of invasive intraductal papillary mucinous neoplasm depends on histological and precursor epithelial subtypes. *Gut* 2011;60(12):1712–1720.
74. Distler M, Kersting S, Niedergethmann M et al. Pathohistological subtype predicts survival in patients with intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN) of the pancreas. *Ann Surg* 2013;258(2):324–330.
75. Kim J, Jang K-T, Mo Park S et al. Prognostic relevance of pathologic subtypes and minimal invasion in intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Tumour Biol* 2011;32(3):535–542.
76. Wu J, Matthaei H, Maitra A et al. Recurrent GNAS mutations define an unexpected pathway for pancreatic cyst development. *Sci Transl Med* 2011;3(92):92ra66.
77. Dal Molin M, Matthaei H, Wu J et al. Clinicopathological correlates of activating GNAS mutations in intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN) of the pancreas. *Ann Surg Oncol* 2013;20(12):3802–3808.
78. Hosoda W, Sasaki E, Murakami Y, Yamao K, Shimizu Y, Yatabe Y. GNAS mutation is a frequent event in pancreatic intraductal papillary mucinous neoplasms and associated adenocarcinomas. *Virchows Arch* 2015;466(6):665–674.
79. Yamada M, Sekine S, Ogawa R et al. Frequent activating GNAS mutations in villous adenoma of the colorectum. *J Pathol* 2012;228(1):113–118.
80. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND, eds. WHO Classification of Tumours of the Digestive System, 4th edn. Lyon: IARC, 2010. *Pathol* 2007;20:285. [Abstract]
81. Yamaguchi H, Kuboki Y, Hatori T et al. The discrete nature and

distinguishing molecular features of pancreatic intraductal tubulopapillary neoplasms and intraductal papillary mucinous neoplasms of the gastric type, pyloric gland variant. *J Pathol* 2013;231(3):335–341. Chapter 93 716

82. Amato E, Molin MD, Mafficini A et al. Targeted next-generation sequencing of cancer genes dissects the molecular profiles of intraductal papillary neoplasms of the pancreas. *J Pathol* 2014;233(3):217–227.
83. Thompson LD, Becker RC, Przygodzki RM, Adair CF, Heffess CS. Mucinous cystic neoplasm (mucinous cystadenocarcinoma of low-grade malignant potential) of the pancreas: a clinicopathologic study of 130 cases. *Am J Surg Pathol* 1999;23(1):1–16.
84. Yamao K, Yanagisawa A, Takahashi K et al. Clinicopathological features and prognosis of mucinous cystic neoplasm with ovarian-type stroma: a multi-institutional study of the Japan Pancreas Society. *Pancreas* 2011;40(1):67–71.
85. Ridder GJ, Maschek H, Flemming P, Nashan B, Klempnauer J. Ovarian-like stroma in an invasive mucinous cystadenocarcinoma of the pancreas positive for inhibin. A hint concerning its possible histogenesis. *Virchows Arch* 1998;432(5):451–454.
86. Erdogan D, Lamers WH, Offerhaus GJA, Busch ORC, Gouma DJ, van Gulik TM. Cystadenomas with ovarian stroma in liver and pancreas: an evolving concept. *Dig Surg* 2006;23(3):186–191.
87. Shiono S, Suda K, Nobukawa B et al. Pancreatic, hepatic, splenic, and mesenteric mucinous cystic neoplasms (MCN) are lumped together as extra ovarian MCN. *Pathol Int* 2006;56(2):71–77.
88. Izumo A, Yamaguchi K, Eguchi T et al. Mucinous cystic tumor of the pancreas: immunohistochemical assessment of “ovarian-type stroma.” *Oncol Rep* 2003;10(3):515–525.

РОЗДІЛ 2

КЛАСИФІКАЦІЯ ТА ДІАГНОСТИКА РАКУ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ

Колосович І.В.

2.1. Класифікація раку підшлункової залози

В основу класифікацій рака ПЗ покладено наступні критерії: розміри пухлини, взаємовідношення пухлини із сусідніми органами і анатомічними структурами, ураження регіонарних лімфатичних вузлів, наявність віддалених метастазів. Щоб забезпечити оптимальне лікування та прогнозування раку ПЗ, необхідно точно класифікувати стадію захворювання згідно до міжнародних класифікацій. Тому діагноз раку ПЗ та його розповсюдження верифікують відповідно до Європейських протоколів із лікування та діагностики раку ПЗ (European Society For Medical Oncology, ESMO, 2015-2023 pp.) та настанов Національної мережі комплексної діагностики раку США (National Comprehensive Cancer Network - NCCN Guidelines, 2015-2023 pp.) з урахуванням регулярно-опублікованих змін і доповнень до цих документів. TNM-стадіювання захворювання (таблиця 2.1.1.) проводять виходячи із класифікації Американського об'єданого комітету по раку, American Joint Committee on Cancer, AJCC (редакції VII та VIII, 2018 р.). Гістологічна структура ракової пухлини визначається відповідно до міжнародної класифікації (WHO, 2000, 2019). Морфологічна верифікація діагнозу здійснюється за результатами гістологічного дослідження інтраопераційно отриманого матеріалу із первинної пухлини, її метастазів, уражених метастатичним процесом лімфовузлів та аутопсійного матеріалу. Резектабельність пухлин ПЗ визначають на підставі зіставлень даних клінічних, лабораторних і променевих методів обстеження (мультидетекторна спіральна КТ, МРТ, ендоскопічна ультрасонографія) враховуючи рекомендації NCCN та ESMO, 2015-2023 pp.

Згідно із рекомендаціями «The American Joint Committee on Cancer, 8th edition staging system for the pancreatic ductal adenocarcinoma» сучасна система TNM-стадіювання аденокарциноми ПЗ має уточнені вимоги щодо T-критеріїв (розміри пухлини) та N-критеріїв (регіональне метастазування) - таблиця 2.1.

Однак у деяких фахівців існують певні застереження. Оскільки навіть при невеликому розмірі (наприклад, <0,5 см) пухлина вже може метастазувати, що робить розмір ненадійним критерієм для прогнозування виживаності. Зростаючий перехід до неoad'ювантного лікування як резектабельного, пограничного, так і нерезектабельного раку, використання конверсійної терапії вказують про доцільність використання

крім класичних ще і додаткових біологічних прогностичних факторів. Тому важливо при уточненні системи TNM для протокової аденокарциноми ПЗ крім деталізації інвазії пухлини враховувати ще й молекулярно біологічні маркери у якості прогностичних критеріїв.

Таблиця 2.1. Зміни у визначеннях між 7-м і 8-м виданнями системи TNM стадіювання аденокарциноми підшлункової залози згідно American Joint Committee on Cancer (Цитується згідно European Journal of Surgical Oncology 46 (2020))

Стадія	7-й перегляд	8-й перегляд
T1	Пухлина обмежена підшлункової залозою, менше 2 см у найбільшому діаметрі	Пухлина менше 2 см у найбільшому діаметрі
T1a	—	Пухлина менше 0,5 см у найбільшому діаметрі
T1b	—	Пухлина >0,5 см та <1 см у найбільшому діаметрі
T1c	—	Пухлина 1-2 см у найбільшому діаметрі
T2	Пухлина обмежена ПЗ, більше 2 см у найбільшому діаметрі	Пухлина >2 см та <4 см у найбільшому діаметрі
T3	Пухлина виходить за межі ПЗ, але не залучає черевний стовбур (ЧС) або верхню брижову артерію (ВБА)	Пухлина >4 см у найбільшому діаметрі
T4	Пухлина захоплює ЧС or ВБА (неректабельна первинна пухлина)	Пухлина захоплює ЧС, ВБА та/або загальну печінкову артерію (ЗПА), незалежно від розміру
N1	Метастази в регіонарні лімфатичні вузли	Метастази в 1-3 регіонарні лімфатичні вузли
N2	—	Метастази у >4 регіонарні лімфатичні вузли

Зокрема відомо, що для аденокарциноми ПЗ ДНК (ctDNA) ракових клітин у циркуляторному руслі виявляють ще на ранніх стадіях ракового процесу, в період резектабельності пухлини [24]. Крім того, матеріал, у якому виявлено присутність ctDNA вказує на мутації гена KRAS та у поєднанні з іншими маркерами, допомагає ідентифікувати дві третини

пухлин ПЗ у період відсутності віддаленого метастазування [25,26,27].

Система AJCC TNM system (Американського об'єднаного комітету з раку) базується на урахуванні 3 ключових даних про пухлину:

- розмір (Т): враховує розміри пухлини та її інвазію за межі підшлункової залози до сусідніх судин та інших анатомічних структур;
- ураження регіональних лімфатичних вузлів (N) та відповідає на питання: чи поширився рак на регіональні лімфатичні вузли і скільки лімфовузлів уражено раковим процесом;
- Поширення (метастазування) до віддалених органів (M) з верифікацією уражених раком віддалених лімфатичних вузлів та органів, таких як печінка, очеревина, легені, кістки.

Критерії системи стадіювання, що описується нижче, є останньою версією AJCC, яка працює з 2018 року (таблиця 2.2).

Таблиця 2.2. Стадії раку підшлункової залози згідно із American Joint Committee on Cancer (8th edition)

Стадія AJCC	Стадіювання	Опис стадії*
0	Tis N0 M0	Рак обмежується верхніми шарами клітин протоки підшлункової залози і не проникає у глибші тканини. Він поширився межах підшлункової залози. Ці пухлини іноді називають карциномою <i>in situ</i> (Tis). Рак не поширився на прилеглі лімфатичні вузли (N0) або віддалені ділянки (M0).
I A	T1 N0 M0	Рак обмежений підшлунковою залозою і не перевищує 2 см (0,8 дюйма) у поперечнику (T1). Рак не поширився на прилеглі лімфатичні вузли (N0) або віддалені органи (M0).
I B	T2 N0 M0	Рак обмежений підшлунковою залозою і має розмір більше 2 см (0,8 дюйма), але не більше 4 см (1,6 дюйма) у поперечнику (T 2). Рак не поширився на прилеглі лімфатичні вузли (N0) або віддалені ділянки (M0).

II A	T3 N0 M0	Рак обмежений підшлунковою залозою та більше 4 см (1,6 дюйма) у поперечнику (Т 3). Рак не поширився на прилеглі лімфатичні вузли (N0) або віддалені ділянки (M0).
II B	T1 N1 M0	Рак обмежений підшлунковою залозою і не перевищує 2 см (0,8 дюйма) у поперечнику (Т 1) та поширився лише на 3 прилеглих лімфатичних вузла (N 1). Він поширився на віддалені ділянки (M 0).
	T2 N1 M0	Рак обмежений підшлунковою залозою і має розмір більше 2 см (0,8 дюйма), але не більше 4 см (1,6 дюйма) у поперечнику (Т 2) та поширився лише на 3 прилеглих лімфатичних вузла (N 1). Рак поширився на віддалені органи (M 0).
	T3 N1 M0	Рак обмежений підшлунковою залозою і має розмір понад 4 см (1,6 дюйма) у поперечнику (Т 3) та поширився лише на 3 прилеглих лімфатичних вузла (N 1). Рак поширився на віддалені органи (M 0).
III	T1 N2 M0	Рак обмежений підшлунковою залозою і не перевищує 2 см (0,8 дюйма) у поперечнику (Т 1) та поширився на 4 або більше прилеглих лімфатичних вузлів (N 2). Рак поширився на віддалені органи (M 0).
	АБО Ж	
	T2 N2 M0	Рак обмежений підшлунковою залозою і має розмір більше 2 см (0,8 дюйма), але не більше 4 см (1,6 дюйма) у поперечнику (Т 2) та поширився на 4 або більше прилеглих лімфатичних вузлів (N 2). Рак поширився на віддалені органи (M 0).

	АБО Ж	
	T3 N2 M0	Рак обмежений підшлунковою залозою і має розмір понад 4 см (1,6 дюйма) у поперечнику (Т 3) та поширився на 4 або більше прилеглих лімфатичних вузлів (N 2). Рак поширився на віддалені органи (М 0).
	АБО Ж	
	T4 Будь-яке N M0	Рак росте за межі підшлункової залози і поширюється на найближчі великі кровоносні судини (Т4). Рак може поширитися або поширитися на прилеглі лімфатичні вузли (будь-який N). Рак поширився на віддалені органи (М 0).
IV	Будь-яка Т Будь-яке N M1	Рак поширився на віддалені ділянки, такі як печінка, очеревина (слизова оболонка черевної порожнини), легені або кістки (М1). Рак може бути будь-якого розміру (будь-який Т) і може поширюватися або не поширюватися на прилеглі лімфатичні вузли (будь-який N).

* Наступні додаткові категорії не вказані в таблиці

- TX: основну пухлину неможливо оцінити через брак інформації.
- T0: немає ознак первинної пухлини.
- NX: регіонарні лімфатичні вузли неможливо оцінити через брак інформації.

Вона використовується для визначення стадії більшості видів раку підшлункової залози, за винятком високодиференційованих нейроендокринних пухлин підшлункової залози (NET), які мають власну систему визначення стадії. Стадіювання відбувається шляхом урахування результатів клініко-лабораторно-інструментального обстеження пацієнта та гістологічного дослідження тканин, видалених під час операції. У деяких випадках, коли пухлина на доопераційному етапі визнається як нерезектабельна, може бути призначена променева або хіміотерапія з повторною експертизою стадіювання раку ПЗ. Матеріали щодо сучасних

уявлень стосовно класифікації та стадіювання раке ПЗ зібрано у монографії Manoop S. Bhutani “Pancreatic Cancer: A Multidisciplinary Approach”, Springer, 2022, 399 p.

Доведено, що тільки хірургічна резекція забезпечує єдину можливість довгострокового виживання хворих на рак ПЗ. Тому при стадіюванні раку ПЗ, плануванні неoad’ювантної хіміотерапії та об’ємів хірургічного втручання велике значення надають променевим методам візуалізації пухлин з точним визначенням враження артеріальних, венозних судин та регіональних лімфовузлів. Тому згідно із пропозиціям MD Anderson, які були модифіковані NCCN у 2017 році, пухлини ПЗ визначаються як операбельні, погранично резектабельні та неоперабельні на основі відношення (проростання) до навколишніх судинних структур (табл. 2.1.2.) [4,19,40,41]. Показано, що призначення пацієнтам із погранично-резектабельним раком ПЗ неoad’ювантної хіміотерапії дозволяє знизити рівень інвазії пухлини до навколишніх анатомічних структур і перевести ракову пухлину із градації нерезектабельної в резектабельну. Такий клінічний ефект можуть забезпечувати деякі багатокомпонентні режими хіміотерапії (FOLFIRINOX і gemcitabine-nab-paclitaxel).

Розуміння факту, що пухлина може бути локально поширеною, або метастатичною, має велике значення для прийняття рішень щодо надання медичної допомоги. У таблиці 2.3 наведена оцінка ознак судинної інвазії ракових пухлин підшлункової залози.

Таблиця 2.3 Оцінка ознак судинної інвазії ракових пухлин підшлункової залози

Анатомічна характеристика судини	Підтвердження/виключення результатів візуалізації інвазії
----------------------------------	---

а) Аналіз артеріальних судин

Загальна анатомія судин черевної порожнини	Відсутність або наявність варіантів артеріально-судинної анатомії: звуження черевного стовбура, права аберантна печінкова артерія, що бере початок з верхньої брижової артерії
Черевний стовбур	Нормальний статус. Наявність або відсутність стенозу. Наявність або відсутність контакту з пухлиною. Наявність або відсутність периваскулярної інфільтрації (деформації, затемнення, перитрункулярна інфільтрація). Оцінюється наявність враження >180° окружності судини або менше. Наявність або відсутність нерівностей контуру стовбуру.

Загальна печінкова артерія	Нормальний статус. Наявність або відсутність стенозу. Наявність або відсутність контакту з пухлиною. Наявність або відсутність периваскулярної інфільтрації (деформація, інфільтрація, нечіткість контуру). Оцінюється наявність враження: $>180^\circ$ окружності судини або менше, поширення на черевний стовбур, розширення на праву або ліву печінкову артерію. Наявність або відсутність нерівностей контуру стінки судини.
Верхня брижова артерія	Нормальний курс. Наявність або відсутність стенозу, або його варіанти. Наявність або відсутність контакту з пухлиною. Наявність або відсутність периваскулярної інфільтрації (деформація, інфільтрація, нечіткість контуру). Оцінюється наявність враження: $>180^\circ$ окружності судини або менше, поширення на черевний стовбур, розповсюдження вздовж головного стовбура (ураження гілок). Наявність або відсутність нерівності контуру стінок судини.
Селезінкова артерія	Нормальний статус. Наявність або відсутність стенозу. Наявність або відсутність контакту з пухлиною. Наявність або відсутність периваскулярної інфільтрації (деформація, інфільтрація, нечіткість контурів). Оцінюється наявність враження: $>180^\circ$ окружності судини або менше, розширення до черевного стовбура, розширення вздовж головного стовбура. Наявність або відсутність нерівностей контуру судини.

б) Аналіз венозних судин

Анатомічна характеристика судини	Відсутність або наявність варіантної анатомії венозних судин: наприклад, аномальний дренаж нижньої брижової вени до головного стовбура верхньої брижової вени. Нормальний хід нижньої порожнистої вени. Наявність або відсутність венозних колатералей/варикозу.
Ворітна вена	Нормальний статус. Наявність або відсутність стенозу або його варіантів. Наявність або відсутність контакту з пухлиною. Наявність або відсутність периваскулярної інфільтрації (деформація, інфільтрація, нечіткість контурів). При наявності: $>180^\circ$ окружності судини або менше. Наявність або відсутність нерівності контуру. Наявність або відсутність тромбу/закупорки. При наявності: довжина тромбу/оклюзії.

Верхня брижова вена	Нормальний статус. Наявність або відсутність стенозу або його варіанти. Наявність або відсутність контакту солідної пухлини. Наявність або відсутність периваскулярної інфільтрації (деформація, інфільтрація, нечіткість контурів). Оцінюється наявність враження: $>180^\circ$ окружності судини або менше. Наявність або відсутність нерівності контуру. Наявність або відсутність тромбозу. При наявності тромбозу: довжина оклюзії, залучення дистальних дренажних судин.
Анатомічна характеристика судини	Підтвердження/виключення результатів візуалізації
Нижня порожниста вена	Нормальний статус. Наявність або відсутність стенозу. Наявність або відсутність контакту з пухлиною. Наявність або відсутність периваскулярної інфільтрації (деформація, інфільтрація, нечіткість контурів). Оцінюється наявність враження: $>180^\circ$ окружності судини або менше. Наявність або відсутність нерівності контуру. Наявність або відсутність тромбозу. При наявності: довжина оклюзії.
Селезінкова вена	Нормальний курс. Наявність або відсутність стенозу або його варіанти. Наявність або відсутність контакту солідної пухлини. Наявність або відсутність периваскулярної інфільтрації (закручування, туманне згасання, збільшення перивенозного). При наявності: $>180^\circ$ окружності судини або менше. Наявність або відсутність нерівності контуру. Наявність або відсутність тромбу/закупорки. При наявності: довжина тромбу/оклюзія

2.2. Діагностика раку підшлункової залози

2.2.1. Клінічна діагностика раку підшлункової залози

Клініцистами розглядаються **чотири аспекти** діагностики раку підшлункової залози: діагностичні процедури у пацієнтів з наявними симптомами рака ПЗ, диференціальна діагностика з іншими захворюваннями ПЗ, питання ранньої діагностики (скринінг) рака ПЗ і визначення стадії захворювання перед початком лікування. Початкові симптоми раку підшлункової залози є неспецифічними та слабо вираженими. Пацієнти зазвичай повідомляють про поступове виникнення анорексії, нездужання, нудоти, втоми та болю в епігастрії або болю у спині.

Перелік симптомів, якими хвороба маніфестується у період первинного звернення (табл. 2.4), свідчить про діагностику захворювання на пізній стадії розвитку [2].

Таблиця 2.4. Симптоми раку підшлункової залози

Біль в епігастрії з іррадіацією в спину	72%-87%
Втрата маси тіла	92%-100%
Втомлюваність	35%-43%
Нудота, блювота	37%-45%
Вперше виявлений цукровий діабет	18%-21%
Мігруючий тромбофлебіт (симптом Труссо)	10%-12%
Безболісна жовтяниця, свербіж шкіри	
При локалізації пухлини в головці підшлункової залози	72-91-%
При локалізації пухлини в тілі підшлункової залози	5-7%
Пальпаторне визначення пухлини	13%-23%
Симптом Курвуазьє	40%-60%
Гепатомегалія	33%-83%
Асцит	14%-20%

При цьому гепатомегалія, асцит та пальпаторне визначення новоутворення розглядаються як ознаки екстрапанкреатичного поширення ракового процесу. У таких пацієнтів діагноз можна верифікувати за допомогою мультidetекторної комп'ютерної томографії (КТ), ендоскопічного УЗД, або ендоскопічної ретроградної холангіопанкреатографії (ЕРХПГ). При якісній підготовці хворого до обстеження, ультразвукове дослідження через передню черевну стінку на апаратах експертного рівня також може бути високоінформативним [3,4,5] (табл. 2.5).

Таблиця 2.5. Порівняння різних методик у діагностиці новоутворень підшлункової залози

	Патологічна знахідка (%)	Пухлина ПЗ (%)
УЗД	67%	59%
КТ	81%	62%
ЕРХПГ	100%	87%
Цитологія	50%	12%
ЕА)	50%	12%

Однак при порівнянні діагностичних можливостей УЗД та КТ (з контрастним підсиленням) щодо виявлення ракових вузлів у ПЗ, мультidetекторна КТ перевершує діагностичні можливості УЗД [6]. Ендоскопічне УЗД також не поступається КТ [4-10], а в деяких випадках і перевершує його. Однак слід зазначити, що позитивні та негативні прогностичні значення діагностики раку ПЗ за допомогою інструментальних методик рідко перевищують 90% [11].

У більшості випадків МРТ не використовується для первинного скринінгу або діагностики пухлин ПЗ, але може бути цінною методикою візуалізації для діагностики метастазів та у випадках, коли на підставі вторинних ознак (розширена панкреатична протока) є серйозна підозра на пухлину ПЗ, яка має малі розміри, або рівнощільна із паренхімою ПЗ.

Ендоскопічне трансдуоденальне ультразвукове дослідження (ЕУЗД) стало незамінним інструментом при діагностиці новоутворень ПЗ. Його діагностична значущість наведена у таблиці 2.6.

Таблиця 2.6. Ендосонографія у порівнянні з іншими методами візуалізації у пацієнтів з підозрою на пухлину підшлункової залози [11]

	Точність (%)	
	Аномальна знахідка	Визначення пухлини
Ендоскопічне трансдуоденальне УЗД (ЕУЗД)	99%	70%
УЗД	71%	53%
КТ	82%	61%
ЕРХПГ	89%	80%
ЕРХПГ + КТ	99%	90%

Як альтернативу візуалізації пухлин ПЗ можна вивчати серологічні тести, тобто онкомаркери [13]. Було запропоновано кілька таких маркерів, і деякі з них мають досить високу органоспецифічність, але загалом незначну діагностичну специфічність для злжкісних новоутворень, наприклад еластаза підшлункової залози [14, 15]. Чутливість тесту складає 72% і специфічність 98% проти осіб групи контролю. Однак, тест достовірно підвищений у 60%-72% осіб із хронічним панкреатитом [14].

Існує ряд онкофетальних антигенів, які мають високу специфічність щодо злжкісних новоутворень ШКТ. Нажаль вони мало специфічні для верифікації органних уражень. Найкраще вивченим серед таким антигеном є сіалільований антиген Lewis3, який розпізнається антитілом Ca 19-9 [16]. Чутливість цього маркера становить 68-93%, а його специфічність 72-93% [13]. Крім того, повідомляється, що комбінація СА 19-9 і еластази ПЗ підвищують чутливість до 95% [17, 18]. Аналіз літератури показує, що його

специфічність є обмежуючим фактором, який робить позитивне прогнозне значення занадто низьким [19]. Крім того, використання СА 19-9 обмежене у пацієнтів з холестазом і порушеннями функції печінки [13, 20]. Таким чином, онкомаркери, корисні для оцінки пацієнта без жовтяниці з незрозумілим больовим синдромом у животі або втратою ваги. Однак їх роль за інформативністю лише доповнює методи візуалізації [21, 22].

Диференційна діагностика з іншими захворюваннями підшлункової залози

Як зазначалось вище, диференційна діагностика з іншими захворюваннями, зокрема з хронічним панкреатитом, є важкою. Знову ж таки, значення пухлинних маркерів обмежене, зокрема діагностична цінність онкомаркеру ПЗ СА 19-9 не виправдала очікуваних надій [14,21]. Методи візуалізації, хоча й виявляють аномальну морфологію підшлункової залози, не забезпечують верифікацію діагнозу злякисного ураження ПЗ. Це також справедливо для ендосонографії [23,24]). Тому було запропоновано виконувати тонкоіголку біопсію (FNB) під контролем УЗД або КТ, як основний етап діагностичного алгоритму [25-32]. Чутливість процедури щодо діагностики злякисних пухлин становить 87%, а специфічність - 100% [33]. При цьому інформативність цитологічних тестів для діагностики злякисного ураження ПЗ переважають можливості гістологічних методик [29].

Таким чином FNB з цитологічним дослідженням біоптату, на сьогодні, є високоінформативною процедурою для диференціальної діагностики злякисних уражень від інших захворювань підшлункової залози.

Рання діагностика: скринінг

До теперішнього часу лише 20-30% протокової карциноми (95% усіх пухлин підшлункової залози) є операбельними, але лише 5% з них можна вважати вилікуваними [38]. Якщо аналізувати дані щодо діагностичної значущості тестів для верифікації раку ПЗ серед пацієнтів із больовим синдромом у верхній частині живота (один із перших синдромів), встановлено, що навіть кращі із них, тобто тести із 82% чутливістю та 95% специфічністю призводять до значної кількості діагностичних помилок, необґрунтованим оперативним втручанням та летальності. Цей приклад висвітлює проблему скринінгу [39]. Поки що ми не маємо таких методик, що прогнозують ймовірність раку ПЗ на 20-30%, або трохи більше.

За даними літератури йде накопичення даних щодо інформативності і практичної значущості визначення антигену Span- 1, раково-ембріонального антигену (CEA), α -фетопротейн (AFP), нейрон-специфічної енолази (NSE), хромограніну А (CgA), мікро-РНК (MicroRNA), циркулюючих пухлинних клітин (CTCs), безклітинної-ДНК (cfDNA). Деякі з цих тестів виявились непридатними для впровадження в клінічну

практику, по деяким іде накопичення матеріалів. З плином часу буде визначено діагностичні можливості кожного з них. Підраховано, що ефективний тест повинен бути специфічним на 99,95%, щоб забезпечити обґрунтований скринінг [13, 40]. Таким чином, відомі методики скринінгу пацієнтів з підозрою на рак ПЗ є недостатньо інформативними для прийняття клінічних рішень і потрібен певний час для оцінки відомих та розробки і апробації нових.

Література

1. Classen M (1987) Erkrankungen des Pankreas. In: Siegenthaler W, Kaufmann W, Hornbostel H, Waller HD (eds) Lehrbuch der inneren Medizin. Thieme, Stuttgart, pp 1061-1072
2. Warshaw AL, Fernandez-Del Castillo C (1992) Pancreatic carcinoma. *New Engl J Med* 326:455-465
3. Campbell JP, Wilson SR (1988) Pancreatic neoplasms: how useful is evaluation with US? *Radiology* 167:341-344
4. Lindsell DRM (1990) Ultrasound imaging of pancreas and biliary tract. *Lancet* i:390— 393
5. Soehendra N, Klapdor R, Lehmann U, Schmiegel WH, Brockman W-P, Vogel H, Kloppel G (1982) Moderne Diagnostik des Pankreaskarzinoms. *Med Klin* 77:289-293
6. Hessel SJ, Siegelman SS, McNeil BJ, Sanders R, Adams DF, Alderson PO, Finberg HJ, Abrams HL (1982) A prospective evaluation of computed tomography and ultrasound of the pancreas. *Radiology* 143:129-133
7. Foley WD, Stewart ET, Lawson TL, Geenan J, Loguice J, Maher L, Unger GF (1980) Computed tomography, ultrasonography, and endoscopic retrograde cholangiopancreatography in the diagnosis of pancreatic disease: a comparative study. *Gastrointest Radiol* 5:29-35
8. Von Gmelin E, Weiss H-D, Fuchs H-D, Reiser M (1981) Vergleich der diagnostischen Treffsicherheit von Ultraschall, Computertomographie und ERPC bei der chronischen Pankreatitis und beim Pankreaskarzinom. *Fortschr Rontgenstr* 134(2):136-141
9. Smith KJ, Thurston DW, Strum WB (1989) Is ultrasound (US) equivalent to computerized tomography (CT) in the diagnosis of pancreatic cancer? *Gastroenterology* 96:A480
10. Gebel M, Stiehl M, Freise J (1985) Wert der sonographischen Pankreasgangdarstellung für die Diagnose der chronischen Pankreatitis und des Pankreaskarzinoms im Vergleich zur ERP. *Ultraschall* 6:127-130
11. Rosch T, Lorenz R, Braig C, Feuerbach S, Siewert JR, Classen M (1990) Endosonographische Diagnostik bei Pankreastumoren. *Dtsch Med Wochenschr* 115:1339-1347

12. Rosch T, Lorenz R, Braig C, Dancygier H, Classen M (1991) Endoskopischer Ultraschall bei kleinen Pankreastumoren. *Z Gastroenterol* 29: 110—115
13. Rhodes JM, Ching CK (1990) Serum diagnostic tests for pancreatic cancer. *Bailliere's Clin Gastroenterol* 4:833-852
14. Humano H, Hayakawa T, Kondo T (1987) Serum immunoreactive elastase in diagnosis of pancreatic diseases. *Dig Dis Sci* 32:50-56
15. Gullo L, Ventrucci M, Pezzilli R, Plate L, Naldoni P (1987) Diagnostic value of serum elastase 1 in pancreatic disease. *Br J Surg* 74:44-47
16. Koprowski H, Steplewski Z, Mitvhell K, Herlyn D, Fuhrer P (1979) Colorectal carcinoma antigens detected by hybridoma antibodies. *Somat Cell Genet* 5:957-972
17. Hayakawa T, Kondo T, Shibata T, Hamano H, Kitagawa M, Sakai Y, Ono H (1988) Sensitive serum markers for detecting pancreatic cancer. *Cancer* 61:1827-1831
18. Yamamura H, Tatsuta M, Ito M, Iishi H, Noguchi S, Okuda S, Yoshida M (1989) Effectiveness of discriminant analysis of serum CA 19-9 and elastase 1 in diagnosis of pancreatic carcinoma. *Pancreas* 4:401-405
19. Fabris C, Del Favero G, Basso D, Piccoli A, Meggiato T, Angonese C, Plebani M, Leandro G, Burlina A, Naccarato R (1988) Serum markers and clinical data in diagnosing pancreatic cancer: a contrastive approach. *Am J Gastroenterol* 83:549-553
20. Basso D, Fabris C, Del Favero G, Piccoli A, Angonese C, Pasquali C, Castoro C, Plebani M, Leandro G, Burlina A, Naccarato R (1990) How does liver dysfunction influence serum CA 19-9 in pancreatic cancer? *Ital J Gastroenterol* 22:1-6
21. Heptner G, Domschke S, Schneider MU, Domschke W (1985) Bedeutung des tumorassozierten Antigens CA 19-9 in der Differentialdiagnose von Pankreaserkrankungen. *Dtsch Med Wochenschr* 110:624-628
22. Steinberg W (1990) The clinical utility of the CA 19-9 tumor-associated antigen. *Am J Gastroenterol* 85:350-354
23. Grimm H, Maydeo A, Soehendra N (1990) Endoluminal ultrasound for the diagnosis and staging of pancreatic cancer. *Bailliere's Clin Gastroenterol* 4:869-888
24. Yasuda K, Nakajima M, Fujimoto S, Kiyoto K (1987) Detection of small tumors of the pancreas by endoscopic ultrasonography. In: Takemoto T, Kawai K (eds) *Recent topics of digestive endoscopy*. Excerpta Medica, Amsterdam, pp 87-95
25. Otto R, Deyhle P, Pedio L (1980) Sonographisch gesteuerte perkutane Feinnadelaspirationspunktion von Pankreastumoren unter permanenter Sicht. *Dtsch Med Wochenschr* 105:853-857

26. Sdreide O, Skaarland E, Peersen OM, Larssen TB, Arnesj0 B (1985) Fineneedle biopsy of the pancreas: results of 204 routinely performed biopsies in 190 patients. *World J Surg* 9:960-965
27. Yamamoto R, Tatsuta M, Noguchi S, Kasugai H, Okano Y, Okuda S, Wada A, Tamura H (1985) Histocytologic diagnosis of pancreatic cancer by percutaneous aspiration biopsy under ultrasonic guidance. *Am J Clin Pathol* 83:409-414
28. Celle G, Savarino V, Biggi E, Mansi C, Ceppa P, Cicio GR, Arcuri V (1986) Fine-needle aspiration cytodiagnosis: a simple and safe procedure for cancer of the pancreas. *Gastroenterol Clin Biol* 10:545-548
29. Glenthpj A, Sehested M, Torp-Pedersen S (1990) Ultrasonically guided histological and cytological fine needle biopsies of the pancreas. Reliability and reproducibility of diagnoses. *Gut* 31:930-933
30. Solmi L, Gandolfi L, Muratori R, Leo P, Bacchini P (1987) Echo-guided fineneedle biopsy of pancreatic masses. *Am J Gastroenterol* 82:744-748
31. Schwerek WB, Diirr H-K, Schmitz-Moormann P (1983) Ultrasound guided fineneedle biopsies in pancreatic and hepatic neoplasms. *Gastrointest Radiol* 8:219-225 590 J. Scholmerich: Diagnosis of Pancreatic Cancer
32. Dickey JE, Haaga JR, Stellato TA, Schultz CL, Hau T (1986) Evaluation of computed tomography guided percutaneous biopsy of the pancreas. *Surg Gynecol Obstet* 163:497-503
33. Dinkel E, Helwig A, Jager B, Riickauer K, Scholmerich J, Hauenstein KH, Wimmer B (1990) Computertomographisch gesteuerte Feinnadelbiopsie des Pankreas zur Histologiegewinnung. *Radiologe* 30:420-424
34. Swobodnik W, Janowitz P, Kratzer W, Wechsler JG, Hagel S, Eckert E, Binder T, Biiltmann B, Kuhn K, Hagert N, Wenk H, Beck J, Ditschuneit H (1990) Vergleich ultraschallgezielter Feinnadel- und Grobnadelpunktionen bei umschriebenen Lasionen im Abdomen. *Ultraschall* 11:287-289
35. Mitty HA, Efremidis SC, Yeh H-C (1981) Impact of fine-needle biopsy on management of patients with carcinoma of the pancreas. *AJR* 137:1119-1121
36. Rapaccini GL, Grattagliano A, Pompili M, Rabitti C, Anti M, Aliotta A, Amadei E, Cedrone A, Gambassi G (1990) Clinical suspicion of pancreatic neoplasm: does echo-guided fine-needle biopsy modify patient management? *Surg Endosc* 4:206-208
37. Warshaw AL (1991) Implications of peritoneal cytology for staging of early pancreatic cancer. *Am J Surg* 161:26-30

38. Klapdor R (1989) Zum Stand der Friiherkennung des Pankreaskarzinoms. Internist 30:752-758
39. Anshitz F (1982) Indikation zum arztlichen Handeln. Springer, Berlin Heidelberg New York
40. Dahmann N (1989) Alte und neue Tumormarker. Dtsch Med Wochenschr 114:1848-1853
41. Fredbourg T, Bercoff E, Manchon N, Senant J, Basuyau J-P, Breton P, Janvresse A, Brunelle P, Bourreille J (1988) The evaluation of CA 19-9 antigen level in the early detection of pancreatic cancer. Cancer 62:2287-2290.

2.2.2. Паранеопластичні синдроми при раку підшлункової залози

Паранеопластичні синдроми визначаються як ознаки та симптоми, які є віддаленими від місця первинного раку або його метастазів. Однак всі вони тісно пов'язані зі злякисним захворюванням і включають метаболічні, дистрофічні та/або дегенеративні симптоми, які є наслідками гуморальних або гормональних факторів. Клінічні симптоми дуже різноманітні та включають системні та органоспецифічні прояви. У деяких випадках це може стати основною клінічною проблемою, що визначає виживання. Системні прояви включають симптоми які часто зустрічаються у хворих на рак підшлункової залози, такі як лихоманка та кахексія. Органоспецифічні симптоми можуть представляти собою шкірні, неврологічні, гематологічні або ендокринні симптоми. Особлива увага приділяється цукровому діабету, пов'язаному з пухлинами підшлункової залози. Найкраще зрозумілі синдроми є результатом утворення пухлиною біологічно активних речовин або, меншою мірою, аутоімунних явищ. Біологічно активні агенти можуть безпосередньо сприяти росту пухлини. У свою чергу, стимулятори росту такого типу можуть стати центром нових підходів до лікування раку. Після успішного лікування основного злякисного захворювання паранеопластичні симптоми можуть повністю зникнути. Таким чином, раннє розпізнавання паранеопластичних синдромів є дуже важливим у веденні пацієнтів з раком підшлункової залози

У більшості випадків пухлини підшлункової залози викликають клінічні симптоми в результаті локальної інвазії нормальних тканин. Відбувається компресія та інфільтрація кровеносних, лімфатичних судин та нервових волокон, а також навколишніх анатомічних структури і органів. В результаті, розвивається біль у животі та жовтяниця. У той час як ендокринні пухлини можуть проявлятися типовими симптомами що є наслідком надмірного вироблення специфічних гормонів. Доброякісні та кістозні пухлини ПЗ в основному виявляються під час рутинних

профілактичних сонографічних та рентгенографічних обстежень у безсимптомних пацієнтів.

Класичні симптоми раку підшлункової залози

Класичні симптоми раку підшлункової залози включають біль у животі, жовтяницю або епізоди гострого панкреатиту. Біль у животі спостерігається у двох третин хворих на рак підшлункової залози [1]. Біль, як правило, певною мірою був присутній протягом 2-3 місяців до звернення до лікаря і є переважно постійним болем, локалізованим в епігастральній ділянці. Біль у спині також може спостерігатися і, ймовірно, є наслідком заочеревинної інфільтрації сплетень і нервів у великих пухлинах, які часто розташовані у тілі або хвості підшлункової залози.

Жовтяниця є раннім симптомом раку головки підшлункової залози і зустрічається майже у половини всіх пацієнтів з пухлинами підшлункової залози, як внаслідок обструкції жовчних проток. Типовою є безболісна жовтяниця, оскільки у пацієнтів рідко виникають жовчні кольки. Більшість ракових захворювань у пацієнтів з жовтяницею локалізується в голівці підшлункової залози, деякі види раку можуть бути розташовані в дистальній частині підшлункової залози та блокувати жовчні протоки метастазами в перипортальні лімфатичні вузли. Невелика кількість пацієнтів (8%-10%) з раком підшлункової залози можуть мати епізод гострого панкреатиту. Це здебільшого є наслідком обструкції протоки підшлункової залози пухлиною або муцином, Особливо це актуально у літніх пацієнтів без типових факторів ризику гострого панкреатиту. Тому обстеження на рак ПЗ слід включати до діагностичної програми у літніх людей з нападами панкреатиту.

Ендокринні пухлини підшлункової залози проявляються відповідними специфічними симптомами.

Системні прояви

Кахексія. Однією з основних і найбільш характерних проблем, що спостерігаються у хворих на рак, є втрата ваги, зазвичай пов'язана з анорексією. Порівняно з іншими пухлинами, рак підшлункової залози має найвищу частоту кахексії, яка досягає 80% пацієнтів на момент встановлення діагнозу [2]. Як наслідок, полегшення цього явища залишається однією з найважливіших терапевтичних цілей у клінічній практиці. За останні роки було досягнуто важливих нових розробок щодо патогенезу кахексії, асоційованої з раком підшлункової залози. Анорексія означає відсутність звичайних сигналів апетиту, тоді як кахексія є проявом ендокринної інтоксикації, виснаження та втратою ваги. Цей синдром визначається як «синдром ракової анорексії-кахексії» [3]. Він складається із комбінації анорексії, дегідратації тканин, недоїдання, втрати ваги, аномалій смаку і запаху та неможливості збільшити пероральне харчування

для концентрації витрат енергії. Хворі часто просто не можуть приймати їжу, незважаючи на необхідність посиленого харчування. Часто спостерігається відраза до м'яса і нудота. Раннє насичення, здуття живота після їжі часто є наслідком гастропарезу, затримки спорожнення шлунку та екзокринної недостатності ПЗ що розвивається внаслідок обструкції головної панкреатичної протоки. Злоякісний гастропарез, який не усувається прокінетиками може бути результатом самого раку або бути ускладненням його лікування, включаючи хірургічне втручання, променеву або поліхіміотерапію [4]. Потенційні патофізіологічні механізми злоякісного гастропарезу включають злоякісну інфільтрацію вегетативної нервової системи та паранеопластичні порушення моторики з опосередкованим аутоантитілами руйнуванням ентеральної нервової системи. Крім того, втрата апетиту та ваги є наслідком болю в животі, обмеження споживання їжі внаслідок дуоденального стенозу та вторинного порушення травлення внаслідок екзокринної недостатності ПЗ. Вирішальну роль у патофізіології катаболічного стану, що спостерігається у більшості хворих на рак підшлункової залози, відіграють також специфічні порушення вуглеводного, білкового, ліпідного та енергетичного обміну. Біохімічні аномалії енергетичного обміну в таких випадках відомі. Відбувається підвищене окислення жирних кислот (а не глюкози), а окислювальне фосфорилування у ланцюгу дихальних ферментів знижується. Це призводить до малоефективного синтезу АТФ і розвитку дефіциту енергії. Складна мережа цитокінів, нейроендокринних гормонів і пухлинних факторів, додатково опосередковує катаболічні зміни [5]. Збільшення прозапальних цитокінів, включаючи ІЛ-1, ІЛ-6, TNF- α , TGF- β та інших, ініціює вивільнення лептину, гормону, який секретується жировою тканиною і відповідає за гомеостаз маси тіла через центральний механізм негативного зворотного зв'язку. Високий рівень лептину знижує гіпоталамічні орексигенні медіатори (наприклад, орексин, грелін, нейропептид Y) і підвищує анорексигенні медіатори, включаючи тиреоїдний рилізінг-гормон, глюкагоноподібний пептид. Як наслідок, індукується постійне збільшення витрат енергії [6].

Сучасне лікування кахексії включає симптоматичне призначення гіперкалорійного парентерального та/або ентерального череззондового харчування. Сьогодні, поряд із застосуванням прогестагенів (наприклад, мегестролу ацетату) і кортикостероїдів, досліджується кілька експериментальних підходів, таких як інгібітори прозапальних цитокінів [8]. Нещодавно було показано, що талідомід, інгібітор фактора некрозу пухлини-альфа, зупиняє втрату ваги у пацієнтів з кахексією у хворих на рак підшлункової залози [9].

Лихоманка. Лихоманка є ще одним частим системним симптомом,

який спостерігається приблизно у 10% усіх пацієнтів із злякисними новоутвореннями. Однак у хворих на рак ПЗ потрібно виключити інфекційний процес, спричинений бактеріями або грибками, внаслідок холангіту на фоні обструктивної жовтяниці, перш ніж вважати лихоманку паранеопластичним симптомом. Патофізіологічні механізми гіпертермії, як паранеопластичного симптому, включають посилене вивільнення цитокінів раковими клітинами та імунологічної відповіді на пухлину з подальшим вивільненням ІЛ-1 моноцитами. Інші системні паранеопластичні симптоми включають периартрити, артрити і лактатний ацидоз. Однак ці синдроми у хворих на рак підшлункової залози спостерігаються досить рідко.

Шкірні прояви. Паранеопластичні дерматози є маркерами внутрішніх злякисних новоутворень і є симптомами що протікають паралельно із раковим процесом. Більшість подібних дерматозів зникають після видалення первинної пухлини і з'являються знову у разі рецидиву раку, або його метастазів. Дерматоміозит у дорослих особливо пов'язаний із раком молочної залози та легенів. Шкірні прояви у хворих на рак підшлункової залози зустрічаються рідко.

Некролітична мігруюча еритема - це шкірний паранеопластичний прояв, який зазвичай асоціюється із глюкагонсекретуючою пухлиною підшлункової залози (альфа-2-клітинний рак підшлункової залози). Також цей прояв може виникати за інших обставин, коли рівень глюкагону в сироватці крові підвищений, зокрема як при цирозі печінки. В таких випадках він більш специфічний для глюкагонсекретуючих пухлин підшлункової залози, ніж усі інші шкірні паранеоплазії. Таким чином, паранеопластичний феномен при синдромі глюкагономи (острівцевої альфа-клітинної пухлини ПЗ) маніфестується некролітичною мігруючою еритемою, цукровим діабетом, втратою маси тіла, анемією, стоматитом, тромбоемболічним синдромом, шлунково-кишковими та нервово-психічними розладами. Ці клінічні прояви у поєднанні з гіперглюкагономією можуть асоціюватися із раком ПЗ, який діагностують за допомогою променевого методу обстеження [10]. Некролітична мігруюча еритема характеризується фігурним висипанням з ерозіями та швидким відцентровим прогресуванням. Як правило, ерозії локалізуються в паху, пахвових западинах, але можуть проявлятися повсюдно.

Вузлова еритема. Вузлувата еритема визначається як болючі підшкірні вузлики, розташовані переважно на передніх поверхнях гомілок. Фізичне обстеження виявляє численні тверді еритематозні та фіолетові підшкірні вузли на нижніх кінцівках з вираженим двостороннім ямковим набряком та характерними ознаками жирового некрозу [11]. Вузлувата еритема може розвиватися при будь-якому раку підшлункової залози, але

найчастіше зустрічається при ацинарно-клітинному раку. Розвивається локальне ураження шкіри з підшкірним запаленням та некрозом.

Ендокринні прояви. Патогенетичною причиною продукції гормонів є генетична депресія та генетичні мутації під час канцерогенезу [17]. Пухлини підшлункової залози можуть бути пов'язані з наступними паранеопластичними ендокринними синдромами.

Акромегалія: підвищене вироблення гормону росту, що вивільняє гормон (GHRH) і гормону росту (GH) за відсутності аденоми гіпофіза. Більшість цих пухлин підшлункової залози розташовані в хвості підшлункової залози. Клінічні прояви ідентичні акромегалії.

Синдром неадекватної ADH-secretion (вазоактивного інтестинального пептиду). Schwartz і Bartter у 1957 році описали перші випадки цього синдрому які проявлялися гіпонатріемією, гіперволемією та підвищеною осмолярністю сечі. Синдром спричинений підвищеним рівнем вазопресину, що може бути наслідком підвищеної продукції ADH або ANP. У хворих розвиваються клінічні симптоми, які включають головний біль, нудоту, блювання, дезорієнтацію та судоми.

Цукровий діабет другого типу, як фактор ризику протокової аденокарциноми підшлункової залози

У той час як ендокринні новоутворення підшлункової залози безпосередньо спричиняють дисбаланс у системному гомеостазі глюкози та зрештою призводять до діабету, епідеміологічні дослідження, проведені протягом останнього десятиліття показали, що пов'язаний з ожирінням діабет 2 типу є важливим фактором ризику екзокринних пухлин підшлункової залози, зокрема протокової аденокарциноми підшлункової залози [129]. Підвищений рівень інсуліну є загальною ознакою метаболічних станів, пов'язаних з раком ПЗ, таких як ожиріння та цукровий діабет 2 типу. Було показано, що інсулін безпосередньо стимулює ріст ракових клітин підшлункової залози, частково через шлях MAP-кінази, і сприяє обміну енергії в клітинах раку підшлункової залози шляхом збільшення експресії специфічних транспортерів глюкози [130]. Ці ефекти ще більше посилюються високими інтрапанкреатичними рівнями інсуліну, а також стимуляцією рецепторів IGF-1 на ракових клітинах підшлункової залози, забезпечуючи тим самим явну перевагу росту цих клітин [131]. Такі наслідки частково залежать і від компенсаторної проліферації бета-клітин та гіперінсулінемії у відповідь на системну інсулінорезистентність [132]. У цьому відношенні загальна важливість бета-клітин для прояву протокової аденокарциноми була продемонстрована звітами про експерименти, які показують, що специфічне знищення цієї клітинної популяції стрептозотоцином захищає експериментальних тварин від розвитку раку підшлункової залози [133]. Окрім втрати дії інсуліну, що стимулює ріст,

сприятливий вплив виснаження бета-клітин на розвиток раку також може вказувати на роль ендокринних клітин як пулу клітинних попередників для PDAC, хоча це залишається недоведеним щодо PDAC людини. [129]. Ракові клітини поглинають велику кількість глюкози, яка використовується для виробництва АТФ шляхом аеробного гліколізу та створення будівельних блоків для біосинтезу нуклеотидів, амінокислот і ліпідів. Таким чином, підвищення концентрації глюкози в кровообігу (гіперглікемія), як ознака цукрового діабету 1-го та 2-го типів, може сприяти онкогенезу [134, 135]. Зв'язок ризику між діабетом і раком є складним і може ґрунтуватися на різних механізмах, включаючи підвищення рівня прозапальних цитокінів, а також онкогенні ефекти гіперглікемії, які безпосередньо не пов'язані з глюкозою, як енергетичним субстратом [136]. Незважаючи на чіткий епідеміологічний зв'язок між резистентністю до інсуліну, ожирінням, діабетом 2 типу та розвитком протокової аденокарциноми ПЗ, на сьогоднішній день до кінця не з'ясовані ані молекулярні механізми інсулінозалежного росту раку ПЗ, ані потенційна роль ендокринних клітин в патогенезі протокової аденокарциноми.

Висновок

Паранеопластичні синдроми визначаються як ознаки та симптоми, які проявляються далеко від місця первинного раку або метастазів. Найкраще зрозумілі синдроми є результатом вироблення пухлиною біологічно активних речовин або, меншою мірою, аутоімунні явища. Клінічні симптоми дуже різноманітні та включають системні (лихоманка, кахексія) та органоспецифічні прояви (шкірні, неврологічні, гематологічні, ендокринні тощо). У деяких випадках це може стати основною клінічною проблемою. Після успішного лікування основного злоякісного захворювання паранеопластичні симптоми можуть повністю зникнути. Таким чином, раннє розпізнавання паранеопластичних синдромів є дуже важливим для своєчасної діагностики у хворих на рак підшлункової залози, як і подальше спостереження для моніторингу прогресування або ремісії захворювання.

Література

1. Maringhini A, Ciambra A, Raimondo M, et al. Clinical presentation in the diagnosis of pancreatic cancer. *Pancreas*. 1993;8:146–50.
2. Uomo G, Gallucci F, Rabitti PG. Anorexia-cachexia syndrome in pancreatic cancer: recent development in research and management. *JOP*. 2006;7:157–62.
3. Bruera E, Sweeney C. Cachexia and asthenia in cancer patients. *Lancet Oncol*. 2000;1:138–47.
4. Donthireddy KR, Ailawadhi S, Nasser E, et al. Malignant gastroparesis: pathogenesis and management of an underrecognized disorder. *J Support*

- Oncol. 2007;5:355–63.
5. Walker PK. The anorexia-cachexia syndrome. *Primary Care Cancer*. 2001;21:13–7.
 6. Ellison NM, Chevlen E, Still CD, Dubugunta S. Supportive care for patients with pancreatic cancer. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2002;16:105–21.
 7. El-Kamar FG, Grossbard ML, Kozuch PS. Metastatic pancreatic cancer: emerging strategies in chemotherapy and palliative care. *Oncologist*. 2003;8:18–34.
 8. Berenstein EG, Ortiz Z. Megestrol acetate for the treatment of anorexia-cachexia syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;2:CD004310.
 9. Gordon JN, Trebble TM, Ellis RD, et al. Thalidomide in the treatment of cancer cachexia: a randomised placebo controlled trial. *Gut*. 2005;54:540–5.
 10. Chastain MA. The glucagonoma syndrome: a review of its features and discussion of new perspectives. *Am J Med Sci*. 2001;321:306–20.
 11. Durden FM, Variyam E, Chren MM. Fat necrosis with features of erythema nodosum in a patient with metastatic pancreatic carcinoma. *J Dermatol*. 1996;35:39–41.
 12. Munoz Diaz F, Garcia Carrasco C, Monge Romero MI, et al. Acanthosis nigricans as the initial paraneoplastic manifestation of pancreatic cancer. *Gastroenterol Hepatol*. 2007;30:15–9.
 13. Shakin EJ, Holland J. Depression and pancreatic cancer. *J Pain Symptom Manage*. 1988;3:194–8.
 14. Sutton E, Winer JB. The immunopathogenesis of paraneoplastic neurological syndromes. *Clin Sci*. 2002;102:520–5.
 15. Tahrani AA, Sharma S, Rangan S, Macleod AF. A patient with worsening mobility: a diagnostic challenge. *Eur J Intern Med*. 2008;19:292–4.
 16. Qureshi KM, Raman AK, Tan D, Fakhri MG. Leukemoid reaction in pancreatic cancer: a case report and review of the literature. *JOP*. 2006;7:631–4.
 17. Bokemeyer, editors. *Paraneoplastic syndromes*. Basel: Karger; 1998.
 18. Kahn CR. Banting Lecture. Insulin action, diabetogenesis, and the cause of type II diabetes. *Diabetes*. 1994;43:1066–84.
 19. Skyler JS, Oddo C. Diabetes trends in the USA. *Diabetes Metab Res Rev*. 2002;18(Suppl 3): S21–6.
 20. Martin BC, Warram JH, Krolewski AS, Bergman RN, Soeldner JS, Kahn CR. Role of glucose and insulin resistance in development of type 2 diabetes mellitus: results of a 25-year followup study. *Lancet*. 1992;340:925–9.
 21. Poulsen P, Kyvik KO, Vaag A, Beck-Nielsen H. Heritability of type II

- (non-insulin-dependent) diabetes mellitus and abnormal glucose tolerance—a population-based twin study. *Diabetologia*. 1999;42:139–45.
- 22 Rich SS. Mapping genes in diabetes. Genetic epidemiological perspective. *Diabetes*.1990;39:1315–9.
- 23 Roden M. Diabetes mellitus—definition, classification and diagnosis. *Acta Med Austriaca*. 2004;31:156–7.
- 24 Mahler RJ, Adler ML. Clinical review 102: Type 2 diabetes mellitus: update on diagnosis, pathophysiology, and treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84:1165–71.
- 25 Saltiel AR, Kahn CR. Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature*. 2001;414:799–806.
- 26 Saltiel AR. New perspectives into the molecular pathogenesis and treatment of type 2 diabetes. *Cell*. 2001;104:517–29.
- 27 Saltiel AR, Pessin JE. Insulin signaling pathways in time and space. *Trends Cell Biol*. 2002;12:65–71.
- 28 Araki E, Lipes MA, Patti ME, Bruning JC, Haag B 3rd, Johnson RS, Kahn CR. Alternative pathway of insulin signalling in mice with targeted disruption of the IRS-1 gene. *Nature*. 1994;372:186–90.
- 29 Kharitonov A, Chen Z, Sures I, Wang H, Schilling J, Ullrich A. A family of proteins that inhibit signalling through tyrosine kinase receptors. *Nature*. 1997;386:181–6.
- 30 . White MF. The IRS-signalling system: a network of docking proteins that mediate insulin action. *Mol Cell Biochem*. 1998;182:3–11.
- 31 Sesti G, Federici M, Hribal ML, Lauro D, Sbraccia P, Lauro R. Defects of the insulin receptor substrate (IRS) system in human metabolic disorders. *FASEB J*. 2001;15:2099–111.
- 32 Ribon V, Saltiel AR. Insulin stimulates tyrosine phosphorylation of the proto-oncogene product of c-Cbl in 3T3-L1 adipocytes. *Biochem J*. 1997;324(Pt 3):839–45.
- 33 Taniguchi CM, Emanuelli B, Kahn CR. Critical nodes in signalling pathways: insights into insulin action. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2006;7:85–96.
- 34 Thirone AC, Huang C, Klip A. Tissue-specific roles of IRS proteins in insulin signaling and glucose transport. *Trends Endocrinol Metab*. 2006;17:72–8.
- 35 Duncan RE, Ahmadian M, Jaworski K, Sarkadi-Nagy E, Sul HS. Regulation of lipolysis in adipocytes. *Annu Rev Nutr*. 2007;27:79–101.
- 36 Wahren J, Ekberg K. Splanchnic regulation of glucose production. *Annu Rev Nutr*. 2007;27:329–45.
- 37 Patti ME, Kahn CR. Lessons from transgenic and knockout animals about noninsulindependent diabetes mellitus. *Trends Endocrinol Metab*.

- 1996;7(9):311.
- 38 Andrews RC, Walker BR. Glucocorticoids and insulin resistance: old hormones, new targets. *Clin Sci (Lond)*. 1999;96:513–23.
- 39 Rosmond R, Bjorntorp P. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity as a predictor of cardiovascular disease, type 2 diabetes and stroke. *J Intern Med*. 2000;247:188–97.
- 40 Unger RH, Orci L. Glucagon and the A cell: physiology and pathophysiology (second of two parts). *N Engl J Med*. 1981;304:1575–80.
- 41 Unger RH, Orci L. Glucagon and the A cell: physiology and pathophysiology (first two parts). *N Engl J Med*. 1981;304:1518–24.
- 42 Consoli A. Role of liver in pathophysiology of NIDDM. *Diabetes Care*. 1992;15:430–41.
- 43 Lemaigre FP, Rousseau GG. Transcriptional control of genes that regulate glycolysis and gluconeogenesis in adult liver. *Biochem J*. 1994;303(Pt 1):1–14.
- 44 Nordlie RC, Foster JD, Lange AJ. Regulation of glucose production by the liver. *Annu Rev Nutr*. 1999;19:379–406.
- 45 Hanson RW, Reshef L. Regulation of phosphoenolpyruvate carboxykinase (GTP) gene expression. *Annu Rev Biochem*. 1997;66:581–611.
- 46 Lam TK, Carpentier A, Lewis GF, van de Werve G, Fantus IG, Giacca A. Mechanisms of the free fatty acid-induced increase in hepatic glucose production. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2003;284:E863–73.
- 47 Randle PJ, Garland PB, Hales CN, Newsholme EA. The glucose fatty-acid cycle. Its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *Lancet*. 1963;1:785–9.
- 48 Randle PJ, Newsholme EA, Garland PB. Regulation of glucose uptake by muscle. 8. Effects of fatty acids, ketone bodies and pyruvate, and of alloxan-diabetes and starvation, on the uptake and metabolic fate of glucose in rat heart and diaphragm muscles. *Biochem J*. 1964;93:652–65.
- 49 Randle PJ, Garland PB, Newsholme EA, Hales CN. The glucose fatty acid cycle in obesity and maturity onset diabetes mellitus. *Ann N Y Acad Sci*. 1965;131:324–33.
- 50 . Shulman GI. Cellular mechanisms of insulin resistance. *J Clin Invest*. 2000;106:171–6.
- 51 Gibbons GF, Islam K, Pease RJ. Mobilisation of triacylglycerol stores. *Biochim Biophys Acta*. 2000;1483:37–57.
- 52 Duplus E, Glorian M, Forest C. Fatty acid regulation of gene transcription. *J Biol Chem*. 2000;275:30749–52.
- 53 Kim JK, Gavrilova O, Chen Y, Reitman ML, Shulman GI. Mechanism of

- insulin resistance in A-ZIP/F-1 fatless mice. *J Biol Chem.* 2000;275:8456–60.
- 54 Spiegelman BM, Flier JS. Adipogenesis and obesity: rounding out the big picture. *Cell.* 1996;87:377–89.
- 55 Moitra J, Mason MM, Olive M, Krylov D, Gavrilova O, Marcus-Samuels B, Feigenbaum L, Lee E, Aoyama T, Eckhaus M, Reitman ML, Vinson C. Life without white fat: a transgenic mouse. *Genes Dev.* 1998;12:3168–81.
- 56 Michael MD, Kulkarni RN, Postic C, Previs SF, Shulman GI, Magnuson MA, Kahn CR. Loss of insulin signaling in hepatocytes leads to severe insulin resistance and progressive hepatic dysfunction. *Mol Cell.* 2000;6:87–97.
- 57 Du K, Herzig S, Kulkarni RN, Montminy M. TRB3: a tribbles homolog that inhibits Akt/PKB activation by insulin in liver. *Science.* 2003;300:1574–7.
- 58 Baudry A, Jackerott M, Lamothe B, Kozyrev SV, Leroux L, Durel B, Saint-Just S, Joshi RL. Partial rescue of insulin receptor-deficient mice by transgenic complementation with an activated insulin receptor in the liver. *Gene.* 2002;299:219–25.
- 59 Glass CK, Witztum JL. Atherosclerosis. The road ahead. *Cell.* 2001;104:503–516.
- 60 Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB. Inflammation and insulin resistance. *J Clin Invest.* 2006;116:1793–801.
- 61 Garg R, Tripathy D, Dandona P. Insulin resistance as a proinflammatory state: mechanisms, mediators, and therapeutic interventions. *Curr Drug Targets.* 2003;4:487–92.
- 62 Richmond A. Nf-kappa B, chemokine gene transcription and tumour growth. *Nat Rev.* 2002;2:664–74.
- 63 Miyazaki Y, Pipek R, Mandarino LJ, DeFronzo RA. Tumor necrosis factor alpha and insulin resistance in obese type 2 diabetic patients. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2003;27:88–94.
- 64 Mingrone G, Rosa G, Di Rocco P, Manco M, Capristo E, Castagneto M, Vettor R, Gasbarrini G, Greco AV. Skeletal muscle triglycerides lowering is associated with net improvement of insulin sensitivity, TNF-alpha reduction and GLUT4 expression enhancement. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2002;26:1165–72.
- 65 Alexandraki K, Piperi C, Kalofoutis C, Singh J, Alaveras A, Kalofoutis A. Inflammatory process in type 2 diabetes: the role of cytokines. *Ann N Y Acad Sci.* 2006;1084:89–117.
- 66 Uysal KT, Wiesbrock SM, Marino MW, Hotamisligil GS. Protection from obesity-induced insulin resistance in mice lacking TNF-alpha

- function. *Nature*. 1997;389:610–4.
- 67 Uysal KT, Wiesbrock SM, Hotamisligil GS. Functional analysis of tumor necrosis factor (TNF) receptors in TNF-alpha-mediated insulin resistance in genetic obesity. *Endocrinology*. 1998;139:4832–8.
- 68 Song Y, Miyaki K, Araki J, Zhang L, Omae K, Muramatsu M. The interaction between the interleukin 6 receptor gene genotype and dietary energy intake on abdominal obesity in Japanese men. *Metabolism*. 2007;56:925–30.
- 69 de Luca C, Olefsky JM. Inflammation and insulin resistance. *FEBS Lett*. 2008;582:97–105.
- 70 Shoelson SE, Herrero L, Naaz A. Obesity, inflammation, and insulin resistance. *Gastroenterology*. 2007;132:2169–80.
- 71 Aguirre V, Werner ED, Giraud J, Lee YH, Shoelson SE, White MF. Phosphorylation of Ser307 in insulin receptor substrate-1 blocks interactions with the insulin receptor and inhibits insulin action. *J Biol Chem*. 2002;277:1531–7.
- 72 Gual P, Le Marchand-Brustel Y, Tanti JF. Positive and negative regulation of insulin signaling through IRS-1 phosphorylation. *Biochimie*. 2005;87:99–109.
- 73 Burgering BM. A brief introduction to FOXology. *Oncogene*. 2008;27:2258–62.
- 74 Obsil T, Obsilova V. Structure/function relationships underlying regulation of FOXO transcription factors. *Oncogene*. 2008;27:2263–75.
- 75 Gross DN, van den Heuvel AP, Birnbaum MJ. The role of FoxO in the regulation of metabolism. *Oncogene*. 2008;27:2320–36.
- 76 Nakae J, Kitamura T, Silver DL, Accili D. The forkhead transcription factor Foxo1 (Fkhr) confers insulin sensitivity onto glucose-6-phosphatase expression. *J Clin Invest*. 2001;108:1359–67.
- 77 Barthel A, Schmoll D, Kruger KD, Bahrenberg G, Walther R, Roth RA, Joost HG. Differential regulation of endogenous glucose-6-phosphatase and phosphoenolpyruvate carboxykinase gene expression by the forkhead transcription factor FKHR in H4IIE-hepatoma cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2001;285:897–902.
- 78 Buteau J, Accili D. Regulation of pancreatic beta-cell function by the forkhead protein FoxO1. *Diabetes Obes Metab*. 2007;9(Suppl 2):140–6.
- 79 Nakae J, Kitamura T, Kitamura Y, Biggs WH 3rd, Arden KC, Accili D. The forkhead transcription factor Foxo1 regulates adipocyte differentiation. *Dev Cell*. 2003;4:119–29.
- 80 Braissant O, Fougelle F, Scotto C, Dauca M, Wahli W. Differential expression of peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs): tissue distribution of PPAR-alpha, -beta, and -gamma in the adult rat.

- Endocrinology. 1996;137:354–66.
- 81 Barroso I, Gurnell M, Crowley VE, Agostini M, Schwabe JW, Soos MA, Maslen GL, Williams TD, Lewis H, Schafer AJ, Chatterjee VK, O'Rahilly S. Dominant negative mutations in human PPARgamma associated with severe insulin resistance, diabetes mellitus and hypertension. *Nature*. 1999;402:880–3.
- 82 Deeb SS, Fajas L, Nemoto M, Pihlajamaki J, Mykkanen L, Kuusisto J, Laakso Fujimoto W, Auwerx J. A Pro12Ala substitution in PPARgamma2 associated with decreased receptor activity, lower body mass index and improved insulin sensitivity. *Nat Genet*. 1998;20:284–7.M,
- 83 Desvergne B, Wahli W. Peroxisome proliferator-activated receptors: nuclear control of metabolism. *Endocr Rev*. 1999;20:649–88.
- 84 Hara K, Kubota N, Tobe K, Terauchi Y, Miki H, Komeda K, Tamemoto H, Yamauchi T, Hagura R, Ito C, Akanuma Y, Kadowaki T. The role of PPARgamma as a thrifty gene both in mice and humans. *Br J Nutr*. 2000;84(Suppl 2):S235–9.
- 85 Hevener AL, He W, Barak Y, Le J, Bandyopadhyay G, Olson P, Wilkes J, Evans RM, Olefsky J. Muscle-specific Pparg deletion causes insulin resistance. *Nat Med*. 2003;9:1491–7.
- 86 Matsusue K, Haluzik M, Lambert G, Yim SH, Gavrilova O, Ward JM, Brewer B Jr, Reitman ML, Gonzalez FJ. Liver-specific disruption of PPARgamma in leptin-deficient mice improves fatty liver but aggravates diabetic phenotypes. *J Clin Invest*. 2003;111:737–47.
- 87 Miles PD, Barak Y, He W, Evans RM, Olefsky JM. Improved insulin-sensitivity in mice heterozygous for PPAR-gamma deficiency. *J Clin Invest*. 2000;105:287–92.
- 88 Norris AW, Chen L, Fisher SJ, Szanto I, Ristow M, Jozsi AC, Hirshman MF, Rosen ED, Goodyear LJ, Gonzalez FJ, Spiegelman BM, Kahn CR. Muscle-specific PPARgamma-deficient mice develop increased adiposity and insulin resistance but respond to thiazolidinediones. *J Clin Invest*. 2003;112:608–18.
- 89 Rosen ED, Kulkarni RN, Sarraf P, Ozcan U, Okada T, Hsu CH, Eisenman D, Magnuson MA, Gonzalez FJ, Kahn CR, Spiegelman BM. Targeted elimination of peroxisome proliferator-activated receptor gamma in beta cells leads to abnormalities in islet mass without compromising glucose homeostasis. *Mol Cell Biol*. 2003;23:7222–9.
- 90 Lehmann JM, Moore LB, Smith-Oliver TA, Wilkison WO, Willson TM, Kliewer SA. An antidiabetic thiazolidinedione is a high affinity ligand for peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR gamma). *J Biol Chem*. 1995;270:12953–6.

- 91 Spiegelman BM. PPAR-gamma: adipogenic regulator and thiazolidinedione receptor. *Diabetes*. 1998;47:507–14.
- 92 Saltiel AR, Olefsky JM. Thiazolidinediones in the treatment of insulin resistance and type II diabetes. *Diabetes*. 1996;45:1661–9.
- 93 Doria A, Patti ME, Kahn CR. The emerging genetic architecture of type 2 diabetes. *Cell Metab*. 2008;8:186–200.
- 94 Flegal KM, Ezzati TM, Harris MI, Haynes SG, Juarez RZ, Knowler WC, Perez-Stable EJ, Stern MP. Prevalence of diabetes in Mexican Americans, Cubans, and Puerto Ricans from the Hispanic health and nutrition examination survey, 1982-1984. *Diabetes Care*. 1991;14: 628–38.
- 95 Weijnen CF, Rich SS, Meigs JB, Krolewski AS, Warram JH. Risk of diabetes in siblings of index cases with type 2 diabetes: implications for genetic studies. *Diabet Med*. 2002;19:41–50.
- 96 Cauchi S, Choquet H, Gutierrez-Aguilar R, Capel F, Grau K, Proenca C, Dina C, Duval A, Balkau B, Marre M, Potoczna N, Langin D, et al. Effects of TCF7L2 polymorphisms on obesity in European populations. *Obesity (Silver Spring)*. 2008;16:476–82.
- 97 Watanabe RM, Allayee H, Xiang AH, Trigo E, Hartiala J, Lawrence JM, Buchanan TA. Transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) is associated with gestational diabetes mellitus and interacts with adiposity to alter insulin secretion in Mexican Americans. *Diabetes*. 2007;56(5):1481.
- 98 Prestwich TC, Macdougald OA. Wnt/beta-catenin signaling in adipogenesis and metabolism. *Curr Opin Cell Biol*. 2007;19:612–7.
- 99 . Sladek R, Rocheleau G, Rung J, Dina C, Shen L, Serre D, Boutin P, Vincent D, Belisle A, Hadjadj S, Balkau B, Heude B, et al. A genome-wide association study identifies novel risk loci for type 2 diabetes. *Nature*. 2007;445:881–5.
- 100 Moore AF, Jablonski KA, McAteer JB, Saxena R, Pollin TI, Franks PW, Hanson RL, Shuldiner AR, Knowler WC, Altshuler D, Florez JC. Extension of type 2 diabetes genomewide association scan results in the diabetes prevention program. *Diabetes*. 2008;57:2503–10.
- 101 Pascoe L, Tura A, Patel SK, Ibrahim IM, Ferrannini E, Zeggini E, Weedon MN, Mari A, Hattersley AT, McCarthy MI, Frayling TM, Walker M. Common variants of the novel type 2 diabetes genes CDKAL1 and HHEX/IDE are associated with decreased pancreatic beta-cell function. *Diabetes*. 2007;56:3101–4.
- 102 Steinthorsdottir V, Thorleifsson G, Reynisdottir I, Benediktsson R, Jonsdottir T, Walters GB, Styrkarsdottir U, Gretarsdottir S, Emilsson V, Ghosh S, Baker A, Snorraddottir S, et al. A variant in CDKAL1 influences insulin response and risk of type 2 diabetes. *Nat Genet*. 2007;39:770–5.
- 103 Saxena R, Voight BF, Lyssenko V, Burt NP, de Bakker PI, Chen H, Roix

- JJ, Kathiresan S, Hirschhorn JN, Daly MJ, Hughes TE, Groop L, et al. Genome-wide association analysis identifies loci for type 2 diabetes and triglyceride levels. *Science*. 2007;316:1331–6.
- 104 Scott LJ, Mohlke KL, Bonnycastle LL, Willer CJ, Li Y, Duren WL, Erdos MR, Stringham HM, Chines PS, Jackson AU, Prokunina-Olsson L, Ding CJ, et al. A genome-wide association study of type 2 diabetes in Finns detects multiple susceptibility variants. *Science*. 2007;316:1341–5.
- 105 Zeggini E, Scott LJ, Saxena R, Voight BF, Marchini JL, Hu T, de Bakker PI, Abecasis GR, Almgren P, Andersen G, Ardlie K, Bostrom KB, et al. Meta-analysis of genome-wide association data and large-scale replication identifies additional susceptibility loci for type 2 diabetes. *Nat Genet*. 2008;40:638–45.
- 106 Beamer BA, Yen CJ, Andersen RE, Muller D, Elahi D, Cheskin LJ, Andres R, Roth J, Shuldiner AR. Association of the Pro12Ala variant in the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma2 gene with obesity in two Caucasian populations. *Diabetes*. 1998;47:1806–8.
- 107 Oliver-Krasinski JM, Stoffers DA. On the origin of the beta cell. *Genes Dev*. 2008;22:1998–2021.
- 108 Heitz PU, Kasper M, Polak JM, Kloppel G. Pancreatic endocrine tumors. *Hum Pathol*. 1982;13:263–71.
- 109 House MG, Schulick RD. Endocrine tumors of the pancreas. *Curr Opin Oncol*. 2006;18:23–9.
- 110 Moldow RE, Connelly RR. Epidemiology of pancreatic cancer in Connecticut. *Gastroenterology*. 1968;55:677–86.
- 111 O'Grady HL, Conlon KC. Pancreatic neuroendocrine tumours. *Eur J Surg Oncol*. 2008;34:324–32.
- 112 Larsson LI. Endocrine pancreatic tumors. *Hum Pathol*. 1978;9:401–16.
- 113 Thompson NW, Eckhauser FE. Malignant islet-cell tumors of the pancreas. *World J Surg*. 1984;8:940–51.
- 114 Halfdanarson TR, Rubin J, Farnell MB, Grant CS, Petersen GM. Pancreatic endocrine neoplasms: epidemiology and prognosis of pancreatic endocrine tumors. *Endocr Relat Cancer*. 2008;15:409–27.
- 115 Legaspi A, Brennan MF. Management of islet cell carcinoma. *Surgery*. 1988;104:1018–23.
- 116 Scarlett JA, Mako ME, Rubenstein AH, Blix PM, Goldman J, Horwitz DL, Tager H, Jaspan JB, Stjernholm MR, Olefsky JM. Factitious hypoglycemia. Diagnosis by measurement of serum C-peptide immunoreactivity and insulin-binding antibodies. *N Engl J Med*. 1977;297:1029–32.
- 117 Marks V, Teale JD. Hypoglycemia: factitious and felonious. *Endocrinol Metab Clin N Am*. 1999;28:579–601.

- 118 Marks V, Teale JD. Drug-induced hypoglycemia. *Endocrinol Metab Clin N Am.* 1999;28: 555–77.
- 119 Ramage JK, Davies AH, Ardill J, Bax N, Caplin M, Grossman A, Hawkins R, McNicol AM, Reed N, Sutton R, Thakker R, Aylwin S, et al. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours. *Gut.* 2005;54(Suppl 4):iv1–16.
- 120 Grant CS. Insulinoma. *Surg Oncol Clin N Am.* 1998;7:819–44.
- 121 Nightingale KJ, Davies MG, Kingsnorth AN. Glucagonoma syndrome: survival 24 years following diagnosis. *Dig Surg.* 1999;16:68–71.
- 122 Stacpoole PW. The glucagonoma syndrome: clinical features, diagnosis, and treatment. *Endocr Rev.* 1981;2:347–61.
- 123 Krause W. Skin diseases in consequence of endocrine alterations. *Aging Male.* 2006;9:81–95.
- 124 Akerstrom G, Hellman P. Surgery on neuroendocrine tumours. *Best Pract Res.* 2007;21: 87–109.
- 125 . de Herder WW. Biochemistry of neuroendocrine tumours. *Best Pract Res.* 2007;21:33–41.
- 126 Nesi G, Marcucci T, Rubio CA, Brandi ML, Tonelli F. Somatostatinoma: clinico-pathological features of three cases and literature reviewed. *J Gastroenterol Hepatol.* 2008;23:521–6.
- 127 Stephen AE, Hodin RA. Neuroendocrine tumors of the pancreas, excluding gastrinoma. *Surg Oncol Clin N Am.* 2006;15:497–510.
- 128 Strowski MZ, Blake AD. Function and expression of somatostatin receptors of the endocrine pancreas. *Mol Cell Endocrinol.* 2008;286:169–79.

2.2.3. Візуалізація новоутворень підшлункової залози

Візуалізація відіграє вирішальну роль у діагностиці, стадіюванні та вибором тактики лікування хворих із аденокарциномою підшлункової залози. Крім виявлення первинної пухлини, цілі візуалізації при раку ПЗ включають оцінку місцевої та регіональної інвазії, оцінку лімфатичних вузлів і крупних судинних структур, а також оцінку можливого метастатичного ураження. Крім того, візуалізаційна оцінка визначає тих пацієнтів, які є кандидатами на резекцію ПЗ - єдиний спосіб лікування, здатний забезпечити довготривале виживання. Ультразвукове дослідження (УЗД) на апаратах експертного рівня забезпечує скринінг. Через свою інвазивну природу ангіографія втратила популярність при оцінці аденокарциноми підшлункової залози. Таким чином, візуалізація поперечного зрізу ПЗ з можливостями реконструкції зображення в різних площинах, дозволяє мультidetекторній комп'ютерній томографії (КТ) разом із МРТ вирішити основні задачі діагностики раку ПЗ. Магнітно-резонансна холангіопанкреатографія (МРХПГ) також може додати цінну

інформацію, але в окремих випадках. Інші важливі способи візуалізації пухлини ПЗ включають ендоскопічну УЗД, ендоскопічну ретроградну панкреатохолангіографію (ERCP) і PET КТ.

Ультразвукове дослідження

Сонографія є широко доступною, відносно недорогою та неінвазивною методикою. Цю методику використовують для первинного обстеження при наявності неспецифічних абдомінальних скарг і оцінки різновиду жовтяниці. Додаткові переваги УЗД включають портативність, здатність оцінювати зміни ехоструктури органу в режимі реального часу та можливість інтраопераційного використання. Недоліки сонографії включають залежність від оператора, артефакти викликані кишковими газами, та обмеження, спричинені властивостями тканин пацієнта. Через розташування підшлункової залози в заочеревинному просторі та розташуванню кишечника поруч із головою, тілом та хвостом підшлункової залози при УЗД петлі кишок заважають візуалізації тканин органу. У якості скринінгового дослідження УЗД дозволяє крім вивчення ехоструктури ПЗ оцінити стан паренхіми печінки на наявність метастазів, розміри жовчних проток та Вірсунгової протоки, відношення пухлини до судин портальної системи, селезінки та мезентеріальних судин. Використання УЗД під час операції - лапароскопічної або відкритої лапаротомії є додатковим інструментом для оцінки резектабельності пухлини (1). У мета-аналізі, що порівнює УЗД та КТ (Bipat S., 2005) оцінили чутливість 76% і специфічність 75% для сонографічної діагностики раку ПЗ, а чутливість і специфічність для КТ - 83% і 73% відповідно (4).

Рентгенологічна діагностика раку підшлункової залози: КТ, МРТ

Останні прогнози на 2030 рік передбачають, що аденокарцинома підшлункової залози увійде до трійки найбільш смертельних видів раку в цивілізованому світі. Тому раннє виявлення, правильне стадіювання та адекватні до- та постопераційні методики візуалізації повинні відігравати важливу роль у програмах обстеження та лікування хворих на рак підшлункової залози [1,2]. Раннє виявлення пухлини є одним із ключових факторів для потенційного лікування шляхом хірургічного видалення новоутворення. Основні досягнення в MDCT (мультidetекторна комп'ютерна томографія), включаючи 2D і 3D реконструкцію, що є найбільш інформативними технологіями для визначення стадії пухлини, її резектабельності, діагностики рецидиву та оцінки ефективності хіміо-променевого лікування. МРТ, як альтернатива, допоможе ідентифікувати пухлини у складних випадках, коли пухлини невеликі, або рівнощільні із паренхімою підшлункової залози при КТ (і тому неадекватно візуалізуватися). МРТ може бути корисною з точки зору виявлення

віддаленого метастатичного ураження у сумнівних випадках, особливо при оцінці неідентифікованих уражень печінки [3]. PET-СТ особливо корисна у диференціації злоякісних і доброякісних новоутворень у складних клінічних випадках, таких як розрізнення між аутоімунним панкреатитом і аденокарциномою підшлункової залози, виявлення віддалених метастазів під час стадіювання раку та розрізнення доброякісної фіброзної тканини та рецидиву пухлини при спостереженні після хірургічної резекції.

Мультидетекторна комп'ютерна томографія

MDCT оцінка підшлункової залози та жовчовивідної системи робить введення внутрішньовенного контрасту абсолютно необхідною процедурою, оскільки неконтрастні зображення роблять адекватну візуалізацію невеликих пухлин неможливою (переважна більшість невеликих пухлин підшлункової залози не диференціюється на безконтрастних зображеннях). Як правило, 100–120 мл внутрішньовенного контрастного препарату вводять крапельно через периферичну вену, а пацієнт приймає 500–750 мл води безпосередньо перед скануванням, щоби наповнити шлунок і дванадцятипалу кишку та дозволити радіологу відрізнити структуру дванадцятипалої кишки або шлунку від тканин пухлини підшлункової залози. У більшості стандартних протоколів панкреатобіліарної КТ використовується двофазна техніка з отриманням зображень як артеріальної, так і венозної фази. Зображення артеріальної фази зазвичай отримують через 30–40 секунд (за допомогою програмного забезпечення для відстеження болюсу), тоді як зображення венозної фази отримують через 60 до 70 секунд із використанням фіксованої затримки. Неконтрастні та відстрочені зображення мало корисні для оцінки раку підшлункової залози [1,2]. Зображення на КТ-сканерах останнього покоління можна отримати за допомогою надзвичайно тонкої колімації (0,625–0,75 мм), і ці тонкі колімаційні зображення можна згодом реконструювати у більші аксіальні зображення (3–5 мм) для стандартного радіологічного огляду та полегшити реконструкцію високоякісних фронтальних і сагітальних зображень безпосередньо на комп'ютерному томографі. Крім того, оцінка раку підшлункової залози є одним із випадків, коли 3D-реконструкції можуть бути дуже корисними, особливо при оцінці ураження судин пухлиною. Тонкі колімаційні зображення надсилаються на незалежну робочу станцію, де досвідчений радіолог може використовувати розширене програмне забезпечення 3D-візуалізації для створення 3D-зображень у реальному часі. Два найважливіші алгоритми 3D-реконструкції, які сьогодні використовуються в клінічній практиці, включають зображення максимальної інтенсивності (MIP), 3D-техніку із забезпеченням найвищої роздільної здатності при формуванні 3D-зображення (дуже важливо для оцінки ураження пухлиною прилеглих

судин) та формуванні об'ємного зображення (VR) [1,2,4–6].

Діагностика

Аденокарцинома підшлункової залози виглядає як інфільтративне, гіподенсне, утворення з частим поширенням в заочеревинний простор із залученням критичних судинних структур [7–10]. MDCT є чудовим способом ідентифікації раку підшлункової залози, з показниками чутливості понад 95%. У більшості випадків рак підшлункової залози краще всього візуалізується у венонній фазі, при цьому гіподенсна пухлина локалізується поміж паренхімою підшлункової залози. В деяких випадках пухлина може бути краще помітною в артеріальній фазі. Тому отримання зображень за допомогою двофазної техніки покращує чутливість дослідження, особливо при спробі виявити невеликі пухлини [11–13]. Тим не менш, варто пам'ятати, що існують невеликі субсантиметрові пухлини (менше 5%), які є ізоденсними до паренхіми підшлункової залози на всіх етапах візуалізації, і тому їх дуже важко ідентифікувати за відсутності вторинних ознак злоякісності [14]. Навіть якщо первинна пухлина не чітко візуалізується, вторинні ознаки злоякісності є надзвичайно корисними з точки зору виявлення невеликих уражень. Найважливіші вторинні ознаки злоякісності включають вогнищеву або поверхневу атрофію підшлункової залози, розширення/обструкцію головної панкреатичної протоки з раптовим звуженням її просвіту, обструкцію жовчних проток (особливо при злоякісних пухлинах головки підшлункової залози) та аномальний контур підшлункової залози [15,16]. Найважливішою з вторинних ознак є наявність розширеної панкреатичної протоки з локальним звуженням, що слід завжди вважати підозрілим на приховану ізоденсну пухлину [17].

Стадіювання

На даний момент MDCT є найкращим методом для локального визначення стадії аденокарциноми підшлункової залози, включаючи ураження пухлиною прилеглих заочеревинних судинних структур та інших органів. Зокрема, ураження пухлиною кількох критичних заочеревинних судинних структур відіграє вирішальну роль у визначенні того, чи можна пацієнту виконати хірургічній резекцію R0. П'ять судин, які є найважливішими для визначення резектабельності пацієнта, включають три основні артерії (черевну артерію, верхню брижову артерію та печінкову артерію) і дві великі вени (ворітна вена, верхня брижова вена та місце злиття ворітної і мезентеріальної вен). Слід зазначити, що ці п'ять судин важливі з точки зору резектабельності пацієнта, тоді як дрібніші судинні структури (гастродуоденальна артерія або нижня мезентеріальна вена) не мають ключового значення. При оцінці мезентеріальної артеріальної судинної мережі за допомогою КТ пухлинне ураження зазвичай стратифікують за допомогою кількісної системи, при цьому пухлинне

ураження окреслюється як $<180^\circ$ або $>180^\circ$ периметру судини. Здатність КТ розрізнити такі тонкі ступені ураження судин пухлиною стає все більш критичною, оскільки межа між «резектабельними» та «нерезектабельними» пухлинами, зважаючи на успіхи хіміотерапевтичних і хірургічних технологій стає все більш розмитою. Свого часу пухлини, які продемонстрували будь-яке значне залучення черевної, SMA або печінкової артерії, вважалися «нерезектабельними», тоді як пухлина вважалася «резектабельною», лише якщо вона не залучала жодну з цих мезентеріальних артерій. Проте все частіше можливо діагностувати легкий ступінь ураження артерій і вважати новоутворення «погранично резектабельним». В таких випадках можливо виконання хірургічної резекції після проведення сучасної передопераційної неоад'ювантної хіміо-променевої терапії [18]. Однак віднесення пацієнта до цієї категорії «погранично резектабельних пацієнтів» вимагає дуже ретельної оцінки пухлинного ураження судини та діагностики тонких відмінностей між $<180^\circ$ та $>180^\circ$ ураженням судини.

Інвазія пухлини до магістральної мезентеріальної венозної мережі останнім часом стало меншою перешкодою для хірургічної резекції ПЗ через використання судинних хірургічних методів реконструкції (інтерпозиційні трансплантати або інші процедури реконструкції крупних вен). Тобто заключення рентгенолога має надати інформацію щодо довжини та ступеня інвазії крупних вен та чи є достатня довжина нормальної ворітної або мезентеріальної вен над пухлиною, нижче пухлини, щоби можна було встановити інтерпозиційний трансплантат.

Метастази

Найпоширенішими локалізаціями віддалених метастатів у пацієнтів з раком підшлункової залози є регіональні лімфатичні вузли, печінка та очеревина, причому метастази в легені та кістки зустрічаються відносно рідше. Як і у випадку з багатьма іншими злоякісними новоутвореннями в черевній порожнині/тазу, оцінка перипанкреатичної та заочеревинної лімфаденопатії за допомогою КТ є відносно обмеженою, оскільки КТ покладається лише на критерії розміру при визначенні вузла як «нормального» або «метастатичного». Хоча вузли нормального розміру часто можуть містити метастатичне ураження, і навпаки, збільшені вузли можуть бути реактивними та бути гістологічно нормальними після хірургічної резекції [19,20]. Відповідно, кілька досліджень чутливості та специфічності КТ при метастатичній лімфаденопатії показали рівень точності діагностики нижче 60% [1,2,21]. Хоча, точність MDCT для метастатичної лімфаденопатії не має суттєвого значення, оскільки метастази в локорегіонарних лімфатичних вузлах не перешкоджають виконанню хірургічної резекції. При цьому віддалені метастази мають

вирішальне значення для визначення резектабельності пацієнта, оскільки наявність віддалених метастазів (найчастіше в печінку або очеревину) виключає радикальне хірургічне втручання, і робить променеву або хіміотерапію єдиним паліативним варіантом. Печінка є першочерговим і найпоширенішим місцем віддаленого метастатичного у хворих на рак ПЗ. Пізніше розвивається перитонеальне, легеневе або кісткове метастатичне ураження. Артеріальна фаза візуалізації може бути корисною для ідентифікації метастазів у печінці, хоча зображення веннозної фази є безумовно найважливішими для ідентифікації уражень печінки. Загальна чутливість КТ для виявлення метастазів у печінку понад 1 см демонструє показник чутливості біля 75%, для менших розмірів - менше 50% [22,23,24].

Карциноматоз очеревини супроводжується наявністю асцити, тому наявність вільної рідини у хворого на рак підшлункової залози повинне спонукати до дуже ретельного обстеження очеревини, сальника та черевної порожнини на наявність метастазів [25].

Магнітно-резонансна томографія (МРТ)

Протоколи СТ для візуалізації підшлункової залози є відносно стандартизованими, однак існують значні відмінності в типах протоколів МРТ на додаток до значної кількості варіацій типів сканерів МРТ, які використовуються у різних установах. Цей факт треба враховувати при інтерпретації та порівнянні наявних даних.

У більшості випадків МРТ не використовується для первинного скринінгу або діагностики пухлин ПЗ, а скоріше як інструмент для усунення непорозумінь, коли на MDCT пухлина недостатньо чітко візуалізована. МРТ може бути дуже цінною методикою візуалізації у тих випадках, коли на підставі вторинних ознак (розширена панкреатична протока) є серйозна підозра на первинну пухлину, але пухлина не виявляється на MDCT, тому що вона занадто мала або рівноцільна із паренхімою ПЗ.

На сьогодні немає жодних сумнівів, що МРТ поступається MDCT у придатності до стадіювання аденокарциноми підшлункової залози на доопреційному етапі, зокрема, в оцінці ураження пухлиною критичних з точки зору резектабельності мезентеріальних судин (артерій і вен) [33,34]. Однією із сфер, де МРТ має певні переваги перед СТ, є оцінка незрозумілих уражень печінки. Зокрема, КТ важко визначити остаточну характеристику уражень менше 1 см, однак в цих випадках МРТ може бути інформативним інструментом для усунення подібних непорозумінь, що є важливим для визначення того, чи є пацієнт кандидатом на радикальне хірургічне лікування.

Таким чином, MDCT є найінформативнішим методом візуалізації пухлин ПЗ, визначення стадії ракового процесу (включаючи ураження

пухлиною прилеглих заочеревинних судин та інших органів) та ідентифікації віддалених метастатичних уражень (найчастіше печінки та очеревини). Кожне покоління СТ-сканерів приносить додаткові покращення роздільної здатності, що дозволяє лікарям точніше ідентифікувати та стадіювати ракові пухлини ПЗ [35]. MRT є методом візуалізації першої лінії при ідентифікації та визначенні стадії раку підшлункової залози. MRT має велике значення для ідентифікації уражень які нечітко візуалізуються при СТ, і, крім того, бути інструментом для розшифровки невизначених уражень печінки, знайдених на СТ.

Література

- 1 Raman SP, Chen Y, Fishman EK. Cross-sectional imaging and the role of positron emission tomography in pancreatic cancer evaluation. *Semin Oncol* 2015;42(1):40–58.
- 2 Raman SP, Horton KM, Fishman EK. Multimodality imaging of pancreatic cancer-computed tomography, magnetic resonance imaging, and positron emission tomography. *Cancer J* 2012;18(6):511–522.
- 3 Miller FH, Rini NJ, Keppke AL. MRI of adenocarcinoma of the pancreas. *Am J Roentgenol* 2006;187(4):W365–374.
- 4 Calhoun PS, Kuszyk BS, Heath DG, Carley JC, Fishman EK. Three-dimensional volume rendering of spiral CT data: theory and method. *Radiographics* 1999;19(3):745–764.
- 5 Horton KM, Fishman EK. Volume-rendered 3D CT of the mesenteric vasculature: normal anatomy, anatomic variants, and pathologic conditions. *Radiographics* 2002;22(1):161–172.
- 6 Johnson PT, Horton KM, Fishman EK. Nonvascular mesenteric disease: utility of multidetector CT with 3D volume rendering. *Radiographics* 2009;29(3):721–740.
- 7 Tamm EP, Bhosale PR, Vikram R, de Almeida Marcal LP, Balachandran A. Imaging of pancreatic ductal adenocarcinoma: state of the art. *World J Radiol* 2013;5(3):98–105.
- 8 Al-Hawary MM, Kaza RK, Wasnik AP, Francis IR. Staging of pancreatic cancer: role of imaging. *Semin Roentgenol* 2013;48(3):245–252.
- 9 Horton KM, Fishman EK. Adenocarcinoma of the pancreas: CT imaging. *Radiol Clin N Am* 2002;40(6):1263–1272.
- 10 Tamm EP, Balachandran A, Bhosale PR et al. Imaging of pancreatic adenocarcinoma: update on staging/resectability. *Radiol Clin N Am* 2012;50(3):407–428.
- 11 Ichikawa T, Erturk SM, Sou H et al. MDCT of pancreatic adenocarcinoma: optimal imaging phases and multiplanar reformatted imaging. *Am J Roentgenol* 2006;187(6):1513–1520.

- 12 Vargas R, Nino-Murcia M, Trueblood W, Jeffrey RB Jr. MDCT in pancreatic adenocarcinoma: prediction of vascular invasion and resectability using a multiphasic technique with curved planar reformations. *Am J Roentgenol* 2004;182(2):419–425.
- 13 Bronstein YL, Loyer EM, Kaur H et al. Detection of small pancreatic tumors with multiphasic helical CT. *Am J Roentgenol* 2004;182(3):619–623.
- 14 Kim JH, Park SH, Yu ES et al. Visually isoattenuating pancreatic adenocarcinoma at dynamic-enhanced CT: frequency, clinical and pathologic characteristics, and diagnosis at imaging examinations. *Radiology* 2010;257(1):87–96.
- 15 Raman SP, Fishman EK. Abnormalities of the distal common bile duct and ampulla: diagnostic approach and differential diagnosis using multiplanar reformations and 3D imaging. *Am J Roentgenol* 2014;203(1):17–28.
- 16 Prokesch RW, Chow LC, Beaulieu CF, Bammer R, Jeffrey RB Jr. Isoattenuating pancreatic adenocarcinoma at multi-detector row CT: secondary signs. *Radiology* 2002;224(3):764–768.
- 17 Jang KM, Kim SH, Kim YK, Song KD, Lee SJ, Choi D. Missed pancreatic ductal adenocarcinoma: assessment of early imaging findings on prediagnostic magnetic resonance imaging. *Eur J Radiol* 2015;84(8):1473–1479.
- 18 Varadhachary GR, Tamm EP, Abbruzzese JL et al. Borderline resectable pancreatic cancer: definitions, management, and role of preoperative therapy. *Ann Surg Oncol* 2006;13(8):1035–1046.
- 19 Roche CJ, Hughes ML, Garvey CJ et al. CT and pathologic assessment of prospective nodal staging in patients with ductal adenocarcinoma of the head of the pancreas. *Am J Roentgenol* 2003;180(2):475–480.
- 20 Vyas SJ, Puri YS, John BJ et al. Radiological tumor density and lymph node size correlate with survival in resectable adenocarcinoma of the pancreatic head: a retrospective cohort study. *J Cancer Res Ther* 2016;12(1):417–421.
- 21 Nanashima A, Sakamoto I, Hayashi T et al. Preoperative diagnosis of lymph node metastasis in biliary and pancreatic carcinomas: evaluation of the combination of multi-detector CT and serum CA19-9 level. *Dig Dis Sci* 2010;55(12):3617–3626.
- 22 Mainenti PP, Mancini M, Mainolfi C et al. Detection of colo-rectal liver metastases: prospective comparison of contrast enhanced US, multidetector CT, PET/CT, and 1.5 Tesla MR with extracellular and reticulo-endothelial cell specific contrast agents. *Abdom Imaging* 2010;35(5):511–521.

- 23 Jones EC, Chezmar JL, Nelson RC, Bernardino ME. The frequency and significance of small (less than or equal to 15 mm) hepatic lesions detected by CT. *Am J Roentgenol* 1992;158(3):535–539.
- 24 Schwartz LH, Gandras EJ, Colangelo SM, Ercolani MC, Panicek DM. Prevalence and importance of small hepatic lesions found at CT in patients with cancer. *Radiology* 1999;210(1):71–74.
- 25 Marin D, Catalano C, Baski M et al. 64-Section multi-detector row CT in the preoperative diagnosis of peritoneal carcinomatosis: correlation with histopathological findings. *Abdom Imaging* 2010;35(6):694–700.
- 26 Vachiranubhap B, Kim YH, Balci NC, Semelka RC. Magnetic resonance imaging of adenocarcinoma of the pancreas. *Top Magn Reson Imaging* 2009;20(1):3–9. Chapter 97 744
- 27 Birchard KR, Semelka RC, Hyslop WB et al. Suspected pancreatic cancer: evaluation by dynamic gadolinium-enhanced 3D gradient-echo MRI. *Am J Roentgenol* 2005;185(3):700–703.
- 28 Park MJ, Kim YK, Choi SY, Rhim H, Lee WJ, Choi D. Preoperative detection of small pancreatic carcinoma: value of adding diffusion-weighted imaging to conventional MR imaging for improving confidence level. *Radiology* 2014;273(2):433–443.
- 29 Wang Y, Miller FH, Chen ZE et al. Diffusion-weighted MR imaging of solid and cystic lesions of the pancreas. *Radiographics* 2011;31(3):E47–64.
- 30 Wiggermann P, Grutzmann R, Weissenbock A, Kamusella P, Dittert DD, Stroszczyński C. Apparent diffusion coefficient measurements of the pancreas, pancreas carcinoma, and mass-forming focal pancreatitis. *Acta Radiol* 2012;53(2):135–139.
- 31 Feuerlein S, Pauls S, Juchems MS et al. Pitfalls in abdominal diffusion-weighted imaging: how predictive is restricted water diffusion for malignancy. *Am J Roentgenol* 2009;193(4):1070–1076.
- 32 Ichikawa T, Erturk SM, Motosugi U et al. High-b value diffusion-weighted MRI for detecting pancreatic adenocarcinoma: preliminary results. *Am J Roentgenol* 2007;188(2):409–414.
- 33 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. *Am J Roentgenol* 2016;206(3):526–535.
- 34 Lee JK, Kim AY, Kim PN, Lee MG, Ha HK. Prediction of vascular involvement and resectability by multidetector-row CT versus MR imaging with MR angiography in patients who underwent surgery for resection of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Eur J Radiol* 2010;73(2):310–316.

- 35 Manak E, Merkel S, Klein P, Papadopoulos T, Bautz WA, Baum U. Resectability of pancreatic adenocarcinoma: assessment using multidetector-row computed tomography with multiplanar reformations. *Abdom Imaging* 2009;34(1):75–80.

Позитронна емісійна томографія (PET) у діагностиці раку підшлункової залози та його рецидиву

Позитронно-емісійна томографія (PET) є неінвазивним функціональним методом візуалізації, який використовується для спостереження за метаболічними процесами в організмі. Пацієнту дають радіоактивний аналог глюкози, що містить випромінювач позитронів. Під час радіоактивного розпаду випромінюються так звані радіоіндикаторні позитрони. Далі позитрони стикаються з електронами, що викликає вивільнення пар фотонів. Детектори, розташовані по колу навколо пацієнта, їх фіксують. Таким чином, PET може аналізувати як локалізацію, так і інтенсивність радіоактивного індикатора у тілі пацієнта. Порівняно з морфологічним зображенням PET надає функціональні дані досліджуваної тканини, які також можна виміряти кількісно. Залежно від клінічної проблеми можуть застосовуватися різні радіоіндикатори. Зараз найчастіше використовується радіоіндикатор 2-[¹⁸F]-фтор-2-дезоксид-глюкоза (FDG). Його поглинання відображає метаболізм глюкози в клітинах, який значно підвищується при злоякісних пухлинах. Однак FDG не є специфічним для раку агентом, і його високе поглинання також описано в ряді непухлинних запальних уражень. Завдяки послідовним технічним удосконаленням у 1999 році була представлена інтегрована PET-комп'ютерна томографія (PET-СТ) [1]. Такі сканери забезпечують одночасне отримання анатомічних даних за результатами мультидетекторної СТ високої роздільної здатності та метаболічної активності у вигляді PET-інформації також високої роздільної здатності. Однак, оскільки PET-СТ все ще є дорогавартісною діагностичною процедурою з обмеженою доступністю, матеріали, що оцінюють фактичні переваги PET і PET-СТ тільки накопичуються. Тому доцільно провести огляд наявних даних щодо PET та PET-СТ при раку підшлункової залози, підсумовуючи їх значення та можливі показання для застосування при первинній діагностиці, визначення стадії, виявлення рецидиву пухлини та моніторингу ефективності лікування.

Крім того, цікаво оцінити потенційну цінність нещодавно введеної у клінічну практику комплексної PET-магнітно-резонансної томографії (МСТ) всього тіла.

Роль PET і PET-СТ у первинній діагностиці раку підшлункової залози

Незважаючи на відмінну реєстрацію анатомічних і патологічних структур, морфологічна візуалізація не може беззастережно відрізнити злоякісні процеси від доброякісних. За останні кілька років чутливість полідетекторної СТ (MDCT) покращилася. Згідно з даними літератури, чутливість MDCT при карциномі підшлункової залози становила від 75% до 100%, а при так званих багатофазних скануваннях досягала специфічність від 70% до 100%. Однак щодо уражень розміром менше 2 см чутливість досягає значень не вище 77% [2,3], що вимагає додаткового гістологічного дослідження підозрілих уражень. МРТ має позитивно впливає на виявлення та оцінку пухлинних уражень підшлункової залози, які неможливо безпосередньо відобразити на СТ шляхом ізопідсилення [4]. Щодо магнітно-резонансної холангіопанкреатографії (MRCP) у первинній діагностиці пухлини, Fusari et al. описана чутливість, специфічність, точність і позитивні та негативні прогностичні значення (що описують ймовірність FDG-позитивних утворень бути злоякісними та негативних уражень не злоякісними) відповідно 100%, 88%, 98%, 97% і 100% [5]. Для порівняння, нагадаємо, що чутливість і точність ендоеультразвукового дослідження для уражень розміром менше 2 см досягає 100% і 95% відповідно [3]. Виявлення пухлини та оцінка її стану за допомогою FDG-PET стикається з проблемами фізіологічного характеру. Оскільки FDG-PET відображає ділянки з підвищеним метаболізмом глюкози в організмі, тканини з високим природним метаболізмом та всі тканини із гіперметаболізмом фізіологічного стану зображуються схожим чином. Хоча патологічні морфологічні зміни в органах відсутні. Це може призвести до хибнопозитивної діагностики раку, наприклад при наявності запалення. Диференціація уражень підшлункової залози є складною, якщо під час дослідження FDG-PET присутній канцероматозний панкреатит [6]. Крім того, при аутоімунному панкреатиті підвищене захоплення FDG продемонстровано у 100% випадків [7]. Навпаки, у пацієнтів з хронічним панкреатитом без активних запальних компонентів PET показує захоплення FDG лише у 13% пацієнтів [8]. Однак, карциному підшлункової залози можна відрізнити від хронічного панкреатиту, оскільки більшість аденокарцином ПЗ демонструють відносно високе захоплення FDG [9]. Крім того, на поглинання FDG раковою та нормальною тканинами впливає режим харчування, оскільки FDG є аналогом глюкози. При дослідженні необхідно забезпечити добре контрольовану концентрацію глюкози в сироватці крові обстежуваного пацієнта, щоб забезпечити адекватну PET діагностику. Це особливо важливо для хворих на цукровий діабет, оскільки концентрації глюкози вище 8,4 ммоль/л значно знижують частоту

виявлення раку підшлункової залози [6].

Kauhanen et al. повідомили про вищу діагностичну точність PET-СТ порівняно зі звичайними MDCT та МСТ у первинній діагностиці раку підшлункової залози [10]. У їхньому аналізі, що включав 38 пацієнтів, сукупна чутливість і специфічність склали 85% і 94% відповідно. Для порівняння, чутливість і специфічність становили 85% і 92% для MDCT і 85% і 72% для МРТ. У двох проспективних дослідженнях первинної діагностики раку підшлункової залози чутливість PET-СТ (89%) виявилася порівнянною як з СТ [11], так і з ендо-УЗД [12]. Однак досі не повідомлялося про одностайну згоду щодо будь-якої переваги PET або PET-СТ у порівнянні з MDCT та МРТ відповідно. Опублікований у 2014 році мета-аналіз, що включає звіти про 35 досліджень щодо сукупної чутливості (SN), специфічності (SP), позитивної прогностичної цінності та негативної прогностичної цінності 90%, 76%, 90% і 76% для PET і 90%, 76%, 89% і 78% для FDG-PET-СТ відповідно. Навпаки, чутливість і специфічність КТ і МРТ становить 91% і 85% проти 84% і 82%. Таким чином, Rijkers та його колеги не змогли вивести будь-якої переваги або додаткову користь як від FDG-PET, так і від FDG-PET-СТ у первинній діагностиці карциноми підшлункової залози [13]. Таким чином, наведені дані підтверджують актуальність поточних рекомендації NCCN, які не рекомендують PET-СТ для стандартної первинної діагностики у пацієнтів з карциномою підшлункової залози. Загалом PET-СТ є корисним діагностичним методом, як додаток до стандартних процедур візуалізації, особливо коли результати їх непереконливі, або показують кістозні та дифузні ураження підшлункової залози [14]. Тому на даний момент роль PET і PET-СТ в діагностиці первинного раку підшлункової залози має бути оцінені додатково.

Роль PET і PET-СТ в стадіюванні раку підшлункової залози

У той час як первинна діагностика спрямована виключно на виявлення та підтвердження карциноми підшлункової залози, визначення стадії TNM зосереджено на зборі інформації про ступінь розповсюдження первинної пухлини та її метастазів, що важливо для індивідуального вибору хірургічних та/або терапевтичних варіантів лікування. Тому верифікація резектабельних, погранично резектабельних, місцево-поширених/нерезектабельних і пухлин метастазуванням набуває першочергового значення. MDCT і MRT є оптимальними методиками визначення стадії раку підшлункової залози. Об'єктивізація T-стадії має принципове значення, оскільки нерезектабельність раку ПЗ морфологічно визначається фактом інфільтрації верхньої брижової артерії та/або чревного стовбура. Практичні керівництва NCCN підтримують як СТ підшлункової залози із контрастним посиленням, як і MRT, а International

Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS) також рекомендує дослідження ПЗ за допомогою СТ з контрастним посиленням для верифікації раку ПЗ. Тим не менш, оцінка місцевої резектабельності залишається важкою навіть за допомогою цих високотехнологічних інструментів. Мультицентричне дослідження Strobel et al. виявили, що використання розширеної FDG PET-СТ як протоколу візуалізації «1-stop-shop» для оцінки резектабельності раку підшлункової залози є максимально точним [15]. Таким чином, PET-СТ завжди має включати діагностичну СТ з контрастним посиленням, оскільки PET-СТ без посилення має обмежену цінність для встановлення Т-стадії раку ПЗ. Що стосується М-стадіювання, то специфічність методики сягає 100%. Тому обстеження всього тіла хворого, особливо для виявлення легеневих і кісткових метастазів [15] має не перевершене значення. Heinrich et al. констатує, що у пацієнтів з відомим метастатичним розповсюдженням більше метастазів стає видимими при PET дослідженні у порівнянні із рутинним СТ [11,16,10]. Ці дані узгоджуються із результатами Bang et al. який виявив, що PET-сканування збільшило стадію пухлини приблизно у чверті обстежених пацієнтів, оскільки метастази не були візуалізовані лише за допомогою СТ [16]. Такі результати повністю корелюють із нещодавно опублікованим мета-аналізом, який повідомляє про підвищену чутливість PET-СТ порівняно з лише PET (82% проти 67%) щодо виявлення метастазів у печінці [17]. Повідомляється, що чутливість PET-СТ у виявленні метастазів у лімфатичних вузлах коливається від 21% до 38% [10,11]. Загалом, можна зробити висновок, що PET більш чутлива методика при виявленні віддалених метастазів, але вона не досягла значущості у рутинному визначенні стадії та ще не підтвердила свою економічну ефективність [19].

Діагностика рецидиву та контроль терапії злоякісної пухлини підшлункової залози за допомогою PET і PET-СТ

Вплив FDG-PET і PET-СТ на прогнозування відповіді після неоад'ювантної хіміотерапії у пацієнтів з аденокарциномою підшлункової залози є вельми перспективним. Особливо очікується, що це дозволить приймати правильні рішення щодо пухлин, які спочатку описувалися як пограничні щодо резектабельності. Katz і його співробітники вражаюче продемонстрували, що резектабельність пухлини можна було точно визначити на основі процедур візуалізації лише у 0,8% досліджуваних пацієнтів після планового зниження стадії хіміотерапевтичними процедурами. Однак у 66% цих пацієнтів під час обстеження пухлини в ході хірургічного втручання виявились резектабельними [20]. ISGPS послідовно постулює експлоративну лапаротомію у всіх пацієнтів без доказів метастатичного поширення або інших показників прогресування пухлини після неоад'ювантної терапії. FDG-PET і PET-СТ демонструють значну

перевагу порівняно з СТ і MRT у виявленні місцевого рецидиву після резекції підшлункової залози з приводу раку. Рецидив пухлини можна було підтвердити у 96% пацієнтів за допомогою FDG-PET, але лише у 39% при виконанні СТ або MRT [21]. В іншому дослідженні підтвердження рецидиву пухлини за допомогою FDG-PET було успішним у 96,8%, тоді як СТ було точним лише у 55,6% випадків [22,23,24]. Отримані дані дозволяють зробити певну прогностичну оцінку виживання кожного окремого пацієнта. Тим не менш, кореляції між метаболічною відповіддю та прогнозом виживаності залишаються предметом дебатів через дуже неоднорідні результати. Проте нові хіміотерапевтичні препарати та їх ефективність можна дослідити за допомогою FDG PET-СТ у рамках нових клінічних досліджень.

Література

- 1 Beyer T, Townsend DW, Brun T et al. A combined PET/CT scanner for clinical oncology. *J Nuclear Med* 2000;41(8):1369–1379.
- 2 Seino T, Nakadaira H, Endoh K, Yamamoto M. Changes in pancreatic cancer mortality, period patterns, and birth cohort patterns in Japan: analysis of mortality data in the period 1968–2002. *Environ Health Prev Med* 2008;13(4):234–242.
- 3 Kitano M, Kudo M, Maekawa K et al. Dynamic imaging of pancreatic diseases by contrast enhanced coded phase inversion harmonic ultrasonography. *Gut* 2004;53(6):854–859.
- 4 Kim JH, Park SH, Yu ES et al. Visually isoattenuating pancreatic adenocarcinoma at dynamic-enhanced CT: frequency, clinical and pathologic characteristics, and diagnosis at imaging examinations. *Radiology* 2010;257(1):87–96.
- 5 Fusari M, Maurea S, Imbriaco M et al. Comparison between multislice CT and MR imaging in the diagnostic evaluation of patients with pancreatic masses. *Radiol Med* 2010;115(3):453–466.
- 6 patients with pancreatic masses. *Pancreas* 2000;20(2):109–116.
- 7 Ozaki Y, Oguchi K, Hamano H et al. Differentiation of autoimmune pancreatitis from suspected pancreatic cancer by fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *J Gastroenterol* 2008;43(2):144–151.
- 8 van Kouwen MC, Jansen JB, van Goor H, de Castro S, Oyen WJ, Drenth JP. FDG-PET is able to detect pancreatic carcinoma in chronic pancreatitis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005;32(4):399–404.
- 9 Kato K, Nishashi T, Ikeda M et al. Limited efficacy of (18)F-FDG PET/CT for differentiation between metastasis-free pancreatic cancer and mass-forming pancreatitis. *Clin Nucl Med* 2013;38(6):417–421.

- 10 Kauhanen SP, Komar G, Seppanen MP et al. A prospective diagnostic accuracy study of 18 F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography, multidetector row computed tomography, and magnetic resonance imaging in primary diagnosis and staging of pancreatic cancer. *Ann Surg* 2009;250(6):957–963.
- 11 Heinrich S, Goerres GW, Schafer M et al. Positron emission tomography/computed tomography influences on the management of resectable pancreatic cancer and its cost-effectiveness. *Ann Surg* 2005;242(2):235–243.
- 12 Schick V, Franzius C, Beyna T et al. Diagnostic impact of 18 F-FDG PET-CT evaluating solid pancreatic lesions versus endosonography, endoscopic retrograde cholangio-pancreatography with intraductal ultrasonography and abdominal ultrasound. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35(10):1775–1785.
- 13 Rijkers AP, Valkema R, Duivenvoorden HJ, van Eijck CH. Usefulness of F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography to confirm suspected pancreatic cancer: a meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2014;40(7):794–804.
- 14 Delbeke D, Martin WH. PET and PET/CT for pancreatic malignancies. *Surg Oncol Clin N Am* 2010;19(2):235–254.
- 15 Strobel K, Heinrich S, Bhure U et al. Contrast-enhanced 18 F-FDG PET/CT: 1-stop-shop imaging for assessing the resectability of pancreatic cancer. *J Nucl Med* 2008;49(9):1408–1413.
- 16 Bang S, Chung HW, Park SW et al. The clinical usefulness of 18-fluorodeoxyglucose positron emission The Role of PET in Diagnosis of Pancreatic Cancer and Cancer Recurrence 761tomography in the differential diagnosis, staging, and response evaluation after concurrent chemoradiotherapy for pancreatic cancer. *J Clin Gastroenterol* 2006;40(10):923–929.
- 17 Wang Z, Chen JQ, Liu JL, Qin XG, Huang Y. FDG-PET in diagnosis, staging and prognosis of pancreatic carcinoma: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2013;19(29):4808–4817.
- 18 Casneuf V, Delrue L, Kelles A et al. Is combined 18 F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography superior to positron emission tomography or computed tomography alone for diagnosis, staging and restaging of pancreatic lesions? *Acta Gastroenterol Belg* 2007;70(4):331–338.
- 19 Goh BK. Positron emission tomography/computed tomography influences on the management of resectable pancreatic cancer and its cost-effectiveness. *Ann Surg* 2006;243(5):709–710; author reply 10.

- 20 Katz MH, Fleming JB, Bhosale P et al. Response of borderline resectable pancreatic cancer to neoadjuvant therapy is not reflected by radiographic indicators. *Cancer* 2012;118(23):5749–5756.
- 21 Ruf J, Lopez Hanninen E, Oettle H et al. Detection of recurrent pancreatic cancer: comparison of FDG-PET with CT/MRI. *Pancreatology* 2005;5(2–3):266–272.
- 22 Sperti C, Pasquali C, Bissoli S, Chierichetti F, Liessi G, Pedrazzoli S. Tumor relapse after pancreatic cancer resection is detected earlier by 18-FDG PET than by CT. *J Gastrointest Surg* 2010;14(1):131–140.
- 23 Chang ST, Goodman KA, Yang GP, Koong AC. Stereotactic body radiotherapy for unresectable pancreatic cancer. *Front Radiat Ther Oncol* 2007;40:386–394.
- 24 Heinrich S, Schafer M, Weber A et al. Neoadjuvant chemotherapy generates a significant tumor response in resectable pancreatic cancer without increasing morbidity: results of a prospective phase II trial. *Ann Surg* 2008;248(6):1014–1022.
- 25 Buchbender C, Heusner TA, Lauenstein TC, Bockisch A, Antoch G. Oncologic PET/MRI, part 1: tumors of the brain, head and neck, chest, abdomen, and pelvis. *J Nucl Med* 2012;53(6):928–938.
- 26 Rauscher I, Eiber M, Furst S et al. PET/MR imaging in the detection and characterization of pulmonary lesions: technical and diagnostic evaluation in comparison to PET/CT. *J Nucl Med* 2014;55(5):724–729.
- 27 Gaertner FC, Beer AJ, Souvatzoglou M et al. Evaluation of feasibility and image quality of ⁶⁸Ga-DOTATOC positron emission tomography/magnetic resonance in comparison with positron emission tomography/computed tomography in patients with neuroendocrine tumors. *Invest Radiol* 2013;48(5):263–272.
- 28 Nagamachi S, Nishii R, Wakamatsu H et al. The usefulness of (18)F-FDG PET/MRI fusion image in diagnosing pancreatic tumor: comparison with (18)F-FDG PET/CT. *Ann Nucl Med* 2013;27(6):554–563.

Ендоскопічне ультразвукове дослідження (EUS)

Ця методика була розроблена наприкінці 1970-х років і дозволяє візуалізувати всю підшлункову залозу без перешкод для сигналів від газу який є основною перешкодою при трансабдомінальному УЗД. На початку 1990-х років тонкоголкава пункція під контролем ендоскопічного УЗД додала важливий інструмент до арсеналу діагностичних процедур при раку підшлункової залози. Ендоскопічне трансдуоденальне ультразвукове дослідження (ЕСУЗД) стало незамінним інструментом при діагностиці захворювань підшлункової залози, зокрема при діагностиці новоутворень органу. Особлива увага приділяється можливостям отримання зразків

тканини за допомогою тонкоголкової аспіраційної біопсії під контролем методики (EUS-FNA). Інші напрямки діагностичних можливостей включають кістозні новоутворення підшлункової залози, скринінг осіб із груп ризику раку ПЗ та оцінку ефективності застосування хіміотерапевтичних методик. Методика набула значення як стандарт, коли потрібна діагностика тканин перед початком паліативної хіміотерапії, а також перед початком неoad'ювантної хіміотерапії при резектабельному раку ПЗ. Рекомендації щодо ролі ендоскопії, включаючи ЕСУЗД в оцінці та лікуванні пацієнтів із солідною неоплазією підшлункової залози були узагальнені Комітетом стандартів практики (Standards of Practice Committee, ASGE, 2016 [1]).

Візуалізація та визначення стадії раку підшлункової залози за допомогою ЕСУЗД. Зазвичай ЕСУЗД використовується для оцінки пухлини підшлункової залози, яка була виявлена або підозрюється за допомогою іншого методу візуалізації, такого як УЗД черевної порожнини або КТ. Рак підшлункової залози візуалізується як гомогенна або неоднорідна ехонегативна ділянка, іноді з ехопозитивними включеннями та/або кістозними утвореннями [4]. Більш запущені стадії раку демонструють неоднорідний малюнок тканини ПЗ та інфільтрацію стінок сусідніх органів та великих навколопанкреатичних судин. Були розроблені критерії для оцінки ураження судин за допомогою ЕСУЗД. Ці критерії включають відсутність гіперехогенної межі між стінками судин та пухлиною, виявлення неопластичного матеріалу в судинах, візуалізацію колатералей через артеріальний або венозний тромбоз, а також непрямі критерії, такі як розмір пухлини, або близькість до великих судин. Порівняно з КТ та МРТ, ЕСУЗД є методом більш залежним від кваліфікації оператора, хоча в руках експерта методика є найбільш чутливим тестом для виявлення утворень підшлункової залози розміром менше 2 см, або сумнівних новоутворень при застосуванні інших методів візуалізації. Систематичний огляд дев'яти досліджень [7] дійшов висновку, що ЕСУЗД є більш чутливим, ніж спіральна КТ, для виявлення раку підшлункової залози (91–100% проти 53–91%), тоді як обидва способи дають подібні результати для локально-регіонарної пухлини. ЕСУЗД зазвичай виконується перед ЕРХПГ і встановленням стенту, щоб уникнути впливу сигналів біліарного стенту на точність визначення стадії раку.

Методика відіграє важливу роль у передопераційному визначенні стадії раку підшлункової залози та є найбільш корисним допоміжним засобом у визначенні стадії раку ПЗ, коли мультидетекторна спіральна КТ виявилась недостатньо інформативною. Додаткові можливості включають диференціальну діагностику солідних і кістозних уражень підшлункової залози, що робить ЕСУЗД важливим базовим інструментом скринінгу в

протоколах обстеження осіб із високим ризиком родинного раку підшлункової залози. Отримання тканин під контролем ЕСУЗД є важливим інструментом для диференціальної діагностики утворень підшлункової залози та кістозних уражень органу. Використання біопсійного матеріалу отриманого при ЕСУЗД для молекулярного аналізу тканин ПЗ розширює можливості стратифікації кістозних уражень підшлункової залози та прогнозу розвитку хвороби. Були розроблені методики невролізу целіакального сплетіння, дренажу жовчних проток, що широко використовується в повсякденній клінічній практиці.

Роль лапароскопії та перитонеальної цитології при раку підшлункової залози

Рак ПЗ є важким системним захворюванням, коли крім локальних проявів хвороби у 90% пацієнтів існують системні ураження запального або метастатичного характеру, які діагностуються лише у 40% хворих. При актуальній на сьогодні активній тактиці лікування, хірургічне втручання має метою видалення первинної пухлини та регіональних лімфовузлів з метастазами, тоді як хіміо- та променева терапія є методикою лікування системного захворювання. У хворих на рак ПЗ, ускладнений перитонеальними метастазами, ракові клітини поширюються по очеревині у вигляді вузлового ураження, яке не може бути візуалізовано навіть при мультидетекторній КТ. Крім того, невеликі метастази на поверхні печінки також важко виявити за допомогою сучасних променевих технологій. З огляду на це для ідентифікації такого типу метастатичного процесу використовуються лапароскопічні технології у поєднанні з цитологічними дослідженнями [1,2,3,4,5,6].

Лапароскопія

Cuschieri et al. почали використовувати лапароскопію у пацієнтів з підозрою на рак підшлункової залози у 1973 році у пацієнтів з механічною жовтяницею [7]. Ishida et al. з 1976 року використовував двоканальний лапароскоп у пацієнтів з раком підшлункової залози та панкреатитом і досягли успіху в отриманні зразків біопсії тканин підшлункової залози [8]. Лапароскопічна ревізія черевної порожнини з оглядом чепцевої сумки дає інформацію про перитонеальну дисемінацію пухлини та поверхневі метастази у печінці, що є визначальними факторами для верифікації стадії захворювання і дозволяє уникнути непотрібної лапаротомії [9–13]. Критерії відбору для такого обстеження відрізняються у різних дослідженнях, однак специфічні клінічні дані, високий рівень СА 19-9 у сироватці крові, локалізація новоутворення в хвості або тілі ПЗ та будь-яка підозра на метастазування є показаннями для лапароскопії з метою визначення стадії захворювання [14,15]. Крім того, лапароскопія широко використовується в рамках неoad'ювантної хіміопроменевої терапії. З метою оцінки

розповсюдження пухлини навколо крупних судин і виявлення підповерхневих уражень печінки доцільно використовувати лапароскопічну ультрасонографію [17].

Перитонеальна цитологія - це метод цитологічного дослідження з метою збору і виявлення ракових в асциті, або в «промивних водах» черевної порожнини після промивання її фізіологічним розчином.

У пацієнтів із раком органів черевної порожнини, включаючи яєчники, шлунок і підшлункову залозу, перитонеальна цитологія використовується як діагностичний, так і прогностичний показник. Перитонеальна цитологія може аналізувати матеріал, отриманий як у процесі лапаротомії, так і лапроскопії [20,21]. Позитивний результат цитологічного дослідження з виявленням ракових клітин ПЗ вказує на розповсюдження ракових клітин у черевній порожнині та свідчить про генералізацію ракового процесу [22, 23], що є негативним прогностичним фактором [24]. В рекомендаціях Національної комплексної онкологічної мережі (NCCN, 2021) зазначено, що позитивний цитологічний результат змивів, отриманих під час лапароскопії або лапаротомії, еквівалентний M1 (метастатична хвороба).

Загалом прийнято вважати, що позитивна перитонеальна цитологія не може бути протипоказанням до хірургічної резекції, однак пацієнти із позитивною цитологією мають більшу частоту ускладнень і вимагають індивідуального підбору неoad'ювантної хіміопроменевої терапії [7,8,9,10].

Література

- 1 Kamisawa T, Isawa T, Koike M, Tsuruta K, Okamoto A. Hematogenous metastases of pancreatic ductal carcinoma. *Pancreas* 1995;11:345–349.
- 2 Iacobuzio-Donahue CA, Fu B, Yachida S et al. DPC4 gene status of the primary carcinoma correlates with patterns of failure in patients with pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:1806–1813
- 3 Matsuno S, Egawa S, Fukuyama S et al. Pancreatic Cancer Registry in Japan: 20 years of experience. *Pancreas* 2004;28:219–230.
- 4 Egawa S, Toma H, Ohigashi H et al. Japan Pancreatic Cancer Registry; 30th year anniversary: Japan Pancreas Society. *Pancreas* 2012;41:985–992.
- 5 Takaori K, Bassi C, Biankin A et al.; IAP/EPC Study Group on the Clinical Management of Pancreatic Cancer. International Association of Pancreatology (IAP)/European Pancreatic Club (EPC) consensus review of guidelines for the treatment of pancreatic cancer. *Pancreatology* 2016;16:14–27.
- 6 Kamisawa T, Wood LD, Itoi T, Takaori K. Pancreatic cancer. *Lancet* 2016;388(10039):73–85.
- 7 Japan Pancreas Society. Classification of Pancreatic Carcinoma, 3rd English edn. Tokyo: Kanehara & Co., 2011.

- 8 Yachida S, Fukushima N, Sakamoto M et al. Implications of peritoneal washing cytology in patients with potentially resectable pancreatic cancer. *Br J Surg* 2002;89:573–578.
- 9 Yamada S, Fujii T, Kanda M et al. Value of peritoneal cytology in potentially resectable pancreatic cancer. *Br J Surg* 2013;100:1791–1796.
- 10 Warshaw AL. Implications of peritoneal cytology for staging of early pancreatic cancer. *Am J Surg* 1991;161:26–29.

2.2.4. Пухлинні маркери при злоякісних новоутвореннях підшлункової залози

СА 19-9

Існує кілька онкомаркерів раку підшлункової залози. Корисність і ефективність цих маркерів для прийняття клінічних рішень відомі, але слід пам'ятати про кілька підводних каменів. СА 19-9 - це антиген sialyl-Lewis A antigen, який тиражується мишачим моноклональними антитілами NS 19-9 (Koprowski et al. [1]). Важлива роль СА 19-9 в діагностиці РПЗ описана в клінічних рекомендаціях NCCN- Guidelines for Patients Pancreatic Adenocarcinoma, версія 1.2022, або ESMO - ESDO Clinical Practice Guidelines 2015,2019 [2,3]. Клінічне значення СА 19-9 інформативний маркер спостереження після радикальної операції, оцінки ефекту хіміотерапії та прогнозу. Пацієнти з низьким післяопераційним значенням СА 19-9 мають кращий прогноз [4]. Подібним чином, пацієнти з низьким СА 19-9 до операції або ад'ювантної хіміотерапії також мають кращий прогноз [4]. Інше дослідження показало, що зниження СА 19-9 під час хіміотерапії на основі гемцитабіну може передбачити кращу медіану виживаності [5]. Проте тест СА 19-9 не є високоінформативним маркером для «раннього» виявлення раку підшлункової залози. Згідно з нещодавнім метааналізом, сукупна діагностична чутливість СА 19-9 становила близько 80% [6]. Крім того, діагностична чутливість СА 19-9 становила 55,6% при раку ПЗ [7]. Також слід брати до уваги хибнопозитивні та хибнонегативні результати СА 19-9. При механічній жовтяниці характерно підвищення СА 19-9 незалежна від етіології обструкції жовчних проток. При цьому адекватний біліарний дренаж призводить до зниження СА 19-9 [8,2]. У хворих на цироз іноді спостерігають неспецифічне підвищення СА 19-9 [9].

Підвищення СА 19-9 після операції вказує на розвиток рецидиву або резистентність до хіміотерапії і вимагає додаткових візуалізаційних досліджень. Але за відсутністю більш інформативних тестів, вимірювання СА 19-9 у осіб з високим ризиком карциноми ПЗ має сенс для діагностики раку підшлункової залози.

DU-PAN-2 є альтернативним маркером раку підшлункової залози у випадках низького рівня СА 19-9 (зазвичай менше 2,0 KU/l). SPan-1

розпізнається моноклональним антитілом проти муцинів, очищених від клітинної лінії раку підшлункової залози SW1990 [13]. Хибнопозитивні результати на DU-PAN-2 і SPan-1 також можна спостерігати у хворих із механічною жовтяницею, цирозом печінки або хронічним гепатитом [15,16].

Маркери рідкісних злоякісних рецепторів підшлункової залози

Ацинарно-клітинний рак є рідкісним типом раку підшлункової залози. Повідомлялося про підвищення рівня альфа-фетопротейну (AFP) у випадках ацинарно-клітинної карциноми, а також було описано зниження рівня AFP у сироватці крові після хіміотерапевтичного лікування [17,18].

Вимірювання AFP як додаткове дослідження до візуалізаційних методик що застосовуються для оцінки ефективності хіміотерапії після операції також може бути корисним. Повідомлялося про підвищення рівня гранулоцитарного колоніестимулюючого фактору (G-CSF) при різних типах раку, зокрема таких як рак шлунку, гепатоцелюлярна карцинома [19,20], а також у хворих на рак підшлункової залози. Але загалом вважається, що інформаційна цінність цих тестів – низька.

Нові маркери раку підшлункової залози

Наразі відомі маркери раку підшлункової залози непридатні для його раннього виявлення чи скринінгу, тому ведеться пошук нових. Циркулюючі ракові клітини (СТС) можна виявити в зразках крові деяких пацієнтів з раком підшлункової залози, особливо у пацієнтів із пізньою стадією захворювання та поганим прогнозом після операції [23]. У деяких випадках секвенування безклітинної ДНК за допомогою секвенатора останнього покоління (NGS) може ідентифікувати специфічний для раку ген [24]. Протеоміка (вивчення структури і функції білків), заснована на мас-спектрометрії, визначила сироватковий LAMC2, складову базальної мембрани, як потенційний маркер раку ПЗ [25]. Мікро-РНК, які зазвичай захищені від деградації нуклеазами позаклітинними везикулами, такими як екзосоми, можна виявити в різних рідинах організму на ранніх стадіях раку ПЗ [26]. Підвищена експресія miR-21 у тканинах раку підшлункової залози корелювала з клінічними результатами щодо стійкості до гемцитабіну [27]. Виявлення miR-21 у калі може відрізнити пацієнтів з раком підшлункової залози від пацієнтів із хронічним панкреатитом і здорових осіб [28]. Встановлена 70% діагностична чутливість і специфічність для раку підшлункової залози при підвищених рівнів miR-3679-5p і miR-940 у зразках слини [29]. Виявлено, що рівні miR-143, miR-223 і miR-30e в сечі були підвищені у хворих на рак підшлункової залози, з яких miR-143 може диференціювати пацієнтів із стадією I раку підшлункової залози на відміну від здорових осіб з чутливістю 83,3% [30].

Встановлено, що рівні експресії дезоксицитидинкінази корелювали із

виживанням без прогресування раку ПЗ у пацієнтів, які отримували терапію гемцитабіном після радикальної операції [31]. Тяжка нейтропенія є протипоказанням для застосування протоколу FOLFIRINOX [32] і може бути пов'язана зі специфічним генотипом UDP-глюкуронілтрансферази 1A1 (UGT1A1), який необхідний для виведення активного метаболіту іринотекану [33]. Сліпий аналіз рівнів людського нуклеозидного транспортера 1 (hENT1) було проведено на мікроматрицях 434 пацієнтів, рандомізованих на хіміотерапію у дослідженні ESPAC-3, а також у контрольній групі у дослідженнях ESPAC-1 і ESPAC-3 [34]. Багатофакторний аналіз підтвердив експресію hENT1 як прогностичний маркер у пацієнтів, які отримували гемцитабін, але не отримували 5-фторурацил [34]. Зараз триває проспективна валідація для оцінки ролі експресії hENT1 при застосуванні різних схем хіміотерапії на основі гемцитабіну.

Серологічна оцінка раку підшлункової залози.

Серологічне дослідження мають включати комплексну метаболічну панель, включаючи тестування печінкової дисфункції, повний аналіз крові, амілазу, ліпазу, коагулограму, вміст альбуміну. Підвищення рівня трансаміназ може бути відсутнім або бути незначним. У тих, хто нещодавно хворів на цукровий діабет, гемоглобін A1c (HbA1c) може бути значно підвищеним або демонструвати швидке зростання, подібно до тих осіб, хто страждає на цукровий діабет 1 типу [4]. СА 19-9 є єдиним схваленим FDA серологічним онкомаркером для протокової аденокарциноми. Тест, спочатку описаний для раку товстої кишки, базується на антигені sialyl-Lewis A antigen (Le^A), що виробляється епітеліальними клітинами на поверхні еритроцитів і міститься в муцині, що виробляється клітинами раку ПЗ [5]. Чутливість і специфічність становить 81% і 90% відповідно. Існує приблизно 10% ризику хибно негативного результату (тобто пацієнти з негативним результатом Lewis). Хибнопозитивні результати виникають на тлі непрохідності жовчних шляхів і панкреатиту [6]. Цей фактор може служити маркером генералізації ракового процесу і часто використовується для оцінки ефективності хірургічного, хіміотерапевтичного лікування раку ПЗ та його метастазування.

Проведені дослідження показали, що передопераційні рівні СА 19-9 корелюють зі стадією захворювання та результатами лікування. Ferrone et al. припустили, що післяопераційне зниження СА 19-9 є важливим предиктором виживання [7]. Оцінка пострезекційного СА 19-9 у рамках дослідження фази III, RTOG 9704, також підтвердила цей висновок, повідомивши про зниження ризику смерті на 72% у пацієнтів із пострезекційним СА 19-9 < 180 [8].

Нещодавно опублікована робота свідчить про те, що панелі на основі експресії microRNA (miR-145, miR-150, miR-223, miR-636, miR-26b, miR-34a, miR-122, miR-126, miR-505, miR-885.5p) значно відрізнялися у пацієнтів із протоковою аденокарциномною ПЗ порівняно з групою контролю [11]. Інші потенційні скринінгові тести включають метилювання промоторної ДНК BNC1 і ADAMTS1 [12]. Проте жодні серологічні маркери, крім СА 19-9, не були затверджені для використання у клінічній практиці.

Література

- 1 Hansson GC, Karlsson KA, Larson G et al. Mouse monoclonal antibodies against human cancer cell lines with specificities for blood group and related antigens. Characterization by antibody binding to glycosphingolipids in a chromatogram binding assay. *J Biol Chem* 1983;258:4091–4097.
- 2 NCCN Guidelines for Patients®. Pancreatic Adenocarcinoma, Version 1.2013.3 Seufferlein T, Bachet JB, Van Cutsem E et al. Pancreatic adenocarcinoma: ESMO-ESDO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 23(suppl 2012);7:vii33–40
- 3 Seufferlein T, Bachet JB, Van Cutsem E et al. Pancreatic adenocarcinoma: ESMO-ESDO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 23(suppl 2012);7:vii33–40
- 4 Humphris JL, Chang DK, Johns AL et al. The prognostic and predictive value of serum CA 19.9 in pancreatic cancer. *Ann Oncol* 2012;23:1713–1722.
- 5 Halm U, Schumann T, Schiefke I et al. Decrease of CA 19-9 during chemotherapy with gemcitabine predicts survival time in patients with advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2000;82:1013–1016.
- 6 Huang Z, Liu F. Diagnostic value of serum carbohydrate antigen 19-9 in pancreatic cancer: a meta-analysis. *Tumour Biol* 2014;35:7459–7465.
- 7 Liu J, Gao J, Du Y et al. Combination of plasma microRNAs with serum CA 19-9 for early detection of pancreatic cancer. *Int J Cancer* 2012;131:683–691.
- 8 Marrelli D, Caruso S, Pedrazzani C et al. CA 19-9 serum levels in obstructive jaundice: clinical value in benign and malignant conditions. *Am J Surg* 2009;198:333–339.
- 9 Schoniger-Hekele M, Muller C. The combined elevation of tumor markers CA 19-9 and CA 125 in liver disease patients is highly specific for severe liver fibrosis. *Dig Dis Sci* 2006;51:338–345.

- 10 Narimatsu H, Iwasaki H, Nakayama F et al. Lewis and secretor gene dosages affect CA19-9 and DU-PAN-2 serum levels in normal individuals and colorectal cancer patients. *Cancer Res* 1998;58:512–518.
- 11 Kanno A, Satoh K, Hirota M et al. Prediction of invasive carcinoma in branch type intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *J Gastroenterol* 2010;45:952–959.
- 12 Metzgar RS, Gaillard MT, Levine SJ et al. Antigens of human pancreatic adenocarcinoma cells defined by murine monoclonal antibodies. *Cancer Res* 1982;42:601–608.
- 13 Ho JJ, Bi N, Siddiki B et al. Multiple forms of intracellular and secreted mucins in a pancreatic cancer cell line. *Cancer Res* 1993;53:884–890.
- 14 Kawa S, Tokoo M, Oguchi H et al. Epitope analysis of SPan-1 and DUPAN-2 using synthesized glycoconjugates sialyllact-N-fucopentaose II and sialyllact-N-tetraose. *Pancreas* 1994;9:692–697.
- 15 Ohshio G, Manabe T, Watanabe Y et al. Comparative studies of DU-PAN-2, carcinoembryonic antigen, and CA 19-9 in the serum and bile of patients with pancreatic and biliary tract diseases: evaluation of the influence of obstructive jaundice. *Am J Gastroenterol* 1990;85:1370–1376.
- 16 Kiriyaama S, Hayakawa T, Kondo T et al. Usefulness of a new tumor marker, SPan-1, for the diagnosis of pancreatic cancer. *Cancer* 1990;65:1557–1561.
- 17 Eriguchi N, Aoyagi S, Hara M et al. Large acinar cell carcinoma of the pancreas in a patient with elevated serum AFP level. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2000;7:222–225
- 18 Chen CP, Chao Y, Li CP et al. Concurrent chemoradiation is effective in the treatment of alpha-fetoprotein-producing acinar cell carcinoma of the pancreas: report of a case. *Pancreas* 2001;22:326–329.
- 19 Kawaguchi M, Asada Y, Terada T et al. Aggressive recurrence of gastric cancer as a granulocyte-colony-stimulating factor-producing tumor. *Int J Clin Oncol* 2010;15:191–195.
- 20 Araki K, Kishihara F, Takahashi K et al. Hepatocellular carcinoma producing a granulocyte colony-stimulating factor: report of a resected case with a literature review. *Liver Int* 2007;27:716–721.
- 21 Kitade H, Yanagida H, Yamada M et al. Granulocyte-colony stimulating factor producing anaplastic carcinoma of the pancreas treated by distal pancreatectomy and chemotherapy: report of a case. *Surg Case Rep* 2015;1:46

- 22 Takami K, Miura K, Takeuchi H et al. Granulocyte-colony stimulating factor-producing pancreatic cancer: report of a case. *Surg Today* 2008;38:453–457.
- 23 Zhang Y, Wang F, Ning N et al. Patterns of circulating tumor cells identified by CEP8, CK and CD45 in pancreatic cancer. *Int J Cancer* 2015;136:1228–1233.
- 24 Zill OA, Greene C, Sebisano D et al. Cell-free DNA next-generation sequencing in pancreatobiliary carcinomas. *Cancer Discov* 2015;5:1040–1048
- 25 Kosanam H, Prassas I, Chrystoja CC et al. Laminin, gamma 2 (LAMC2): a promising new putative pancreatic cancer biomarker identified by proteomic analysis of pancreatic adenocarcinoma tissues. *Mol Cell Proteomics* 2013;12:2820–2832.
- 26 Zoller M. Pancreatic cancer diagnosis by free and exosomal miRNA. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2013;4:74–90.
- 27 modulation of gemcitabine activity. *Cancer Res* 2010;70:4528–4538.
- 28 Yang JY, Sun YW, Liu DJ et al. MicroRNAs in stool samples as potential screening biomarkers for pancreatic ductal adenocarcinoma cancer. *Am J Cancer Res* 2014;4:663–673.
- 29 Xie Z, Yin X, Gong B et al. Salivary microRNAs show potential as a noninvasive biomarker for detecting resectable pancreatic cancer. *Cancer Prev Res (Phila)* 2015;8:165–173.
- 30 Debernardi S, Massat NJ, Radon TP et al. Noninvasive urinary miRNA biomarkers for early detection of pancreatic adenocarcinoma. *Am J Cancer Res* 2015;5:3455–3466.
- 31 Ohmine K, Kawaguchi K, Ohtsuki S et al. Quantitative targeted proteomics of pancreatic cancer: deoxycytidine kinase protein level correlates to progression-free survival of patients receiving gemcitabine treatment. *Mol Pharm* 2015;12:3282–3291.
- 32 Conroy T, Desseigne F, Ychou M et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2011;364:1817–1825.
- 33 Hebbbar M, Ychou M, Ducreux M. Current place of high-dose irinotecan chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2009;135:749–752.
- 34 Greenhalf W, Ghaneh P, Neoptolemos JP et al.; European Study Group for Pancreatic Cancer. Pancreatic cancer hENT1 expression and survival from gemcitabine in patients from the ESPAC-3 Trial. *J Natl Cancer Inst* 2014;106(1):djt347.

РОЗДІЛ 3
СТАДІЮВАННЯ РАКУ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ ТА
ПРИЙНЯТТЯ КЛІНІЧНИХ РІШЕНЬ
Колосович І.В.

3.1. Аналіз клінічних матеріалів щодо стадіювання раку підшлункової залози

Доведено, що тільки радикальне хірургічне лікування забезпечує єдину можливість довгострокового виживання хворих на рак ПЗ. Тому при стадіюванні раку ПЗ, плануванні неоад'ювантної хіміотерапії та об'ємів хірургічного втручання велике значення, крім локалізації первинної пухлини, надають результатам доопераційного визначення уражених артеріальних, венозних судин та регіональних лімфовузлів. The American Joint Cancer Committee (AJCC) TNM Staging System (сьоме і восьме видання) на сьогодні є загальноприйнятою системою верифікації діагнозу протокової аденокарциноми ПЗ та її стадіювання. Система визначення стадії ракового процесу включає статус, який стосується розміру пухлини (T), регіонарних лімфатичних вузлів (N) і наявності/відсутності віддаленого метастазування (M). Стадіювання за цією системою дозволяє досить точно визначити резектабельність пухлини, корелює із загальною виживаністю, обґрунтовує рекомендації щодо хіміотерапевтичного лікування та прогнозує перебіг захворювання (табл. 3.1-3.3). Хірурги зазвичай використовують цю систему для визначення стадії захворювання, оскільки вона точно визначає, чи є пухлина резектабельною.

Табл. 3.1 Стадіювання раку підшлункової залози згідно AJCC, 8-е видання, з кореляцією щодо 5-річної виживаності

Стадія TNM	П'ятирічна виживаність (%)
Stage IA T1N0M0	39.2
Stage IB T2N0M0	33.9
Stage IIA T3N0M0	27.6
Stage IIB T1-3N1M0	21.0
Stage III T1-3N2M0 T4N0-2M0	10.8
Stage IV T1-4N0-2M1	3.0

Таблиця 3.2 Хірургічна система стадіювання раку ПЗ згідно рекомендацій NCCN та MD Anderson

Стадія	Верхня брижова артерія (ВБА)	Черевний стовбур (ЧС)	Загальна печінкова артерія (ЗПА)	Верхня брижова артерія (ВБА) /портальна вена (ПВ)
Резектабельна	Не уражена	Не уражена		Не уражена або $\leq 180^\circ$
Погранично-резектабельна	$\leq 180^\circ$	$\leq 180^\circ$ або $>180^\circ$ та піддається модифікованій процедурі Appleby	+ контакт із ЗПА	Поширення $>180^\circ$ або $\leq 180^\circ$ з тромбозом вени. Можлива реконструкція
Не резектабельна	$>180^\circ$ або ураження однієї гілки	$>180^\circ$		Не можлива реконструкція

Згідно із пропозиціям MD Anderson, які були модифіковані NCCN у 2017, 2022 роках, пухлини ПЗ визначаються як резектабельні, погранично резектабельні та нерезектабельні на основі їх відношення (проростання) до навколишніх судинних структур [4,19,40,41]. Показано, що призначення пацієнтам із погранично-резектабельним раком ПЗ неоад'ювантної хіміотерапії дозволяє знизити рівень інвазії пухлини до навколишніх анатомічних структур і перевести ракову пухлини із градації нерезектабельної в резектабельну. Такий клінічний ефект можуть забезпечувати багатокомпонентні режими хіміотерапії (FOLFIRNOX і gemcitabine-nab-paclitaxel). Тому на етапі доопераційного обстеження діагностика та лікування пацієнтів на рак ПЗ вимагає організації мультидисциплінарного підходу з використанням клінічних, променеви, ендоскопічних та біотехнологій для діагностики та стадіювання раку ПЗ. Аналіз результатів цих процедур дозволяє консилиуму фахівців правильно визначити показання до радикального або паліативного способів хірургічного лікування та ефективно застосувати технології хірургічного, хіміотерапевтичного і променевого лікування. У таблиці 3.3. наведена класифікація погранично-резектабельного та місцево-поширеного раку підшлункової залози з урахуванням відношення до крупних судинних утворень (цитується згідно James M. Lindberg, Giles F. Whalen, 2023).

Таблиця 3.3 Класифікація погранично-резектабельного та місцево-поширеного раку підшлункової залози

Погранично-резектабельний		Місцево-поширений		Місцево-поширений модифікація		
Судинні структури ВБА	Бази даних					
	MDACC	IAP	MDACC	IAP	Type A	Type B
	Межі пухлини $\leq 180^\circ$	Межі пухлини $\leq 180^\circ$ без деформації та стенозу	Втягнення $>180^\circ$	Контакт пухлини або інвазія $>180^\circ$	$>180^\circ$ інвазії, але $\leq 270^\circ$	$>270^\circ$ інвазії
ЧС або ЗПА	Сегментарі	Контактує з ЗПА без контакту з власною ПА або ЧС	Втягнутий та без можливості технічної реконструкції	Контактує або інвазія у власну ПА	$>180^\circ$ втягнення ЧС без залучення аорти	$>180^\circ$ втягнення ЧС з залученням аорти
					$>180^\circ$ втягнення ПА з залученням ЧС але з варіантами реконструкції	$>180^\circ$ НА втягнення ПА з поширенням позаду біфуркації власної ПА
ВБА та ПВ	Короткосегментна оклюзія з відповідною судиною зверху і знизу	$\geq 180^\circ$ або двобічне звуження або оклюзія, що не перевищує нижній край ДПК	Оклюзійний і без можливості технічної реконструкції	Двостороннє звуження або оклюзія, що перевищує нижній край ДПК	Оклюзія без можливості реконструкції	Оклюзія без можливості реконструкції

Наразі немає консенсусу щодо класифікації молекулярних підтипів на основі даних про експресію генів у карциномі ПЗ. Але є згода експертів для двох підтипів клітин пухлини (так звані "базальноподібні" та "класичні") [28]. Ці два молекулярних підтипи мають суттєві відмінності щодо прогнозу перебігу захворювання [28]. Сучасні дослідження молекулярних змін (експресія GATA) можуть ідентифікувати прогностичні біомаркери для типів пухлин які краще реагуватимуть на режим гемцитабіну або FOLFIRINOX [28]. Чи стануть подібні біомаркери частиною майбутніх систем діагностики та стадіювання раку ПЗ ще належить дослідити. Клінічна потреба в таких даних очевидна, оскільки резекція ПЗ разом із сучасними схемами хіміотерапії є єдиним радикальним лікувальним підходом, в якому рання діагностика раку має першочергове значення для покращення віддалених результатів.

У більшості випадків пограничний стан резектабельності пухлини - дуже умовне визначення і залежить від уміння і навичок хірурга, загального стану здоров'я пацієнта, можливостями неoad'ювантної хіміотерапії. Зрештою лише у 20% всіх пацієнтів, які мають рак підшлункової залози, виявляють пухлини, що можуть бути видалені. При цьому неповне видалення карциноми підшлункової залози разом із регіональними лімфовузлами, з точки зору віддалених результатів, не ефективно. Тому дуже важливою є до операційна оцінка резектабельності пухлини, щоб уникнути непотрібного хірургічного втручання. Адже статистичні дані свідчать, що операбельними, на жаль, є лише 20% хворих. Інші 80% хворих мають поширену форму захворювання. Лікування таких пацієнтів вимагає використання комплексного клінічного, рентгенологічного та ендоскопічного підходів для діагностики пухлини та її стадіювання. Лікування передбачає мультидисциплінарний підхід і використання високотехнологічного обладнання.

При поєднанні досягнень сучасної хірургії та хіміотерапії з'явилися численні повідомлення про сприятливі хірургічні та онкологічні результати лікування пацієнтів із локально-поширеною аденокарциномою підшлункової залози при умові проведення неoad'ювантної хіміотерапії з наступною резекцією підшлункової залози з резекцією та ангіопластикомою крупних судин, або періартеріального видаленням пухлини, або операції панкреатектомії. У таблиці 3.4. наведено результати подібних операцій (цитуються згідно James M. Lindberg, Giles F. Whalen, 2023).

Клінічна картина

Негативний прогноз, пов'язаний із аденокарциномою ПЗ, в значній мірі обумовлений відсутністю специфічних клінічних симптомів на ранній стадії захворювання. Найперші симптоми, як правило, пов'язані з локалізацією пухлини.

Таблиця 3.4 Результати хірургічного лікування місцево поширеного раку підшлункової залози

Author	Year	Procedures (%)	Cases	R0 (%)	Major Morbidity (%)	Mortality (%)	Median OS (months)	1-year survival (%)	3-year survival (%)	5-year survival (%)
Tee et al. (78)	2018	AR (100)	87	NA	54	13	NAT+ 53.6 NAT- 16.6	NAT + 81 NAT- 72	NA	NA
Chatzizacharias, et al. (79)	2018	AR (32), VR (17.5), AR+VR (2.5)	40	80	15	0	38.9	NA	NA	NA
Del Chiaro et al. (77)	2019	AR (32), AR+VR (68)	34	NA	12	2.9	NA	63.7	23.4	23.4
Loos et al. (80)	2020	PAD (49.5), AR (50)	385	28	NA	8.8	20.1	NA	NA	12.5
Truty et al. (76)	2021	AR (33), AR+VR (25.8)	194	94	36	6.7	58.8	96	62	NA

AR: Arterial resection; VR: Vein resection; PAD: Periarterial divestment; OS: Overall survival; NAT: Neoadjuvant therapy; NA: Not available

Наприклад безболісна жовтяниця, канцероматозний панкреатит характерні для пухлин, розташованих у голівці ПЗ, оскільки вони обтурують жовчні та панкреатичні протоки. Обструкція жовчовивідних шляхів супроводжується холеурією, ахолічним стільцем до яких додається свербіж шкіри. Хронічна обструкція панкреатичної протоки обумовлює розвиток екзокринної та ендокринної дисфункції ПЗ, що проявляється стеатореєю, креатореєю та розвитком діабету. Пухлини із локалізацією у тілі та хвості ПЗ обумовлюють розвиток неспецифічних симптомів, зокрема болю у животі, який іррадіює в спину, втрати апетиту і ваги, нудоти та, дещо рідше, блювання [3]. Клінічне обстеження виявляє ознаки обструкції жовчовивідних шляхів із жовтушним забарвленням піднебіння, склер, шкіри. При локалізації пухлини в голівці ПЗ пальпаторно визначають дно збільшеного (розтягнутого) жовчного міхура. Наявність асцити, що маніфестується збільшенням розмірів живота і вільною рідиною в черевній порожнині, свідчить про метастатичне ураження очеревини і здавлення

портальної вени. Уражені надключичні лімфовузли (вузол Вірхова) або щільне утворення в ділянці пупка (вузол Мері Джозеф), пакети лімфовузлів виявлених під час ректального обстеження в малому тазі (симптом Блюммера), свідчать про генералізацію ракового процесу і метастазування.

Значення променевої діагностики для стадіювання раку ПЗ

УЗД черевної порожнини є першим діагностичним інструментом, який зазвичай використовують у пацієнтів із обструктивною жовтяницею та болем у животі. Дослідження може виявити розширення внутрішньо-та/або позапечінкових жовчних проток, збільшення розмірів та гетерогенність ехоструктури підшлункової залози та наявність самого новоутворення. Однак УЗД має обмежену роль у діагностиці та визначенні стадії прогресуючого раку ПЗ, за винятком проведення черезшкірної біопсії первинної пухлини та її метастазів у печінці.

На даний момент спіральна мультидетекторна комп'ютерна томографія ПЗ із ангиографією та тонкими аксіальними зрізами є кращим методом діагностики та стадіювання протокової аденокарциноми [1,13]. Методика дозволяє визначити стадію раку підшлункової залози, включаючи ураження пухлиною прилеглих заочеревинних судинних структур та інших органів. Зокрема, ураження пухлиною кількох критичних заочеревинних судинних структур відіграє вирішальну роль у визначенні того, чи здатний пацієнт піддатися хірургічній резекції R0. П'ять судин, які є найважливішими для визначення резектабельності пацієнта, включають три великі артерії (черевну артерію, верхню брижову артерію та печінкову артерію) і дві великі вени (ворітну і верхню брижову вени, включаючи місце злиття ворітної і мезентеріальної вен). Слід зазначити, що ці п'ять судин важливі з точки зору визначення резектабельності пацієнта, тоді як дрібніші судинні структури (гастроудоденальна артерія або нижня мезентеріальна вена) не мають ключового значення. При оцінці мезентеріальної артеріальної судинної мережі за допомогою КТ пухлинне ураження зазвичай стратифікують за допомогою кількісної системи, при цьому пухлинне ураження окреслюється як $<180^\circ$ або $>180^\circ$ периметру судини. Здатність спіральної мультидетекторної КТ розрізнити такі тонкі ступені ураження судин пухлиною стає все більш критичною, оскільки межа між «резектабельними» та «нерезектабельними» пухлинами, зважаючи на успіхи хіміотерапевтичних і хірургічних технологій, стає все більш розмитою. Свого часу пухлини, які продемонстрували будь-яке значне залучення черевного стовбура, верхньої брижової або печінкової артерії, вважалися «нерезектабельними», тоді як пухлина вважалася «резектабельною», лише якщо вона не залучала жодну з цих основних мезентеріальних артерій. Проте, можливо мати деякий «поверхневий»

ступінь ураження артерій і вважатися «погранично резектабельним», і все одно піддаватися хірургічній резекції після сучасної передопераційної неоад'ювантної хіміопроменевої терапії [18]. Однак віднесення пацієнта до категорії «погранично операбельних» пацієнтів вимагає дуже ретельної оцінки ураження судини пухлиною та проведення досить тонких відмінностей між $<180^\circ$ та $>180^\circ$ ураженням судини. Інвазія пухлини до центральної мезентеріальної венозної мережі останнім часом стало меншою перешкодою для хірургічної резекції ПЗ через використання судинних хірургічних методів реконструкції (інтерпозиційні трансплантати або інші процедури реконструкції крупних вен). Тобто заключення рентгенолога надає інформацію щодо довжини та ступеня інвазії крупних вен та чи є достатня довжина нормальної ворітної або мезентеріальної вен над пухлиною, нижче пухлини, щоби можна було встановити інтерпозиційний трансплантат.

На рисунках 3.1-3.3. демонструються результати КТ і МРХПГ.



Рис. 3.1. КТ підшлункової залози з внутрішньовенним контрастним підсиленням (на томограмі візуалізується гіподенсне новоутворення (стрілка), яке гістологічно ідентифіковано як аденокарцинома підшлункової залози (цитується за Begeer H., 2018)

За результатами сканування оцінюють артеріальну та венозну фази зображень, що дозволяє визначити резектабельність пухлини. Мультидетекторна КТ має високу прогностичну цінність для визначення неоперабельності (до 100%), але дещо нижчу прогностичну цінність для оцінки резектабельності, головним чином тому, що невеликі ураження печінки та перитонеальні метастази можуть бути пропущені [14]. Наявність асцити може бути показником метастазування в очеревину. Магнітно-резонансна холангіопанкреатографія (MRCP) може бути особливо корисною для оцінки контрасту м'яких тканин і протокових структур, особливо на ранніх стадіях пухлини, які не можуть бути диференційовані за градієнтами щільності на СТ [15]. Крім того, MRCP може краще виявляти невеликі пухлини та/або оцінювати вогнищеву жирову інфільтрацію, гіпертрофовану головку підшлункової залози та однаковий за щільністю із паренхімою рак підшлункової залози [16]. MRCP також може бути використана для характеристики КТ-невизначених уражень печінки, або у пацієнтів з алергією на йодовмісні внутрішньовенні контрастні препарати.



Рис. 3.2. Сагітальна КТ підшлункової залози із контрастним підсиленням (На томограмі гіподенсне утворення підшлункової залози (стрілка), що деформує та циркулярно охоплює верхню брижову артерію на 360° (цитуються за Veger H., 2018)

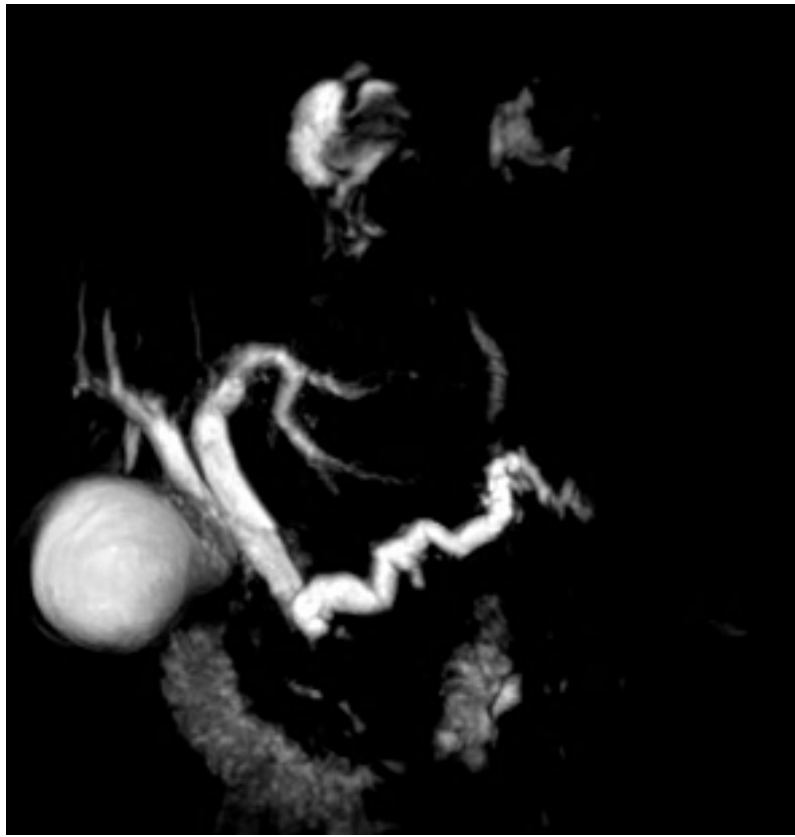


Рис. 3.3. Томограма магнітно-резонансної холангіопанкреатографія (MRCP) (томограма MRCP демонструє класичну ознаку аденокарциноми головки ПЗ - вираженої дилатації як біліарної системи, так і панкреатичної протоки до рівня головки підшлункової залози)

Роль PET і PET-СТ у стадіюванні раку підшлункової залози

У той час як первинна діагностика спрямована виключно на виявлення та підтвердження раку підшлункової залози, визначення стадії TNM зосереджено на зборі інформації про ступінь розповсюдження первинної пухлини та її метастазів, що важливо для індивідуального вибору хірургічних та/або терапевтичних варіантів лікування. Тому верифікація резектабельних, погранично резектабельних, місцево-поширених/нерезектабельних і пухлин з метастазуванням набуває першочергового значення. Мультидетекторна СТ і MRCP є оптимальними методиками визначення стадії раку підшлункової залози. Об'єктивізація T-стадії має принципове значення, оскільки нерезектабельність раку ПЗ морфологічно визначається фактом інфільтрації верхньої брижової артерії та/або черевного стовбура. Практичні керівництва NCCN підтримують як СТ підшлункової залози із контрастним посиленням, як і MRI, а International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS) також рекомендує дослідження ПЗ за допомогою СТ з контрастним посиленням для

верифікації раку ПЗ. Тим не менш, оцінка місцевої резектабельності залишається важкою навіть за допомогою цих високотехнологічних інструментів. Мультицентричне клінічне дослідження Strobel et al. виявило, що використання розширеної FDG PET-СТ як протоколу візуалізації «1-stop-shop» для оцінки резектабельності раку підшлункової залози є максимально точним [15]. Таким чином, PET-СТ завжди має включати діагностичну спіральну КТ з контрастним посиленням, оскільки PET-СТ без посилення має обмежену цінність для встановлення T-стадії раку ПЗ. Що стосується M-стадіювання, то специфічність методики сягає 100%. Тому обстеження всього тіла хворого, особливо для виявлення легеневих і кісткових метастазів [15] має неперевершене значення. Heinrich et al. констатують, що у пацієнтів з верифікованим метастатичним ураженням при PET дослідженні діагностують більше метастазів ніж при СТ [11,16,10]. Ці дані узгоджуються із результатами Bang et al. який виявив, що PET-сканування збільшило стадію пухлини приблизно у чверті обстежених пацієнтів, оскільки метастази у них не були візуалізовані за допомогою СТ [16]. Такі результати повністю корелюють із нещодавно опублікованим мета-аналізом, який повідомляє про підвищену чутливість PET-СТ порівняно з лише PET (82% проти 67%) щодо виявлення метастазів у печінці [17]. Повідомляється, що чутливість PET-СТ у виявленні метастазів у лімфатичних вузлах коливається від 21% до 38% [10,11]. Загалом, можна зробити висновок, що PET більш чутлива методика при виявленні віддалених метастазів (рис. 3.4.), але вона не досягла значущості у рутинному визначенні стадії та ще не підтвердила свою економічну ефективність [19].

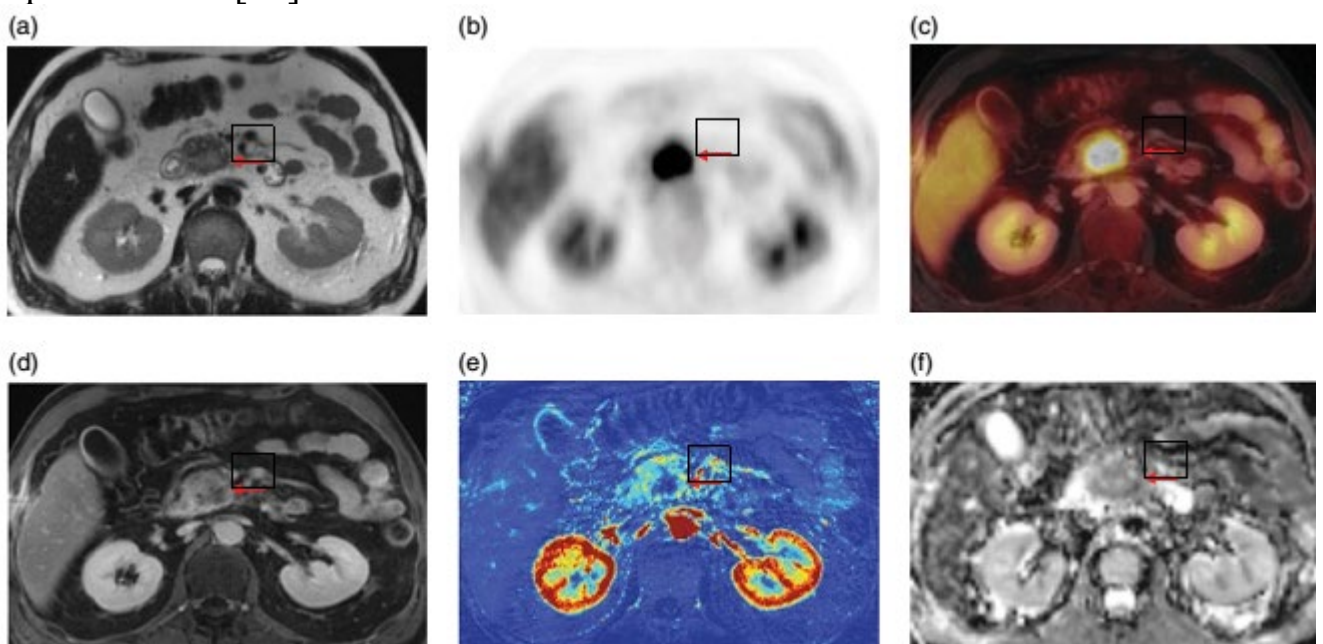


Рис 3.4. Мультипараметрична FDG PET-MRI пацієнта з діагнозом раку підшлункової залози

На MR -зображенні видно неоднорідну, гіпоінтенсивну пухлину в головці підшлункової залози (а) з високим вогнищевим поглинанням FDG (b,c). Динамічна MRI з контрастним підсиленням (DCE) демонструє периферичну гіперваскуляризацію (d), а параметрична карта iAUC60 (початкова площа під кривою залежності концентрації контрастної речовини від часу при DCE-MPT через 60 сек.) підтверджує високу швидкість всмоктування (e). Відповідне дифузійно-зважене зображення демонструє низькі значення ADC в пухлині, що вказує на її низьку целюлярність (f). (Цитується за Beger H., 2018)

Значення ендоскопічного обстеження хворих при стадіюванні раку підшлункової залози

Ендоскопічна ретроградна холангіопанкреатографія (ЕРХПГ) та ендоскопічне ультразвукове дослідження (ЕУЗД) є сучасними високоінформативними методиками для діагностики раку ПЗ. Історично склалось, що ЕРХПГ дозволяла верифікувати діагноз шляхом цитологічного дослідження панкреатичного секрету та біопсійного матеріалу, отриманого в ході процедури. У теперішній час ЕРХПГ часто замінюють на ЕУЗД з аспірацією матеріалу тонкою голкою. Ця методика дає можливість отримати зразки для гістопатологічної діагностики з чутливістю та специфічністю 87% та 96% відповідно [21]. ЕУЗД вважається одним із найточніших способів діагностики невеликих пухлин ПЗ. У порівнянні з ЕРХПГ, ЕУЗД має менший ризик постманіпуляційних ускладнень, особливо у пацієнтів, у яких пухлина ПЗ ускладнилась механічною жовтяницею [20]. При ЕУЗД рак підшлункової залози візуалізується як гомогенна або неоднорідна ехонегативна ділянка, іноді з ехопозитивними включеннями та/або кістозними утвореннями. При запущених стадіях раку виявляють неоднорідний малюнок тканини ПЗ та інфільтрацію стінок сусідніх органів та великих навколопанкреатичних судин. Критерії для оцінки ураження судин за допомогою ЕУЗД. включають відсутність гіперехогенної межі між стінками судин та пухлиною, виявлення неопластичного матеріалу в судинах, візуалізацію колатералей через артеріальний або венозний тромбоз, а також непрямі критерії, такі як розмір пухлини, або близькість до великих судин. ЕУЗД дозволяє виявляти утворення підшлункової залози розміром менше 2 см та є більш чутливим, ніж спіральна КТ (91–100% проти 53–91%), тоді як обидва способи дають подібні результати для локально-регіонарної пухлини. Додаткові можливості включають диференціальну діагностику солідних і кістозних уражень підшлункової залози, що робить ЕУЗД важливим базовим інструментом скринінгу в протоколах обстеження осіб із високим ризиком родинного раку підшлункової залози. Використання

біопсійного матеріалу отриманого при ЕУЗД для молекулярного аналізу тканин ПЗ розширює можливості стратифікації кістозних уражень підшлункової залози та прогнозу розвитку хвороби. Також під контролем ЕУЗД виконуються методики невролізу ціліакального сплетіння, дренажу жовчних проток. Види датчиків та результати сканування представлено на рис. 3.5.



Рис. 3.5. Радіальний (1) та опуклий (2) датчики для ЕУЗД

Радіальний датчик забезпечує зображення 360°, яке перпендикулярне до поздовжньої осі сканування. Опуклий датчик демонструє зображення 180° уздовж площини, паралельній довгій осі сканування, можлива біопсія (рис. 3.6).

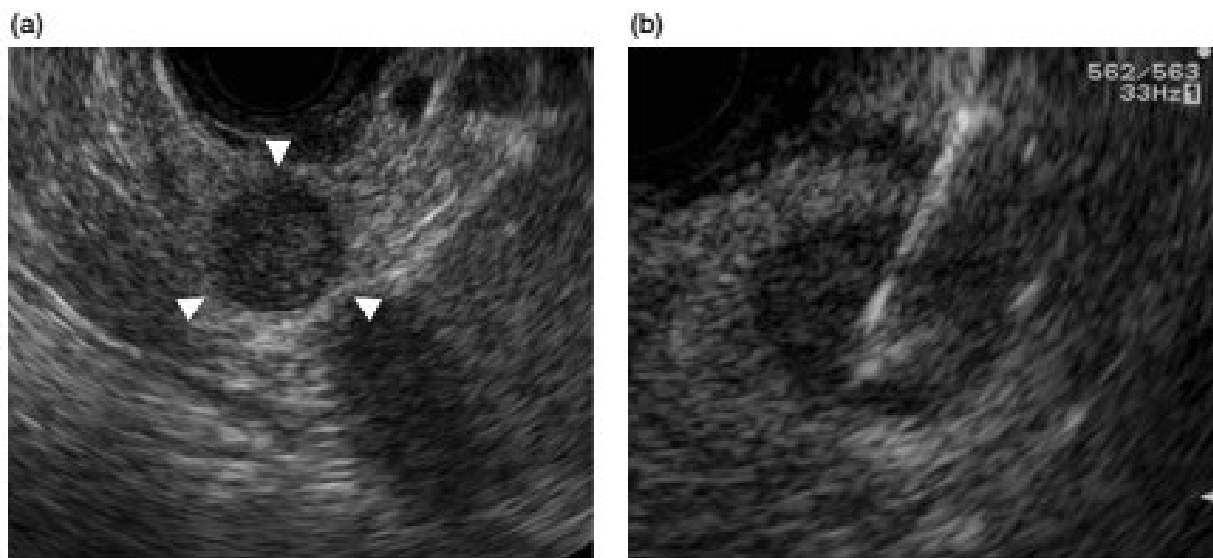


Рис. 3.6. Результати ЕУЗД-сканування нейроендокринної пухлини підшлункової залози (Цитується за Veger Н., 2018):

- а) ЕУЗД показує 6 мм гіпоехогенне утворення з чітким контуром;
- б) ЕУЗД-біопсія проведена з використанням голки 22G FNA.

Основні критерії визначення стану резектабельності раку підшлункової залози

NCCN прийняла критерії визначення стану резектабельності пухлини підшлункової залози, які також схвалені ESMO. Для цього виявлене новоутворення має відповідати наступним критеріям:

- Відсутність віддалених метастазів.
- Відсутність ознак деформації верхньої брижової або воротної вен.
- Жирові утворення навколо черевного стовбура, печінкової артерії та верхньої брижової артерії можуть бути повністю видалені.

Погранично резектабельні пухлини включають такі критерії:

- Відсутність віддалених метастазів, залучення в процес верхньої брижової або воротної вен з вираженою деформацією, звуженням або оклюзією просвіту судини проксимальніше або дистальніше від інвазії, що дозволяє проводити резекцію і пластику ураженої ділянки.

- Стінка гастроуденальної артерії не має аневризматичних розширень по ходу у напрямку черевного стовбуру.

- Пухлина оточує верхню брижову вену $< 180^\circ$.

Первинна хірургічна резекція пухлини та видалення регіонарних лімфатичних вузлів показано за наступними критеріями (ASCO):

- Немає клінічних ознак метастазування.
- Стан операбельності з урахуванням супутньої коморбідності дає можливість пацієнтові перенести втручання.

- Відсутність радіографічно підтвердженого зв'язку між первинною пухлиною підшлункової залози та брижовою судинною мережею.

- Рівень СА 19-9 відповідає місцево-локалізованому процесу.

Стадія захворювання визначається, виходячи з класифікації TNM та пропозиціями, затвердженими American Joint Committee on Cancer – AJCC, NCCN та ESMO.

Література

- 1 NIH National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. SEER Stat Fact Sheets: Pancreas Cancer 2015. Available at: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/pancreas.html> (accessed September 3, 2017).
- 2 AJCC Cancer Staging Manual, 7th edn. Edge DB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A, eds. New York: Springer, 2010.
- 3 Porta M, Fabregat X, Malats N et al. Exocrine pancreatic cancer: symptoms at presentation and their relation to tumour site and stage. Clin Transl Oncol 2005;7(5):189–197.
- 4 McIntyre CA, Winter JM. Diagnostic evaluation and staging of pancreatic ductal adenocarcinoma. Semin Oncol 2015;42(1):19–27.

- 5 Kuusela P, Jalanko H, Roberts P et al. Comparison of CA 19-9 and carcinoembryonic antigen (CEA) levels in the serum of patients with colorectal diseases. *Br J Cancer* 1984;49(2):135–139.
- 6 Ballehaninna UK, Chamberlain RS. The clinical utility of serum CA 19-9 in the diagnosis, prognosis and management of pancreatic adenocarcinoma: an evidence based appraisal. *J Gastrointest Oncol* 2012;3(2):105–119.
- 7 Ferrone CR, Finkelstein DM, Thayer SP, Muzikansky A, Fernández-del Castillo C, Warshaw AL. Perioperative CA 19-9 levels can predict stage and survival in patients with resectable pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2006;24(18):2897–2902.
- 8 Berger AC, Garcia M Jr, Hoffman JP et al. Postresection CA 19-9 predicts overall survival in patients with pancreatic cancer treated with adjuvant chemoradiation: a prospective validation by RTOG 9704. *J Clin Oncol* 2008;26(36):5918–5922.
- 9 Maithel SK, Maloney S, Winston C et al. Preoperative CA 19-9 and the yield of staging laparoscopy in patients with radiographically resectable pancreatic adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2008;15(12):3512–3520.
- 10 Haglund C. Tumour marker antigen CA125 in pancreatic cancer: a comparison with CA19-9 and CEA. *Br J Cancer* 1986;54(6):897–901.
- 11 Schultz NA, Dehlendorff C, Jensen BV et al. MicroRNA biomarkers in whole blood for detection of pancreatic cancer. *JAMA* 2014;311(4):392–404.
- 12 Yi JM, Guzzetta AA, Bailey VJ et al. Novel methylation biomarker panel for the early detection of pancreatic cancer. *Clin Cancer Res* 2013;19(23):6544–6555.
- 13 Al-Hawary MM, Francis IR, Chari ST et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma radiology reporting template: consensus statement of the Society of Abdominal Radiology and the American Pancreatic Association. *Gastroenterology* 2014;146(1):291–304.e1.
- 14 Callery MP, Chang KJ, Fishman EK, Talamonti MS, William Traverso L, Linehan DC. Pretreatment assessment of resectable and borderline resectable pancreatic cancer: expert consensus statement. *Ann Surg Oncol* 2009;16(7):1727–1733.
- 15 Bhat K, Wang F, Ma Q et al. Advances in biomarker research for pancreatic cancer. *Curr Pharm Des* 2012;18(17):2439–2451.
- 16 Raman SP, Horton KM, Fishman EK. Multimodality imaging of pancreatic cancer-computed tomography, magnetic resonance imaging, and positron emission tomography. *Cancer J* 2012;18(6):511–522.

- 17 Einersen P, Epelboym I, Winner MD, Leung D, Chabot JA, Allendorf JD. Positron emission tomography (PET) has limited utility in the staging of pancreatic adenocarcinoma. *J Gastrointest Surg* 2014;18(8):1441–1444.
- 18 Crippa S, Salgarello M, Laiti S et al. The role of [18]fluoro-deoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in resectable pancreatic cancer. *Dig Liver Dis* 2014;46(8):744–749.
- 19 NCCN Guidelines Version 3.2017. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/pancreatic.pdf (accessed September 27, 2017).
- 20 Lee ES, Lee JM. Imaging diagnosis of pancreatic cancer: a state-of-the-art review. *World J Gastroenterol* 2014;20(24):7864–7877.
- 21 Puli SR, Bechtold ML, Buxbaum JL, Eloubeidi MA. How good is endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration in diagnosing the correct etiology for a solid pancreatic mass?: a meta-analysis and systematic review. *Pancreas* 2013;42(1):20–26.
- 22 Andersen JR, Sorensen SM, Kruse A, Rokkjaer M, Matzen P. Randomised trial of endoscopic endoprosthesis versus operative bypass in malignant obstructive jaundice. *Gut* 1989;30(8):1132–1135.
- 23 Artifon EL, Sakai P, Cunha JE et al. Surgery or endoscopy for palliation of biliary obstruction due to metastatic pancreatic cancer. *Am J Gastroenterol* 2006;101(9):2031–2037.
- 24 Shepherd HA, Royle G, Ross AP, Diba A, Arthur M, Colin-Jones D. Endoscopic biliary endoprosthesis in the Clinical Assessment and Staging of Advanced Pancreatic Cancer 775 palliation of malignant obstruction of the distal common bile duct: a randomized trial. *Br J Surg* 1988;75(12):1166–1168.
- 25 Smith AC, Dowsett JF, Russell RC, Hatfield AR, Cotton PB. Randomised trial of endoscopic stenting versus surgical bypass in malignant low bileduct obstruction. *Lancet* 1994;344(8938):1655–1660.
- 26 Moss AC, Morris, E., Mac Mathuna P. Palliative biliary stents for obstructing pancreatic carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(2):CD004200.
- 27 Walter D, van Boeckel PG, Groenen MJ et al. Cost efficacy of metal stents for palliation of extrahepatic bile duct obstruction in a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2015;149(1):130–138.
- 28 Gonzalo-Marin J, Vila JJ, Perez-Miranda M. Role of endoscopic ultrasound in the diagnosis of pancreatic cancer. *World J Gastrointest Oncol* 2014;6(9):360–368.
- 29 Stark A, Hines OJ. Endoscopic and operative palliation strategies for pancreatic ductal adenocarcinoma. *Semin Oncol* 2015;42(1):163–176.

- 30 Mehta S, Hindmarsh A, Cheong E et al. Prospective randomized trial of laparoscopic gastrojejunostomy versus duodenal stenting for malignant gastric outflow obstruction. *Surg Endosc* 2006;20(2):239–242.
- 31 Lillemoe KD, Cameron JL, Kaufman HS, Yeo CJ, Pitt HA, Sauter PK. Chemical splanchnicectomy in patients with unresectable pancreatic cancer. A prospective randomized trial. *Ann Surg* 1993;217(5):447–455; discussion 456–457.
- 32 Wyse JM, Carone M, Paquin SC, Usatii M, Sahai AV. Randomized, double-blind, controlled trial of early endoscopic ultrasound-guided celiac plexus neurolysis to prevent pain progression in patients with newly diagnosed, painful, inoperable pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2011;29(26):3541–3546.
- 33 Kazanjian KK, Reber HA, Hines OJ. Laparoscopic gastrojejunostomy for gastric outlet obstruction in pancreatic cancer. *Am Surg* 2004;70(10):910–913.
- 34 Navarra G, Musolino C, Venneri A, De Marco ML, Bartolotta M. Palliative antecolic isoperistaltic gastrojejunostomy: a randomized controlled trial comparing open and laparoscopic approaches. *Surg Endosc* 2006;20(12):1831–1834.
- 35 Gurusamy KS, Kumar S, Davidson BR. Prophylactic gastrojejunostomy for unresectable periampullary carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;2:CD008533.
- 36 Lillemoe KD, Cameron JL, Hardacre JM et al. Is prophylactic gastrojejunostomy indicated for unresectable periampullary cancer? A prospective randomized trial. *Ann Surg* 1999;230(3):322–328; discussion 328–330.
- 37 Van Heek NT, De Castro SM, van Eijck CH et al. The need for a prophylactic gastrojejunostomy for unresectable periampullary cancer: a prospective randomized multicenter trial with special focus on assessment of quality of life. *Ann Surg* 2003;238(6):894–902; discussion 902–905.
- 38 Espat NJ, Brennan MF, Conlon KC. Patients with laparoscopically staged unresectable pancreatic adenocarcinoma do not require subsequent surgical biliary or gastric bypass. *J Am Coll Surgeons* 1999;188(6):649–655; discussion 655–657.
- 39 Wade TP, Neuberger TJ, Swope TJ, Virgo KS, Johnson FE. Pancreatic cancer palliation: using tumor stage to select appropriate operation. *Am J Surg* 1994;167(1):208–212; discussion 212–213.
- 40 Evans DB, Erickson BA, Ritch P. Borderline resectable pancreatic cancer: definitions and the importance of multimodality therapy. *Ann Surg Oncol* 2010;17(11):2803–2805.

- 41 Varadhachary GR, Tamm EP, Abbruzzese JL et al. Borderline resectable pancreatic cancer: definitions, management, and role of preoperative therapy. *Ann Surg Oncol* 2006;13(8):1035–1046.
- 42 Bilimoria KY, Bentrem DJ, Ko CY et al. Validation of the 6th edition AJCC Pancreatic Cancer Staging System: report from the National Cancer Database. *Cancer* 2007;110(4):738–744.
- 43 Hammel P, Huguet F, Van Laethem J et al. Comparison of chemoradiotherapy (CRT) and chemotherapy (CT) in patients with locally advanced pancreatic cancer (LAPC) controlled after 4 months of gemcitabine with or without erlotinib: final results of the international phase III LAP 07 study. *J Clin Oncol* 2016;31(18); http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2013.31.18_suppl.lba4003 (accessed September 27, 2017). Published online before print.
- 44 Ryan DP, Hong TS, Bardeesy N. Pancreatic adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2014;371(11): 1039–1049.
- 45 Conroy T, Desseigne F, Ychou M et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2011;364(19):1817–1825.
- 46 Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med* 2013;369(18):1691–1703.
- 47 Temel JS, Greer JA, Muzikansky A et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010;363(8):733–742

3.2. Прийняття клінічних рішень щодо лікування раку підшлункової залози

У більшості пацієнтів лікування раку підшлункової залози залежить від клінічної стадії. Високоякісна візуалізація поперечного перерізу та в деяких випадках додаткові методи визначення стадії поділяють рак підшлункової залози на одну з чотирьох категорій: локалізований та потенційно резектабельний; погранично-резектабельний; місцево-поширений/нерезектабельний; і метастатичний. Подальші рішення щодо протоколів протипухлинної терапії та паліативних втручань мають ґрунтуватися на визначених цілях лікування, орієнтованих на пацієнта.

Прийняття клінічних рішень має ґрунтуватися на принципах доказової медицини з використанням міждисциплінарного підходу та враховувати стан працездатності пацієнта і психосоціальні обставини його життя. Хірургічна резекція забезпечує єдиний шанс на тривале виживання і може бути застосована лише у пацієнтів із потенційно резектабельним і погранично-резектабельним захворюванням. Проте зростає підгрупа пацієнтів з місцево-поширеним захворюванням, яких зрештою можна

вважати кандидатами на радикальне хірургічне лікування. В таких випадках радикальне хірургічне лікування має бути пов'язаним із проведенням як неоад'ювантною, так і ад'ювантною поліхіміотерапії. Тому пацієнти мають консультиватися у спеціалізованих центрах лікування раку, що є запорукою отримання високоефективної медичної допомоги.

Вибір тактики лікування хворих в залежності від стадії ракового процесу.

Пацієнти з раком підшлункової залози повинні пройти комплексне обстеження з метою верифікації стадії захворювання, щоб класифікувати пухлинку як резектабельну, погранично резектабельну, місцево-поширену або з наявністю метастазів. Це дозволяє онкологам ідентифікувати хворих із локалізованим захворюванням що підлягають радикальному хірургічному лікуванню і хворих, які мають невиліковну стадію захворювання. Пацієнти з локально розповсюдженим раком підшлункової залози та пацієнтів із погранично резектабельними пухлинами мають найбільші шанси успішного лікування та тривалого виживання. Важливо відзначити, що радикальне хірургічне втручання залишається єдиним лікувальним заходом, здатним забезпечити гарні віддалені результати [86,87].

Пацієнти із місцево-поширеним раком підшлункової залози (LAPC) мають незадовільний прогноз, але за належного лікування можна досягти тривалого місцевого контролю над пухлиною та паліації ускладнень [88]. Для тих, хто має метастатичне захворювання, паліація має бути першорядною, а хіміотерапевтичні варіанти лікування можуть продовжувати тривалість виживаності.

Прийняття клінічних рішень у пацієнтів із резектабельним раком підшлункової залози

Потенційно резектабельну стадію захворювання можна визначити лише за умови отримання високоякісної двофазної спіральної мультидетекторної комп'ютерної томографії з внутрішньовенним підсиленням (МСТ) або магнітно-резонансної томографії (МРТ). Операбельні пухлини не зачіпають критичні венозні або артеріальні структури і, крім того, сучасні візуалізаційні дослідження повинні виключити обстеження на пошук віддаленого метастазування.

Операбельними слід вважати такі пухлини, що мають високу ймовірність резекції R0. Стандартом лікування потенційно резектабельного раку підшлункової залози є резекція ПЗ з досягненням R0 статусу і видаленням відповідних лімфатичних колекторів органу. Після хірургічної резекції слід проводити ад'ювантну хіміотерапію, оскільки сучасні клінічні дослідження достовірно свідчать про позитивну роль ад'ювантної

хіміотерапії у пацієнтів, які перенесли резекцію первинної пухлини підшлункової залози із [89-92].

З метою забезпечення кращих безпосередніх і віддалених результатів доцільно дотримуватись наступних принципів лікування резектабельного раку підшлункової залози.

1. Хірургічне втручання слід виконувати у спеціалізованих онкоцентрах, де є великий практичний досвід і можливість забезпечення комплексного хіміотерапевтичного (радіотерапевтичного) лікування хворих.

2. Єдиним радикальним методом лікування раку підшлункової залози є радикальне резекційне хірургічне втручання, що забезпечує досягнення R0 статусу.

3. Виконання тільки радикального хірургічного втручання є недостатнім для досягнення високих показників виживаності.

4. Ад'ювантна сучасна поліхіміотерапія покращує загальне та 5-річне виживання після радикального хірургічного лікування хворих

5. Вибір протоколу ад'ювантної хіміотерапії слід узгоджувати із хіміотерапевтом.

6. Передопераційне визначення СА 19-9 має прогностичне значення при визначенні ефективності хіміотерапії.

7. Передопераційний статус пацієнта прогнозує можливість післяопераційного застосування хіміотерапії.

Прийняття клінічних рішень у пацієнтів із погранично-резектабельним раком підшлункової залози

Зростає значення діагностики ракових пухлин ПЗ, що описуються як погранично-резектабельні (Borderline Resectable, BR). До цього призвели три фактори: поява двофазної мультidetекторної спіральної СТ та МСТ з детальною візуалізацією анатомічних структур що оточують пухлину; статистичні дані які демонструють негативний вплив на терміни виживання резекцій ПЗ із статусом R1; здатність неоад'ювантної хіміотерапії "переводити" частину прогнозованих R1 резекцій ПЗ в градацію R0 резекцій. Нагадуємо, що погранично-резектабельна пухлина це таке новоутворення, що має високу ймовірність отримання статусу R1 резекції (є ракові клітини по периметру краю резекції ПЗ). Тому перед початком лікування особливу вагу набувають чітко сформульовані критерії резектабельності раку ПЗ із визначенням стадії захворювання, що дозволяє спланувати хірургічне втручання а, при необхідності, і неоад'ювантну хіміотерапію для кожного конкретного пацієнта. Пухлини із пограничною резектабельністю виділені в окрему групу з огляду на ризик резекцій ПЗ із статусом R1, що має принципове значення для термінів післяопераційної виживаності. Між групові критерії погранично-резектабельного раку ПЗ

включають: (1) межу між пухлиною та $SMV-PV \geq 180^\circ$ окружності вени; (2) короткосегментну оклюзію $SMV-PV$ з нормальною веною вище та нижче обструкції, що піддається резекції та реконструкції; (3) короткосегментний інтерфейс будь-якого ступеня між пухлиною та печінковою артерією із невраженою судиною проксимальніше та дистальніше ділянки контакту, що піддається артеріальній резекції та реконструкції; (4) межа між пухлиною та SMA та/або CA розміром $< 180^\circ$ окружності артерії. У клінічній практиці погранично-резектабельний рак ПЗ потребує точної верифікації, оскільки неоад'ювантна хіміотерапія може змінити його статус на резектабельний, що має бути підтвердженою повторною експертизою щодо резектабельності. Таким чином для прийняття клінічних рішень щодо лікування пацієнтів із погранично-резектабельним раком ПЗ доцільно дотримуватись наступних принципів.

1. З метою запобігання R1 резекціям, погранично-резектабельні пухлини ПЗ та їх відношення до навколишніх анатомічних структур слід верифікувати на доопераційному етапі обстеження.

2. При діагностиці погранично-резектабельного раку ПЗ неоад'ювантну поліхіміотерапію слід розглядати як процедуру, що передуює хірургічному втручанню.

3. Неоад'ювантна хіміотерапія погранично-резектабельного раку підшлункової залози зменшує як частоту R1 резекцій, так і ризик невиконання радикального хірургічного втручання через місцеве поширення ракового процесу.

4. Для проведення неоад'ювантної хіміотерапії, після консультації хіміотерапевта, пацієнтам із статусом ECOG 0-1 рекомендується застосування режиму FOLFIRINOX (іринотекан + лейковорин + оксаліплатин + 5-фторурацил), або модифікованого FOLFIRINOX (гемцитабін + наб-паклітаксел), або інші комбінації препаратів із гемцитабіном.

Прийняття клінічних рішень у пацієнтів із місцево-поширеним раком підшлункової залози

Слід підкреслити, що більшість пацієнтів із місцево-поширеним раком підшлункової залози мають невиліковну хворобу. Тому головним пріоритетом лікування таких пацієнтів є паліативне лікування. І це при умові, що характерною ознакою місцево поширених пухлини є місцева інвазія, напрямки якої визначаються локалізацією первинного осередка враження ПЗ. Зокрема для новоутворень головки ПЗ характерними наслідками інвазивного росту пухлини є обструкція жовчних проток, обструкція ДПК і вихідного отвору шлунку, обструкція головної панкреатичної протоки, інвазія ворітної вени та її гілок. Клінічними проявами ураження цих анатомічних структур стає обструктивна

жовтяниця, порушення евакуації зі шлунку, канцероматозний панкреатит, тромбози ворітної вени та її гілок, больовий синдром.

В теперішній час стратегії лікування місцево-поширеного раку підшлункової залози поділяються на дві категорії. Перша з них спрямована на лікування раку, друга - паліативні втручання що забезпечують збереження життя, покращення його якості та створення підґрунтя для застосування всього спектру технологій терапевтичного лікування ракової хвороби. Хірургія ускладнень прогресуючого раку головки ПЗ включає виконання операцій білідигестивного, гастродигестивного, панкреатодигестивного шунтування, ендоскопічні, лапароскопічні і черезшкірні процедури та інші підтримуючі заходи.

Важливо пам'ятати, що початок токсичної хіміотерапії у пацієнтів похилого віку із коморбідною патологією та нестабільним клінічним статусом є фактором високого ризику. Тому вибір схеми хіміотерапевтичного лікування та терміни його застосування слід узгоджувати з хіміотерапевтом та розпочинати після стабілізації стану здоров'я хворих. Сучасні схеми поліхіміотерапії здатні забезпечити тривалість виживання таких хворих в межах 12-14 місяців. Аналіз результатів міжнародних багатоцентрових досліджень (наприклад, LAP07) не довів переваг доповнення поліхіміотерапії променевою терапією. Зважаючи на вищезгадані матеріали, обґрунтованим є дотримання наступних принципів щодо прийняття клінічних рішень для пацієнтів із місцево-поширеним раком підшлункової залози.

1. Пацієнти із місцево-поширеним, нерезектабельним раком підшлункової залози та задовільним станом здоров'я (статус за ECOG 0-1) підлягають проведенню ад'ювантної поліхіміотерапії.

2. Передумовою проведення хіміотерапії є усунення ускладнень локального поширення ракового процесу - механічної жовтяниці, дуоденальної обструкції, канцероматозного панкреатиту шляхом паліативних хірургічних втручань.

3. Хірургічна резекція може бути застосована у обмеженої кількості хворих при технічній можливості реконструкції вражених пухлиною крупних (магістральних) венозних та артеріальних судин.

4. Альтернативою паліативним хірургічним втручанням з метою лікування непрохідності жовчовивідних шляхів і обструкції вихідного відділу із шлунку є транспапілярне стентування загальної жовчної протоки саморозширювальними металевими стентами.

5. Варіантами паліативної хірургії місцево-поширеного раку ПЗ є застосування малоінвазивних хірургічних, лапароскопічних, ендоскопічних та інших новітніх технологій.

Прийняття клінічних рішень у пацієнтів із метастатичним раком підшлункової залози

За останні 10 років було розроблено та схвалено три нові схеми для пацієнтів із метастатичним раком підшлункової залози: FOLFIRINOX, гемцитабін/наб-паклітаксел і, як лікування другої лінії, наноліпосомальний іринотекан (nal-iri), що вводиться із фолієвою кислотою та фторурацилом (FF) [104-106]. Комбінації цих препаратів були схвалені на основі мультицентричних рандомізованих клінічних досліджень і їх результати треба брати до уваги при прийнятті рішень щодо лікування хворих.

FOLFIRINOX досліджувався на пацієнтів, які раніше не отримували лікування, враховуючи лише пацієнтів із ECOG PS рівня 0 або 1 (ECOG Performance Status Scale) [104]. Дослідження продемонструвало перевагу виживаності при лікуванні FOLFIRINOX порівняно з гемцитабіном (11,6 місяців проти 6,7 місяців відповідно, $p=0,002$). Клінічне випробування щодо лікування метастатичного раку підшлункової залози (MPACT), яке призвело до схвалення наб-паклітакселу, як першої лінії терапії в комбінації з гемцитабіном, мало пом'якшені критерії відбору, але дозволило брати участь у дослідженні пацієнтам із статусом ефективності за Карновським (KPS, Karnofsky Performance Status Scale) 70% (приблизно еквівалентно ECOG Grade 2) [105]. Результати MPACT продемонстрували перевагу виживаності у пацієнтів, рандомізованих для лікування гемцитабін/наб-паклітаксел, порівняно з тими, хто отримував лише гемцитабін (середня загальна виживаність 8,5 місяців проти 6,7 місяців, $p=0,001$). Нарешті, наноліпосомальний іринотекан (nal-iri) був схвалений для використання для хіміотерапії другої лінії для пацієнтів, у яких початкова терапія лише гемцитабіном була неефективною. У дослідженні, яке охопило 417 пацієнтів, комбінація Fluorouracil (FF) з nal-iri призвела до виживання в середньому 6,1 місяця порівняно з 4,2 місяцями для пацієнтів, які отримували FF (коефіцієнт ризику смерті 0,67, $p=0,012$) [106].

При розгляді питання щодо лікування хворих слід визнати, що пацієнти із метастатичним раком підшлункової залози часто мають значний симптоматичний тягар і тяжкий функціональний статус життязабезпечуючих органів для проведення багатокомпонентної цитотоксичної терапії. Такі пацієнти зазвичай мають низьку виживаність, і, що важливо, деякі аналітичні матеріали показують, що формально високоефективна комбінована хіміотерапія може бути шкідливою для виживання, порівняно з менш агресивною хіміотерапією.

Таким чином, при прийнятті клінічних рішень у пацієнтів із метастатичним раком підшлункової залози, необхідно вирішити наступні питання: чи слід хворим рекомендувати системну поліхіміотерапію, наскільки агресивною вона може бути та, коли і чи треба застосовувати

поліхіміотерапію другої лінії. Зважаючи на наведені матеріали доцільно дотримання наступних принципів при прийнятті клінічних рішень у пацієнтів із метастатичним раком підшлункової залози.

1. Основним методом лікування пацієнтів із метастатичним раком підшлункової залози є сучасна поліхіміотерапія, яка збільшує виживаність хворих.

2. Передумовою проведення поліхіміотерапії є усунення ускладнень локального поширення ракового процесу - механічної жовтяниці, дуоденальної обструкції, канцероматозного панкреатиту тощо шляхом паліативних хірургічних втручань.

3. Застосування комбінованої поліхіміотерапії більш ефективно у порівнянні з монохіміотерапією гемцитабіном. Першою лінією поліхіміотерапії хворих із статусом за ECOG Performance Status Scale Grade 0-1 є застосування режиму FOLFIRINOX (іринотекан + лейковорин + оксаліплатин + 5-фторурацил) або комбінації гемцитабіну з іншими хіміопрепаратами. Пацієнтам зі статусом за ECOG Performance Status Scale Grade 2 - гемцитабін призначають у монотерапії або у комбінації з капецитабіном чи ерлотинібом, а зі статусом Grade 3 проводять лише симптоматичну терапію. Якщо у першій лінії хіміотерапії пацієнти отримували лікування на основі гемцитабіну, то у другій лінії застосовують наноліпосомальний іринотекан (nal-iri), що вводиться із фолієвою кислотою та фторурацилом (FF).

4. Переваги проведення комбінованої хіміотерапії можуть бути реалізованими у пацієнтів із стабільним станом здоров'я за відсутності тяжкої коморбідної патології та поліорганної недостатності.

5. Хіміотерапія препаратами другої лінії може бути доречною для деяких пацієнтів, у яких раковий процес прогресує після проведення хіміотерапії першої лінії.

Загалом можна підсумувати, що сучасні протоколи хіміотерапії подовжують терміни виживання хворих із поширеним та метастатичним раком підшлункової залози. Мета-аналіз кількох досліджень продемонстрував явну перевагу у виживанні пацієнтів, які отримували системну поліхіміотерапію, порівняно з тими, хто отримував звичайну підтримуючу терапію [107]. Цей аналіз, який включав 51 дослідження та 9970 пацієнтів, показав покращення виживання при застосуванні поліхіміотерапії (відношення ризиків = 0,64; 95% СІ, 0,42-0,98). Однак на сьогодні залишається невизначеним питання, який рівень функціонального стану здоров'я необхідний для того, щоб пацієнти отримали користь від проведення цитотоксичної поліхіміотерапії. Адже деякі результати досліджень свідчать про те, що пацієнти з низькими індексами здоров'я можуть не отримати суттєвої користі від цитотоксичної хіміотерапії, а

більш агресивна комбінована терапія може бути шкідливою для термінів виживання, порівняно з лікуванням за допомогою монохіміотерапії. Для пацієнтів із метастатичним захворюванням та статусом за ECOG Performance Status Scale Grade 0-1 застосування режиму FOLFIRINOX достовірно перевершує ефективність монотерапії гемцитабіном щодо частоти встановленої відповіді на хіміотерапію та показників загальної виживаності. Те саме стосується гемцитабіну та наб-паклітакселу для пацієнтів із KPS (Karnofsky Performance Status Scales) 70%. Цікаво, що дослідники MPACT провели аналіз загальної виживаності на основі оцінки KPS під час початку дослідження. Для пацієнтів із KPS >80% середня виживаність пацієнтів, які отримували гемцитабін/набпаклітаксел, становила 9,7 місяця, тоді як для пацієнтів із KPS 70–80% середня виживаність становила лише 7,6 місяця [108]. Таким чином, стає очевидним, що переваги поліхіміотерапії можуть біти реалізованими у пацієнтів здатних переносити токсичну дію цих препаратів протягом декількох курсів. Подібні висновки підтверджено аналізом п'яти клінічних рандомізованих досліджень 622R [109]. Пацієнти із коморбідною патологією, низьким станом працездатності мають гірші результати виживаності при комбінованій хіміотерапії порівняно з монотерапією та можуть взагалі не мати позитивної відповіді на будь-які протоколи цитотоксичної терапії. Лікарям-клініцистам треба знати, що застосування режимів FOLFIRINOX і гемцитабін/набпаклітаксел є високо ефективними комбінаціями, але вони більш токсичні порівняно з монотерапією гемцитабіном.

Таким чином, ретельна оцінка стадії раку ПЗ, статусу здоров'я пацієнтів (за шкалою ECOG Performance Status Scale, або за Karnofsky Performance Status Scale) мають вирішальне значення для прийняття обґрунтованих рішень щодо вибору технології лікування хворих.

Рак підшлункової залози: показання до резекції

Рак підшлункової залози має найгірші показники виживання серед усіх злоякісних новоутворень шлунково-кишкового тракту. У Сполучених Штатах у 2021 році від раку підшлункової залози померло 48220 пацієнтів [86]. Зараз ця хвороба є четвертою за поширеністю причиною смерті серед усіх злоякісних новоутворень у США та Японії. Незважаючи на новітні розробки щодо техніки хірургічних втручань і хіміотерапевтичного лікування, прогноз раку підшлункової залози залишається незадовільним. Однак хірургічна резекція залишається єдиною можливістю забезпечення 27%-33% п'ятирічної виживаності хворих.

Загалом радикальні хірургічні втручання вдається виконати приблизно 20% хворим. Тому вкрай важливим є правильне визначення резектабельності пухлин ПЗ із урахуванням можливостей сучасної

неoad'ювантною хіміотерапією, оскільки паліативне хірургічне лікування носять симптоматичний характер і характеризуються незадовільними віддаленими результатами. В теперішній час питома вага післяопераційних ускладнень при резекціях ПЗ складає 8-16% при летальності 4-8%, що є цілком прийнятним, але є реальним при ретельному відборі хворих. Японські автори публікують дані про 2,8% летальність при виконанні панкреатодуоденектомії [87].

Клінічні критерії виконання хірургічної резекції

Вік і супутні захворювання. Пік захворюваності на рак підшлункової залози припадає на шосте і восьме десятиліття життя. При цьому не було встановлено статистично значущої різниці у частоті ускладнень і смертності при хірургічному лікуванні хворих віком >70 і <70 років [87]. Останніми роками вік пацієнтів, супутні захворювання, загальний стан здоров'я є відносними протипоказами для виконання резекцій ПЗ. Одним із небагатьох медичних протипоказань до виконання таких операцій визнано цироз печінки з асцитом і портальною гіпертензією.

Діагностика та стадіювання раку ПЗ на етапі передопераційного обстеження здійснюється шляхом мультидетекторної, спіральної комп'ютерної томографії. Трансдуоденальне ендоскопічне ультразвукове дослідження (ЕУЗД) також корисно як для діагностики, так і для стадіювання раку підшлункової залози. Лапароскопічна діагностика корисна для стадіювання раку, особливо у пацієнтів із сумнівними метастази у печінці або діагностиці перитонеальної дисемінації пухлини. Трансскантне УЗД (на апаратах експертного рівня) виконує роль скринінгового метода обстеження.

Підтвердження злоякісності виявленого новоутворення за допомогою біопсії вважається необхідною процедурою перед хірургічним видаленням, або застосуванням хіміотерапевтичного лікування. Гістологічна та цитологічна діагностика аденокарциноми підшлункової залози виконується за допомогою тонкоіголкової аспіраційної біопсії під контролем КТ або ЕУЗД. Під час ендоскопічної ретроградної холангіопанкреатографії також можна отримати панкреатичний секрет для дослідження, або взяти біопсію.

Певну клінічну користь дає визначення асоційованих з пухлиною антигенів, таких як карциноембріональний антиген, карбогідратний антиген СА 19-9, DU-PAN-2 і SPan-1 рівні яких багатократно збільшуються у хворих на рак підшлункової залози. Зокрема, концентрація СА 19-9 >1000 ОД/мл може корелювати із наявністю віддалених метастазів, або свідчити про неоперабельність пухлин підшлункової залози [88]. Однак достовірність цих методик становить менше 50%.

Передопераційне визначення стадії раку ПЗ є необхідним для вибору тактики лікування хворих. З 2006 року використання критеріїв для визначення статусу резектабельності раку ПЗ (резектабельний, погранично-резектабельний або місцево-поширений) здійснюється відповідно до настанов National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines (табл. 3.5) [4] та ESMO guidelines. Класифікація NCCN резектабельності пухлин досить точно відображає тривалість виживання хворих після резекційних втручань [90-91] і тому широко застосовується у медичній практиці.

Таблиця 3.5. Критерії резектабельності раку підшлункової залози згідно NCCN

Статус резектабельності	Артеріальна	Венозна
Резектабельна	Відсутність контакту пухлини з артеріями (Truncus coeliacus [CA], Arteria Mesentericf Superior [SMA] або Common Hepatic Artery [CHA]).	Відсутність контакту пухлини із Superior Mesenteric Vein (SMV) або Portal Vein (PV) або $\leq 180^\circ$ контакт без нерівності контуру вен
Погранично-резектабельна	<p>Головка підшлункової залози/гачкоподібний відросток:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Щільний контакт пухлини із Common Hepatic Artery без поширення на Truncus Coeliacus, стовбур або біфуркацію печінкової артерії, що дозволяє виконати безпечну резекцію та реконструкцію судин; • Щільний контакт пухлини із SMA $\leq 180^\circ$; • Враховувати варіанти артеріальної анатомії (наприклад: додаткова права печінкова артерія, дистопія правої печінкової артерії, дистопія CHA, наявність додаткових артерій) та їх відношення 	<ul style="list-style-type: none"> • Щільний контакт пухлини із SMV або PV $> 180^\circ$; контакт $\leq 180^\circ$ із нерівністю контуру вени або тромбозом вени, але із збереженням прохідності судин проксимальніше та дистальніше місця ураження, що дозволяє виконати резекцію та реконструкцію вени. • Щільний контакт пухлини із Vena Cava Inferior (IVC)

	до пухлини.	
	Тіло/хвіст ПЗ: <ul style="list-style-type: none"> • Щільний контакт пухлини із СА $\leq 180^\circ$ • Щільний контакт пухлини із СА $\geq 180^\circ$ без залучення аорти та шлунково-дванадцятипалої артерії 	
Не резектабельна	<ul style="list-style-type: none"> • Віддалені метастази (включаючи метастази до нерегіонарних лімфатичних вузлів). 	Головка/гачкоподібний відросток: <ul style="list-style-type: none"> • Неможлива реконструкція SMV/PV через проростання або оклюзію судин (проростання пухлини або тромбоз) • Проростання пухлини до судин проксимальної частини порожньої кишки, що впадають до SMV.
	Головка/гачкоподібний відросток: <ul style="list-style-type: none"> • Щільний контакт пухлини із SMA $> 180^\circ$ • Щільний контакт пухлини із СА $> 180^\circ$ • Щільний контакт пухлини із першою гілкою SMA порожньої кишки. 	
	Тіло/хвіст ПЗ: <ul style="list-style-type: none"> • Щільний контакт пухлини $> 180^\circ$ із SMA або СА • Щільний контакт пухлини із СА та залучення аорти. 	Тіло/хвіст ПЗ: <ul style="list-style-type: none"> • Неможлива реконструкція SMV/PV внаслідок оклюзії судин пухлиною, або розвитку тромбозу

Ще існує класифікації резектабельності карцином підшлункової залози Японського товариства онкологів, яка ґрунтується на ймовірності досягнення резекції R0 [92] (табл. 3.6).

Таблиця 3.6 Класифікація резектабельності ракових пухлин підшлункової залози згідно Japan Pancreatic Society

Резектабельна: R

Відсутність контакту пухлини з SMV або PV, або контакт менше

180° , або є інвазія без оклюзії судини. Жирові прошарки навколо

SMA, СА та СНА підлягають видаленню.

Погранично-резектабельна: BR

Класифікується відповідно до інвазії SMV/PV або артеріальної інвазії.

BR- PV (інвазія тільки до SMV/PV)

Не виявлено контакту та інвазії до SMA, CA та CHA. Контакт або

інвазія пухлини до SMV/PV на 180° і більше, або оклюзія SMV/PV,

інвазії не досягає нижнього краю дванадцятипалої кишки.

BR- A (Артеріальна інвазія)

Контакт пухлини або інвазія до SMA та/або CA менш ніж на 180°

без виявлення стенозу чи деформації судин. Контакт або інвазія до CHA без виявлення контакту або інвазії до PHA та/або CA.

Нерезектабельна: UR

Класифікується відповідно до діагностики віддалених метастазів.

UR- LA (Локально-поширений)

Контакт пухлини або інвазія SMV/PV на 180 градусів і більше, або

оклюзія SMV/PV, що простирається за межі нижнього краю дванадцятипалої кишки. Контакт пухлини або інвазія до SMA та/або CA на 180° або більше. Контакт пухлини або інвазія

CHA

наявність контакту пухлини або інвазії до PHA та/або CA.

Контакт пухлини або інвазія до аорти.

UR- M (Пухлина з віддаленими метастазами)

Віддалені метастази, включаючи метастази до регіональних та нерегіонарних лімфатичних вузлів

3.3. Хірургічне лікування раку підшлункової залози

Рекомендованою резекційною процедурою лікування раку підшлункової залози є ізольована панкреатектомія. Термін «ізольований» означає блокрезекцію з використанням техніки виділення частини ПЗ з навколишніми органами, тканинами, судинами, нервовими сплетеннями, лімфовузлами тощо без травматизації пухлини. Ізольовану дистальну резекцію ПЗ з приводу раку тіла або хвоста підшлункової залози легше виконати, ніж ізольовану ПДР, яка є технічно складною через розгалужену судинну архітектуру в регіоні головки підшлункової залози. Проте ізольована резекція ПЗ технічно може бути виконаною ще із використанням і мезентеріального доступу [93] разом із застосуванням, якщо це необхідно, катетерного шунтування портальної системи [94].

Визначення показань до тотальної панкреатектомії чи ПДР у пацієнтів із раком головки підшлункової залози є проблемним питанням клінічної хірургії. У цьому відношенні проведені дослідження із використанням гістопатологічного та імуногістохімічного аналізів препаратів після тотальної панкреатектомії з'ясували, що розвиток ракового процесу від головки до тіла або хвоста підшлункової залози є безперервним [95,96]. Таким чином, інтраопераційна гістопатологічна діагностика з використанням заморожених зрізів ПЗ необхідна для виявлення меж інтрапанкреатичної інвазії раку в ході ПДР при раку головки підшлункової залози, а також під час дистальної резекції ПЗ при раку тіла або хвоста підшлункової залози [97].

Історично пілорусзберігаючу ПДР проводять, щоб уповільнити спорожнення шлунку та забезпечити кращі умови для кишкового травлення [98]. Однак немає достовірних даних, які свідчили б про те, що збереження пілорусу приводить до кращої якості життя, або покращення стану травлення [99]. Перевага нещодавньої розроблених лапароскопічної та роботизованої резекції ПЗ ще підлягають осмисленню.

Значення інвазії. Інвазію раку ПЗ до дистальної частини загальної жовчної протоки, дванадцятипалу кишку, шлунок або мезоколон лікують резекційним втручанням. Крім того, при раку підшлункової залози вражається заочеревинний простір, який включає лімфовузли, жирову і сполучну тканини та екстрапанкреатичні нервові сплетення позаду підшлункової залози та навколо судин ворітної системи та верхньої брижової артерії. Резекція ПЗ з регіональними лімфовузлами, вищезгаданими тканинами та статусом R0 є частиною техніки хірургічного втручання та важливим прогностичним фактором [93,100,101]. В класифікації Union for International Cancer Control classification не наведено чіткого пояснення причин інвазії раком екстрапанкреатичного нервового сплетення. Однак точна анатомія екстрапанкреатичного нервового сплетення пояснюється в третьому англomовному виданні класифікації Japan Pancreas Society classification, що дозволяє стверджувати про прямий зв'язок між метастазуванням до ретропанкреатичних лімфовузлів і ураженням відповідних нервових сплетень. Тому в ході ПДР необхідне проводити видалення нервових сплетень навколо головки підшлункової залози. При цьому треба пам'ятати, що видалення правої половини нервового сплетення навколо SMA може спричинити рефрактерну діарею після операції, а прогноз раку підшлункової залози, що вражає екстрапанкреатичне нервове сплетення, є поганим [100]. Важливою причиною онкологічних позитивних операційних країв ПЗ є попередня інвазія екстрапанкреатичного нервового сплетення [100].

Судинна інвазія. У пацієнтів із раком головки підшлункової залози інвазія до верхньої брижової та ворітної вен зустрічається досить часто. Протягом останніх 20 років післяопераційна летальність після ПДР з резекцією ворітної вени знизилась у кілька разів, а резекція ворітної вени при хірургії раку підшлункової залози стала технічно розробленою та відносно безпечною процедурою. В теперішній час до резекції ворітної вени в ході ПДР вдаються у 20-25% випадків, а у 3-4% здійснюють «артеріальні» резекції ПЗ. Однак подібні оперативні втручання супроводжуються майже вдвічі більшою частотою післяопераційних ускладнень, та високою частотою позитивної інвазії раку в межах краю резектованої ПЗ. Загалом резекційні втручання є проблематичними у пацієнтів з інвазією раку до SMA, черевного стовбуру та загальної печінкової артерії. Єдиним винятком з цих постулатів є рак тіла підшлункової залози, який вражає truncus coeliacus. Цю локалізацію раку можна видалити за допомогою дистальної панкреатектомії з резекцією черевного стовбуру. В таких випадках слід розглядати можливості неоад'ювантної терапії. Таким чином, судинна резекція показана, коли можливо досягти статусу R0 резекції. І навпаки, показання для розширеної резекції ПЗ є проблематичними, коли краї резектованої ПЗ інфільтровані раковими клітинами.

Метастази. Метастазування до лімфатичних вузлів. Висока частота виявлення ракових клітин у препаратах видалених лімфовузлів при резекціях ПЗ (до 77%) обґрунтовує необхідність дисекції їх при резекційних втручаннях з приводу раку підшлункової залози. Вважається, що метастазування до парааортальних лімфатичних вузлів при раку головки ПЗ становить 16%, а при раку тіла і хвоста ПЗ - 13-17%. В теперішній час розширена лімфодисекція при раку підшлункової залози є допустимою процедурою, хоча її ефективність продовжує обговорюватись в літературі. При цьому слід пам'ятати, що діагностика метастатичного ураження регіональних або парааортальних, або інших лімфовузлів сприяє точному визначенню стадії захворювання.

Перитонеальні метастази. Перитонеальна дисемінація досить часто виникає при прогресуючому раку підшлункової залози і є одним із протипоказань до хірургічної резекції. Перитонеальні метастази занадто малі, щоб їх діагностували за допомогою передопераційної комп'ютерної томографії або ультразвукового дослідження у пацієнтів без асцити. Тому діагноз перитонеальної дисемінації підтверджується прямою візуалізацією за допомогою лапароскопії, або під час хірургічного втручання. Шляхом традиційного фарбування і мікроскопії частота виявлення ракових клітин коливається від 0% до 17%. Проте, високі частоти виявлення – до 58% були отримані при використанні імуноцитохімічного фарбування з

використанням моноклональних антитіл до пухлинних антигенів і цитокератинів. Позитивна промивна цитологія є значущим прогностичним фактором при раку підшлункової залози. Тому не рекомендується виконувати хірургічну резекцію пацієнтам, які мають навіть резектабельний рак підшлункової залози, але з позитивним цитологічним дослідженням щодо виявлення ракових клітин [102,103].

Метастази в печінці. Метастази в печінці часто зустрічаються у пацієнтів з раком підшлункової залози. В таких випадках очікуваний період виживання складає 3-4 місяці, тому резекція первинної пухлини вважається протипоказаною. Кількість метастазів зазвичай множинна, і немає даних про довшу виживаність після панкреатектомії з резекцією, або без резекції метастазів у печінці.

Інші віддалені метастази. Протипоказанням для видалення первинної пухлини є діагностика віддалених метастазів у легені, кістки, надключичні лімфатичні вузли.

Варіанти лікування рецидивуючого захворювання. Важливою проблемою лікування раку підшлункової залози є висока частота рецидивів, навіть при виконанні радикальних операцій. Існують різні моделі розвитку подій. Зокрема, такі як локальний рецидив, або рецидив до лімфатичних вузлів, а також метастази в очеревину, печінку, легені та кістки. В таких випадках хіміотерапія або променева терапія є основними варіантами лікування хворих з метою подовження виживаності та покращення якості життя. Серед інших варіантів лише локальний рецидив раку підшлункової залози може розглядатися в якості показання до операції. Цей варіант лікування може бути успішним лише у окремих пацієнтів.

Конверсійна хірургія при неоперабельному раку ПЗ включає на першому етапі проведення системної хіміотерапії та подальшу хірургічну резекцію, яка може бути виконаною навіть обсягом R0. Це важливо, оскільки більшість пацієнтів (70–80%) з діагнозом рак підшлункової залози за критеріями NCCN [89] мають початково неоперабельне захворювання. Однак останні досягнення в мультимодальному лікуванні хворих здатні забезпечити кращі результати. Тому конверсійна хірургія неоперабельного на діагностичному етапі пацієнта набула широкого поширення в сучасній хірургічній практиці. Це стосується пацієнтів навіть із перитонеальними метастазами, коли після ефективної хіміотерапії проводять конверсійну операцію. Після проведення мультимодального лікування підтвердження показань до хірургічного втручання отримують за результатами візуалізаційних методик, встановлення клінічної відповідь на хіміотерапію, зниження концентрації онкомаркерів (CA19-9, DU- PAN- 2 та ін.). Однак встановлено, що при використанні подібної технології можливий розвиток

ранніх рецидивів хвороби, незважаючи на кращу виживаність. У зв'язку з цим, для уточнення показань до конверсійної хірургії, необхідне подальше накопичення клінічного матеріалу з проведенням аналізу отриманих результатів.

Значення вибору клінічного центру для лікування раку підшлункової залози. Ряд досліджень виявили важливе значення персонального досвіду хірургів виконувати втручання на підшлунковій залозі та забезпечувати хороші безпосередні та віддалені результати. У 1995 році Lieberman et al. оцінили 1972 панкреатектомії, включаючи тотальну панкреатектомію, виконану в 184 установах штату Нью-Йорк, і показали, що центри великого об'єму з >40 випадками на рік мали значно нижчу смертність, ніж центри малого об'єму (4,0% проти 12,3%, відповідно). Декілька інших досліджень також продемонстрували зниження рівня смертності, коротшу тривалість госпіталізації та нижчі загальні витрати у центрах із великою кількістю втручань, ніж у центрах з малим об'ємом операцій. Крім того, частота ускладнень і показники п'ятирічної виживаності були кращими у центрах великого обсягу хірургічних операцій. Визначення центрів великого та малого об'єму різняться у всіх цих дослідженнях, але комісія NCCN рекомендує проводити резекції підшлункової залози в установах, які виконують щонайменше 15–20 резекцій підшлункової залози на рік [110].

Література

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021;71(3):209–249
2. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin* 2021;71(1):7–33.
3. 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(11):2913–2921.
4. American Cancer Society. *Cancer Facts & Figures 2021*. Atlanta: American Cancer Society, 2021.
5. Schmidt- Hansen M, Berendse S, Hamilton W. Symptoms of pancreatic cancer in primary care: a systematic review. *Pancreas* 2016;45(6):814–818.
6. Porta M, Fabregat X, Malats N et al. Exocrine pancreatic cancer: symptoms at presentation and their relation to tumour site and stage. *Clin Transl Oncol* 2005;7(5):189–197.
7. Mizrahi JD, Surana R, Valle JW, Shroff RT. Pancreatic cancer. *Lancet* 2020;395(10242):2008–2020.

8. McIntyre CA, Winter JM. Diagnostic evaluation and staging of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Semin Oncol* 2015;42(1):19–27.
9. Kuusela P, Jalanko H, Roberts P et al. Comparison of CA 19- 9 and carcinoembryonic antigen (CEA) levels in the serum of patients with colorectal diseases. *Br J Cancer* 1984;49(2):135–139.
10. Ballehaninna UK, Chamberlain RS. The clinical utility of serum CA 19- 9 in the diagnosis, prognosis and management of pancreatic adenocarcinoma: an evidence based appraisal. *J Gastrointest Oncol* 2012;3(2):105–119
11. Hartwig W, Strobel O, Hinz U et al. CA19- 9 in potentially resectable pancreatic cancer: perspective to adjust surgical and perioperative therapy. *Ann Surg Oncol* 2013;20(7):2188–2196.
12. Kim YC, Kim HJ, Park JH et al. Can preoperative CA19- 9 and CEA levels predict the resectability of patients with pancreatic adenocarcinoma? *J Gastroenterol Hepatol* 2009;24(12):1869–1875.
13. 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;24(18):2897–2902.
14. Berger AC, Garcia M, Jr., Hoffman JP et al. Postresection CA 19- 9 predicts overall survival in patients with pancreatic cancer treated with adjuvant chemoradiation: a prospective validation by RTOG 9704. *J Clin Oncol* 2008;26(36):5918–5922.
15. Tsai S, George B, Wittmann D et al. Importance of normalization of CA19- 9 levels following neoadjuvant therapy in patients with localized pancreatic cancer. *Ann Surg* 2020;271(4):740–747.
16. Bauer TM, El- Rayes BF, Li X et al. Carbohydrate antigen 19- 9 is a prognostic and predictive biomarker in patients with advanced pancreatic cancer who receive gemcitabine- containing chemotherapy: a pooled analysis of 6 prospective trials. *Cancer* 2013;119(2):285–292.
17. Van Manen L, Groen JV, Putter H et al. Elevated CEA and CA19- 9 serum levels independently predict advanced pancreatic cancer at diagnosis. *Biomarkers* 2020;25(2):186–193.
18. NCC Network. NCCN Guidelines Version 2.2021 Pancreatic Adenocarcinoma.
www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/pancreatic.pdf
19. Zhang Y, Yang J, Li H, Wu Y, Zhang H, Chen W. Tumor markers CA19- 9, CA242 and CEA in the diagnosis of pancreatic cancer: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med* 2015;8(7):11683–11691.

20. Bunger S, Laubert T, Roblick UJ, Habermann JK. Serum biomarkers for improved diagnostic of pancreatic cancer: a current overview. *J Cancer Res Clin Oncol* 2011;137(3): 375–389.
21. O’Neill RS, Stoita A. Biomarkers in the diagnosis of pancreatic cancer: are we closer to finding the golden ticket? *World J Gastroenterol* 2021;27(26):4045–4087.
22. Giannis D, Moris D, Barbas AS. Diagnostic, predictive and prognostic molecular biomarkers in pancreatic cancer: an overview for clinicians. *Cancers* 2021;13(5):1071.
23. Alix- Panabieres C. The future of liquid biopsy. *Nature* 2020;579(7800):S9.
24. Zhu Y, Zhang H, Chen N, Hao J, Jin H, Ma X. Diagnostic value of various liquid biopsy methods for pancreatic cancer: a systematic review and meta- analysis. *Medicine* 2020;99(3):e18581.
25. Schultz NA, Dehlendorff C, Jensen BV et al. MicroRNA biomarkers in whole blood for detection of pancreatic cancer. *JAMA* 2014;311(4):392–404.
26. Que R, Ding G, Chen J, Cao L. Analysis of serum exosomal microRNAs and clinicopathologic features of patients with pancreatic adenocarcinoma. *World J Surg Oncol* 2013;11:219.
27. Wang Y, Yu X, Hartmann D, Zhou J. Circulating tumor cells in peripheral blood of pancreatic cancer patients and their prognostic role: a systematic review and metaanalysis. *HPB* 2020;22(5):660–669.
28. Daly MB, Pal T, Berry MP et al. Genetic/Familial HighRisk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2021;19(1):77–102.
29. Flores K, Dinh K, Rouleau E, Whalen G, Wassef W, LaFemina J. Identification of genetic risk for pancreatic adenocarcinoma. *Cancer Genet* 2015;208(11):559–563.
30. Lowery MA, Kelsen DP, Stadler ZK et al. An emerging entity: pancreatic adenocarcinoma associated with a known BRCA mutation: clinical descriptors, treatment implications, and future directions. *Oncologist* 2011;16(10):1397–1402.
31. Golan T, Hammel P, Reni M et al. Maintenance olaparib for germline BRCA- mutated metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2019;381(4):317–327.
32. Dreyer SB, Jamieson NB, Cooke SL et al. PRECISIONPanc: the next generation therapeutic development platform for pancreatic cancer. *Clin Oncol* 2020;32(1):1–4.

33. Valls C, Andia E, Sanchez A et al. Dual- phase helical CT of pancreatic adenocarcinoma: assessment of resectability before surgery. *Am J Roentgenol* 2002;178(4):821–826.
34. Al- Hawary MM, Francis IR, Chari ST et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma radiology reporting template: consensus statement of the Society of Abdominal Radiology and the American Pancreatic Association. *Radiology* 2014;270(1):248–260.
35. Callery MP, Chang KJ, Fishman EK, Talamonti MS, William Traverso L, Linehan DC. Pretreatment assessment of resectable and borderline resectable pancreatic cancer: expert consensus statement. *Ann Surg Oncol* 2009;16(7):1727–1733.
36. Kulkarni NM, Hough DM, Tolat PP, Soloff EV, Kambadakone AR. Pancreatic adenocarcinoma: crosssectional imaging techniques. *Abdom Radiol* 2018;43(2):253–263.
37. Kulkarni NM, Soloff EV, Tolat PP et al. White paper on pancreatic ductal adenocarcinoma from society of abdominal radiology’s disease-focused panel for pancreatic ductal adenocarcinoma: Part I, AJCC staging system, NCCN guidelines, and borderline resectable disease. *Abdom Radiol* 2020;45(3):716–728.
38. McKinney M, Griffin MO, Tolat PP. Multimodality imaging for the staging of pancreatic cancer. *Surg Oncol Clin North Am* 2021;30(4):621–637. Downloaded from <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/> by Universität Bern, Wiley Online Library on [22/08/2023]. See the Terms and Conditions (<https://onlinelibrary.wiley.com/terms-and-conditions>) on Wiley Online Library for rules of use; OA articles are governed by the applicable Creative Commons License
39. Einersen P, Epelboym I, Winner MD, Leung D, Chabot JA, Allendorf JD. Positron emission tomography (PET) has limited utility in the staging of pancreatic adenocarcinoma. *J Gastrointest Surg* 2014;18(8): 1441–1444.
40. Krishna SG, Rao BB, Ugbarugba E et al. Diagnostic performance of endoscopic ultrasound for detection of pancreatic malignancy following an indeterminate multidetector CT scan: a systemic review and metaanalysis. *Surg Endosc* 2017;31(11):4558–4567.
41. Kitano M, Yoshida T, Itonaga M, Tamura T, Hatamaru K, Yamashita Y. Impact of endoscopic ultrasonography on diagnosis of pancreatic cancer. *J Gastroenterol* 2019;54(1):19–32.
42. Khan MA, Grimm IS, Ali B et al. A meta- analysis of endoscopic ultrasound- fine- needle aspiration compared to endoscopic ultrasound- fine- needle biopsy: diagnostic yield and the value of onsite cytopathological assessment. *Endosc Int Open* 2017;5(5):E363–E375.

43. Van Riet PA, Larghi A, Attili F et al. A multicenter randomized trial comparing a 25- gauge EUS fine- needle aspiration device with a 20- gauge EUS fine- needle biopsy device. *Gastrointest Endosc* 2019;89(2):329–339.
44. Kandel P, Nassar A, Gomez V et al. Comparison of endoscopic ultrasound- guided fine- needle biopsy versus fine- needle aspiration for genomic profiling and DNA yield in pancreatic cancer: a randomized crossover trial. *Endoscopy* 2021;53(4):376–382.
45. Andersen JR, Sorensen SM, Kruse A, Rokkjaer M, Matzen P. Randomised trial of endoscopic endoprosthesis versus operative bypass in malignant obstructive jaundice. *Gut* 1989;30(8):1132–1135.
46. Artifon EL, Sakai P, Cunha JE et al. Surgery or endoscopy for palliation of biliary obstruction due to metastatic pancreatic cancer. *Am J Gastroenterol* 2006;101(9):2031–2037.
47. Shepherd HA, Royle G, Ross AP, Diba A, Arthur M, Colin- Jones D. Endoscopic biliary endoprosthesis in the palliation of malignant obstruction of the distal common bile duct: a randomized trial. *Br J Surg* 1988;75(12):1166–1168.
48. Smith AC, Dowsett JF, Russell RC, Hatfield AR, Cotton PB. Randomised trial of endoscopic stenting versus surgical bypass in malignant low bile duct obstruction. *Lancet* 1994;344(8938):1655–1660.
49. Moss AC, Morris E, Mac Mathuna P. Palliative biliary stents for obstructing pancreatic carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;2:CD004200.
50. Speer AG, Cotton PB, Russell RC et al. Randomised trial of endoscopic versus percutaneous stent insertion in malignant obstructive jaundice. *Lancet* 1987;2(8550):57–62.
51. Davids PH, Groen AK, Rauws EA, Tytgat GN, Huibregtse K. Randomised trial of self- expanding metal stents versus polyethylene stents for distal malignant biliary obstruction. *Lancet* 1992;340(8834-8835):1488–1492.
52. Nakai Y, Smith Z, Chang KJ, Dua KS. Advanced endoscopic techniques for the diagnosis of pancreatic cancer and management of biliary and gastric outlet obstruction. *Surg Oncol Clin North Am* 2021;30(4): 639–656.
53. Nakai Y, Hamada T, Isayama H, Itoi T, Koike K. Endoscopic management of combined malignant biliary and gastric outlet obstruction. *Dig Endosc* 2017;29(1): 16–25.
54. Stark A, Hines OJ. Endoscopic and operative palliation strategies for pancreatic ductal adenocarcinoma. *Semin Oncol* 2015;42(1):163–176.

55. Jang S, Stevens T, Lopez R, Bhatt A, Vargo JJ. Superiority of gastrojejunostomy over endoscopic stenting for palliation of malignant gastric outlet obstruction. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019;17(7):1295–1302 e1.
56. ASGE Standards of Practice Committee, Jue TL, Storm AC et al. ASGE guideline on the role of endoscopy in the management of benign and malignant gastroduodenal obstruction. *Gastrointest Endosc* 2021;93(2):309–322 e4.
57. Jeurnink SM, Steyerberg EW, van Hooft JE et al. Surgical gastrojejunostomy or endoscopic stent placement for the palliation of malignant gastric outlet obstruction (SUSTENT study): a multicenter randomized trial. *Gastrointest Endosc* 2010;71(3):490–499.
58. Khashab MA, Kumbhari V, Grimm IS et al. EUS- guided gastroenterostomy: the first U.S. clinical experience (with video). *Gastrointest Endosc* 2015;82(5):932–938.
59. Ge PS, Young JY, Dong W, Thompson CC. EUS- guided gastroenterostomy versus enteral stent placement for palliation of malignant gastric outlet obstruction. *Surg Endosc* 2019;33(10):3404–3411.
60. De Rosa A, Cameron IC, Gomez D. Indications for staging laparoscopy in pancreatic cancer. *HPB* 2016;18(1):13–20.
61. Liu RC, Traverso LW. Diagnostic laparoscopy improves staging of pancreatic cancer deemed locally unresectable by computed tomography. *Surg Endosc* 2005;19(5):638–642.
62. Van Veldhuisen E, van den Oord C, Brada LJ et al. Locally advanced pancreatic cancer: work- up, staging, and local intervention strategies. *Cancers* 2019;11(7):976.
63. Ferrone CR, Haas B, Tang L et al. The influence of positive peritoneal cytology on survival in patients with pancreatic adenocarcinoma. *J Gastrointest Surg* 2006;10(10):1347–1353.
64. Lillemoe KD, Cameron JL, Kaufman HS, Yeo CJ, Pitt HA, Sauter PK. Chemical splanchnicectomy in patients with unresectable pancreatic cancer. A prospective randomized trial. *Ann Surg* 1993;217(5):447–455; discussion 456–457.
65. Amin MB, American Joint Committee on Cancer, American Cancer Society. *AJCC Cancer Staging Manual*, 8th edn. Chicago: American Joint Committee on Cancer, Springer, 2017.
66. Van Roessel S, Kasumova GG, Verheij J et al. International validation of the Eighth Edition of the American Joint Committee on Cancer (AJCC) TNM Staging System in Patients With Resected Pancreatic Cancer. *JAMA Surg* 2018;153(12):e183617.

67. National Cancer Institute. SEER Cancer Stat Facts: Pancreatic Cancer. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/pancreas.html>
68. Conroy T, Hammel P, Hebbar M et al. FOLFIRINOX or gemcitabine as adjuvant therapy for pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2018;379(25):2395–2406.
69. Isaji S, Mizuno S, Windsor JA et al. International consensus on definition and criteria of borderline resectable pancreatic ductal adenocarcinoma 2017. *Pancreatology* 2018;18(1):2–11.
70. Varadhachary GR, Tamm EP, Abbruzzese JL et al. Borderline resectable pancreatic cancer: definitions, management, and role of preoperative therapy. *Ann Surg Oncol* 2006;13(8):1035–1046.
71. Janssen QP, Buettner S, Suker M et al. Neoadjuvant FOLFIRINOX in patients with borderline resectable pancreatic cancer: a systematic review and patient- level meta- analysis. *J Natl Cancer Inst* 2019;111(8):782–794.
72. Conroy T, Desseigne F, Ychou M et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2011;364(19):1817–1825.
73. Suker M, Beumer BR, Sadot E et al. FOLFIRINOX for locally advanced pancreatic cancer: a systematic review and patient- level meta- analysis. *Lancet Oncol* 2016;17(6):801–810.
74. Sadot E, Doussot A, O'Reilly EM et al. FOLFIRINOX induction therapy for stage 3 pancreatic adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2015;22(11):3512–3521.
75. Diener MK, Mihaljevic AL, Strobel O et al. Periarterial divestment in pancreatic cancer surgery. *Surgery* 2021;169(5):1019–1025.
76. Truty MJ, Kendrick ML, Nagorney DM et al. Factors predicting response, perioperative outcomes, and survival following total neoadjuvant therapy for borderline/locally advanced pancreatic cancer. *Ann Surg* 2021;273(2): 341–349.
77. Del Chiaro M, Rangelova E, Halimi A et al. Pancreatectomy with arterial resection is superior to palliation in patients with borderline resectable or locally advanced pancreatic cancer. *HPB* 2019;21(2):219–225.
78. Tee MC, Krajewski AC, Groeschl RT et al. Indications and perioperative outcomes for pancreatectomy with arterial resection. *J Am Coll Surg* 2018;227(2):255–269.
79. Chatzizacharias NA, Tsai S, Griffin M et al. Locally advanced pancreas cancer: staging and goals of therapy. *Surgery* 2018;163(5):1053–1062.
80. Loos M, Kester T, Klaiber U et al. Arterial resection in pancreatic cancer surgery: effective after a learning curve. *Ann Surg* 2022;275:759–768.

81. Ferrone CR, Marchegiani G, Hong TS et al. Radiological and surgical implications of neoadjuvant treatment with FOLFIRINOX for locally advanced and borderline resectable pancreatic cancer. *Ann Surg* 2015;261(1):12–17.
82. Gemenetzi G, Groot VP, Blair AB et al. Survival in locally advanced pancreatic cancer after neoadjuvant therapy and surgical resection. *Ann Surg* 2019;270(2):340–347.
83. Swanson RS, Pezzi CM, Mallin K, Loomis AM, Winchester DP. The 90-day mortality after pancreatectomy for cancer is double the 30-day mortality: more than 20,000 resections from the national cancer data base. *Ann Surg Oncol* 2014;21(13):4059–4067.
84. Sohal DPS, Kennedy EB, Khorana A et al. Metastatic pancreatic cancer: ASCO Clinical Practice Guideline update. *J Clin Oncol* 2018;36(24):2545–2556.
85. Jang RW, Krzyzanowska MK, Zimmermann C, Taback N, Alibhai SM. Palliative care and the aggressiveness of end-of-life care in patients with advanced pancreatic cancer. *J Natl Cancer Inst* 2015;107(3):dju424.
86. Sung H, Ferlay J, Siegel RL et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021;71(3):209–249.
87. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin* 2021;71(1):7–33.
88. 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(11):2913–2921.
89. American Cancer Society. *Cancer Facts & Figures 2021*. Atlanta: American Cancer Society, 2021.
90. Schmidt-Hansen M, Berendse S, Hamilton W. Symptoms of pancreatic cancer in primary care: a systematic review. *Pancreas* 2016;45(6):814–818.
91. Porta M, Fabregat X, Malats N et al. Exocrine pancreatic cancer: symptoms at presentation and their relation to tumour site and stage. *Clin Transl Oncol* 2005;7(5):189–197.
92. Mizrahi JD, Surana R, Valle JW, Shroff RT. Pancreatic cancer. *Lancet* 2020;395(10242):2008–2020.
93. McIntyre CA, Winter JM. Diagnostic evaluation and staging of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Semin Oncol* 2015;42(1):19–27.
94. Kuusela P, Jalanko H, Roberts P et al. Comparison of CA 19-9 and carcinoembryonic antigen (CEA) levels in the serum of patients with colorectal diseases. *Br J Cancer* 1984;49(2):135–139.

95. Ballehaninna UK, Chamberlain RS. The clinical utility of serum CA 19-9 in the diagnosis, prognosis and management of pancreatic adenocarcinoma: an evidence based appraisal. *J Gastrointest Oncol* 2012;3(2):105–119
96. Hartwig W, Strobel O, Hinz U et al. CA19-9 in potentially resectable pancreatic cancer: perspective to adjust surgical and perioperative therapy. *Ann Surg Oncol* 2013;20(7):2188–2196.
97. Kim YC, Kim HJ, Park JH et al. Can preoperative CA19-9 and CEA levels predict the resectability of patients with pancreatic adenocarcinoma? *J Gastroenterol Hepatol* 2009;24(12):1869–1875.
98. 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;24(18):2897–2902.
99. Berger AC, Garcia M, Jr., Hoffman JP et al. Postresection CA 19-9 predicts overall survival in patients with pancreatic cancer treated with adjuvant chemoradiation: a prospective validation by RTOG 9704. *J Clin Oncol* 2008;26(36):5918–5922.
100. Tsai S, George B, Wittmann D et al. Importance of normalization of CA19-9 levels following neoadjuvant therapy in patients with localized pancreatic cancer. *Ann Surg* 2020;271(4):740–747.
101. Bauer TM, El-Rayes BF, Li X et al. Carbohydrate antigen 19-9 is a prognostic and predictive biomarker in patients with advanced pancreatic cancer who receive gemcitabine-containing chemotherapy: a pooled analysis of 6 prospective trials. *Cancer* 2013;119(2):285–292.
102. Khan MA, Grimm IS, Ali B et al. A meta-analysis of endoscopic ultrasound-fine-needle aspiration compared to endoscopic ultrasound-fine-needle biopsy: diagnostic yield and the value of onsite cytopathological assessment. *Endosc Int Open* 2017;5(5):E363–E375.
103. Van Riet PA, Larghi A, Attili F et al. A multicenter randomized trial comparing a 25-gauge EUS fine-needle aspiration device with a 20-gauge EUS fine-needle biopsy device. *Gastrointest Endosc* 2019;89(2):329–339.
104. Khashab MA, Kumbhari V, Grimm IS et al. EUS-guided gastroenterostomy: the first U.S. clinical experience (with video). *Gastrointest Endosc* 2015;82(5):932–938.
105. Ge PS, Young JY, Dong W, Thompson CC. EUS-guided gastroenterostomy versus enteral stent placement for palliation of malignant gastric outlet obstruction. *Surg Endosc* 2019;33(10):3404–3411.

106. De Rosa A, Cameron IC, Gomez D. Indications for staging laparoscopy in pancreatic cancer. *HPB* 2016;18(1):13–20.
107. Liu RC, Traverso LW. Diagnostic laparoscopy improves staging of pancreatic cancer deemed locally unresectable by computed tomography. *Surg Endosc* 2005;19(5):638–642.
108. Van Veldhuisen E, van den Oord C, Brada LJ et al. Locally advanced pancreatic cancer: work- up, staging, and local intervention strategies. *Cancers* 2019;11(7):976.
109. Ferrone CR, Haas B, Tang L et al. The influence of positive peritoneal cytology on survival in patients with pancreatic adenocarcinoma. *J Gastrointest Surg* 2006;10(10):1347–1353.
110. Lieberman MD, Kilburn H, Lindsey M et al. Relation of perioperative deaths to hospital volume among patients undergoing pancreatic resection for malignancy. *Ann Surg* 1995;222(5):638–645.

3.4. Паліативне хірургічне лікування раку підшлункової залози

Незважаючи на останні розробки мультимодальних підходів до лікування хворих на рак ПЗ, хірургічна резекція все ще залишається єдиним методом радикального хірургічного лікування раку підшлункової залози [1] що спроможна забезпечити 33% п'ятирічну виживаність хворих. Однак більшість випадків раку підшлункової залози діагностується на пізній стадії, тому лише до 20% пацієнтів є кандидатами на подібне оперативне втручання [2]. На момент встановлення діагнозу приблизно у 50% пацієнтів діагностують віддалені метастази, у 30% - локальне поширення хвороби з регіонарними метастазами і лише у 15–20% пацієнтів діагностують локалізовану стадію захворювання, придатну для резекції ПЗ [3,4]. П'ятирічна виживаність для пацієнтів всіх вищезгаданих груп становить близько 10% [4]. Таким чином, паліативне лікування потрібно великій кількості пацієнтів (до 80%) з метою усунення ускладнень ракового процесу або зменшенню, чи запобіганню розвитку деяких з них (наприклад больового синдрому) [5]. Крім того, важливим завданням хірургічних технологій є отримання гістологічного підтвердження раку, щоби скерувати подальші напрямки лікування хворих.

Паліативне лікування в першу чергу спрямоване на усунення обструктивних ускладнень раку ПЗ - механічної жовтяниці, злоякісної непрохідності дванадцятипалої кишки або шлунку, канцероматозного панкреатиту, зменшення больового синдрому. Обструктивні ускладнення в теперішній час прийнято усувати за допомогою ендоскопічних та інтервенційних методів, але не втратили свого значення і традиційні методики хірургічного шунтування.

Проте потенційну користь від хірургічних втручань слід оцінювати через призму питомої ваги післяопераційних ускладнень і летальності, тривалості перебування у стаціонарі, якості життя після перенесених втручань та віддалених результатів. Це особливо вірно для пацієнтів із передбачуваною обмеженою тривалістю життя. Рішення про проведення хірургічного шунтування приймається у пацієнтів, у яких пухлина на доопераційному етапі вважалась резектабельною, при розвитку ускладнень що несуть загрозу летальності (обструктивна жовтяниця, дуоденальна непрохідність), у тих, де ендоскопічна/інтервенційна терапія технічно неможлива, або в окремих випадках із потенційно сприятливим прогнозом (наприклад, очікуване виживання понад один рік).

До середини 1980-х років відновлення прохідності жовчних шляхів та/або дванадцятипалої кишки забезпечувалося за допомогою хірургічного шунтування [6]. Загалом до 57% пацієнтів з неоперабельним раком підшлункової залози піддавалися хірургічному шунтуванню [7]. Паліативне шунтування дуоденальної обструкції та обтурованих жовчовивідних шляхів було еталонним стандартом лікування у переважній кількості цих випадків [8]. Завдяки значному вдосконаленню інтервенційної та ендоскопічної хірургії, усунення жовтяниці та/або обструкції вихідного відділу шлунку (ДПК) в теперішній час в основному виконується ендоскопічно. Однак, збільшення тривалості життя хворих завдяки успіхів хіміотерапевтичного лікування раку ПЗ, зробило знов актуальним питання застосування відкритих хірургічних втручань для білідигестивного і гастродигестивного шунтування, оскільки ефективне функціонування ендопротезів обмежено в часі, через їх можливу обструкцію пухлиною.

Симптоматика. У той час як пухлини тіла та хвоста підшлункової залози частіше всього маніфестують больовим синдромом в епігастрії або спині, пухлини в голівці залози спричиняють різноманітні симптоми, включаючи механічну жовтяницю, непрохідність вихідного відділу шлунку або дванадцятипалої кишки, а також симптоми ендокринної та екзокринної недостатності внаслідок обструкції головної панкреатичної протоки [9]. Непрохідність жовчовивідних шляхів із жовтяницею є найбільш частим симптомом [10] і зустрічається приблизно у 85%-90% пацієнтів з пухлинами головки підшлункової залози. У пацієнтів з карциномою тіла або хвоста підшлункової залози такі ускладнення можуть виникати на пізньому етапі захворювання, тому рідко потребують паліативного шунтування. Оскільки механічна жовтяниця викликає нездужання, мальабсорбцію та анорексію, сильний і стійкий свербіж, а також печінково-ниркову дисфункцію, яка може привести до гострої печінкової недостатності, її усунення є невідкладною процедурою. Механічна

непрохідність виходу із шлунку може виникати у 5–25% пацієнтів та, з огляду на розвиток кахексії, у половини з них вимагає хірургічної корекції. Однак завдяки досягненням хіміотерапії тривалість життя хворих збільшується, і вже до 38% пацієнтів з часом потребує дуоденального стенту або хірургічне шунтування [11]. Цей показник, ймовірно, ще зростатиме в найближчі роки, оскільки пацієнти виживають довше завдяки прогресу в мультимодальній хіміотерапії раку підшлункової залози. Проте, нудота і блювота часто виникають у пацієнтів внаслідок інфільтрації заочеревинного вегетативного нервового сплетення, що призводить до дисфункції шлунку, і не може бути достатньо полегшеною за допомогою процедури шунтування [12].

Білідигестивне шунтування та ендоскопічне стентування.

Ендоскопічне стентування за допомогою ендоскопічної ретроградної холангіопанкреатографії (ERCP) прийнято як стандарт паліативного лікування пацієнтів із злоякісною непрохідністю жовчних шляхів [13,14]. Завдяки низькій інвазивності процедури, ендоскопічне стентування усуває непрохідність жовчних шляхів за короткий термін госпіталізації. Паліативний ендоскопічний транспапілярний дренаж був вперше описаний у 1980 році [15], і на сьогоднішній день ендоскопічна декомпресія має 99% технічної успішності та низьку частоту ускладнень та летальності [16]. Однак у 8-10% випадків виконання методики неможливо через персональні анатомічні особливості пацієнта, або обструкцію дванадцятипалої кишки, або через технічні обмеження апаратури [17]. Варіантом виходу у таких випадках є стентування жовчних шляхів шляхом черезшкірного, черезпечінкового дренажа (Percutaneous Transhepatic Drainage, PTCD) або ендоскопічного ультразвукового дренажу жовчі (Endoscopic Ultrasound-Guided Biliary Drainage, EUS-BD).

PTCD, який вперше був описаний у 1974 році [18], є реальним варіантом лікування хворих, незважаючи на високий ризик серйозних ускладнень (кровотечі, жовчної фістули, абсцесу печінки) і суперечливий рівень терапевтичного успіху [19, 20]. Завдяки діагностичних можливостей УЗД, технологічний прогрес останніх років швидко вийшов на трансдуоденальне ендоскопічне ультразвукове дослідження. Перетворившись із суто діагностичної процедури на інтервенційний хірургічний інструмент. Крім того, EUS-BD є ефективною процедурою з низькою частотою ускладнень та можливістю управляти больовим синдромом завдяки невролізу рl. celiacus під контролем ендоскопічного ультразвукового дослідження (Endoscopic Ultrasonography-Celiac Plexus Neurolysis, EUS-CPN) [21].

Незважаючи на успіхи ендоскопічного лікування непрохідності жовчовивідних шляхів, відкриті хірургічні втручання залишаються

важливою альтернативою для 10-30% пацієнтів. Хірургічне білідигестивне шунтування історично було першим варіантом подібних операцій. Так Монастирський ще у 1887 році виконав холецистоєюностомію, Sprengel у 1891 році – холедоходуоденостомію, Dahl у 1909 році - гепатикоєюностомію [22]. Холецистоєюностомія є відносно простою процедурою, але має низькі показники тривалого функціонування шунта, з 8–11% рецидивів жовтяниці внаслідок обструкції міхурової протоки пухлиною, порівняно з 0–3% після холедохоєюностомії [7]. Така процедура може бути варіантом лише у випадках, коли дисекції загальної жовчної протоки є технічно складною, а портална вена має варикозну трансформацію.

Гепатикохолецистоєюностомія є іншою альтернативою гепатикоєюностомії [26,27]. Лапароскопічна декомпресія біліарної системи теж можлива, але лапароскопія не дозволяє точно оцінити резектабельність пухлини, що можливо під час відкритої операції. Тому класичною операцією білідигестивного шунтування при паліативній хірургії механічної жовтяниці залишається гепатикоєюностомія із ізольованою за Ру петлею порожньої кишки. Ефективність роботизованої хірургії раку ПЗ ще вимагає накопичення клінічного досвіду [30].

Верифікація механічної жовтяниці за допомогою ендоскопічного УЗД

В клінічній практиці використовуються наступні методики інструментальної декомпресії жовчних шляхів.

I) Ендоскопічна ретроградна холангіопанкреатографія (ЕРХПГ) з наступним:

- 1) Зовнішнім біліарним дрениванням (назобіліарний дренаж);
- 2) Стентування жовчовивідних шляхів.

II) Ендоскопічне ультразвукове дослідження (ЕУЗД) з виконанням:

- 1) гепатікогастростомії;
- 2) холедоходуоденостомії;
- 3) антеградного біліарного стентування;
- 4) рандеву-техніки дренивання жовчних проток.

III) Черезшкірне черезпечінкове дренивання жовчних проток з встановленням:

- 1) зовнішнього дренажу;
- 2) внутрішнього дренажу;
- 3) внутрішньо-зовнішнього дренажу;
- 4) рандеву-техніки дренивання жовчних проток.

Селективна канюляція жовчних шляхів за допомогою ЕРХПГ для декомпресії жовчовивідних шляхів не завжди є успішною процедурою з причин, що включають: інтрадивертикулярну локалізацію дуоденального

сосочка, хірургічно змінену анатомію (резекція шлунку за Б-ІІ в анамнезі), гастродуоденальну обструкцію пухлиною. Традиційно, у таких випадках, виконують черезшкірне, черезпечінкове дронування біліарної системи (percutaneous transhepatic biliary drainage, PTBD) що є досить ефективною технікою порятунку в складній ситуації.

Біліарне дронування під контролем ендоскопічного УЗД (EUS BD) стала ще однією технікою порятунку, про яку повідомили Giovannini et al. у 2001 році. EUS BD включає кілька трансмуральних доступів, таких як EUS техніка рандеву (EUS RV), EUS контрольована холедоходуоденостомія (EUS CDS), EUS керована гепатикогастростомія (EUS HGS) і EUS кероване антеградне стентування (EUS AS). Проведені дослідження, що стосуються кожної процедури, показали високі показники технічного та клінічного успіху, що складає понад 80–90% з частотою побічних ефектів 10–30% (наприклад, підтікання жовчі, кровотеча, міграція стенту), хоча тяжкість більшості ускладнень були легкими або помірними. Останнім часом покриті SEMS часто використовувалися, щоб уникнути несподіваних побічних явищ (наприклад, витік жовчі) для декомпресії жовчних шляхів, хоча накопичені дані показали відсутність різниці між пластиковими стентами та покритими SEMS при процедурі EUS HGS (гепатикогастростомії).

З процедур ендобіліарного стентування під контролем ЕУЗД, техніка рандеву (EUS RV) забезпечує мінімальноінвазивний біліарний дренаж шляхом менш складною процедурою, ніж ЕРХПГ.

Однак, оскільки кожна методика EUS BD, включаючи аксесуари, остаточно ще не розроблена, EUS BD не стала альтернативою традиційній ЕРСР. Проте нещодавнє RCT показало, що EUS CDS (холедоходуоденостомія) може бути ефективною та безпечною альтернативою PTBD із подібним рівнем успіху, частотою ускладнень, вартістю та якістю життя пацієнтів. Крім того, EUS CDS з використанням саморозширювального металевго стенту, що розширює просвіт обтурованого органу (LAMS), асоціюється з частотою успішного встановлення стентів понад 90% у пацієнтів зі злякисною непрохідністю жовчних шляхів.

Тому вважається, що EUS BD може стати альтернативою PTBD у випадках невдалої ЕРХПГ вже у найближчому майбутньому.

Гастродигестивне шунтування. Процедура гастродигестивного шунтування застосовується для відновлення евакуації шлункового вмісту у випадках обструкції ДПК або виходу із шлунку пухлиною ПЗ. Встановлено, що ендоскопічне стентування злякисного стенозу металевим саморозширювальним стентом є альтернативою хірургічному шунтуванню [31]. Нещодавно було показано, що гастроентеростомія під контролем EUS

є безпечним і ефективним методом корекції зляканої обструкції вихідного отвору із шлунку [32]. Хірургічне шунтування шлунку було вперше описано Wölfler і Wosler у 1881 році як антеколічне співустя. Ретроколічну гастроєюностомію вперше виконав Courvoisier у 1883 році, хоча пацієнт не вижив після операції, тоді як von Hacker успішно виконав таку операцію у 1885 році.

Сучасну стандартну горизонтальну гастроєюностомію можна виконувати антеколічно або ретроколічно, причому затримка спорожнення шлунку все ще залишається актуальною [34]. Завдяки розвитку мінімально-інвазивної хірургії таку процедуру сьогодні можна виконувати лапароскопічно [32]. Профілактичну ретроколічну гастроєюностомію при виконанні біліодигестивного шунтування вивчали Lillemoe та ін. [8]. Вони довели безпечність та ефективність процедури і дійшли висновку, що профілактичну гастроєюностомію слід накладати всім пацієнтам з неоперабельним періампулярним раком. Пізніше це було підтверджено в мета-аналізі та систематичному огляді [33]. Van Heek та ін. [34] порівняли подвійне шунтування (гепатикоєюностомію та ретроколічну гастроєюностомію) з традиційним гастродигестивним шунтуванням, та не виявили суттєвих відмінностей щодо післяопераційних ускладнень, включаючи затримку спорожнення шлунку, тривалості перебування у стаціонарі, виживаності та якості життя хворих. Однак у віддаленому післяопераційному періоді обструкція вихідного отвору шлунку виникала значно частіше у групі тільки біліодигестивного шунтування, що призводило до збільшення частоти повторних гастроєюностомій. Причому відсутність рецидиву жовтяниці і збереження евакуації шлункового вмісту зберігається до самої смерті [35]. Доведено, що профілактичну гастроєюностомію слід виконувати у пацієнтів із очікуваною тривалістю життя >2 місяців [36]. Якщо виконується паліативна гепатикоєюностомія профілактичну гастроєюностомію слід розглянути у варіанті реконструкції Roux- en-Y, що і було показано у дослідженні Szymanski та ін. [37]. У 2018 році Кокранівський огляд порівняв інтервенційне та хірургічне паліювання зляканої обструкції вихідного відділу шлунку. Автори виявили, що встановлення дуоденального стенту має такі переваги, як швидше відновлення перорального прийому їжі та скорочення терміну перебування в лікарні. Однак стентування було також пов'язане із більш раннім рецидивом симптомів обструкції ДПК і вищою частотою повторного дренажного втручання, порівняно з відкритою хірургічною корекцією [38]. В іншому Кокранівському огляді, присвяченому дослідженню профілактичної гастроєюностомії у пацієнтів з періампулярним раком, автори підтвердили клінічну ефективність подібної операції та дійшли

висновку, що хірургічна гастроєюностомія у довгостроковій перспективі має переваги перед встановленням стентів [33].

Порівняння ендоскопічного та хірургічного підходів. Загалом хірургічне шунтування було пов'язане з вищим ризиком післяопераційних ускладнень та смертності, але з кращою довгостроковою прохідністю жовчних проток [39]. У 2020 році Fabian et al. опублікував метааналіз, у якому порівнював паліативне подвійне стентування при злоякісній обструкції дванадцятипалої кишки та жовчних шляхів із хірургічним подвійним шунтуванням [16]. Клінічний успіх ендоскопічного стентування жовчних шляхів був вищим, ніж хірургічного втручання, а подвійне стентування було пов'язане з меншою кількістю побічних ефектів, але більш частою потребою у повторному втручанні, ніж подвійне шунтування. Згідно з цими даними, частота рецидиву жовтяниці у хірургічних пацієнтів стабільно нижча, ніж у пацієнтів зі стентуванням, навіть незважаючи на те, що саме хірургічне втручання, як правило, асоціюється з вищим рівнем післяопераційних ускладнень [40–42].

Крім біліарного шунтування, два рандомізованих контрольованих дослідження продемонстрували, що додаткова профілактична гастроєюностомія (тобто подвійний шунт) ефективна для запобігання розвитку потенційної гастродуоденальної обструкції без збільшення захворюваності та смертності, пов'язаної з хірургічним втручанням [8,34]. Однак саме по собі хірургічне втручання є більш масштабним і може істотно вплинути на якість життя пацієнтів з короткою тривалістю життя. Переваги хірургічного шунтування зростають із збільшенням тривалості життя пацієнтів, уникаючи частих повторних госпіталізацій і компенсуючи початкові вищі витрати з меншими майбутніми витратами на лікування, ніж у нехірургічних пацієнтів [43]. Таким чином, хірургічне шунтування є хорошим варіантом для тих пацієнтів, у яких неоперабельний рак виявлено під час операції з метою планової резекції пухлини, а також для пацієнтів, які мають відносно довгу тривалість життя [8,44].

Було виявлено кілька факторів, що передбачають ранню смертність після паліативного шунтування: наявність віддаленого метастатичного захворювання, погана диференціація пухлини, сильна передопераційна нудота та блювання та відсутність попереднього встановлення біліарного стенту [45]. Ці фактори можуть бути корисними при виборі відповідних втручань для цієї групи пацієнтів, які проходять процедуру паліативного шунтування. Тим не менш, індивідуальне клінічне рішення вимагає детального обговорення із пацієнтом.

Важливо, що нещодавнє збільшення виживаності навіть при IV стадії захворювання внаслідок використання поліхіміотерапії [46] може зробити

хірургічне шунтування більш часто використовуваною процедурою, ніж стентування, вже у найближчому майбутньому.

Поточний підхід і майбутні перспективи. З огляду на сучасні літературні дані, процедуру подвійного шунтування з гастроєюностомією та гепатикоєюностомією слід використовувати для паліативного хірургічного лікування хворих на нерезектабельний рак головки ПЗ з прогнозованою відносно довгою тривалістю життя (12-14 місяців) [48]. Прогрес ефективності мультимодального лікування може значно збільшити терміни виживання хворих, що, у свою чергу, може збільшити кількість хірургічних процедур шунтування, як остаточного довгострокового паліативного методу. Для зменшення операційної травми та частоти післяопераційних ускладнень зростає значення мінімально інвазивної та роботизованої хірургії, але для їх широкого застосування потрібно накопичення та осмислення клінічного досвіду. У процесі прийняття рішень щодо застосування паліативного лікування, слід враховувати погляди та побажання окремих пацієнтів, щоб адаптувати індивідуальний підхід до кожного випадку і покращувати якість життя хворих.

Література

1. Belyaev O, Bösch F, Brunner M et al. Indications for surgery in pancreatic ductal adenocarcinoma - consensus recommendations by the German Society for General and Visceral Surgery. *Zentralbl Chir* 2020;145(4):354–364. [in German]
2. Tonini V, Zanni M. Pancreatic cancer in 2021: what you need to know to win. *World J Gastroenterol* 2021;27(35): 5851–5889.
3. Perinel J, Adham M. Palliative therapy in pancreatic cancer- palliative surgery. *Transl Gastroenterol Hepatol* 2019;4:28.
4. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin* 2022;72(1):7–33.
5. Andriulli A, Festa V, Botteri E et al. Neoadjuvant/preoperative gemcitabine for patients with localized pancreatic cancer: a meta- analysis of prospective studies. *Ann Surg Oncol* 2012;19(5):1644–1662.
6. Gudjonsson B. Cancer of the pancreas. 50 years of surgery. *Cancer* 1987;60(9):2284–2303.
7. Watanapa P, Williamson RC. Surgical palliation for pancreatic cancer: developments during the past two decades. *Br J Surg* 1992;79(1):8–20.
8. Lillemoe KD, Cameron JL, Hardacre JM et al. Is prophylactic gastrojejunostomy indicated for unresectable periampullary cancer? A prospective randomized trial. *Ann Surg* 1999;230(3):322–328; discussion 328–330.

9. Mizrahi JD, Surana R, Valle JW, Shroff RT. Pancreatic cancer. *Lancet* 2020;395(10242):2008–2020.
10. Conrad C, Lillemoe KD. Surgical palliation of pancreatic cancer. *Cancer J* 2012;18(6):577–583.
11. Shah A, Fehmi A, Savides TJ. Increased rates of duodenal obstruction in pancreatic cancer patients receiving modern medical management. *Dig Dis Sci* 2014;59(9):2294–2298.
12. House MG, Choti MA. Palliative therapy for pancreatic/biliary cancer. *Surg Clin North Am* 2005;85(2):359–371.
13. Nakai Y, Hamada T, Isayama H et al. Endoscopic management of combined malignant biliary and gastric outlet obstruction. *Dig Endosc* 2017;29(1):16–25.
14. Dumonceau JM, Tringali A, Papanikolaou IS et al. Endoscopic biliary stenting: indications, choice of stents, and results: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline - Updated October 2017. *Endoscopy* 2018;50(9):910–930.
15. Soehendra N, Reynders- Frederix V. Palliative bile duct drainage – a new endoscopic method of introducing a transpapillary drain. *Endoscopy* 1980;12(1):8–11.
16. Fábíán A, Bor R, Gede N et al. Double stenting for malignant biliary and duodenal obstruction: a systematic review and meta- analysis. *Clin Transl Gastroenterol* 2020;11(4):e00161.
17. Ardengh JC, Lopes CV, Kemp R et al. Different options of endosonography- guided biliary drainage after endoscopic retrograde cholangio- pancreatography failure. *World J Gastrointest Endosc* 2018;10(5):99–108.
18. Speer AG, Cotton PB, Russell RC et al. Randomised trial of endoscopic versus percutaneous stent insertion in malignant obstructive jaundice. *Lancet* 1987;2(8550):57–62.
19. Westwood DA, Fernando C, Connor SJ. Internal- external percutaneous transhepatic biliary drainage for malignant biliary obstruction: a retrospective analysis. *J Med Imaging Rad Oncol* 2010;54(2):108–110.
20. Robson PC, Heffernan N, Gonen M et al. Prospective study of outcomes after percutaneous biliary drainage for malignant biliary obstruction. *Ann Surg Oncol* 2010;17(9):2303–2311.
21. Sbeit W, Napoléon B, Khoury T. Endoscopic ultrasound role in pancreatic adenocarcinoma treatment: a review focusing on technical success, safety and efficacy. *World J Gastroenterol* 2022;28(3):332–347.
22. Cole WH, Ireneus C, Reynolds JT. Strictures of the common duct. *Ann Surg* 1951;133(5):684–696.

23. Urbach DR, Bell CM, Swanstrom LL et al. Cohort study of surgical bypass to the gallbladder or bile duct for the palliation of jaundice due to pancreatic cancer. *Ann Surg* 2003;237(1):86–93.
24. Sarfeh IJ, Rypins EB, Jakowatz JG, Juler GL. A prospective, randomized clinical investigation of cholecystoenterostomy and choledochenterostomy. *Am J Surg* 1988;155(3):411–414.
25. Tarnasky PR, England RE, Lail LM et al. Cystic duct patency in malignant obstructive jaundice. An ERCPbased study relevant to the role of laparoscopic cholecystojejunostomy. *Ann Surg* 1995;221(3):265–271.
26. Ueda J, Kayashima T, Mori Y et al. Hepaticocholecystojejunostomy as effective palliative biliary bypass for unresectable pancreatic cancer. *Hepatogastroenterology* 2014;61(129):197–202.
27. Gani J, Lewis K. Hepaticocholecystoenterostomy as an alternative to hepaticojejunostomy for biliary bypass. *Ann R Coll Surg Engl* 2012;94(7):472–475.
28. Kohan G, Ocampo CG, Zandalazini HI et al. Laparoscopic hepaticojejunostomy and gastrojejunostomy for palliative treatment of pancreatic head cancer in 48 patients. *Surg Endosc* 2015;29(7):1970–1975.
29. Toumi Z, Aljarabah M, Ammori BJ. Role of the laparoscopic approach to biliary bypass for benign and malignant biliary diseases: a systematic review. *Surg Endosc* 2011;25(7):2105–2116.
30. Buchs NC, Addeo P, Bianco FM, Elli EF, Ayloo S, Giulianotti PC. Robotic palliation for unresectable pancreatic cancer and distal cholangiocarcinoma. *Int J Med Robot* 2011;7(1):60–65.
31. Nagaraja V, Eslick GD, Cox MR. Endoscopic stenting versus operative gastrojejunostomy for malignant gastric outlet obstruction – a systematic review and meta- analysis of randomized and non- randomized trials. *J Gastrointest Oncol* 2014;5(2):92–98.
32. Bomman S, Ghafoor A, Sanders DJ, Jayaraj M, Chandra S, Krishnamoorthi R. Endoscopic ultrasound- guided gastroenterostomy versus surgical gastrojejunostomy in treatment of malignant gastric outlet obstruction: systematic review and meta- analysis. *Endosc Int Open* 2022;10(4):E361–E368.
33. Gurusamy KS, Kumar S, Davidson BR. Prophylactic gastrojejunostomy for unresectable periampullary carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;2:CD008533.
34. Van Heek NT, de Castro SM, van Eijck CH et al. The need for a prophylactic gastrojejunostomy for unresectable periampullary cancer: a prospective randomized multicenter trial with special focus on assessment of quality of life. *Ann Surg* 2003;238(6):894–902; discussion 902–905.

35. Nieveen van Dijkum EJ, Kuhlmann KF, Terwee CB et al. Quality of life after curative or palliative surgical treatment of pancreatic and periampullary carcinoma. *Br J Surg* 2005;92(4):471–477.
36. Jeurnink SM, Steyerberg EW, van Hooft JE et al., Dutch SUSTENT Study Group. Surgical gastrojejunostomy or endoscopic stent placement for the palliation of malignant gastric outlet obstruction (SUSTENT study): a multicenter randomized trial. *Gastrointest Endosc* 2010;71(3):490–499.
37. Szymanski D, Durczynski A, Nowicki M, Strzelczyk J. Gastrojejunostomy in patients with unresectable pancreatic head cancer – the use of Roux loop significantly shortens the hospital length of stay. *World J Gastroenterol* 2013;19(45):8321–8325.
38. Upchurch E, Ragusa M, Cirocchi R. Stent placement versus surgical palliation for adults with malignant gastric outlet obstruction. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;5:CD012506.
39. Moss AC, Morris E, Mac Mathuna P. Palliative biliary stents for obstructing pancreatic carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;2:CD004200.
40. Andersen JR, Sorensen SM, Kruse A et al. Randomised trial of endoscopic endoprosthesis versus operative bypass in malignant obstructive jaundice. *Gut* 1989;30(8):1132–1135.
41. Shepherd HA, Royle G, Ross AP et al. Endoscopic biliary endoprosthesis in the palliation of malignant obstruction of the distal common bile duct: a randomized trial. *Br J Surg* 1988;75(12):1166–1168.
42. Smith AC, Dowsett JF, Russell RC et al. Randomised trial of endoscopic stenting versus surgical bypass in malignant low bileduct obstruction. *Lancet* 1994;344(8938):1655–1660.
43. Mortenson MM, Ho HS, Bold RJ. An analysis of cost and clinical outcome in palliation for advanced pancreatic cancer. *Am J Surg* 2005;190(3):406–411.
44. Huser N, Assfalg V, Michalski CW et al. Unresectable pancreatic cancer – palliative interventional and surgical treatment. *Zentralb Chirurg* 2010;135(6):502–507. [in German]
45. Gray PJ Jr, Wang J, Pawlik TM et al. Factors influencing survival in patients undergoing palliative bypass for pancreatic adenocarcinoma. *J Surg Oncol* 2012;106(1):66–71.
46. Conroy T, Desseigne F, Ychou M et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2011;364(19):1817–1825.
47. Vreeland TJ, Bohan PMK, Newhook TE et al. Contemporary assessment of need for palliative bypass after aborted pancreatoduodenectomy following neoadjuvant therapy. *J Gastrointest Surg* 2022;26(2):352–359.

РОЗДІЛ 4

ПАЛІАТИВНЕ ХІРУРГІЧНЕ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА НЕРЕЗЕКТАБЕЛЬНИЙ РАК ГОЛОВКИ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ, УСКЛАДНЕНИЙ ОБСТРУКТИВНОЮ ЖОВТЯНИЦЕЮ

Безродний Б.Г.

Вступ

Резекція ПЗ з пухлиною є єдиним методом ефективного лікування раку підшлункової залози [1]. Однак, на момент встановлення діагнозу менш ніж у 20% пацієнтів діагностують резектабельну стадію захворювання. Серед них менше 10% виконують резекційне втручання згідно сучасних стандартів лікування раку ПЗ, а загальна 5-річна виживаність залишається на рівні 5%-8% [2]. Тому 80% хворим виконують лише паліативні, «симптоматичні» хірургічні втручання, що спрямовані на усунення, зменшення або запобігання розвитку ускладнень ракового процесу, таких як обструктивна жовтяниця, дуоденальна обструкція, канцероматозний панкреатит, кахексія, біль, асцит, гастропарез, тромбози, запор, депресія [3]. При цьому слід пам'ятати, що перед застосуванням технологій паліативного лікування хворих необхідно отримати гістологічне підтвердження діагнозу раку ПЗ.

У хворих на рак головки ПЗ паліативна хірургія насамперед спрямована на корекцію механічної жовтяниці, дуоденальної непрохідності, канцероматозного панкреатиту та зменшення болю. Перші два синдроми можуть бути усунені за допомогою ендоскопічних/інтервенційних технологій, або за допомогою методик хірургічного шунтування. Проте вибір технології хірургічного втручання слід здійснювати зважаючи на частоту післяопераційних ускладнень, летальності, тривалості перебування у стаціонарі та прогнозованого терміну виживання. Це особливо вірно для пацієнтів із високим ризиком післяопераційної летальності та дуже обмеженим терміном виживання [3].

До початку 1990-х років корекція непрохідності жовчовивідних шляхів та/або дванадцятипалої кишки забезпечувалась переважно за допомогою хірургічного шунтування [4]. Причому до 57% пацієнтів із неоперабельним раком головки ПЗ піддавались хірургічному шунтуванню obtурованих жовчних проток, або ДПК [1,5]. Але в подальшому, завдяки вдосконаленню інтервенційної та ендоскопічної технологій, паліація жовтяниці та/або обструкції ДПК в значній мірі стала виконуватись шляхом ендоскопічних трансдуодеальних стентувань біліарної системи та ДПК [1-8].

Ендоскопічна або інтервенційна біліарна декомпресія.

Ендоскопічне стентування після виконання ендоскопічної ретроградної холангіопанкреатографії (ЕРХПГ) було прийнято як стандарт

паліативного лікування пацієнтів із злякисною непрохідністю жовчних шляхів.

Таким чином, завдяки мінімально інвазивній процедурі ендоскопічне стентування усуває обструкцію жовчовивідних шляхів протягом короткого терміну госпіталізації і з меншим рівнем післяопераційних ускладнень у порівнянні із відкритими хірургічними методиками. Однак у пізньому післяопераційному періоді, через 2-3 місяці після процедури у 30-45% пацієнтів внаслідок інфікування стента та запального процесу може розвиватися оклюзія або міграція протеза та холангіт. В таких випадках необхідною стає повторна госпіталізація для лікування холангіту та реімплантації стента. Загалом ендоскопічно встановлені ендопротези потрібно міняти приблизно кожні 3–5 місяців. Дещо кращі результати отримано при використанні саморозширювальних нітіолових металевих стентів (SEMS) [3]. Однак, у деяких пацієнтів (до 10%) виконати процедуру стентування технічно неможливо. Наприклад, у хворих що перенесли резекцію шлунку за Більрот-II, у випадках коли є оклюзія, яку не можна перекрити ендопротезом [1].

Альтернативою ендоскопічному стентуванню є черезшкірний черезпечінковий холангіодренаж (PTCD) або хірургічне шунтування. Недоліками PTCD є високий ризик серйозних ускладнень (кровотечі, жовчної фістули, абсцесу печінки) і суперечливий рівень терапевтичного успіху у віддаленому післяопераційному періоді [1,3,7].

Хірургічне шунтування: методи

Незважаючи на успіхи ендоскопічної хірургії щодо внутрішнього дренивання біліарної системи при обструкції її дистальної частини злякисними новоутвореннями, відкриті хірургічні втручання продовжують залишатися важливою альтернативою для великої кількості пацієнтів. Відкрите хірургічне втручання було історично першим варіантом шунтування, а початкові методи були описані як холецистоєюностомія Монастирським у 1887 році, як холедоходуоденостомія Sprengel у 1891 році та як гепатикоєюностомія Dahl у 1909 році [1,3]. Холецистоєюностомія є відносно простою процедурою, але має низькі показники збереження прохідності міхурової протоки у довгостроковій перспективі (8–11% випадків рецидиву жовтяниці порівняно з 0–3% після холедохоєюностомії через 6 місяців після анастомозування) [4]. У великому когортному дослідженні що включало 1919 пацієнтів холецистоентеростомія була визнана менш ефективною за інші процедури шунтування [3]. Ця процедура може бути варіантом у випадках, коли дисекція воротної вени є технічно складною (через локальний варикоз, портальну гіпертензію, тромбоз портальної вени). Або у осіб з тяжкою коморбідною патологією на фоні печінково-ниркової дисфункції. Важливою умовою для використання

холецистоєюностомії з 2-сантиметрова відстань від верхнього краю пухлини до місця впадіння міхурової протоки до гепатикохоледоха. В сумнівних випадках в ході цієї операції потрібно виконувати реімплантацію міхурової протоки до проксимальної частини загальної печінкової протоки на ендобіліарному дренажі [1].

Лапароскопічна декомпресія жовчовивідних шляхів шляхом накладання білідигестивних анастомозів не найшла широкого застосування, оскільки не дозволяє оцінити резектабельність пухлини такою ж мірою, як відкрита хірургія [3].

Ендоскопічне та хірургічне білідигестивне шунтування

Загалом хірургічне білідигестивне шунтування пов'язане з вищим ризиком післяопераційних ускладнень та летальності у порівнянні з ендоскопічними методиками [1,2,3]. Однак ретроспективне дослідження Маошєнг [30] продемонструвало відсутність суттєвої різниці в ефективності застосування хірургічного шунтування і трансдуоденального стентування біліарної системи. Показано, що частота рецидиву жовтяниці у пацієнтів з хірургічним шунтуванням стабільно нижча, ніж у пацієнтів зі стентуванням [3,]. Крім біліарного шунтування, два рандомізованих контрольованих дослідження продемонстрували, що додаткова профілактична гастроеюностома (подвійне шунтування) є ефективною для запобігання розвитку потенційної гастродуоденальної обструкції без збільшення частоти ускладнень та смертності, пов'язаної з хірургічним втручанням [3]. Важливо, що в умовах збільшення тривалості виживання пацієнтів внаслідок успіхів хіміотерапевтичних, імунологічних та інших методик лікування раку значення та переваги хірургічного шунтування зростають. Загалом, хірургічне шунтування є хорошим варіантом для тих пацієнтів, у яких виявлено неоперабельний рак під час операції з метою планової резекції ПЗ, а також для пацієнтів, які мають прогноз відносно довгої тривалості життя [3].

Показано, що актуальність хірургічного шунтування зростає навіть при IV стадії захворювання при умові високої чутливості ракової пухлини до поліхіміотерапії [1]. Цей факт може зробити хірургічне шунтування більш часто використовуваною процедурою за умови розробки нових хіміотерапевтичних препаратів.

Порушення евакуації із шлунку

Розвиток ракової пухлини у головці ПЗ у 15-20% пацієнтів супроводжується порушеннями евакуації із шлунку, сприяє прогресуванню кахексії та погіршує якість життя хворих. Тому у випадках істинної обструкції вихідного відділу шлунку пухлиною головки ПЗ хірургічна гастроеюностомія є ефективним стандартом лікування хворих [1,3]. Разом з тим, ретроспективні та рандомізовані контрольні дослідження показали,

що ендоскопічний метод стентування зляксісного стенозу саморозширювальними металевими стентами є альтернативою хірургічному шунтуванню з рівнем технічного успіху процедури близько 90%, частотою обструкції стента приблизно 10% протягом 15 тижнів і вірогідністю міграції стента менше 3-5% [3].

Гастродигестивне шунтування. Хірургічні підходи.

Хірургічне шунтування шлунка було вперше описано Wölfler і Wosler у 1881 році як антеколічний спосіб. Ретроколічну гастроєюностомію вперше виконав Courvoisier у 1883 році, однак пацієнт не вижив після операції, тоді як von Hacker успішно виконав подібну операцію у 1885 році. Після багатьох років дискусій про цінність гастроєюностомії через високу частоту післяопераційних ускладнень і летальність, результати операції шлунково-кишкового анастомозування значно покращилися [3].

Сучасна стандартна гастроєюностомія «бік-у-бік» може бути виконана в антеколічному або ретроколічному варіантах. Але уповільнена евакуація із шлунку через інвазію раковою пухлиною головки ПЗ навколишніх анатомічних структур, все ще залишається актуальною клінічною проблемою після накладання гастроєюноанастомозів [1,3,6].

Лапароскопічне гастродигестивне шунтування шлунку є ефективним варіантом хірургічної корекції і останнім часом широко використовується в хірургічній практиці [1].

Профілактичну ретроколічну гастроєюностомію при хірургічному лікуванні нерезектабельного раку головки ПЗ вивчали Lillemoe та ін. [6]. Автори показали збільшення тривалості операції, відсутність відмінностей у крововтраті, частоті післяопераційних ускладнень і летальності, тривалості перебування в стаціонарі та середньої виживаності (8,3 місяця) порівняно з групою пацієнтів з відсутністю профілактичного гастродигестивного шунтування. Автори дійшли висновку, що профілактичну гастроєюностомію доцільно проводити пацієнтам із нерезектабельним періампулярним раком. Це було підтверджено в нещодавньому мета-аналізі та систематичному огляді Van Heek та ін., в якому автори порівнювали подвійне шунтування (гепатикоєюностомія та ретроколічна гастроєюностомія) з тільки одинарним гепатикодигестивним шунтуванням, і не виявили достовірних відмінностей щодо післяопераційної смертності, включаючи сповільнення спорожнення шлунку, тривалості перебування в стаціонарі, тривалості виживання та якості життя. Порушення евакуації із шлунку виникало значно частіше у групі хворих із тільки білідигестивним шунтуванням, що призводило до збільшення частоти повторних гастроєюностом. Аналіз якості життя після подвійного шунтування показав, що евакуаторна функція шлунку зберігається протягом тривалого часу [4].

Враховуючи наведені дані можна зробити висновок, що у хворих на нерезектабельний рак головки ПЗ, ускладнений obturacійною жовтяницею, операцією вибору є позадодова гепатикоєюностомія із ізольованою по Ру петлею порожньої кишки. При цьому науковцями продовжується накопичення та аналіз матеріалу щодо доцільності поєднання гепатикоєюностомії із профілактичною гастроєюностомією з метою паліації симптомів обструкції пухлиною як біліарної системи, так і порушень евакуації із шлунку за одну процедуру [3]. Необхідна в таких випадках лапаротомія включає ревізію органів черевної порожнини з біопсією пухлини та отриманням патогістологічного підтвердження діагнозу. При встановленні нерезектабельного раку головки ПЗ виконують холецистектомію. Виділяють та пересікають загальну жовчну протоку, дистальну частину якої ушивають. На 60–80 см дистальніше зв'язки Трейтца пересікають порожню кишку. Дистальний кінець її ушивають, кишку мобілізують на протязі 80 см, ізолюють співустьям по Ру, проводять позадодово та на ендобіліарному дренажі накладають гепатикоєюноанастомоз за типом «кінець-у-бік». При необхідності гастродигестивного шунтування привідна частина порожньої кишки може бути використана для накладання позадодової гастроєюностомії за типом «бік-у-бік».

Слід звернути увагу, що в літературі обговорюється думка про те, що застосування удосконалених протоколів хіміотерапії, використання персоналізованих підходів до лікування хворих на рак ПЗ збільшують терміни виживання хворих. В таких випадках перевага віддається хірургічним методам шунтування, оскільки ці, перевірені часом методики, демонструють кращі результати білідигестивного і гастродигестивного шунтування у довгостроковій перспективі [3].

В таких умовах предметом наукового пошуку є уточнення тактики хірургічного лікування хворих на нерезектабельний рак головки ПЗ з метою визначення ефективності застосування відкритих хірургічних операцій і малоінвазивних технологій з метою виконання білідигестивного та гастродигестивного шунтування при лікуванні обструктивної жовтяниці та порушень евакуації зі шлунку.

Література

1. Neoptolemos J.P., Urrutia R., Abbruzzese J.L., Büchler M.W. Pancreatic Cancer. Second Edition / Springer, 2019. 1661 p.
2. Modern Concepts in Pancreatic Surgery / Editor Stephen W. / Behrman, 2013. 739 p.
3. Beger Hans G. The Pancreas: An Integrated Textbook of Basic Science, Medicine and Surgery// Blackwell Publishing Limited. - 2018.- 1216 P.
4. Pancreatic Cancer, Methods and Protocols. Second Edition / Edited by

Gloria H. Su / Columbia University Medical Center, New York, USA, Humana Press, 2014. 389 p.

5. Siegel R.L, Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2018 // CA Cancer J Clin. 2018. 68 (1): 7-30. [https://doi.org/10,3322 / caac.21442](https://doi.org/10.3322/caac.21442).
6. Iacono C, Ruzzenente A, Campagnaro T, Bortolasi L, Valdegamberi A, Guglielmi A. Role of preoperative biliary drainage in jaundiced patients who are candidates for pancreatoduodenectomy or hepatic resection: highlights and drawbacks. Ann Surg 2013;257(2):191–204
7. Mortenson MM, Ho HS, Bold RJ. An analysis of cost and clinical outcome in palliation for advanced pancreatic cancer. Am J Surg 2005;190(3):406–411
8. Ying-bin Liu Surgical Atlas of Pancreatic Cancer. Springer Nature Singapore Pte Ltd, 2020, 239 p

4.1 Аналіз результатів паліативного хірургічного лікування нерезектабельного раку головки підшлункової залози ускладненого обструктивною жовтяницею у хворих контрольної групи

Результатом прогресування раку головки ПЗ є розвиток ускладнень, обумовлених пропостанням і обструкцією пухлиною навколишніх анатомічних структур: загальної жовчної протоки, дванадцятипалої кишки, головної панкреатичної протоки, крупних судин, нервових сплетень. Враження цих анатомічних утворень обумовлює розвиток патологічних синдромів: механічної жовтяниці, порушень евакуації зі шлунку, канцероматозного панкреатиту, кахексії, тромбозів судин, болювого синдрому. Загальноприйнята тактика та хірургічна техніка лікування таких пацієнтів в першу чергу спрямовані та відновлення білідигестивного пасажу жовчі та гастродигестивного пасажу їжі шляхом відкритих хірургічних втручань або трансдуоденальним стентуванням біліарної системи та ДПК саморозширювальними металевими стентами [1,2]. Однак частота післяопераційних ускладнень при хірургічних втручаннях сягає 20-25%, а летальність до 10%. У 8-30% осіб після операцій білідигестивного шунтування у терміни 4-6 місяців розвивається рецидив обструктивної жовтяниці та/або порушення евакуації зі шлунку, що вимагає повторних хірургічних втручань. При трансдуоденальному стентуванні біліарної системи і ДПК питома вага післяопераційних ускладнень значно менша, але розвиваються ускладнення які обумовлені фактом імплантації стенту - обтурація, міграція стента, розвиток холангіту, що вимагає повторних госпіталізацій і реімплантації стента. Саме тому, через незадовільні результати застосування вищезгаданих технологій, стає актуальним виконання власного дослідження з метою пошука шляхів покращення результатів паліативного хірургічного лікування хворих на

нерезектабельний рак головки підшлункової залози, ускладнений обструктивними ураженнями біліарної системи, головної панкреатичної протоки, дванадцятипалої кишки.

Для в'яснення характеру та причин розвитку післяопераційних ускладнень і летальності проведено ретроспективний аналіз результатів паліативного хірургічного лікування хворих на нерезектабельний рак головки підшлункової залози, ускладненого механічною жовтяницею, у хірургічній клініці кафедри хірургії № 2 НМУ імені О.О. Богомольця за період 1997 - 2006 рр. (I контрольна група, 159 пацієнтів). Як слідує із матеріалів, представлених у таблиці 4.1, співвідношення чоловіків і жінок склало 1,56 до 1, тобто 61% та 39% відповідно, при цьому 68,6% хворих перебували у віці 70 років і старше.

Таблиця 4.1. Розподіл хворих контрольної групи (n=159) за віком та статтю

Вік (роки)	1-ша (контрольна) група (159 хворих)			
	Чоловіки	Жінки	Разом	
			Кількість.	%
60-69	31	19	50	31,4
70-79	48	28	76	47,8
80-89	18	13	31	19,5
90 та більше	-	2	2	1,3
Разом	97	62	159	100

У всіх хворих основне захворювання було ускладнено механічною жовтяницею, тривалістю від 25 до 48 днів. При госпіталізації рівень гіпербілірубінемії у осіб першої групи складав $209 \pm 16,7$ мкмоль/л. Обструкція пухлиною тільки загальної жовчної протоки клінічно маніфестувалась синдромом механічної жовтяниці і була діагностована у 128 (80,50%) хворих. Одночасний розвиток обтурація жовчовивідних шляхів і ДПК із симптоматикою обструктивної жовтяниці та дуоденальної непрохідності спостерігали у 8 (5,03%) хворих. Обструкцію загальної жовчної протоки, ДПК та інвазію верхньої брижової та ворітної вен з тромбозом цих судин спостерігали у 2 (1,26%) осіб. Обтурацію жовчовивідних шляхів із інвазією верхньої брижової та ворітної вен, що супроводжувалась частковим тромбозом цих судин спостерігали у 7 (4,4%) осіб. Обтурацію загальної жовчної протоки з розширенням Вірсунгової протоки і клінікою канцероматозного панкреатиту спостерігали у 14 (8,8%) пацієнтів. Таким чином, розвиток ракової пухлини у головці підшлункової залози у всіх випадках ускладнювався механічною жовтяницею. У 19,5% випадків, крім механічної жовтяниці, розвивались такі ускладнення як дуоденальна непрохідність (6,3%), канцероматозний панкреатит (8,8%),

тромбоз верхньої брижової та ворітної вени (5,7%).

З клінічної точки зору при госпіталізації пацієнти страждали від ракової інтоксикації, порушень кишкового травлення через недостатність екзокринної функції ПЗ внаслідок обструкцію панкреатичної протоки, диспепсичного, холестатичного, астено-невротичного синдромів та порушень евакуації зі шлунку. При огляді у хворих виявляли жовтяничність піднебіння і шкіряних покривів, наявність множинних розчісувань шкіри, гепатомегалію різного ступеня вираженості, а у деяких (7 осіб) – спленомегалію з портальною гіпертензією і асцитом. Прогресували слабкість, млявість, кволість, дратівливість, психоемоційна нестабільність, зниження пам'яті, нездатність до концентрації при виконанні фізичного та інтелектуального навантаження. У 49 пацієнтів спостерігались періодичні погіршення самопочуття у вигляді нападів депресії, порушення нічного сну та сонливостю вдень. У 9 осіб холестаза ускладнювався гострим холангітом, який проявлявся періодичним посиленням болю у правому підребер'ї з нападами лихоманки, ознобами із рясним потовиділенням. У 38 пацієнтів було діагностовано геморагічний синдром, клінічними ознаками якого в легких випадках були петехії, кровоточивість із розчісів шкіри, ерозивний гастродуоденіт. У важких - (10 спостережень) - синці в підшкірній клітковині, носові, гемороїдальні та шлунково-кишкові кровотечі.

Отже, з клінічної точки зору всі пацієнти I (контрольної) групи, мали симптоматику печінкової дисфункції різного ступеня тяжкості. При цьому в аналізах крові найбільш важких пацієнтів спостерігали анемію і тромбоцитопенію, у коагулограмі - зниження протромбіну і фібриногену (у 24 хворих), подовження часу згортання крові і часу рекальцифікації плазми (у 13 хворих), підвищення креатиніну (у 27 хворих). Характер клінічних проявів і біохімічних показників сироватки крові свідчили, що довготривала обструктивна жовтяниця, крім печінкової дисфункції, у 17% хворих обумовлювала розвиток поліорганної, зокрема печінково-ниркової дисфункції, що обтяжувало стан здоров'я хворих і було основою для розвитку синдрому гострої печінкової недостатності.

Клініцистами для об'єктивної оцінки ступеню тяжкості пацієнтів і прогнозування перебігу захворювання використовуються стандартизовані шкали. Найбільш поширеними, з можливостями використання відповідних калькуляторів, є шкали APACHE II, SAPS, SOFA, MODS. На нашу думку для визначення тяжкості поліорганних порушень у хворих з обструктивною жовтяницею і прогнозування летальності в залежності від кількості і тяжкості вражених життязабезпечуючих органів і систем є шкала поліорганної дисфункції MODS, що була запропонована John C. Marshall, 1995 (The Multiple Organ Dysfunction (MOD) Score). З урахуванням цієї

шкали Galperin E.I., 2012 була розроблена класифікація тяжкості механічної жовтяниці (трьох ступенів), що використовується у хірургічній практиці. Із 159 пацієнтів I групи 63 (39,62%) особи страждали на механічну жовтяницю легкого ступеня тяжкості, 58 (36,48%) - середнього, 38 (23,90%) – важкого. Причому саме серед пацієнтів, у яких діагностували механічну жовтяницю важкого ступеню, було виявлено клінічні ознаки таких ускладнень обструкції біліарної системи як холангіт, геморагічний синдром, печінково-нирковий синдром, енцефалопатія. У всіх 159 хворих було діагностовано супутню патологію, частіше всього серцево-судинної та респіраторної систем (таблиця 4.2).

Таблиця 4.2. Характер супутньої патології у хворих I групи при госпіталізації (n=159)

Діагноз	Кількість	%
ІХС: стабільна стенокардія напруги I-III функціональний класи, атеросклеротичний кардіосклероз, СН I-ІІА ст.	159	100
Гіпертонічна хвороба I-II ст.	127	79,87
ХОЗЛ: хронічний бронхіт, емфізема легень, дихальна недостатність I-II стадії	36	22,64
Хронічний калькульозний холецистит	3	1,89
Хронічний панкреатит	17	10,69
Цукровий діабет II типу	6	3,77

Біохімічні показники сироватки крові у хворих I групи представлено у таблиці 4.3.

Тактика лікування хворих полягала у виконанні шунтуючих хірургічних втручань, спрямованих на усунення обтурації жовчних шляхів та дуоденальної непрохідності шляхом накладання обхідних анастомозів. З цією метою виконувались операції білідигестивного та гастродигестивного шунтування. При наявності клініко-лабораторних критеріїв розвитку поліорганної дисфункції або печінкової недостатності хірургічна корекція проводилась у 2 етапи. На першому з них, проводили зовнішнє дренивання біліарної системи, а на другому - основний етап. Характер і безпосередні результати хірургічного лікування хворих I групи представлено у таблиці 4.4.

Таблиця 4.3. Біохімічні показники ($M \pm m$) сироватки крові хворих I групи при використанні одноетапного та двоетапного методів лікування ($p < 0,05$ при порівнянні з контролем)

Метод хірургічного лікування	Білірубін (мкмоль/л)			Білок загальний (г/л)	Холестерин (ммоль/л)	АЛТ (Од/л)	ЛФ (Од/л)	Сечовина (ммоль/л)	Креатинін (мкмоль/л)	ПТТ (%)
	загальн	прямий	непрямий							
Контроль n=10	11,3±0,5	1,6±0,8	9,7±0,7	74,7±0,7	5,1±0,25	15,7±2,8	59±5,8	5,4±0,2	58,4±4,3	95±1,7
Одноетапне лікування. Вихідні величини (n= 150)										
Одноетапне лікування	209,0 ±16,7	179,0 ±18,7	30,0 ±6,2	73,0* ±6,5	9,9 ±1,2	48,4 ±7,4	175 ±19,8	6,9* ±0,7	93* ±9,1	72 ±1,4
Двоетапне лікування. Вихідні величини (n= 9)										
Перед 1-м етапом лікування	318,5 ±34,3	247,2 ±26,2	71,3 ±8,1	69,3 ±5,1	14,8 ±1,6	60,7 ±12,2	197 ±28,3	14,9 ±2,7	137 ±15,6	63 ±5,2
Перед 2-м етапом лікування	83 ±7,3	53 ±5,4	30 ±3,6	70 ±6,4	6,3 ±0,4	18,3 ±3,7	63 ±6,1	5,7 ±0,5	61 ±4,7	69 ±1,4

* - недостовірність відмінності при порівнянні з контролем ($p > 0,05$).

Таблиця 4.4. Безпосередні результати паліативного хірургічного лікування хворих першої групи (n=159)

Вид оперативного втручання	Кількість хворих	Ускладнення	Померло
- позадободова холецистоєюностомія	117	2 пневмонія 2 ТЕЛА 2 інфаркт міокарду 4 Гостра печінкова недостатність	2 ТЕЛА 1 інфаркт 3 ГПН кровотеча
- попередободова холецистоєюностомія	4	1 пневмонія 1 Гостра печінкова недостатність	1 пневмонія
- позадободова холецистоєюностомія + гастроєюностомія	10	1 Гостра печінкова недостатність 1 пневмонія	1 ГПН кровотеча
- холедоходуоденостомія	4	1 інфаркт міокарда	1 інфаркт міокарду
- позадободова гепатикоєюностомія	14	1 пневмонія	1 пневмонія
- зовнішня холецистостомія; холецистоєюностомія (у 2 етапи)	7	-	-
- черезшкірна черезпечінкова зовнішня холангіостомія; гепатикоєюностомія (у 2 етапи)	2	-	-
- черезшкірна, черезпечінкова, черезпухлинна холангіодуоденостомія	1	1 пневмонія	-
Разом:	159	17 (10,7%)	10 (6,3%)

Таким чином, з метою білідигестивного шунтування 117 пацієнтам першої підгрупи було виконано операції позадоободової холецистоєюностомії з ізольованою по Брауну-Шалімову петлею порожньої кишки. Ще у 4 випадках така операція, із-за вкрай високого хірургічного та анестезіологічного ризику (ASA III, 2020), була виконана у

варіанті без заглушки по А.А. Шалімову. Через обструкцію ДПК пухлиною у 10 випадках позадободова холецистоєюностомія доповнювалась гастроентероанастомозом. У 4 випадках, коли в анамнезі була холецистектомія, з метою білідигестивного шунтування накладали холедоходуоденоанастомози, 14 хворим було виконано гепатикоєюностомію. З огляду на наявність у 9 пацієнтів проявів гострого холангіту, печінково-ниркової дисфункції, при їх лікуванні використовували двоетапну тактику із зовнішнім дрениванням біліарної системи на першому етапі (зовнішня холецистостомія у 7 і зовнішня холангіостомія у 2 випадках). Після корекції проявів печінкової дисфункції (на 7-10 день), усім зазначеним пацієнтам виконано операцію внутрішнього білідигестивного шунтування. Одному пацієнту із поширеним раковим процесом, механічною жовтяницею, холангітом було виконано черезшкірну, черезпечінкову холангіодуоденостомію.

При білідигестивному шунтування шляхом холецистоєюностомії, у випадках загрози обструкції протоки жовчного міхура пухлиною головки ПЗ, нами запропоновано «Спосіб паліативного білідигестивного шунтування при механічній жовтяниці злоякісного генезу» (Деклараційний патент України на винахід № 36980А). Цю ж методику використовували і при реконструктивних втручаннях у випадках рецидивів жовтяниці після холецистоєюностомій, внаслідок обструкції пухлиною головки ПЗ протоки жовчного міхура. Наводимо зміст методики «Спосіб паліативного білідигестивного шунтування при механічній жовтяниці злоякісного генезу».

Формула патенту. Спосіб паліативного білідигестивного шунтування при механічній жовтяниці злоякісного генезу, що включає мобілізацію проксимальної частини жовчного міхура зі збереженням міхурової артерії та анастомозуванням дна міхура із проведеною позадободово та ізольованою співустьям по Брауну петлею порожньої кишки, який відрізняється тим, що після мобілізації дистальної частини жовчного міхура його відсікають від загальної жовчної протоки, куксу міхура на ендобіліарному дренажі однорядними вузловими швами вшивають у розсічену уздовж передню стінку загальної печінкової протоки, а привідну петлею порожньої кишки заглушують кисетним та вузловими швами.

Спосіб виконують таким чином (рис. 4.1-4.3). Після лапаротомії та ревізії органів черевної порожнини гістологічно підтверджують діагноз раку головки ПЗ та визначають показання до паліативного білідигестивного шунтування. У межах трикутника Кало мобілізують проксимальну частину **1** тіла жовчного міхура **2**, включаючи кишеню Гартмана **3**, протоку жовчного міхура **4** і міхурову артерію **5**, яку зберігають. Протоку жовчного міхура **4** перетинають вище obturованої

пухлиною 6 дистальної частини 1 жовчного міхура. Загальну печінкову протоку 7 розсікають уздовж на протязі 0,5-0,8 см. Вузловими лігатурами на атравматичних голках формують гепатікохолецистоанастомоз 8 на трубчастому силіконовому дренажі 7, який проводять до печінкової протоки, а протилежний кінець дренажу через жовчний міхур виводять назовні і фіксують кисетним швом до дна міхура. Позадободово проводять петлю порожньої кишки 9, ізолюють її від пасажу кишкового вмісту співустьям по Брауну 10, привідну частину петлі заглушують кисетним швом 11 і перитонізують вузловими швами, формують холецистоєюноанастомоз 12 між дном міхура і ізольованою петлею порожньої кишки. Подібним чином біліодигестивне шунтування було здійснено 11 хворим, у яких верхня границя пухлини головки ПЗ знаходилась на відстані 1,0-1,5 см від місця впадіння до гепатікохоледоха протоки жовчного міхура. Післяопераційних ускладнень та летальності у цих хворих не було.

Спосіб паліативного біліодигестивного шунтування у хворих на рак головки підшлункової залози, ускладнений механічною жовтяницею

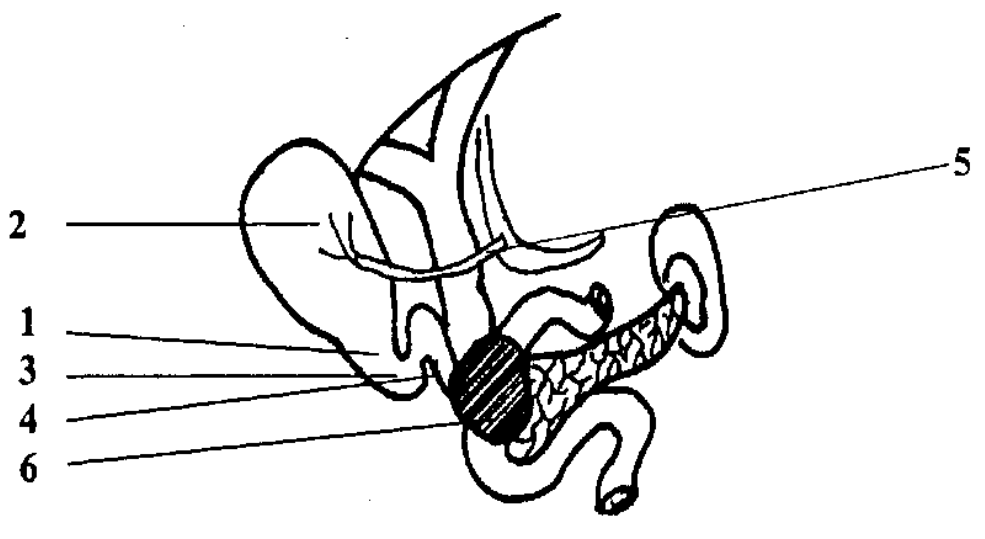


Рис. 4.1. Схематичне зображення новоутворення головки підшлункової залози з обструкцією дистальної частини жовчного міхура

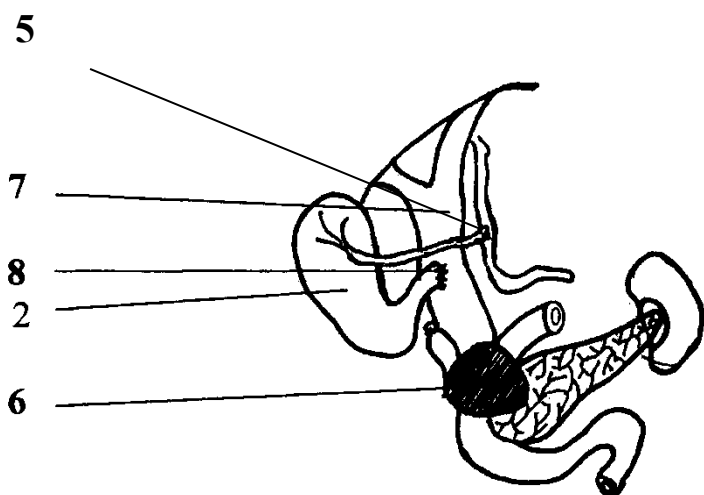


Рис. 4.2. Жовчний міхур пересічено із збереженням міхурової артерії, кукса міхура пересаджена до загальної печінкової протоки

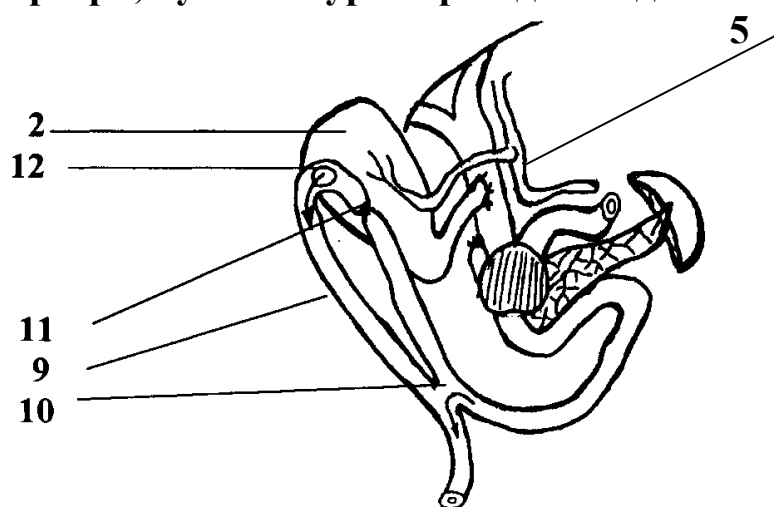


Рис. 4.3. Накладено холецистоєюноанастомоз із проведеною позаободово та ізольованою за Брауном-Шалімовим петлею порожньої кишки

Частота післяопераційних ускладнень та летальність при хірургічному лікуванні хворих першої групи наведено у таблиці 4.5. Як слідує із таблиці, питома вага післяопераційних ускладнень при хірургічному лікуванні хворих першої групи склала 10,7%, летальність - 6,3% (таблиця 4.5). Зокрема у 6 (3,77%) пацієнтів розвинулась пневмонія, у 2 (1,26%) - тромбоемболія легеневої артерії, у 3 (1,89%) - інфаркт міокарда, у 6 (3,77%) – гостра печінкова недостатність на фоні механічної жовтяниці з геморагічним синдромом, енцефалопатією. Летальні випадки мали місце у 10 пацієнтів та були обумовлені ускладненнями післяопераційного періоду: пневмонією (2 пацієнти), інфарктом міокарда (2 пацієнти), ТЕЛА (2 пацієнти) та гострою печінковою недостатністю із геморагічним синдромом (4 пацієнти). Суттєво що із 17 пацієнтів, у яких розвинулись

післяопераційні ускладнення, у 11 осіб вони були прямо пов'язані із печінковою дисфункцією, яка розвивалась внаслідок довготривалої обструкції біліарної системи раковою пухлиною.

Таблиця 4.5. Післяопераційні ускладнення та летальність у хворих контрольної групи (n=159)

№	Ускладнення		Померло (кількість хворих)
	Нозологічна форма	Кількість хворих	
1	Пневмонія	6	2
2	ТЕЛА	2	2
3	Інфаркт міокарду	3	2
4	Гостра печінкова недостатність, шлунково-кишкова кровотеча	6	4
Разом		17 (10,7%)	10 (6,3%)

Як слідує з табл. 4.5., для корекції біліарної обструкції найчастіше використовували холецистоєюноанастомози (73,58%). Нами проведено аналіз ефективності дренажної функції співусть такого типу. В ранньому післяопераційному періоді подібні анастомози ефективно забезпечували дренажування біліарної системи і не супроводжувались розвитком ускладнень. Однак у терміни понад 6 місяців після холестодигестивного шунтування, 11 пацієнтів (9,4%) звернулись до лікувального закладу з приводу рецидиву механічної жовтяниці і холангіту. Детальне клінічне обстеження, УЗД, КТ з внутрішньовенним контрастуванням, або МРТ-холангіографія дозволяли зробити висновок, що причиною вищезгаданих ускладнень було проростання міхурові протоки пухлиною головки ПЗ і, як наслідок, рецидив механічної жовтяниці з розвитком холангіту. Всім цим пацієнтам знадобилось виконання реконструктивних хірургічних втручань з накладанням гепатикодигестивних співусть. Крім того, суттєвим недоліком холецистодигестивних анастомозів із використанням ізольованої за Брауном петлі кишки, є виключення із травлення 80 - 90 см порожньої кишки, що не може бути визнано доцільним. При цьому слід враховувати, що у випадках використання для обхідного шунтування гепатикоєюноанастомозів (14 хворих), в жодному випадку проблем з їх дренажною функцією біліодигестивного співустья не було. Тому нами було зроблено висновок, що операцією вибору при виконанні біліодигестивного шунтування у хворих на рак головки підшлункової залози є технологія з використанням гепатикоєюностомій.

У віддаленому післяопераційному періоді, у зв'язку із подальшим прогресуванням хвороби у 18 (11,32%) хворих, у терміни від 6 до 7 місяців

після хірургічної корекції холестазу, внаслідок обструкції ДПК пухлиною головки підшлункової залози з'явилися прояви порушення евакуації із шлунку. Останні маніфестувалися відомими клінічними проявами (нудота, блювота, водно-електролітні порушення, кахексія) та були підтверджені інструментальними методами – ендоскопічними (ФГДС) і променевими (рентгеноскопією шлунку). Тому, 14 із них було виконано повторне хірургічне втручання з накладанням гастроеюноанастомозів, 4 пацієнтів від повторного хірургічного втручання відмовилися.

Із 14 хворих, у яких було встановлено канцероматозний панкреатит, у 11 осіб діагностовано легку ступінь тяжкості панкреатиту. У таких випадках стандартна інтенсивна терапія ефективно усувала запальні явища у підшлунковій залозі. Однак у 3 хворих було верифіковано гострий панкреатит середнього ступеню тяжкості. У цих випадках, крім вищезгаданих клініко-інструментальних проявів запальних змін підшлункової залози при УЗД і КТ виявляли інфільтрацію парапанкреатичної клітковини та клініко-лабораторні ознаки поліорганної дисфункції: серцево-судинної, печінкової, дихальної, ниркової систем. В таких випадках використовували тактику двоетапного хірургічного лікування. На першому етапі, під контролем УЗД, проводили зовнішнє дренивання біліарної системи шляхом черезшкірної, черезпечінкової холецистостомії з наступним 7-10 денним курсом інтенсивної терапії. Після корекції проявів поліорганної дисфункції, усім зазначеним пацієнтам було виконано операції внутрішнього білідигестивного шунтування. У 2 хворих післяопераційний період протікав тяжко, але без суттєвих ускладнень. У 1 пацієнта інтенсивна терапія виявилася неефективною і через 4 тижні, у зв'язку із клінічною картиною рецидивуючого канцероматозного панкреатиту з вираженим больовим синдромом, ендогенною інтоксикацією та розширенням до 8 мм головної панкреатичної протоки, хворому була виконана операція повздожної панкреатоеюностомії, яка усунула больовий і диспепсичний синдроми та покращила якість життя пацієнта.

Аналіз результатів лікування хворих контрольної групи показав, що з клінічної точки зору пацієнти, що страждали на поширені форми раку головки підшлункової залози, представляли собою групу хворих, у яких на момент госпіталізації основне захворювання приводило до обструкції жовчних шляхів з розвитком обструктивної жовтяниці, у 6,29% випадків до обструкції жовчних шляхів додавалась обтурація ДПК, у 8,8% випадків разом із обструктивною жовтяницею розвивався канцероматозний панкреатит. Довготривала механічна жовтяниця ускладнювалась гострим холангітом, печінково-нирковим синдромом, геморагічним синдромом, шлунково-кишковими кровотечами, септичним станом. В таких умовах

хірургічну корекцію доводилось здійснювати в умовах зниженої резистентності організму до операційної травми, наркозу, крововтрати, інфекції, зниженою регенераторною здатністю тканин, що і обумовлювало високу частоту післяопераційних ускладнень і, відповідно, летальність. Крім того, у 11,32% пацієнтів, які прожили після паліативних хірургічних втручань понад 6 місяців, розвивались прояви порушення евакуації зі шлунку, які вимагали повторної хірургічної корекції. Тривалість життя пацієнтів контрольної групи після паліативної хірургічної корекції та подальшого хіміотерапевтичного лікування у онкологів склала $8,3 \pm 0,7$ місяців;

Висновки із аналізу результатів хірургічного лікування хворих контрольної групи.

- У 11,3% хворих після біліодигестивного шунтування розвивались порушення евакуації зі шлунку, що у 8,8% вимагало повторної хірургічної корекції;

- У 9,4% хворих після холецистоеюностомії розвивався рецидив жовтяниці через обструкцію міхурової протоки пухлиною ПЗ, що вимагало реконструктивних хірургічних втручань;

- Виконання біліодигестивного шунтування у хворих з високим ризиком хірургічного втручання (ASA III) післяопераційні ускладнення діагностовано у 72,7% випадків при летальності 27,3%;

- У 8,8% хворих при госпіталізації крім механічної жовтяниці діагностовано канцероматозний панкреатит, який обтяжував стан здоров'я хворих і вимагав лікування у відділенні реанімації та інтенсивної терапії (ВРІТ). Через рецидивуючий панкреатит 1 хворому знадобилось виконати панкреатоеюностомію, 3 потребували довготривалого лікування у ВРІТ;

- Післяопераційні ускладнення розвинулись у 10,7% хворих, летальність становила 6,3%.

Таким чином, безпосередні результати паліативного хірургічного лікування хворих на нерезектабельний рак головки підшлункової залози, ускладнений обструктивною жовтяницею та порушеннями евакуації із шлунку і обструктивним канцероматозним панкреатитом вимагають покращення. Для цього вирішено провести власне дослідження з аналізом накопиченого матеріалу та узагальненням набутого досвіду.

Питання для вивчення та завдання для вирішення сформульовано наступним чином.

1. Вивчити доцільність накладання профілактичної гастроеюностомии при виконанні паліативного біліодигестивного шунтування у хворих на нерезектабельний рак головки ПЗ, ускладнений обструктивною жовтяницею шляхом аналізу частоти ускладнень, летальності, виживаності, якості життя та частоти обструктивних ускладнень у пізньому

післяопераційному періоді.

2. Проаналізувати ефективність виконання одномоментного із білідигестивним панкреатодигестивного шунтування у хворих на нерезектабельний рак головки підшлункової залози ускладнений обструктивною жовтяницею і канцероматозним панкреатитом.

3. Вивчити ефективність виконання у хворих на рак головки ПЗ, ускладнений обструктивною жовтяницею і порушеннями евакуації із шлунку, із фізичним статусом рівня ASA III ендоскопічного стентування біліарної системи і ДПК металевими саморозширювальними стентами замість відкритих хірургічних операцій.

При проведенні порівняльного аналізу отриманих результатів використано методи біостатистики [5]. Аналіз розподілу показників у випадку кількісних ознак проводився із використанням критерію Шапіро-Уїлка. Для представлення кількісних ознак у випадку нормального закону розподілу розраховували середнє значення показника (\bar{X}) та його середньоквадратичне відхилення ($\pm SD$) або медіанне значення (Me) та міжквартильний інтервал (Q_I-Q_{III}). У випадках розподілу параметрів відмінного від нормального, для якісних показників розраховували частоту ознаки (%). Для оцінки похибки наводився 95% вірогідний інтервал (95% ВІ) показника. При проведенні порівняння кількісних ознак у групах порівняння було використано критерій Стюдента (у випадку нормального закону розподілу), або критерій Манна-Уїтні (у випадку закону розподілу, відмінного від нормального). Для порівняння вибірок використано критерій Стюдента (для пов'язаних вибірок), або критерій Т-Вілкоксона. Для порівняння якісних показників було використано критерій хі-квадрат (з урахуванням поправки Йейтса). Для кількісної оцінки величини клінічного ефекту розраховували показник відношення ризиків (ВР) або показник відношення шансів (ВШ) та відповідний 95% ВІ. При проведенні порівняння кількісних ознак більш ніж в двох групах використано ANOVA, постеріорні порівняння проводилися за критерієм Шеффе або непараметричний аналог – критерій Крускала-Уолліса, постеріорні порівняння проводилися за критерієм Данна. Для порівняння якісних ознак більш ніж в трьох групах використано критерій хі-квадрат, постеріорні порівняння проводилися з урахуванням поправки. Аналіз динаміки кількісних показників проводився за ANOVA для повторних вимірювань, а у випадку закону розподілу відмінного від нормального використано критерій Фрідмана, постеріорні порівняння проводилися з урахуванням поправки Бонферроні. Аналіз виживаності хворих проводили за методом Каплана–Майєра, розраховувалась медіана виживання та її 95% ВІ. Для порівняння кривих виживання використано логранговий критерій. Обчислювався показник відносного ризику (HR) з 95% ВІ. Критичний

рівень значимості при проведенні аналізу прийнято $\alpha_{кр.}=0,05$.

Статистичний аналіз результатів дослідження проводився з використанням пакету EZR v. 1.40 (R statistical software version 3.4.3, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

Література

1. Neoptolemos J.P., Urrutia R., Abbruzzese J.L., Büchler M.W. Pancreatic Cancer. Second Edition / Springer, 2019. 1661 p.
2. Modern Concepts in Pancreatic Surgery / Editor Stephen W. / Behrman, 2013. 739 p.
3. Hans G. Beger, Andrew L. Warshaw, Ralph H. Hruban, Markus W. Buchler The Pancreas: An Integrated Textbook of Basic Science, Medicine, and Surgery, 3rd Edition, John Wiley & Sons, 2018, 1173 p.
4. Pancreatic Cancer, Methods and Protocols. Second Edition / Edited by Gloria H. Su / Columbia University Medical Center, New York, USA, Humana Press, 2014. 389 p.
5. Siegel R.L, Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2018 // CA Cancer J Clin. 2018. 68 (1): 7-30. <https://doi.org/10,3322 / caac.21442>.

4.2. Аналіз клінічної ефективності накладання профілактичного гастроєюноанастомозу при білідигестивному шунтуванні у хворих на нерезектабельний рак головки підшлункової залози, ускладнений обструктивною жовтяницею

Важливим питанням, що дискутується у світовій літературі при виборі технології паліативного хірургічного лікування хворих на нерезектабельний рак головки підшлункової залози, ускладнений механічною жовтяницею, є питання щодо необхідності формування, крім білідигестивного, профілактичного гастроентероанастомозу.

Аналіз літератури, зокрема, Кокранівських систематичних оглядів і мультицентричних рандомізованих клінічних досліджень [1,2,3,4] показує, що незважаючи на короткий термін життя таких хворих, за даними Lillimoe K. D, Cameron J. L., Yeo C. J., 1999, 2004; van Heek N. T, Castro S. M, Eijck C. H, Geenen R. C., 2002, 2003; Heinicke J. M., Buchler M. W., 2002; Stumpf M., 2001., Schwarz A.; Beger H. G., 2000; Beger H. G., 2008, 2018; Yoshihiro Miyasaka, Takao Ohtsuka, 2018 значна частина з них (17-41%) доживає до дуоденальної непрохідності. За даними цих авторів, формування одночасно білідигестивного і гастроентероанастомозу не збільшує частоту післяопераційних ускладнень, покращує якість життя, знижуючи ризик повторних втручань у порівнянні з випадками, коли здійснюється лише білідигестивне шунтування. У той же час, за даними Watanara P., Williamson R. L, 1993; Egrari S. D. O., Connell T. X., 1995; Deziel D. J., 1996; Espat N. J., Brennan M. F. 1999 немає необхідності в профілактичному

накладанні гастроентероанастомозів таким хворим. В Україні стандартною тактикою лікування подібних хворих є накладання тільки білідигестивного анастомозу (А.А. Шалимов, 1997, С.А. Шалимов, 2007).

Таким чином, у зв'язку із пізньою діагностикою, близько 80% хворим на рак головки підшлункової залози виконують лише паліативне хірургічне лікування, спрямоване на усунення холестазу. Однак, у 17-41% таких пацієнтів, у терміни 6-8 місяців після корекції механічної жовтяниці, розвивається прогресуюча обтурація пухлиною ДПК із розвитком симптоматики порушень евакуації зі шлунку. Клінічно в таких випадках діагностується прогресуюча кахексія із метаболічними порушеннями, яка не дозволяє проводити повноцінне хімотерапевтичне лікування, погіршує якість життя та вимагає виконання повторного, дренуючого шлунок втручання.

Тому, з метою покращення результатів паліативного хірургічного лікуванні хворих на місцевопоширений рак головки підшлункової залози, ускладнений обструктивною жовтяницею є доцільним проведення вивчення клінічної ефективності та безпечності доповнення білідигестивного шунтування профілактичним гастродигестивним.

Для реалізації мети в рандомізованому проспективному дослідженні вивчено клінічну ефективність, безпечність, довготривалість дренажної функції та якість життя хворих при виконанні одинарного (білідигестивного) або подвійного (білідигестивного + профілактичного гастродигестивного) шунтування.

Перед рандомізованим проспективним дослідженням сформульовано такі завдання:

1. Удосконалити хірургічну техніку одинарного (білідигестивного) та подвійного (білідигестивного + гастродигестивного) шунтування.

2. Провести порівняльний аналіз післяопераційних ускладнень при одинарному та подвійному шунтуванні у хворих рандомізованих груп на підставі відмінностей у виживаності, періопераційних ускладненнях, частоті обструктивних ускладнень з боку сформованих білідигестивних і гастродигестивних анастомозів та якості життя хворих.

3. Вивчити частоту ускладнень та якість життя хворих обох груп у віддаленому післяопераційному періоді.

Для виконання подвійного – білідигестивного і гастродигестивного шунтування нами удосконалено відомий спосіб одномоментного білідигестивного та гастродигестивного шунтування біліарної системи та шлунку при неоперабельних пухлинах гепатопанкреатодуоденальної зони (деклараційний патент України на корисну модель №71046)(рис. 4.4).

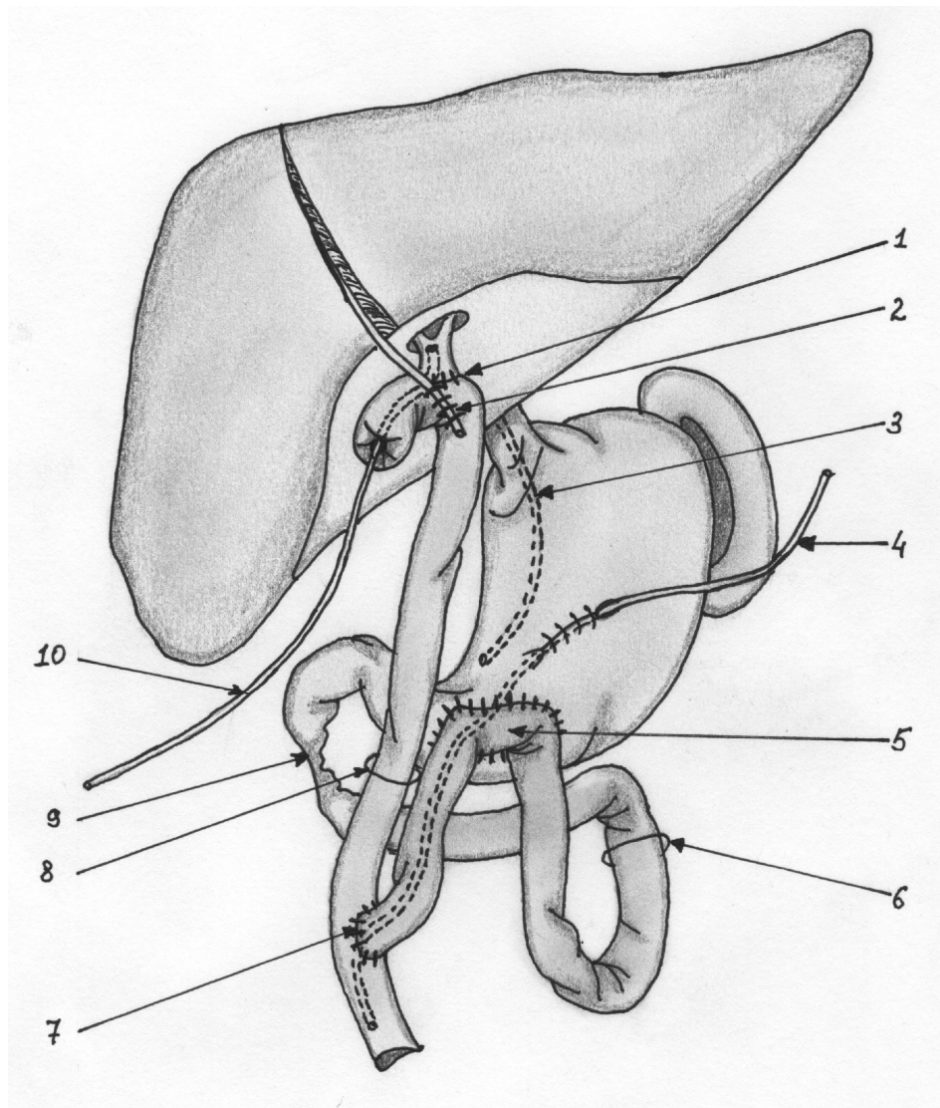


Рис. 4.4. Спосіб подвійного, одномоментного із білідигестивним гастродигестивного шунтування

1. Гепатикоєюноанастомоз;
2. Місце фіксації петлі порожньої кишки з гепатикоєюноанастомозом до круглої зв'язки печінки;
3. Назогастральний зонд для дронування шлунку;
4. Зонд для ентерального харчування, проведений дистальніше ентероентероанастомоза;
5. Гастроентероанастомоз;
6. Зв'язка Трейца;
7. Ентероентероанастомоз;
8. Вікно у брижі поперекободової кишки;
9. Зона обструкції ДПК пухлиною підшлункової залози;
10. Зовнішній дренаж, проведений до правої печінкової протоки.

Формула патенту. Спосіб одномоментного білідигестивного та гастродигестивного шунтування при неоперабельних пухлинах

гепатопанкреатодуоденальної зони, ускладнених механічною жовтяницею, що включає накладання на короткій петлі позадободового співустя між антральним відділом шлунку та порожньою кишкою, формуванням анастомозу між ізольованою за Ру петлею порожньої кишки та розширеним, внаслідок біліарної гіпертензії, загальним печінковим протоком, який передбачає, що:

- одномоментно виконується гастродигестивне та білідигестивне шунтування;

- петлю порожньої кишки на 25-30 см дистальніше зв'язки Трейца проводять позадободово та анастомозують із антральним відділом шлунку, при цьому розтин шлунку проводять у косому напрямку для забезпечення з'явлення анастомозу, після формування гастроєюноанастомозу стінка шлунку фіксується у «вікні» мезоколон, після чого відступивши на 25-30 см в дистальному напрямку ізолюють петлю кишки довжиною до 50 см співустям по Ру для формування гепатікоєюноанастомозу та проводять її через вікно у мезоколон до воріт печінки;

- проксимальний кінець ізольованої по Ру петлі кишки зашивають наглухо дворядними швами та відступивши на 3-4 см від кінця кишки однорядними вузловими швами на ендобіліарному дренажі формують гепатікоєюноанастомоз за типом «кінець у бік» причому для зменшення навантаження на шви анастомозу вузловими швами фіксують стінку кишки до мобілізованої круглої зв'язки печінки та парієтальної очеревини;

- здійснюють зовнішнє дронування шлунку назогастральним зондом, а через гастростому проводять зонд для ентерального харчування на 40-50 см дистальніше ізолюючого ентероентероанастомозу;

Переваги способу:

- разом з усуненням біліарної гіпертензії покращується дренажна функція шлунку та забезпечується профілактика порушень евакуації зі шлунку, які можуть виникати у пізньому післяопераційному періоді; покращується якість життя та створюються умови для виконання протоколів хіміотерапевтичного та променевого лікування;

- підшивання петлі кишки із гепатікоєюноанастомозом до мобілізованої круглої зв'язки печінки зменшує навантаження на шви співустя та запобігає неспроможності анастомозу;

- проведення через гастростому дистальніше ізолюючого співустя трубки для ентерального харчування, забезпечує умови для довготривалого проведення ентерального харчування у післяопераційному періоді.

Спосіб виконують наступним чином. Після лапаротомії і ревізії органів черевної порожнини об'єктивізують діагноз і визначають показання до паліативного білідигестивного шунтування. Через вікно у безсудинній зоні мезоколон проводять петлю порожньої кишки і на відстані біля 25-30

см від зв'язки Трейца дворядними вузловими швами на короткій петлі формують передній гастроентероанастомоз 5. Важливо, що при накладанні гастроентероанастомозу розтин шлунку проводять у косому напрямку, в його антральному відділі для зняття сформованого співустя. Після формування гастроентероанастомозу шлунок фіксують у «вікні» мезоколон. На 30-40 см дистальніше від гастроентероанастомозу 5 співустям за Ру 7 формують ізольовану петлю порожньої кишки 8 довжиною 40-50 см для гепатікоєюноанастомозу, яку проводять позадобо до воріт печінки, привідний кінець кишки зашивають наглухо дворядними швами. Через гастростому, сформовану за Вітцелем–Штаммом-Кадером, зонд для ентерального харчування 4 проводять через ізольуючий ентероентероанастомоз на 40-50 см дистальніше до відповідної петлі кишки. Мобілізують та пересікають загальну печінкову протоку дистальний кінець якої ушивають, на проксимальний кінець протоки накладають гепатікоєюноанастомоз. Гепатікоєюноанастомоз 1 формують на ендобіліарному дренажі 10, однорядними вузловими швами атравматичними голками по типу «кінець у бік» із ізольованою по Ру петлею порожньої кишки. Петля кишки із співустям вузловими швами підшивається до мобілізованої круглої зв'язки печінки і парієтальної очеревини, що зменшує натяжіння і навантаження на шви анастомозу. Підпечінковий простір дренують трубчастими дренажами назовні через контрапертуру у правому підребер'ї. Рану зашивають пошарово.

Для оцінки ефективності, безпечності та доцільності виконання одномоментного білідигестивного та пофілактичного гастродигестивного шунтування (замість загальноприйнятого білідигестивного) шляхом рандомізації із пацієнтів, що лікувались у клініці за період 2007 - 2020 рр. сформували підгрупу А (37 пацієнтів) і підгрупу Б (38 хворих). У осіб підгрупи А рівень гіпербілірубінемії становив $212,1 \pm 19,0$ мкмоль/л, у осіб підгрупи Б – $219,4 \pm 14,1$ мкмоль/л. Пацієнтам підгрупи А з метою білідигестивного шунтування наклали гепатікоєюноанастомози із ізольованою за Ру, петлею порожньої кишки згідно класичної методики. У хворих підгрупи Б операція відрізнялась тим, що спочатку наклали гастроєюноанастомоз, а потім гепатікоєюноанастомоз згідно деклараційного патенту України на корисну модель №71046.

Підгрупи хворих А і Б за основними клінічним, інструментально-діагностичними та лабораторними показниками були репрезентативними. За отриманими результатами проведено порівняльний аналіз клінічної ефективності хірургічного лікування хворих обох підгруп.

Критерії включення до дослідження були такі: хворі на місцево поширений нерезектабельний рак головки підшлункової залози (згідно рекомендацій National Comprehensive Cancer Network, 2005-2022 рр.),

ускладнений обструктивною жовтяницею, особи жіночої та чоловічої статі, без рентгенологічних (фіброгастроуденоскопічних) ознак дуоденальної непрохідності за умови відсутності даних, що свідчили про наявність віддалених метастазів. При цьому остаточне рішення щодо резектабельності пухлини ґрунтувалось не тільки на обліку ступеню враженості раковою пухлиною оточуючих анатомічних структур, крупних судин, сусідніх органів тощо, а й на укладанні мультидисциплінарного консенсусу лікарів-спеціалістів клінічної лікарні з досвідом лікування хворих на рак підшлункової залози. Нерезектабельність пухлини головки ПЗ визначали за наступними критеріями NCCN:

- залучення верхньої брижової артерії, яке перевищує 180° окружності судини, будь-яке розповсюдження на черевний стовбур, інвазія печінкової артерії;
- звуження або оклюзія ворітної або верхньої брижової вени, яке сягає нижнього краю дванадцятипалої кишки і яке неможливо усунути реконструктивним хірургічним втручанням;

Критеріями не включення хворих до дослідження були: наявність рентгенологічних (фіброгастроуденоскопічних) ознак дуоденальної непрохідності, ознак генералізації ракового процесу у вигляді метастатичного ураження печінки, канцероматозу органів черевної порожнини, асцити, розповсюдження ракового процесу на анатомічні структури воріт печінки. У відповідності до класифікацій NCCN (2015 - 2022) та урахуванням вимог міжнародного протиракового союзу (Union for International Cancer Control – UICC – 2016, 8th edition) за системою TNM, всі хворі обох підгруп страждали на рак головки підшлункової залози III стадії – T1-4,N1,M0. Розподіл хворих дослідних підгруп А і Б за статтю та віком наведено у таблиці 4.6.

Таблиця 4.6. Розподіл хворих дослідної групи за статтю та віком (n=75)

Вік (роки)	Підгрупа А (37 хворих)				Підгрупа Б (38 хворих)			
	Чоловіки	Жінки	Разом		Чоловік	Жінка	Разом	
			Абс.	%			Абс.	%
60-64	3	2	5	13,6	5	2	7	18,4
65-69	5	2	7	18,9	6	3	9	23,7
70-74	8	5	13	35,1	8	4	12	31,6
75-79	4	3	7	18,9	4	2	6	15,8
80-84	2	2	4	10,8	1	1	2	5,3
85-89	-	1	1	2,7	-	1	1	2,6
90-94	-	-	-	-	-	1	1	2,6
Разом	22	15	37	100	24	14	38	100
Вік	(M ±m)72,6±6,4				71,7±7,1			

Таким чином, серед осіб підгрупи А та, відповідно, підгрупи Б чоловіки склали 59,4% - 63,2%, жінки – 40,6% - 36,8%. Вік хворих коливався, у підгрупах А і Б (відповідно), 62 - 89 роки, та 61 - 91 роки. За гістологічною будовою ракова пухлина у всіх пацієнтів обох підгруп ідентифікувалась як протокова аденокарцинома.

Згідно класифікації тяжкості механічної жовтяниці Galperin E.I., 2012 серед пацієнтів підгруп А і Б, відповідно, на жовтяницю легкого ступеню страждало 32,4% та 31,6% пацієнтів, середнього – 45,9% та 50,0% і тяжкого - 21,7% та 18,4% пацієнтів.

Оскільки у 8 хворих підгрупи А та у 6 пацієнтів підгрупи Б внаслідок довготривалої обструкції біліарної системи розвивався холангіт із клініко-біохімічними ознаками печінкової дисфункції, геморагічного синдрому, енцефалопатії при їх лікуванні була застосована тактика двоетапного надання хірургічної допомоги.

На першому етапі, на відміну від поширеної в таких випадках тактики виконання під контролем УЗД або ЕОП зовнішньої декомпресії біліарної системи шляхом черезшкірної черезпечінкової холецистостомії або холангіостомії, ми виконували внутрішнє ендоскопічне транспапілярне стентування гепатікохоледоха тимчасовим пластмасовим стентом. Після усунення холангіту, явищ печінкової та поліорганної дисфункції шляхом відкритого хірургічного втручання виконували другий етап лікування - внутрішнє білідигестивне або - білідигестивне+гастродигестивне шунтування. Тимчасове внутрішнє дренирування біліарної системи запобігало формуванню грубих гомеостатичних розладів і пришвидшувало усунення явищ поліорганної дисфункції.

Безпосередні результати хірургічного лікування хворих в залежності від виду оперативного втручання представлено таблиці 4.7.

Біохімічні показники ($M \pm m$) сироватки крові хворих підгрупи А та підгрупи Б в залежності від тактики та виду хірургічного втручання представлено у таблицях 4.8. і 4.9.

Таблиця 4.7. Безпосередні результати хірургічного лікування хворих в залежності від виду оперативного втручання

Вид оперативного втручання	Підгрупа А (n=37)			Підгрупа Б (n=38)		
	Кількість хворих	Ускладнення	Померло	Кількість хворих	Ускладнення	Померло
Гепатикоєюностомія з ізольованою за Ру петлею порожньої кишки	29	3	1	-	-	-
Подвійне шунтування: гепатикоєюностомія + гастроєюностомія	-	-	-	32	3	1
Ендоскопічне, транспапілярне стентування (I етап); Подвійне шунтування: гепатикоєюноанастомоз + гастроєюноанастомоз (II етап)	8	-	-	6	-	-
Разом:	37	3 (8,1%)	1 (2,7%)	38	3 (7,89%)	1 (2,63%)

Таблиця 4.8. Біохімічні показники ($M \pm m$) сироватки крові хворих підгрупи А при використанні одноетапного та двоетапного методів лікування ($p < 0,05$ при порівнянні з контролем).

Метод хірургічного лікування	Білірубін (мкмоль/л)			Білок загальний (г/л)	Холестерин (ммоль/л)	АЛТ (Од/л)	ЛФ (Од/л)	Сечовина (ммоль/л)	Креатинін (мкмоль/л)	ПТІ (%)
	загальн.	прямий	непрямий							
Контроль n=10	11,3±0,8	1,6±0,2	9,7±0,7	74,7±7,3	5,1±0,25	15,7±1,8	59±5,8	5,4±0,2	58,4±5,0	95±9,7
Одноетапне лікування. Вихідні величини (n= 29)										
Одноетапне лікування	207,2±17,7	182,5±18,7	22,4±4,1	72,9±7,5*	5,8±0,6*	51,6±6,6	179±19,3	6,7±0,5*	91±9,3	77±6,9*
Двоетапне лікування. Вихідні величини (n= 8)										
Перед 1-м етапом лікування	217,0±20,3	195,2±23,5	23,3±3,4	70,5±7,3*	6,2±0,6*	64,5±7,1	205±22,9	13,1±2,1	127±13,1	68±7,1
Перед 2-м етапом лікування	87 ±6,9	51 ±5,7	32 ±3,5	71,1±7,5*	5,9±0,5*	20,4±2,9	71±6,7*	5,9±0,7*	65±5,9*	69 ±7,3

* - означає недостовірність відмінності у порівнянні з контролем

Таблиця 4.9. Біохімічні показники ($M \pm m$) сироватки крові хворих підгрупи Б при використанні одноетапного та двоетапного методів лікування ($p < 0,05$ при порівнянні з контролем).

Метод хірургічного лікування	Білірубін (мкмоль/л)			Білок загальний (г/л)	Холестерин (ммоль/л)	АЛТ (Од/л)	ЛФ (Од/л)	Сечовина (ммоль/л)	Креатинін (мкмоль/л)	ПТІ (%)
	загальн.	прямий	непрямий							
Контроль n=10	11,3±0,8	1,6±0,2	9,7±0,7	74,7±7,3	5,1±0,25	15,7±1,8	59±5,8	5,4±0,2	58,4±5,0	95±9,7
Одноетапне лікування. Вихідні величини (n= 32)										
Одноетапне лікування	211,5 ±19,5	187,2 ±17,9	24,3 ±3,2	71,3 ±6,7*	5,6±4,9*	46,7±5,1	177±19,5	7,2 ±0,8*	94±9,2	77±5,9*
Двоетапне лікування. Вихідні величини (n= 6)										
Перед 1-м етапом лікування	227,3±20,7	202,1±19,1	25,1±6,9	68,7±7,1*	6,0±5,7*	58,5±7,0	201±23,7	16,1±2,2	124±14,9	68±6,2
Перед 2-м етапом лікування	85 ±6,1	53 ±5,9	32 ±2,9	70,5±6,9*	5,7 ±5,9*	18,1±2,1*	62,5±5,9*	5,8 ±0,6*	58±4,2*	73 ±7,9

* - означає недостовірність відмінності у порівнянні з контролем

Питома вага післяопераційних ускладнень (таб. 4.10) при хірургічному лікуванні хворих підгрупи А склала 8,1%, летальність – 2,7%. Зокрема, післяопераційні ускладнення діагностовано у 3 пацієнтів: пневмонія – у 1 хворого, нагноєння післяопераційної рани – у 1 хворого, шлунково-кишкова кровотеча внаслідок ерозивних уражень шлунку та ДПК – у 1 хворого. Летальний випадок відзначено у 1 пацієнта – внаслідок гострої шлунково-кишкової кровотечі.

Таблиця 4.10. Кількість післяопераційних ускладнень та летальність у хворих підгруп А (n=37) і Б (n=38)

№	Діагноз ускладнення	Підгрупа А		Підгрупа Б	
		Кількість ускладнень	Кількість померлих	Кількість ускладнень	Кількість померлих
1	Пневмонія	1	-	1	-
2	Нагноєння післяопераційної рани	1	-	-	-
3	Гострий інфаркт міокарда	-	-	1	1
4	Шлунково-кишкова кровотеча	1	1	-	-
5	Гострий тромбофлебіт підшкірних вен нижньої кінцівки	-	-	1	1
Разом		3 (8,10%)	1 (2,70%)	3 (7,89%)	1 (2,63%)

Відповідно у пацієнтів підгрупи Б кількість післяопераційних ускладнень склала 7,89%, а летальність - 2,63%. Пневмонія розвинулась у 1 хворого, гострий інфаркт міокарда - у 1, гострий тромбофлебіт підшкірних вен нижньої кінцівки – у 1 пацієнта. Помер 1 пацієнт внаслідок гострого інфаркту міокарду.

Узагальнюючи результати аналізу післяопераційних ускладнень у пацієнтів обох підгруп слід зазначити, що дві треті з них були прямими наслідками порушень у системі гемостатичного гомеостазу, які були обумовлені печінковою дисфункцією внаслідок тривалої обструктивної жовтяниці та холангіту. Зокрема, інфаркт міокарду, шлунково-кишкову

кровотечу, гострий тромбофлебіт підшкірних вен нижньої кінцівки діагностували у хворих, у яких механічна жовтяниця ускладнювалась холангітом. Пневмонії у осіб похилого віку теж пояснюються порушеннями як вентиляції легень, так і мікроциркуляції у паренхімі органу.

Як слідує із наведених матеріалів, подвійне білідигестивне і гастродигестивне шунтування не збільшувало кількості ускладнень у ранньому післяопераційному періоді. А застосування у хворих з тяжкою жовтяницею тактики двоетапного лікування із внутрішнім ендоскопічним відведенням жовчі на I етапі, знизило частоту тяжких, пов'язаних із печінковою недостатністю, післяопераційних ускладнень до 8,0%. Для порівняння, при використанні тактики двоетапного лікування у хворих I групи, питома вага післяопераційних ускладнень складала 10,71%. Цей позитивний результат отримано внаслідок використання у хворих з тяжкою жовтяницею технології двоетапного хірургічного лікування із внутрішнім відведенням жовчі на першому етапі шляхом транспапільярного стентування гепатікохоледоха пластмасовими стентами.

У період від 6 до 8 місяців після хірургічної корекції жовтяниці, у 6 (16,2%) осіб підгрупи А перебіг хвороби ускладнився нудотою, блюванням, відчуттям важкості в епігастрії, прогресуванням кахексії через відразу до харчування. За результатами інструментальних методів обстеження (ФГДС, рентгеноскопія), у них було діагностовано стенозування ДПК пухлиною, що привело до прогресуючих порушень евакуації зі шлунку. Тому, цим пацієнтам знадобилося виконання реконструктивного хірургічного втручання – накладання гастроентероанастомозів. Наведений факт свідчить про те, що якщо хворі з місцевопоширеним, нерезектабельним раком головки підшлункової залози, ускладненим механічною жовтяницею, переживають 6 місяців після корекції жовтяниці, у них виникає загроза формування порушень евакуації із шлунку. Тому, виконання разом із білідигестивним профілактичного гастродигестивного анастомозу, є цілком обґрунтованим.

На відміну від хворих підгрупи А, у пацієнтів підгрупи Б у віддаленому післяопераційному періоді, за весь період життя після подвійного шунтування, порушень евакуації шлункового вмісту до кишечника не спостерігали.

Аналіз розвитку клінічної картини захворювання, даних КТ, ФГДС, рентгеноскопії шлунку, матеріалів секційного обстеження засвідчив, що факторами прогнозу обструкції ДПК пухлиною у пізньому післяопераційному періоді були: локалізація ракового вузла у гачкоподібному відростку, розповсюдження росту пухлини у напрямку до Фатерова сосочка з ураженням вертикальної та нижньої горизонтальної частини ДПК, низько диференційований тип аденокарциноми, відсутність

позитивного ефекту від хіміотерапевтичного лікування, що сприяло швидкому збільшенню пухлини та обструкції просвіту ДПК.

Аналіз безпосередніх і віддалених результатів засвідчив, що в жодному випадку використання подвійного біліодигестивного і гастродигестивного шунтування не супроводжувалось розвитком холангіту, або порушень евакуації зі шлунку, що сприяло покращенню якості життя хворих у післяопераційному періоді. Пацієнти отримували можливість проведення хіміотерапевтичного лікування раку, яке сприяло подовженню терміну виживання, що було принципово неможливим при прогресуванні кахексії і печінково-ниркової дисфункції внаслідок прогресування дуоденальної непрохідності.

Аналіз якості життя хворих підгрупи А і підгрупи Б

З метою оцінки якості життя використовували опитувальник Європейської організації дослідження та лікування раку EORTC - Quality of life questionnaire – QLQ - загальний опитувальник QLQ-C30 та його спеціальний модуль QLQ-PAN26, розроблений для оцінки якості життя хворих на рак підшлункової залози на всіх стадіях захворювання, що перенесли як радикальне хірургічне лікування, так і паліативні хірургічні втручання, в т.ч. малоінвазивні, паліативну хіміотерапію тощо. Анкета складалася з 26 питань опитувальника QLQ-PAN26, які були згруповані у шкали за спільними згідно інструкції алгоритму розрахунку - панкреатичний біль, ознаки порушення евакуації зі шлунку, прояви жовтяниці, порушення моторики кишечника, порушення травлення, ознаки виснаження (кахексії), а також з узагальнюючих питань стосовно стану здоров'я та якості життя хворих (опитувальник QLQ-C30). Жоден із пунктів опитувальника не повторювався двічі в різних шкалах. Результати визначення шкал опитувальника QLQ-PAN26, за спільними методами розрахунку, узагальнювались в єдиний інтегральний показник вираженості симптомів хвороби – шкалу симптомів. Всі показники оцінювались в межах від 0 до 100. Більш високий показник шкали симптомів визначав більш високу вираженість симптоматики хвороби та зниження функцій організму. Навпаки, в шкалах загального здоров'я та якості життя більш високий показник визначав, відповідно, більш високий рівень загального стану здоров'я та загальної якості життя. Анкетування проводилося як до операції, так і на протязі до 10 місяців після проведеного оперативного втручання. Цей термін вибраний у зв'язку із очікуваною тривалістю життя пацієнтів 2 групи (під час спостережень вона становила у підгрупі А – $9,3 \pm 1,2$ місяців, підгрупі Б – $9,6 \pm 2,5$ місяців). В анкетуванні приймали участь 37 пацієнтів групи А та 37 пацієнтів групи Б. В таблиці 4.3.7. представлено динаміку показників хворих підгрупи А за шкалою симптомів згідно опитувальника QLQ-PAN26, а також суб'єктивної оцінки

пацієнтами загального стану здоров'я та загальної якості життя згідно опитувальника EORTC QLQ-C30.

Було встановлено, що для хворих підгрупи А, що вижили на момент анкетування, показники за шкалою вираженості симптомів, в середньому, поступово погіршувалися ($p < 0,001$) від $31,4 \pm 5,2\%$ до операції, до $52,2 \pm 9,8\%$ через 8 місяців, та $60,9 \pm 6,3\%$ через 9 місяців після операції ($p < 0,05$). При цьому, слід зазначити, що через 6 місяців після операції показник за шкалою симптомів достовірно не відрізнявся від значення, який спостерігався до операції ($p > 0,05$). Що стосується загального стану здоров'я пацієнтів підгрупи А, які вижили на момент анкетування, то показник, в середньому, поступово знижувався ($p = 0,001$) від $68,9 \pm 12,5\%$ до операції до $42,9 \pm 8,9\%$ через 8 місяців після операції ($p < 0,05$). Зниження показника загального стану здоров'я у пацієнтів цієї підгрупи почалося через 7 місяців після операції (див. табл. 4.11).

Таблиця 4.11. Динаміка показників шкали симптомів за анкетною EORTC QLQ-PAN26 та суб'єктивної оцінки пацієнтами загального стану здоров'я і загальної якості життя згідно опитувальника EORTC QLQ-C30 для пацієнтів підгрупи А що вижили на момент анкетування, $\bar{x} \pm SD$, %

Показник	Терміни проведення анкети					Рівень значимості відмінності (p)
	До операції (n=37)	6 місяців (n=24)	7 місяців (n=10)	8 місяців (n=7)	9 місяців (n=2)	
Шкала симптомів	$31,4 \pm 5,2$	$32,8 \pm 4,9$	$42,9 \pm 6,4$ ¹ _{,2}	$52,2 \pm 9,8$ ¹ _{,2}	$60,9 \pm 6,3$ _{1,2}	<0,001
Загальний стан здоров'я	$68,9 \pm 12,5$	$64,6 \pm 11,3$	$53,3 \pm 13,1$ ¹	$47,6 \pm 11,5$ ¹	$41,7 \pm 11,8$	0,001
Загальна якість життя	$68 \pm 10,7$	$65,3 \pm 8,4$	$51,7 \pm 12,3$ ¹	$42,9 \pm 8,9$ ¹	$33,3 \pm 0$ ¹	<0,001

Примітки: порівняння показника в різні моменти вимірювання проводилося за критерієм Крускала-Уолліса, постеріорні парні порівняння проводилися за критерієм Данна:

¹ – відмінність від показника до операції статистично значима, $p < 0,05$;

² – відмінність від показника 6 місяців статистично значима, $p < 0,05$.

Показник загальної якості життя у пацієнтів підгрупи А, що вижили на момент анкетування, в середньому, також поступово знижувався ($p < 0,001$)

від $68,0 \pm 10,7\%$ до операції, до $47,6 \pm 11,5\%$ через 8 місяців після операції ($p < 0,05$). Зниження показника якості життя у пацієнтів цієї групи також почалося через 7 місяців після операції (див. табл. 4.2.7.).

В таблиці 4.12 представлено динаміку показників хворих підгрупи Б за шкалою симптомів згідно опитувальника EORTC QLQ-PAN26, а також суб'єктивної оцінки пацієнтами загального стану здоров'я та загальної якості життя згідно опитувальника EORTC QLQ-C30.

Таблиця 4.12. Динаміка показників шкали симптомів за анкетною EORTC QLQ-PAN26 та суб'єктивної оцінки пацієнтами загального стану здоров'я і загальної якості життя згідно опитувальника EORTC QLQ-C30 для пацієнтів підгрупи Б, що вижили на момент анкетування, $\bar{x} \pm SD$, %.

Показник	Терміни анкетування після хірургічного лікування					Рівень значимості відмінності, p
	До операції (n=37)	6 місяців (n=30)	7 місяців (n=15)	8 місяців (n=10)	9 місяців (n=3)	
Шкала симптомів	$31,3 \pm 4$	$29,1 \pm 3,5$	$36 \pm 2,1^{1,2}$	$45,1 \pm 4,6^{1,2}$	$59 \pm 8,4^{1,2}$	$< 0,001$
Загальний стан здоров'я	$68 \pm 9,1$	$66,7 \pm 9,8$	$57,8 \pm 12,4$	$50 \pm 11,1$	$44,4 \pm 9,6^1$	$< 0,001$
Загальна якість життя	$67,6 \pm 7,8$	$67,8 \pm 8,7$	$61,1 \pm 8,1$	$48,3 \pm 9,5$	$38,9 \pm 9,6^{1,2}$	$< 0,001$

Примітки: порівняння показника в різні моменти вимірювання проводилося за критерієм Крускала-Уолліса, постеріорні парні порівняння проводилися за критерієм Данна:

¹ – відмінність від показника до операції статистично значима, $p < 0,05$;

² – відмінність від показника 6 місяців статистично значима, $p < 0,05$.

Для пацієнтів підгрупи Б, що вижили на момент анкетування, показники за шкалою вираженості симптомів, в середньому, поступово погіршувалися ($p < 0,001$) від $31,3 \pm 4,0\%$ до операції, до $45,1 \pm 4,6\%$ через 8 місяців, та $59,0 \pm 8,4\%$ через 9 місяців після операції ($p < 0,05$). Як і для пацієнтів підгрупи А, через 6 місяців після операції показник за шкалою симптомів не відрізнявся від значення до операції ($p > 0,05$).

Що стосується загального стану здоров'я у пацієнтів підгрупи Б, що

вижили на момент анкетування, то показник, в середньому, знизився ($p < 0,001$) від $67,6 \pm 7,8\%$ до операції, до $44,4 \pm 9,6\%$ через 9 місяців після операції ($p < 0,05$). На відміну від підгрупи А, статистично значиме зниження показника загального стану здоров'я у пацієнтів цієї групи спостерігалось лише через 9 місяців після операції).

Показник загальної якості життя у пацієнтів підгрупи Б, що вижили на момент анкетування, в середньому, також знизився ($p < 0,001$) від $68,0 \pm 10,7\%$ до операції, до $38,9 \pm 9,6\%$ через 9 місяців після операції ($p < 0,05$). На відміну від підгрупи А, статистично значиме зниження показника якості життя у пацієнтів цієї групи також спостерігалось тільки через 9 місяців після операції.

Таким чином, в період до оперативного втручання, тобто на початок анкетування хворих обох підгруп за показниками шкали вираженості симптомів, загального стану здоров'я та якості життя хворих, статистично значимої різниці між отриманими значеннями не було ($p > 0,05$), тобто обидві підгрупи пацієнтів були репрезентативні. У хворих підгрупи Б, яким виконувалося поєднане одномоментно біліодигестивне та гастродигестивне шунтування біліарної системи та шлунку, показники загального стану здоров'я та якості життя на протязі 7 місяців після операції зберігалися на рівні доопераційного періоду і не мали статистично значимої динаміки, а достовірна зміна у бік погіршення почалась з 8 місяця спостереження. У хворих підгрупи А, яким виконували лише біліодигестивне шунтування, статистичне значиме зниження показників загального стану здоров'я та якості життя почалося на 2 місяці раніше, а саме з 6 місяця спостережень, що вказувало на кращі віддалені результати лікування хворих підгрупи Б.

Порівняльна динаміка показників за шкалою вираженості симптомів у хворих на рак головки ПЗ, згідно анкети EORTC QLQ-PAN26 в підгрупах А і Б наведена на рис. 4.5.

Проведений аналіз свідчить, що на момент до операції значення показника за шкалою вираженості симптомів за анкетною EORTC QLQ-PAN26 для пацієнтів підгрупи А та Б не відрізнялося ($p = 0,770$). Але, вже через 6 місяців значення показника за шкалою симптомів для пацієнтів підгрупи А ($32,8 \pm 4,9\%$) було вище ($p = 0,007$), ніж для пацієнтів підгрупи Б ($29,1 \pm 3,5\%$).

Аналогічне перевищення ($42,9 \pm 6,4\%$ в підгрупі А та $36 \pm 2,1\%$ в підгрупі Б, $p = 0,002$) спостерігалось і через 7 місяців. Наведена динаміка вираженості симптомів, що свідчить про прогресування раку ПЗ, вказує на достовірно нижчі значення показників у хворих підгрупи Б на протязі 6 - 7 місяців спостережень, ніж у порівнянні з підгрупою А.

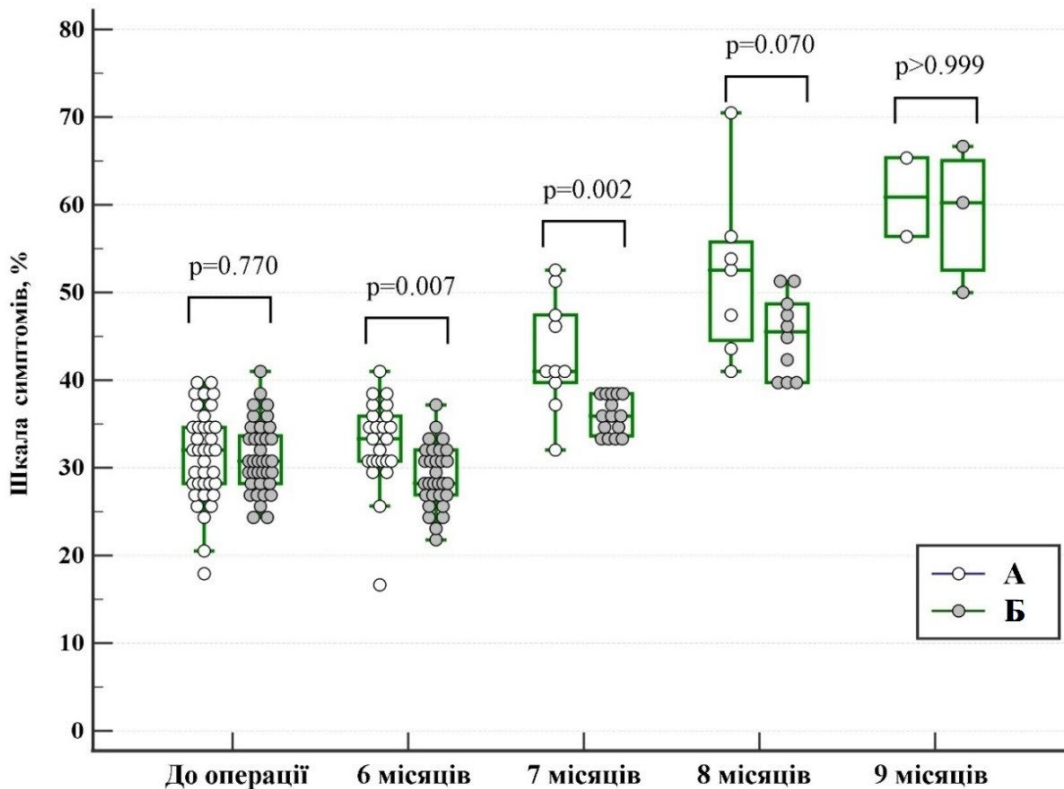


Рис. 4.5. Порівняльна динаміка показників за шкалою вираженості симптомів у хворих підгруп А і Б на РГПЗ згідно анкети EORTC QLQ-PAN26

Примітки: Порівняльна динаміка показника за шкалою симптомів за анкетною EORTC QLQ-PAN26 в двох групах, наведено медіанне значення, міжквартильний інтервал, мінімальне та максимальне значення показника. p – рівень значимості відмінності між групами у відповідний часовий вимір.

Слід зауважити, що до терміну 9 місяців, серед хворих що вижили, спостерігалось вирівнювання значень шкали симптомів ($59 \pm 8,4$ підгрупи Б та $60,9 \pm 6,3$ підгрупи А), що свідчить про істотне погіршення стану здоров'я хворих обох підгруп і прогресуванням термінального періоду хвороби.

З метою порівняння ефективності оперативних втручань хворих обох підгруп у віддаленому післяопераційному періоді, було проведено визначення порівняльної динаміки показників порушення евакуації зі шлунку згідно анкети EORTC QLQ-PAN26, яку наводимо окремо на малюнку 4.6.

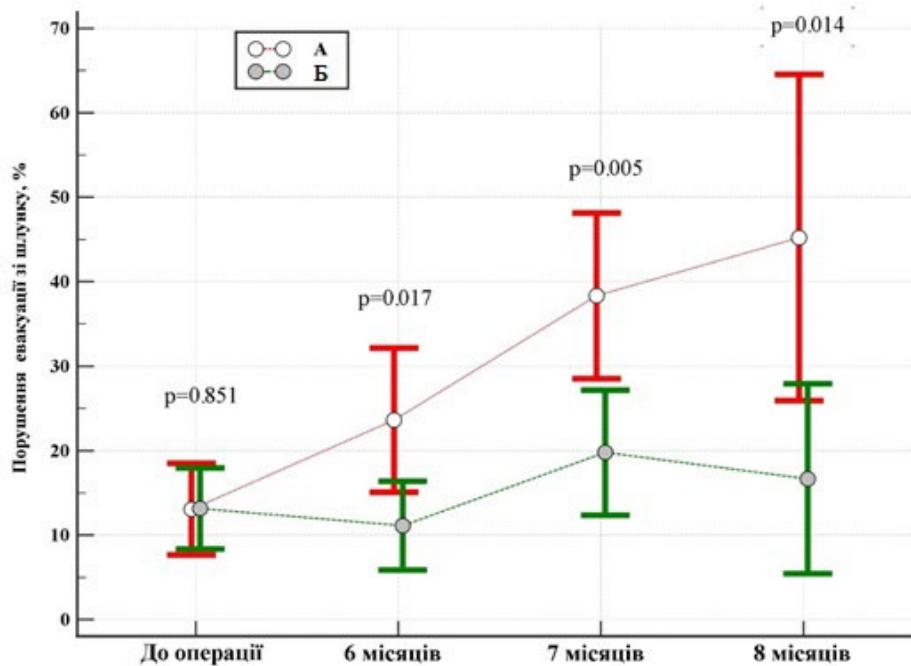


Рис. 4.6. Порівняльна динаміка показників порушення евакуації зі шлунку, згідно анкети EORTC QLQ-PAN26 у хворих підгруп А і Б
Примітки: Порівняльна динаміка показника порушення евакуації зі шлунку в двох групах, наведено середнє значення та 95% ВІ. р – рівень значимості відмінності між групами у відповідний часовий вимір.

До операції значення показника порушення евакуації зі шлунку для пацієнтів підгруп А та Б не відрізнялося ($p=0,791$). На протязі ж всього періоду спостереження, значення показника порушення евакуації зі шлунку для пацієнтів підгрупи А були вищими ($p<0,05$), ніж для пацієнтів підгрупи Б. При цьому, якщо для пацієнтів підгрупи А спостерігалось поступове підвищення показника ($p<0,001$ за критерієм Крускала-Уолліса), то для пацієнтів підгрупи Б статистично значимої зміни показника порушення евакуації зі шлунку не виявлено ($p=0,358$ за критерієм Крускала-Уолліса). Це свідчить про те, що виконання поєднаного одномоментного білідигестивного та гастродигестивного шунтування біліарної системи та шлунка, яке проводилося хворим підгрупи Б, в порівнянні з хворими підгрупи А, яким виконували лише білідигестивне шунтування, ефективно запобігало розвитку непрохідності ДПК та шлунку протягом всього терміну спостережень.

У післяопераційному періоді, серед хворих підгрупи А - 25 (67,57%) осіб отримували хіміотерапевтичне лікування на основі гемцитабіна, 12 (32,43%) - на основі 5-фторурацила. Серед пацієнтів підгрупи Б - 27 осіб (71,05%) отримували хіміотерапевтичне лікування на основі гемцитабіна, 11 (28,95%) на основі 5-фторурацила. Середня тривалість життя пацієнтів підгрупи А складала- $9,3\pm 0,2$ місяців, підгрупи Б – $9,6\pm 0,41$ місяців. Криві виживання пацієнтів підгрупи А та підгрупи Б графічно представлені за

методом Каплана - Маєра (рис. 4.7).

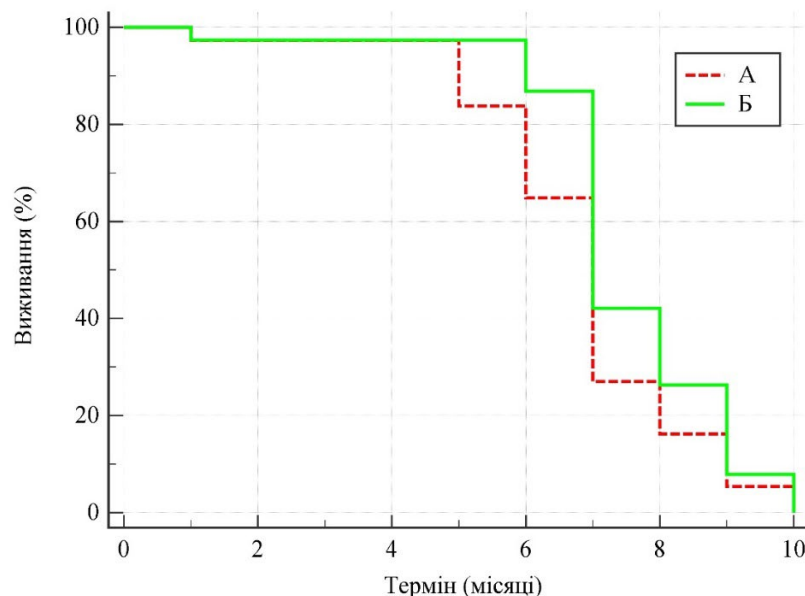


Рис 4.7. Вживання пацієнтів підгрупи А та підгрупи Б за методом Каплана-Маєра

Медіана виживання в підгрупі А становила 7 місяців (95% ВІ 6 місяців – 10 місяців), в підгрупі Б – 7 місяців (95% ВІ 7 місяців – 10 місяців). Піврічне виживання в підгрупі А склало $64,9 \pm 7,9\%$, в підгрупі Б – $86,8 \pm 5,5\%$. Не виявлено статистично значимої відмінності кривих виживання у хворих двох підгруп ($p=0,08$ за логранговим критерієм).

Таким чином, можна зробити наступні висновки

1. У хворих на нерезектабельний, місцевопоширений рак головки підшлункової залози, ускладнений обструктивною жовтяницею, при виконанні біліодигестивного шунтування у 16,2% випадків у пізньому післяопераційному періоді внаслідок прогресування обструкції ДПК розвиваються порушення евакуації зі шлунку, що знижує якість життя пацієнтів і вимагає повторного реконструктивного хірургічного втручання.

2. Хворим на нерезектабельний рак головки підшлункової залози, ускладнений механічною жовтяницею, доцільно одномоментно із біліодигестивним виконувати профілактичне гастродигестивне шунтування, що не збільшує частоту післяопераційних ускладнень (8,10% проти 7,89% у групах порівняння, $p>0,05$), летальність (2,70% проти 2,63% у групах порівняння, $p>0,05$), покращує якість життя хворих у післяопераційному періоді та створює передумови для проведення хіміотерапевтичного лікування.

3. Хворим на нерезектабельний рак головки підшлункової залози, ускладнений механічною жовтяницею, холангітом, поліорганною дисфункцією обґрунтовано є тактика двоетапного лікування з

ендоскопічним транспапілярним стентуванням біліарної системи на першому етапі та виконанням основного етапу хірургічної корекції після усунення явищ поліорганної дисфункції та холангіту.

Література

1. Julie Perinel, Mustapha Adham Palliative therapy in pancreatic cancer - palliative surgery (Review Article). //Translational Gastroenterology and Hepatology, 2019;4:28, p. 1-8. DOI: 10.21037/tgh.2019.04.03
2. Gurusamy KS, Kumar S, Davidson BR. Prophylactic gastrojejunostomy for unresectable periampullary carcinoma.// Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 2. Art. No.: CD008533. DOI: 10.1002/14651858.CD008533.pub3
3. Upchurch E, Ragusa M, Cirocchi R. Stent placement versus surgical palliation for adults with malignant gastric outlet obstruction. Cochrane Database Syst Rev 2018;5:CD012506.
4. Yoshihiro Miyasaka, Takao Ohtsuka, Vittoria Vanessa Velasquez. Surgical management of the cases with both biliary and duodenal obstruction (Review Article)// Gastrointest Interv 2018;7:74–77
5. Beger Hans G. The Pancreas: An Integrated Textbook of Basic Science, Medicine and Surgery// Blackwell Publishing Limited. - 2018.- 1216 P.
6. Konstantinos Karapanos, Iakovos N. Nomikos Current Surgical Aspects of Palliative Treatment for Unresectable Pancreatic Cancer// Cancer 2011, № 3, P. 636-651
7. Lowy Andrew M. Pancreatic Cancer// Springer Science - 2008. - 744 P, P. 3-41; 159-170.
8. Graeme J Poston MS, Leslie H Blumgart MD: Surgical Management of Hepatobiliary and Pancreatic Disorders// Published by CRC Press.-2010.- 512 P.

РОЗДІЛ 5
ЕНДОСКОПІЧНЕ СТЕНТУВАННЯ БІЛІАРНОЇ СИСТЕМИ І
ДВНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ У ХВОРИХ НА
НЕРЕЗЕКТАБЕЛЬНИЙ РАК ГОЛОВКИ ПІДШЛУНКОВОЇ
ЗАЛОЗИ, УСКЛАДНЕНИЙ ОБСТРУКТИВНОЮ ЖОВТЯНИЦЕЮ І
ПОРУШЕННЯМИ ЕВАКУАЦІЇ ЗІ ШЛУНКУ
Слободяник В.П.

Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) визначає паліативну допомогу як «загальний активний догляд за пацієнтами, хвороба яких не реагує на лікування. Контроль над болем, іншими симптомами та психологічними, соціальними та духовними проблемами має першочергове значення. Метою паліативної допомоги є досягнення найкращої якості життя пацієнтів та їхніх родин» (9).

Найбільш тяжкими і частими ускладненнями у пацієнтів з неоперабельним раком головки підшлункової залози є обструктивна жовтяниця та непрохідність дванадцятипалої кишки які погіршують якість життя пацієнтів і вимагають термінової хірургічної допомоги. Щоб усунути ці синдроми, використовують як класичні хірургічні, так і інтервенційні стратегії лікування. Зокрема, обтураційну жовтяницю можна лікувати гепатикоєюностомією, або ендоскопічним встановленням ендобіліарного стента. Ракова обструкція ДПК теж може бути усунута або операцією гастроєюностомії, або інтервенційним дуоденальним стентуванням. При виборі між різними способами лікування слід враховувати баланс між їх ефективністю та питомою вагою післяопераційних ускладнень, летальністю і прогнозованою тривалістю життя хворих.

В сучасних умовах ендоскопічне стентування після виконання ендоскопічної ретроградної холангіопанкреатографії (ЕРХПГ) прийнято як стандарт паліативного лікування пацієнтів із злоякісною непрохідністю жовчних шляхів [31,32,33]. Завдяки своїй мінімальній інвазивності та низьким рівнем післяопераційних ускладнень процедура усуває обструкцію жовчовивідних шляхів протягом короткого періоду госпіталізації. Однак проведене протезування у 10-15% випадків вимагає повторних госпіталізацій, через оклюзію або міграцію стента, холангіт, або інші ускладнення. Загалом ендоскопічні ендопротези потрібно міняти кожні 4-6 місяців [1,2,3,4]. Паліативний ендоскопічний транспапілярний дренаж був вперше описаний у 1980 році [5], і сьогодні процедура має 90% успішність та низьку частоту післяопераційних ускладнень. Хоча ендоскопічне стентування є ефективним методом лікування обструкції жовчних проток, у деяких пацієнтів застосувати його технічно неможливо; зокрема, коли протезується оклюзія, яку не можна перекрити ендоскопічно.

У таких випадках черезшкірний черезпечінковий холангіодренаж є дійовим варіантом, незважаючи на більш високий ризик таких ускладнень як кровотечі, жовчі фістули, холангіт із абсцеси печінки і суперечливий рівень ефективного дренивання біліарної системи у довготривалій перспективі [6,7,8,9].

Незважаючи на успіхи ендоскопічного стентування жовчовивідних шляхів, відкрите хірургічне втручання продовжує залишатися важливою альтернативою у значній кількості пацієнтів. Вперше біліодигестивне шунтування було описане як холецистоєюностомія Монастирським у 1887 році, як холедоходуоденостомія Sprengel у 1891 році, як гепатикоєюностомія Dahl у 1909 році. Холецистоєюностомія є відносно простою процедурою, але має низькі довгострокові показники прохідності з 8–11% частотою рецидиву жовтяниці, порівняно з 0–3% після холедохоєюностомії. У великому когортному дослідженні 1919 пацієнтів холецистоентеростомія показала гірші показники ефективності, ніж інші процедури біліодигестивного шунтування [11]. В теперішній час оптимальною методикою біліодигестивного шунтування при нерезектабельному раку головки ПЗ визнана гепатикоєюностомія із ізольованою по Ру петлею порожньої кашки [33].

Хоча лапароскопічна декомпресія жовчовивідних шляхів у принципі могла широко застосовуватися у хірургічній практиці, встановлено, що лапароскопічна ревізія органів черевної порожнини не дозволяє оцінити резектабельність пухлини такою ж мірою, як відкрита операція. Тому лапароскопічна методика використовується нечасто [15,16].

То ж постає питання, якій методиці біліодигестивного шунтування треба віддати перевагу. Ендоскопічній чи хірургічній? Загалом хірургічне шунтування пов'язане із більш високим ризиком післяопераційних ускладнень та летальності [17]. У 2007 році Moss et al опублікував мета-аналіз, у якому порівнював ефективність хірургічних втручань із транспапільною імплантацією пластикових стентів [17]. Не було виявлено переваг при порівняльному аналізі клінічної ефективності методик. Подібні результати були отримані при виконанні ще двох мета-аналізів з використанням подібних підходів [18,19]. Maosheng та його співробітники повідомили про ретроспективне дослідження, у якому порівнювали біліарне шунтування з SEMS стентуванням при лікуванні обструкції жовчних шляхів, спричиненої неоперабельним раком підшлункової залози [20]. Не було виявлено суттєвої різниці у частоті успіху процедури, ранніх ускладненнях і виживаності пацієнтів між групами порівняння, хоча пацієнти, які отримували хірургічну операцію, мали меншу питому вагу ускладнень у пізньому післяопераційному періоді. Згідно з цими даними, частота рецидиву жовтяниці у хірургічних пацієнтів стабільно нижча, ніж

у пацієнтів які перенесли стентування, незважаючи на те, що саме хірургічне втручання, як правило, асоціюється із вищим рівнем ранніх ускладнень [21–23]. Крім біліарного шунтування, два рандомізованих контрольованих дослідження продемонстрували, що додаткова профілактична гастроеюностомія (подвійне шунтування) ефективна для запобігання розвитку потенційної гастродуоденальної обструкції без збільшення ускладнень та смертності, пов'язаної з хірургічним втручанням [24]. Однак саме по собі хірургічне втручання є більш масштабним і може істотно вплинути на якість життя пацієнтів з короткою тривалістю життя. Переваги хірургічного шунтування зростають із збільшенням тривалості життя пацієнта, уникаючи частих повторних госпіталізацій і компенсуючи початкові вищі витрати із меншими майбутніми витратами на лікування, ніж у нехірургічних пацієнтів [25]. Таким чином, хірургічне шунтування є хорошим варіантом для тих пацієнтів, у яких виявлено неоперабельний рак під час операції з метою планової резекції пухлини, а також для пацієнтів, які мають відносно велику тривалість життя внаслідок високої ефективності хіміотерапії [26]. Було виявлено кілька факторів, що передбачають ранню смертність після паліативного шунтування: наявність віддаленого метастатичного, слабка диференціація пухлини, сильна передопераційна нудота та блювання та відсутність попереднього встановлення біліарного стента [27]. Наведені фактори можуть бути корисними при виборі дренуючих втручань для групи пацієнтів, які проходять процедуру паліативного шунтування. Тим не менш, індивідуальне клінічне рішення ухвалюється при обговоренні варіантів лікування із пацієнтом. Встановлено статистично достовірне збільшення виживаності пацієнтів навіть при IV стадії захворювання, у випадках використанням ефективною поліхіміотерапії [28]. Тому хірургічне шунтування може стати більш часто використовуваною процедурою вже у найближчому майбутньому.

За період 2015-2022 рр нами виконано 97 стентувань гепатікохоледоха саморозширювальними металевими стентами хворим із нерезектабельним раком головки ПЗ, ускладненим обструктивною жовтяницею з успішністю 100%, частотою у післяопераційних ускладнень 8,3% і відсутності летальності. Ще 27 пацієнтам було здійснено тимчасове транспапільярне протезування гепатікохоледоха в якості декомпресійної процедури при підготовці пацієнтів до хірургічних втручань (рис.5.1, 5.2).

Наводимо приклади виконання подібних процедур.

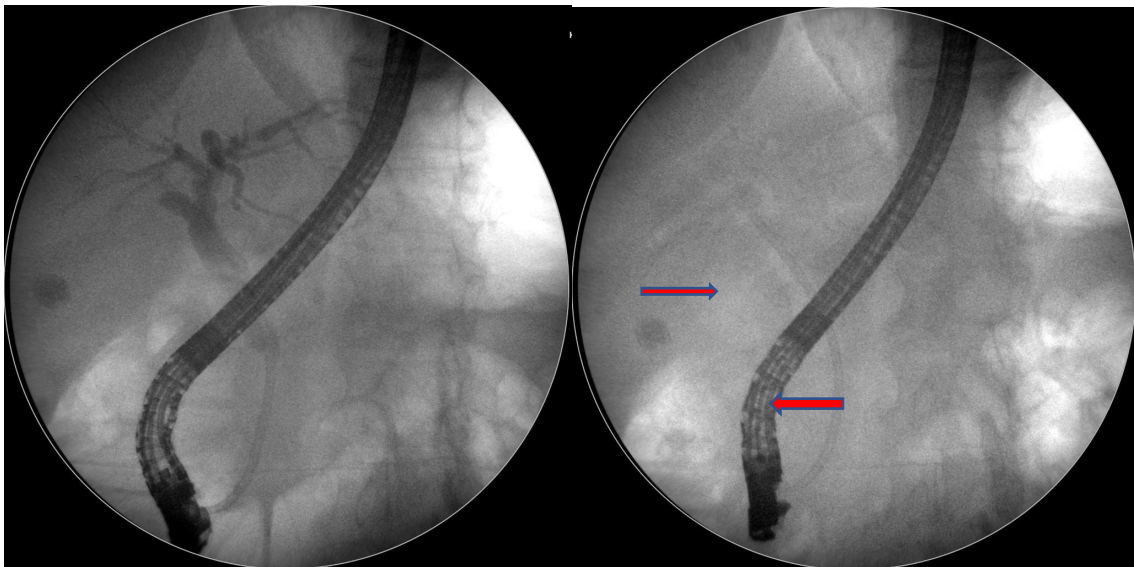
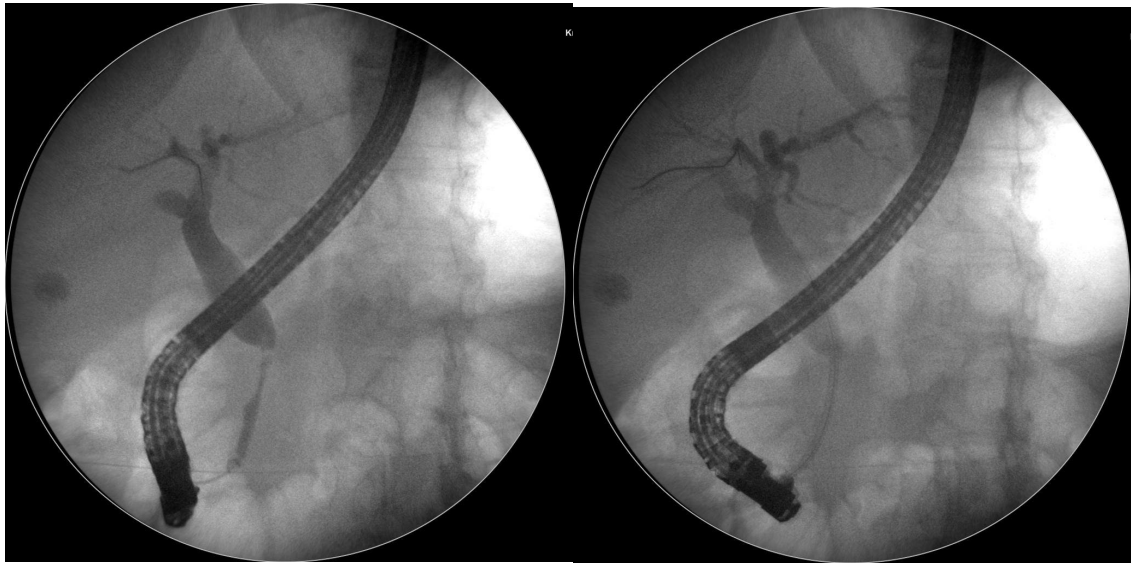


Рис. 5.1. Ендоскопічне протезування біліарної системи хворого на рак головки підшлункової залози, ускладнений обструктивною жовтяницею тимчасовим пластиковим стентом, як етапу підготовки до операції білідигестивного шунтування саморозширювальним металевим стентом

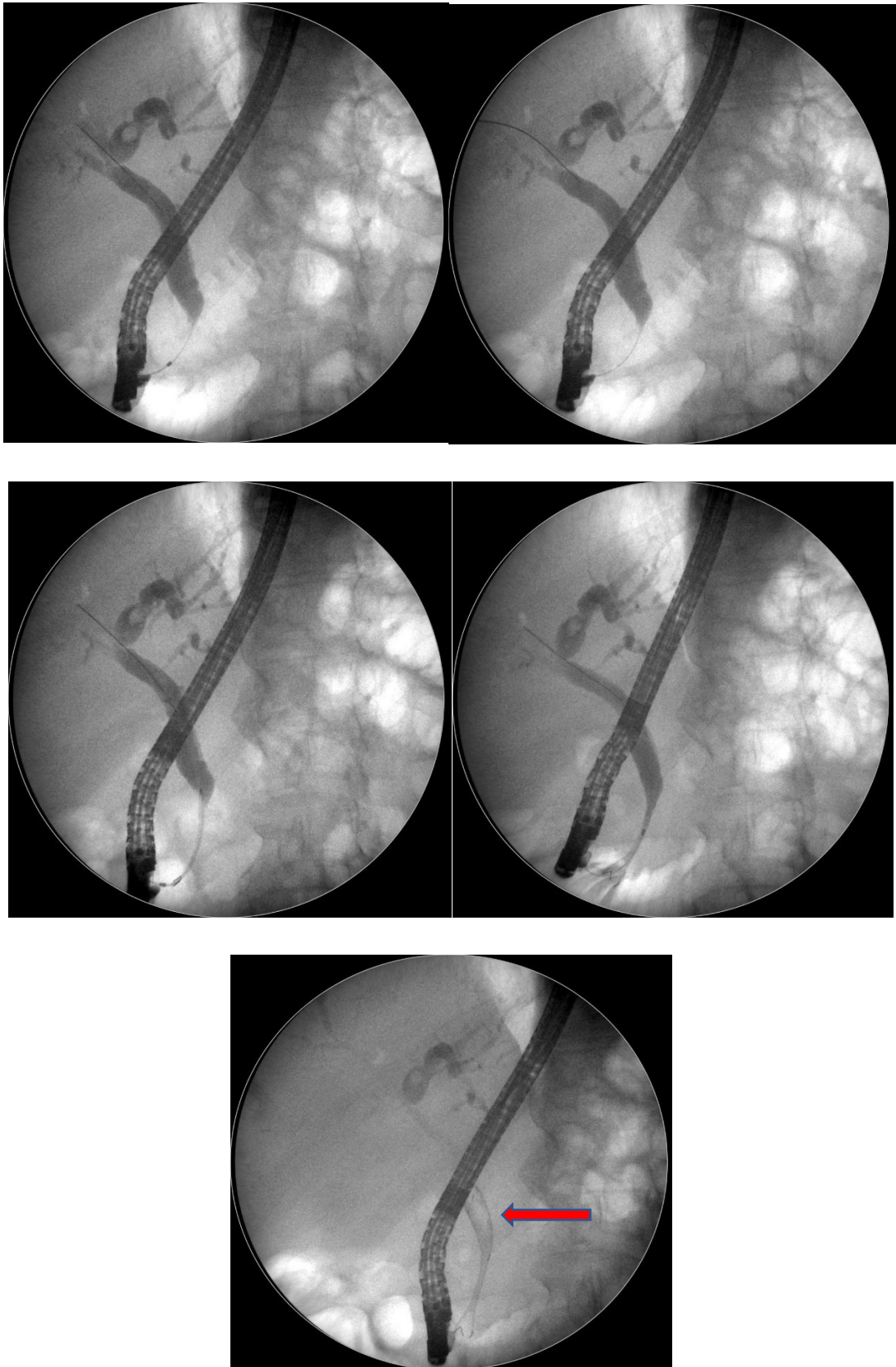


Рис. 5.2. Ендоскопічне протезування біліарної системи хворого на рак головки підшлункової залози, ускладнений обструктивною жовтяницею саморозширювальним металевим стентом

Особливу категорію хворих на нерезектабельний рак головки підшлункової залози, ускладнений обструктивною жовтяницею, складають пацієнти, у яких довготривала ракова обструкція жовчовивідних шляхів ускладнилась холангітом, геморагічним синдромом, печінково-нирковою дисфункцією, порушеннями евакуації зі шлунку. Як правило, такими хворими є особи старечого віку з тяжкою коморбідною патологією. Особистий досвід лікування подібних хворих та дані літератури [31,32] свідчать, що внутрішнє дренування біліарної системи мінімально-травматичними відкритими операціями, навіть із застосуванням двоетапних технологій, супроводжується високою частотою післяопераційних ускладнень та летальністю [31].

Тому нами проведено дослідження, з метою покращання результатів лікування хворих на нерезектабельний і ускладнений обструктивною жовтяницею і дуоденальною непрохідністю рак головки ПЗ що мали високий хірургічний та анестезіологічний ризику (фізичний статус пацієнтів відповідав градації ASAIII згідно класифікації Американського товариства анестезіологів) з вивчення ефективності виконання замість відкритих операцій хірургічного шунтування ендоскопічного стентування саморозширювальними металевими стентами (СМС) obtурованих пухлиною жовчовивідних проток та дванадцятипалої кишки.

Реалізацію поставлених задач здійснено у двонаправленому когортному дослідженні. До ретроспективної когорти, на підставі аналізу архівної медичної документації (I підгрупа), включено 11 тематичних пацієнтів, що лікувались у хірургічних клініках кафедри хірургії № 2 за період 1997-2006 р. Проспективну когорту (II підгрупа) - 22 хворих, сформовано із хворих, які лікувались у хірургічних клініках кафедри хірургії № 2 Національного медичного університету за період 2007-2020 р.

Критеріями включення до дослідження були: хворі на місцевопоширений нерезектабельний (згідно рекомендацій National Comprehensive Cancer Network 2009-2020) рак головки підшлункової залози, ускладнений механічною жовтяницею та дуоденальною обструкцією, особи чоловічої та жіночої статі з фізичним статусом градації ASA III (ASA Physical Status Classification System 2014-2020).

Діагноз рака головки ПЗ верифікували відповідно до протоколу з лікування та діагностики рака ПЗ European Society For Medical Oncology, 2015,2019 і рекомендаціям National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2015-2020 відповідно до класифікації Union Internationale Contre le Cancer (UICC), 2009, 7th edition, яка відповідає класифікації American Joint Committee on Cancer (AJCC), (редакція VII, 2010 р. і редакція VIII 2017 р.). Усі хворі обох підгруп страждали на рак головки підшлункової залози IV стадії (T4N1M1). Згідно з міжнародною класифікацією (WHO, 1983, 2000),

за гістологічною структурою ракова пухлина у всіх пацієнтів ідентифікувалась як протокова аденокарцинома. Резектабельність пухлин головки ПЗ визначали на підставі зіставлень даних клінічних, лабораторних та променевих методів обстеження (мультидетекторна спіральна КТ, МРТ, ендоскопічна трансдуоденальна сонографія) згідно рекомендацій NCCN, 2015-2020 роки.

Фактично, з огляду на установки ESMO (2015-2020) і NCCN (2015-2020), до дослідження були включені хворі похилого віку, яким через генералізацію ракового процесу, довготривалу механічну жовтяницю, холангіт, печінково-ниркову дисфункцію, наявність геморагічного синдрому, важку коморбідну патологію, проведення неoad'ювантної хіміотерапії було протипоказане [31]. Тому, всі вони підлягали лише паліативному симптоматичному хірургічному лікуванню з метою внутрішнього дронування біліарної системи та ліквідації порушень евакуації зі шлунку.

Вибір типу ендопротезу для біліарної декомпресії ґрунтувався на оцінці прогнозованої тривалості життя тематичних пацієнтів, яку визначали згідно індексу Karnofsky (The Karnofski Palliative Performance Scale and Palliative Prognostic) [39] у поєднанні з критерієм доданим С. Wilcox, 2014, як наявність/відсутність печінкових метастазів. На думку Chow E. et al., викладеному у систематичному огляді «How Accurate are Physicians Clinical Predictions of Survival and the Available Prognostic Tools in Estimating Survival Times in Terminally ill Cancer Patients?» тривалість життя пацієнтів з індексом Karnofsky <80% складає 2-3 місяці. Тому, згідно досліджень, проведених С. Wilcox et al. (2015), Chen V. K. et al. (2005,2023), Yoon W. et al. (2009), оптимальним стентом для декомпресії біліарної систем у хворих на нерезектабельний панкреатобіліарний рак є саморозширювальні металеві стенти (СМС) [33]. При цьому діаметр СМС має відповідати критеріям запобігання розвитку синдрому неконтрольованої декомпресії (постдекомпресійного синдрому), який у свою чергу, може спровокувати розвиток гострої печінкової недостатності [31] у післяопераційному періоді.

Для стентування біліарної системи використовували нитінолові саморозширювальні стенти Boston Scientific WallStent Biliary Uncovered діаметром 8-10 Fr, довжиною 60-100 mm виробництва Сполучених Штатів Америки. Для стентування ДПК використовували стенти HANAROSTENT Duodenum/Pylorus NDSL20-140-230 виробництва Південної Кореї.

Порушення евакуації зі шлунку визначали за допомогою шкали The Gastric Outlet Obstruction Scoring System (GOOSS) запропонованої D.G. Adler (2002) із Mayo Medical Center [34]. Ця класифікація дозволяє об'єктивізувати оцінку можливостей пацієнтів харчуватись природним

чином, оцінюючи в балах: неможливий оральний прийом їжі - 0 балів, можливий прийом тільки рідини - 1 бал, тільки «м'якої» їжі - 2 бали, повноцінна дієта - 3 бали. Підрахунок балів дозволяє провести статистичний аналіз результативності хірургічних процедур з оцінкою достовірності відмінностей до і після лікування. Розподіл пацієнтів ретроспективної та дослідної когорт за статтю та віком представлено у таблиці 5.1.

Таблиця 5.1. Розподіл хворих архівної та дослідної підгруп за статтю та віком (n=33)

Вік (роки)	група I (n=11)				група II (n=22)			
	Чоловік и	Жінк и	Разом		Чоловіки	Жінк и	Разом	
			Абс.	%			Абс.	%
60-69	2	1	3	27, 3	4	2	6	27,3
70-79	3	2	5	45, 4	4	5	9	40,9
80-89	2	1	3	27, 3	3	2	5	22,7
90 та більше	-	-	-	-	2	-	2	9,1
Разом	7	4	11	100	13	9	22	100

Із матеріалів, представлених у таблиці випливає, що в I підгрупі було 11 пацієнтів, із них 4 (36,4%) жінок та 7 (63,6%) чоловіків, в II підгрупі було 22 пацієнти – 9 (40,9%) жінок та 13 (59,1%) чоловіків, причому 72,7% хворих в обох когортах перебували у віці 70 років і старше. Підгрупи не відрізнялися за розподілом пацієнтів за статтю ($p=0,901$ за критерієм хі-квадрат). Середній вік пацієнтів I підгрупи склав $76,6 \pm 7,7$ років, II підгрупи – $76,9 \pm 9,0$ років, відмінності за віком також не виявлено ($p=0,932$), тобто підгрупи порівняння були репрезентативними.

У всіх хворих основне захворювання було ускладнено механічною жовтяницею, тривалістю від 18 до 34 днів. При госпіталізації рівень гіпербілірубінемії у осіб I підгрупи складав $238,2 \pm 18,3$ мкмоль/л, II підгрупи – $216 \pm 19,3$ мкмоль/л (рівень значимості відмінності між групами, $p = 0,081$, тобто статистично значимої відмінності не має і групи порівняння були репрезентативними). Частота клінічних симптомів і ускладнень раку головки підшлункової залози, виявлених при госпіталізації хворих I та II підгруп наведено у таблиці 5.2. Виходячи з отриманих даних, всі хворі обох груп, окрім проявів жовтяниці, скаржилися на зниження апетиту, загальне нездужання, схуднення, нудоту, нестійкі випорожнення. При фізикальному обстеженні у всіх хворих була виявлена гепатомегалія та позитивний симптом Курвуаз'є.

Таблиця 5.2. Частота клінічних симптомів і ускладнень раку головки ПЗ, виявлених при госпіталізації хворих I підгрупи (n= 11) та II підгрупи (n= 22)

Симптоми	I підгрупа		II підгрупа	
	Кількість хворих	%	Кількість хворих	%
Біль: - у правому підребер'ї	9	81,8	20	90,9
- в епігастрії	-	-	-	-
- в епігастрії та спині	2	18,2	2	9,1
Зниження апетиту	11	100	22	100
Схуднення: - до 5 кг	-	-	-	-
- до 10 кг	11	100	22	100
- до 15 кг	-	-	-	-
Нудота	11	100	22	100
Блювота	5	45,5	2	9,1
Відмова від прийому їжі із-за диспепсії	2	18,2	3	13,6
Нестійкі випорожнення, метеоризм	11	100	22	100
Жовтяниця	11	100	22	100
Сверблячка шкіри	11	100	22	100
Ахолічний кал	11	100	22	100
Петехії	10	90,9	9	40,9
Психоемоційна лабільність, порушення нічного сну	10	90,9	15	68,2
Синдром «малих ознак»: загальне нездужання, слабкість, кволість, втрата життєвого тону	11	100	22	100
Вперше виявлений діабет	5	45,5	7	31,8
Тромбофлебіт підшкірних вен нижніх кінцівок	1	9,1	1	4,5
Температура: - нормальна	-	-	-	-
- субфібрилітет	7	63,6	15	68,2
- лихоманка з ознобом	4	36,4	7	31,8
Асцит	-	-	-	-
Гепатомегалія	11	100	22	100
Симптом Курвуаз'є	11	100	22	100
Тріада Шарко	4	36,4	7	31,8
Термін від перших клінічних симптомів до встановлення діагнозу (діб)	27,5±5,5		27,1±6,2	
Тривалість жовтяниці до операції (діб)	29,3±5,9		29,7±5,8	

Звертає на себе увагу наявність тріади Шарко у 36,4% хворих контрольної, та у 31,8% - дослідної підгруп, причому термін від перших клінічних симптомів до встановлення діагнозу у хворих контрольної групи становив $27,5 \pm 5,5$ діб, а у хворих дослідної групи складав $27,1 \pm 6,2$ діб відповідно (відмінність статистично не значима, $p=0,948$).

Тривалість жовтушного періоду становила $29,3 \pm 5,9$ діб та $29,7 \pm 5,8$ діб у хворих I та II підгруп відповідно (відмінність статистично не значима, $p=0,960$), тобто за терміном від перших клінічних симптомів до встановлення діагнозу та тривалістю жовтушного періоду групи порівняння були репрезентативними.

Аналіз біохімічних параметрів сироватки крові хворих показав (таблиця 5.3), що рівень вихідних значень гіпербілірубінемії у хворих I та II підгруп складав $238,2 \pm 18,3$ мкмоль/л та $216 \pm 19,3$ мкмоль/л відповідно. Вміст прямого та непрямого білірубину в I та II підгрупах дорівнював $189,3 \pm 19,1$ та $29,7 \pm 3,7$ мкмоль/л, та $173 \pm 18,2$ та $27,5 \pm 3,2$ мкмоль/л відповідно.

Таблиця 5.3. Біохімічні показники ($M \pm m$) сироватки крові I підгрупи ($n=11$) та II підгрупи ($n=22$) хворих у порівнянні з контролем

Показник	Контрольні значення	I підгрупа ($n=11$)	II підгрупа ($n=22$)
Білірубін загальний (мкмоль/л)	$11,4 \pm 2,1$	$238 \pm 18,3$	$216 \pm 19,3$
Білірубін прямий (мкмоль/л)	$1,6 \pm 0,4$	$189,3 \pm 19,1$	$173 \pm 18,2$
Білірубін непрямий (мкмоль/л)	$9,7 \pm 0,8$	$29,7 \pm 3,7$	$27,5 \pm 3,2$
Білок загальний (г/л)	$74,7 \pm 7,3$	$72,3 \pm 7,2^*$	$73 \pm 7,1^*$
АЛТ (Од/л)	$28 \pm 1,8$	$63 \pm 7,2$	$72 \pm 6,7$
ЛФ (Од/л)	$57 \pm 4,2$	$172 \pm 16,6$	$163 \pm 16,2$
Сечовина (ммоль/л)	$5,4 \pm 0,4$	$6,7 \pm 0,7$	$7,7 \pm 0,8$
Креатинін (мкмоль/л)	$68 \pm 7,1$	$146 \pm 15,1$	$153 \pm 14,4$
ПТІ (%)	$93 \pm 8,6$	$88 \pm 9,1$	$85 \pm 9,3$
МСМ (Ум. одиниць)	$0,24 \pm 0,001$	$0,42 \pm 0,003$	$0,39 \pm 0,002$

* - означає недостовірність відмінностей у порівнянні з контролем

Вміст загального білка в сироватці крові хворих підгрупи I та II статистично достовірно не відрізнявся. Водночас, спостерігалася висока активність ферментів АЛТ, ЛФ та підвищений рівень сечовини і креатиніну, що дозволяло припустити, що основною причиною формування печінкової недостатності у хворих був холестаза з розвитком явищ печінково-ниркової дисфункції. Вміст молекул середньої маси

складав $0,42 \pm 0,003$ та $0,39 \pm 0,002$ Ум. одиниць у хворих I та II підгруп відповідно, що вказувало на високий рівень ендогенної інтоксикації.

Виходячи з вищезгаданого, хворі обох груп при включенні до дослідження були співставні за основним діагнозом, його ускладненнями, статтю, віком, основними показниками гомеостазу та прогнозом захворювання. Тобто групи порівняння були репрезентативними.

Згідно класифікації Tokyo Medical University, 2013, місце стенозу ДПК класифікували в залежності від відношення до Фатерового сосочка, а саме: тип I - місце стенозу знаходиться у зоні локації Фатерового сосочка; тип II - місце стенозу циркулярно огинає сосочок і стенозує другу частину ДПК; тип III - місце стенозу ближче до виходу із вертикальної частини ДПК до нижньої горизонтальної частини.

Ендоскопічно, у всіх 11 пацієнтів I підгрупи, циркулярне звуження ДПК було діагностовано у ділянці розташування Фатерового сосочка (стеноз II типу). Серед пацієнтів II підгрупи, локалізація обструкції ДПК виявлена у вигляді циркулярного звуження на рівні Фатерового сосочка у 15 (68,2%) хворих (стеноз II типу), та на рівні переходу вертикальної частини ДПК до нижньої горизонтальної - у 7 (31,8%) хворих (стеноз III типу). Для оцінки ступеня порушень евакуації зі шлунку використовували класифікацію D. G. Adler, 2002 (Gastric Outlet Obstruction Scoring System) [38], згідно з якою вираженість евакуаційних порушень у пацієнтів I підгрупи становила $1,75 \pm 0,5$ балів, II підгрупи - $1,7 \pm 0,6$ балів. З наведених фактів можна зробити висновок, що різниця між цими двома показниками не достовірна ($p > 0,05$), тобто за ступенем порушень евакуації із шлунку обидві підгрупи пацієнтів були репрезентативні. Порушення евакуації із шлунку різного ступеню тяжкості спостерігали у всіх хворих обох підгруп, однак декомпенсованої дуоденальної непрохідності не спостерігали в жодному випадку. Як свідчать дані літератури, у хворих на рак головки підшлункової залози причинами порушень моторно-евакуаторної функції шлунку та ДПК є як обструкція і проростання пухлиною головки підшлункової залози стінки ДПК, так і інтоксикаційний синдром, інфільтрація раковими клітинами регіональних нервових сплетінь, водно-електролітні порушення. При цьому нудота, блювота, диспепсичні явища (табл. 5.4.) які не усувались фармакологічними препаратами, перешкождали пероральному харчуванню, обумовлювали втрату маси тіла і спричиняли високий ризик аспіраційної пневмонії та, в значній мірі, знижували якість життя хворих при його низькому вихідному рівні. Характер супутньої патології у тематичних хворих представлено у таблиці 5.4.

Таблиця 5.4. Характер супутньої патології у хворих I та II підгруп при госпіталізації

Діагноз	I підгрупа (n=11)	II підгрупа (n=22)
ІХС: стабільна стенокардія напруги I-III функціональний клас, атеросклеротичний кардіосклероз, СН I-IIА ст.	5	8
Гіпертонічна хвороба I-II ст.	9	14
ХОЗЛ: хронічний бронхіт, емфізема легень, дихальна недостатність I-II стадії	3	3
Хронічний панкреатит	7	8
Цукровий діабет II типу	5	7

Як випливає з інформації, наведеної у таблиці, супутні захворювання діагностовано у всіх пацієнтів. При цьому на вибір тактики і методів хірургічного лікування чинив вплив не тільки основний діагноз, а й вираженість функціональної недостатності уражених супутньою патологією життязабезпечуючих систем організму.

При виборі тактики і способів хірургічного лікування хворих з патологією серцево-судинної або дихальної систем, що мали ознаки недостатності кровообігу або дихальної недостатності, виконували проби з навантаженням (велоергометрію) і вивчали функцію зовнішнього дихання, а в процесі передопераційної підготовки та лікування пацієнтів брали участь кардіолог і пульмонолог. Загалом фізичний статус пацієнтів обох підгруп, згідно класифікації Американського товариства анестезіологів, відповідав градації ASA III (The American Society of Anesthesiologists. Physical Status Classification, 2015-2020).

На нашу думку, вирішення проблеми вибору тактики лікування хворих на поширений рак головки підшлункової залози, ускладнений механічною жовтяницею, коли хірургічне втручання є безальтернативним, а діяти доводиться в умовах вкрай високого операційного ризику, відсутності однозначних критеріїв сортування хворих при виборі способів на техніки хірургічної корекції, послідовності виконання інтервенційних процедур, полягає у впровадженні малоінвазивних технологій внутрішнього біліодигестивного дренивання із завчасною профілактикою ймовірних ускладнень. Важливою передумовою реалізації такого підходу є визначення вихідної тяжкості стану здоров'я пацієнтів та верифікація провідних синдромів (патофізіологічних механізмів), які обумовлюють декомпенсацію життязабезпечуючих систем організму, поліорганну недостатність і смерть.

Провідними клінічними синдромами, що визначали тяжкість здоров'я

хворих були: обструктивна жовтяниця, холангіт, дуоденальна обструкція і коморбідна патологія. Ступінь тяжкості механічної жовтяниці визначали згідно класифікації Galperin E., 2014, 2018 (таблиця 5.5.).

Таблиця 5.5. Ступінь тяжкості механічної жовтяниці у хворих I та II підгруп

Клас тяжкості механічної жовтяниці	I підгрупа (n-11)		II підгрупа (n-22)	
	Кількість хворих	%	Кількість хворих	%
A (легкого ступеню)	-	-	-	-
B (середнього ступеню тяжкості)	7	63,6	17	77,3
C (тяжкого ступеню)	4	36,4	5	22,7

Пацієнти класу B страждали від довготривалої жовтяниці з високими показниками білірубіну та мали такі ускладнення, як гострий холангіт, геморагічний або печінково-нирковий синдроми, енцефалопатію. У хворих класу C довготривала механічна жовтяниця була ускладнена холангітом з розвитком поліорганної дисфункції.

Діагностика холангіту ґрунтувалась на засадах Tokyo Guidelines 2018, 2021 Diagnostic criteria and severity grading of acute cholangitis (TG18), 2018. При цьому враховувалось, що розроблені у 2007 році критерії Токійського керівництва по діагностиці та лікуванню гострого холангіту (TG07) переглядались у 2013 (TG07), 2018, та 2021 (TG13, TG18, TG21) роках. Згідно цих настанов, діагностика холангіту ґрунтується на клінічній картині, лабораторних показниках, даних променевої діагностики (УЗД, КТ), результатах ендоскопічних досліджень та інтраопераційної ревізії жовчних шляхів (гнійна або каламутна жовч з фібрином). При цьому головними клініко-діагностичними критеріями холангіту вважались: жовтяниця, гепатомегалія, тріада Шарко (біль у правому підребер'ї, лихоманка з ознобом, жовтяниця) або пентада Рейнолдса (тріада Шарко + порушення свідомості і шок) та позитивні критерії синдрому системної запальної відповіді (таблиця 5.6.).

Таблиця 5.6. Критерії оцінки тяжкості гострого холангіту згідно критеріїв TG18

(Tokyo Guidelines, 2018)

Ступінь III (важкий) гострий холангіт
Гострий холангіт «ступеня III» визначається як гострий холангіт, який пов'язаний з початком дисфункції у будь-якому з наступних органів/систем:
1. Серцево-судинна дисфункція: гіпотонія, що вимагає дофаміну ≥ 5 мкг/кг в хвилину, або будь-якої дози норадреналіну
2. Неврологічна дисфункція: порушення свідомості
3. Респіраторна дисфункція: співвідношення $PaO_2/FiO_2 < 300$
4. Дисфункція нирок: олігурія, креатинін сироватки $> 2,0$ мг/дл
5. Печінкова дисфункція: PT-INR $> 1,5$
6. Гематологічна дисфункція: кількість тромбоцитів $< 100\ 000/\text{мм}^3$
II ступінь (помірний) гострий холангіт
Гострий холангіт II ступеня пов'язаний з будь-якими двома з наступних станів:
1. Ненормальна кількість лейкоцитів ($> 12\ 000/\text{мм}^3$, $< 4000/\text{мм}^3$)
2. Висока температура ($\geq 39^\circ \text{C}$)
3. Вік (≥ 75 років)
4. Гіпербілірубінемія (загальний білірубін ≥ 5 мг/дл)
5. Гіпоальбумінемія ($< \text{STDa} \times 0,7$)
I ступінь (легкий) гострий холангіт - не відповідає критеріям «гострого холангіту III ступеня» або «гострого холангіту II ступеня тяжкості»

Згідно наведених критеріїв розподіл пацієнтів I та II підгруп за тяжкістю гострого холангіту представлено у таблиці 5.7.

Таблиця 5.7. Ступінь тяжкості гострого холангіту у хворих I та II підгруп згідно класифікації Tokyo Guidelines, 2018 (TG18)

Ступінь тяжкості гострого холангіту	I підгрупа (n=11)			II підгрупа (n=22)		
	Кількість хворих			Кількість хворих		
	Гострий холангіт	Ускладнення після операцій	Померло	Гострий холангіт	Ускладнення після операцій	Померло
I ступінь (легкий)	-	-	-	-	-	-
II ступінь (помірний)	7 (1 – 2 етапи)	2	-	7	3 холангіт	-
III ступінь (важкий)	4(два етапи)	4	3	3 (два етапи)	2 пневмонії	-

Підсумовуючи наведені матеріали можна зробити висновок, що загалом, з огляду на класифікацію Американського товариства анестезіологів (ASA), фізичний статус пацієнтів обох підгруп відповідав градації ASA III.

Аналіз лікувально-діагностичної тактики у пацієнтів контрольної підгрупи демонструє складність вибору технології хірургічної корекції у таких пацієнтів, оскільки невідкладну хірургічну допомогу потрібно надавати пацієнтам з раковою пухлиною головки підшлункової залози, яка ускладнена довготривалою обструктивною жовтяницею, холангітом, порушеннями евакуації із шлунку, розвитком поліорганної дисфункції, наявністю коморбідної патології. В таких умовах, з метою зниження ризику хірургічного втручання, використовували тактику двоетапного лікування. Результати лікування хворих представлено у таблиці 5.8. Так, 5 пацієнтам (із 11 осіб I підгрупи) для лікування механічної жовтяниці важкого ступеню тяжкості ускладненої холангітом застосована тактика двоетапного лікування. На першому етапі, в екстреному порядку (в межах 24 годин) під контролем УЗД виконували зовнішню холецистостомію з наступним проведенням інтенсивної терапії і антибіотикотерапії з урахуванням результатів чутливості мікрофлори жовчі до антибіотиків.

Таблиця 5.8. Безпосередні результати хірургічного лікування хворих I підгрупи (n=11)

Вид хірургічного втручання (n=11)	Кількість хворих	Ускладнення (кількість хворих)	Померло (кількість хворих)
- позадободова холецистоеюностомія із ізольованою по Брауну петлею порожньої кишки (n=6)	6 4 холангіт	6 2 пневмонія 4 Гостра печінкова недостатність	3 Гостра печінкова недостатність
- зовнішня холецистостомія (I етап); - позадободова холецистоеюностомія з ізольованою по Брауну петлею порожньої кишки (II етап) (n=5)	5 5 Холангіт	2 1 Нагноєння п/о рани 1 ШКК	-
Разом:	11	8 (72,7%)	3 (27,3%)

Через 7-10 днів лікування в умовах ВРІТ, після усунення явищ печінкової дисфункції всім хворим, в якості другого етапу лікування, були виконані операції внутрішнього білідигестивного шунтування шляхом накладання холецистоеюноанастомозів із ізольованою по Брауну-Шалімову петлею порожньої кишки. Із 5 пацієнтів, що лікувались у два етапи, в одному випадку спостерігали нагноєння післяопераційної рани, у другому - епізод шлунково-кишкової кровотечі внаслідок гострих ерозій шлунку. Летальних випадків не було. До недоліків такого підходу можна віднести втрати жовчі внаслідок зовнішнього дренажування, та розвиток у всіх пацієнтів декомпресійного синдрому із загостренням явищ печінково-ниркового синдрому після декомпресії жовчних шляхів.

Ще 6 пацієнтам (із 11 осіб I підгрупи) із обструктивною жовтяницею середнього ступеню тяжкості і холангітом II ступеню тяжкості, після передопераційної підготовки в екстреному порядку (в межах 24 годин), було здійснено білідигестивне шунтування шляхом відкритого хірургічного втручання з накладанням холецистоеюноанастомозів із ізольованою по Брауну-Шалімову петлею порожньої кишки. Слід

відмітити, що така тактика супроводжувалась високою кількістю ускладнень та летальністю. Зокрема, у всіх 6 хворих діагностовано післяопераційні ускладнення. У 2 з них розвинулась пневмонія, а у 4 - ГПН. У 3 випадках гостра печінкова недостатність прогресувала і привела до летальних випадків. Таким чином, із представлених матеріалів, можна зробити висновок, що хірургічна тактика з виконанням одномоментного білідигестивного шунтування шляхом відкритих операцій у хворих на ускладнений тяжкою обструктивною жовтяницею рак головки підшлункової залози супроводжується високою кількістю післяопераційних ускладнень і летальністю. Основною причиною, що обумовлювала такі невтішні результати, була прогресуюча печінкова недостатність. Застосування двоетапного підходу із декомпресією біліарної системи на першому етапі та внутрішнім білідигестивним шунтуванням на другому, здатно покращити безпосередні результати хірургічних втручань. Зокрема із 5 хворих, що лікувалось у два етапи, і вихідна тяжкість стану здоров'я яких була співставна із прооперованими одноетапно, частота ускладнень діагностована у 2 хворих із 5 при відсутності летальності. Однак слід пам'ятати, що зовнішнє дренажування біліарної системи особливо у літніх пацієнтів, веде до важких водно-електролітних порушень, може супроводжуватись постдекомпресійним синдромом і значною кількістю ускладнень (до 30%)].

Зважаючи на наявність у всіх пацієнтів контрольної підгрупи прогресуючого метастатичного процесу та явищ порушення евакуації зі шлунку, середня тривалість життя після хірургічної корекції склала $51,3 \pm 6,4$ днів. Нікому з них операцій гастроїдигестивного шунтування не виконувалось. Тому, в теперішній час науковцями ведеться розробка і практична апробація малоінвазивних технологій, здатних замінити прямі хірургічні втручання білідигестивного та гастроїдигестивного шунтування на внутрішнє ендоскопічне білідигестивне, а за показаннями і гастроїдигестивне шунтування із використанням металевих саморозширювальних стентів.

Для вивчення ефективності заміни традиційних шунтуючих хірургічних операцій на малоінвазивні ендоскопічні втручання із транспапільярним стентуванням СМС обтурованої пухлиною загальної жовчної протоки та звуженої ДПК, нами було виконано власне дослідження. З цією метою була сформована дослідна група (22 пацієнти), яким здійснювалось ендоскопічне (двоетапне або одномоментне) стентування біліарної системи та ДПК металевими саморозширювальними біліарним та дуоденальними стентами.

Рівень гіпербілірубінемії у осіб дослідної підгрупи становив $216 \pm 19,3$ мкмоль/л. Ендоскопічна корекції біліарної обструкції здійснювалась за

терміновими показниками (в межах 24 годин). На першому етапі, 19 хворим, виконували тільки транспапілярне стентування нітіноловими саморозширювальними стентами біліарної системи з проведенням до порожньої кишки зонда для ентерального харчування. Така тактика пояснювалась тяжкістю холестатичного синдрому і виконувалась з метою корекції явищ печінкової недостатності та холангіту. Через 10-14 днів інтенсивної терапії, спрямованої на корекцію метаболічних порушень і холангіту, здійснювали стентування ДПК саморозширювальними металевими стентами.

Вважаємо принципово важливим зробити акцент на правильному виборі діаметру транспапілярного ендопротезу, що суттєво у хворих з довготривалою (понад 2 тижні) та тяжкою (загальний білірубін понад 200 мкмоль/л) формами механічної жовтяниці. Відомо [87, 93, 107, 122], що застосування ендобіліарних протезів малого діаметру (до 7 Fr) не забезпечує ефективного дренивання біліарної системи при механічній жовтяниці у хворих на рак головки ПЗ. Використання стентів великого діаметру (10 Fr і більше) у 25% випадків ускладнюється постдекомпресійним синдромом з можливим розвитком абсцедуючого холангіту, наростанням явищ печінкової недостатності, геморагічним синдромом, шлунково-кишковими кровотечами, гепато-ренальним синдромом, поліорганною недостатністю і летальністю, яка складає у таких випадках понад 20%. Враховуючі наведені дані літератури та власний досвід, нами для ендопротезування використовувались металеві саморозширювальні стенти довжиною від 40-х до 100 мм та діаметром 8-9 Fr (2,7-3,0 мм) Nanarostent (Південна Корея) або Wallstent (Boston Scientific, США).

Послідовність дій при установці біліарного стента була наступною. Спочатку виконували селективну канюляцію загальної жовчної протоки і виконували ретроградну холангіографію, за результатами якої визначали локалізацію і протяжність пухлинної стриктури, що дозволяло визначити необхідні розміри стента, орієнтуючись на відстань від проксимального краю звуження до гирла загальної жовчної протоки. До отриманої довжини додавали 2-3 см. Потім виконували ендоскопічну папілосфінктеротомію. Процедуру прагнули виконати класичним способом після попередньої селективної канюляції загальної жовчної протоки, оскільки при цьому спостерігається менша кількість ускладнень.

Металеві стенти транспортували по каналу дуоденоскопа. По струні-провіднику до просвіту жовчної протоки, вище ділянки стенозу, проводили транспортний пристрій зі складеним всередині стентом. Під рентгенологічним та ендоскопічним контролем стент розташовували на 1 см вище рівня звуження і потім вивільняли шляхом зняття зовнішньої

оболонки. Контролювали адекватне розкриття стента. Після повного розправлення стента у загальній жовчній протоці, у ДПК залишався вільний кінець ендопротеза довжиною 1-1,5 см. Після завершення процедури транспапілярного стентування (рис 5.3), до порожньої кишки проводили зонд для ентерального харчування.

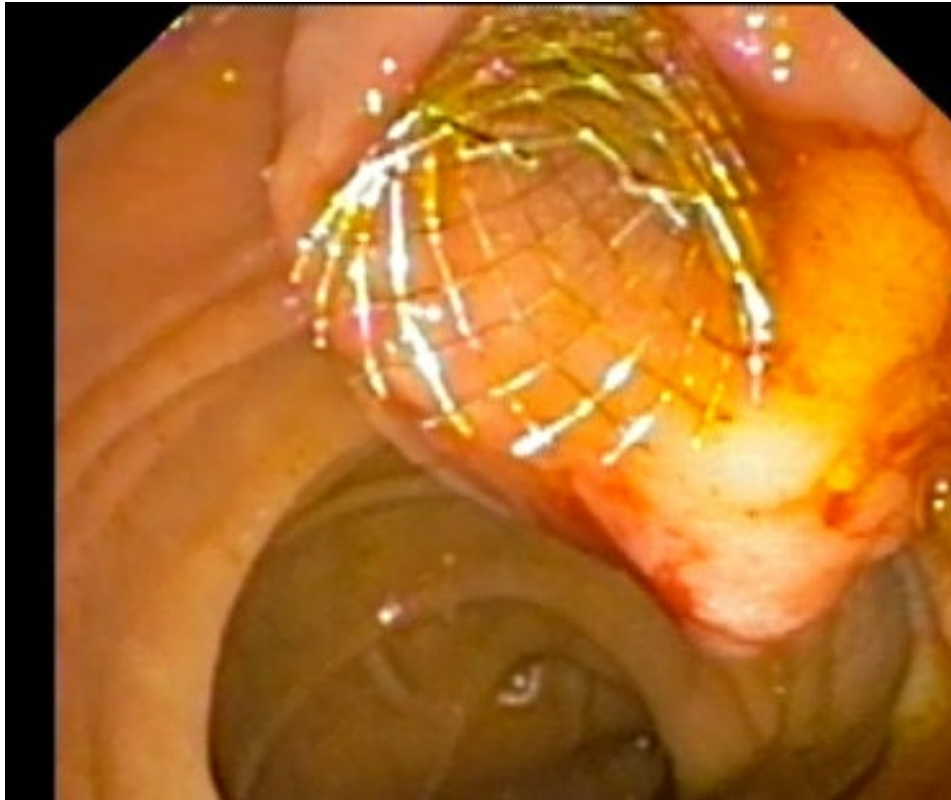


Рис. 5.3.СМС стент встановлено до загальної жовчної протоки

В ході процедури пересвідчувались у необхідності виконання дуоденального стентування, але конкретний термін його виконання відкладали на 7-10 днів, які були необхідні для корекції явищ печінкової недостатності (рис 5.4-5.6). У 3 випадках, зважаючи на тяжкість механічної жовтяниці і холангіту, на підготовчому етапі транспапілярно імплантували декомпресійний пластмасовий стент, який через 7-10 днів замінювався на металевий.

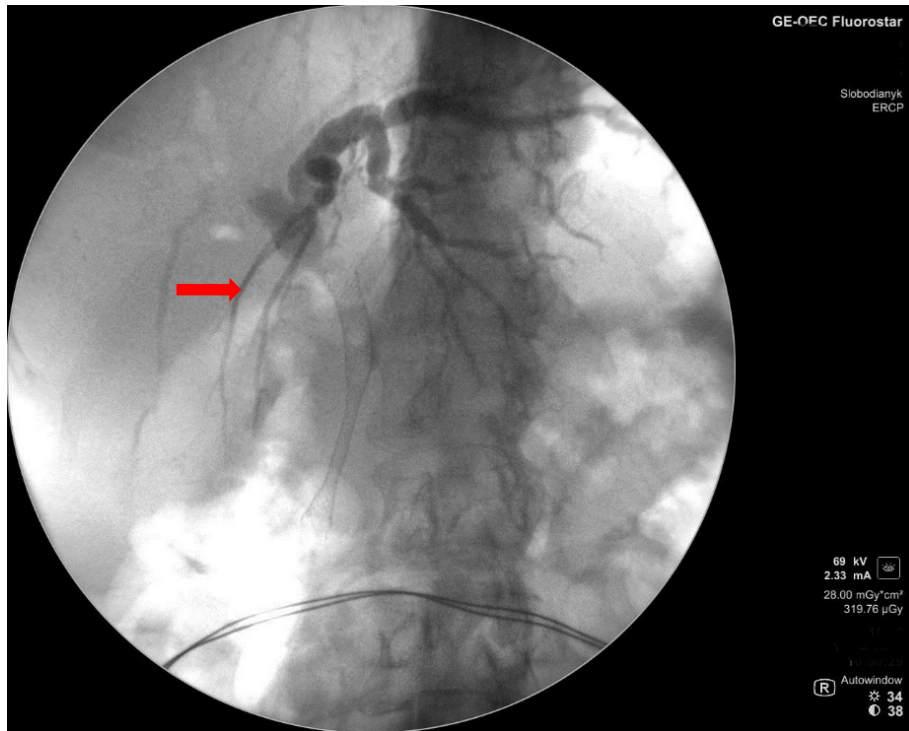


Рис 5.4. СМС стент встановлено до загальної жовчної протоки

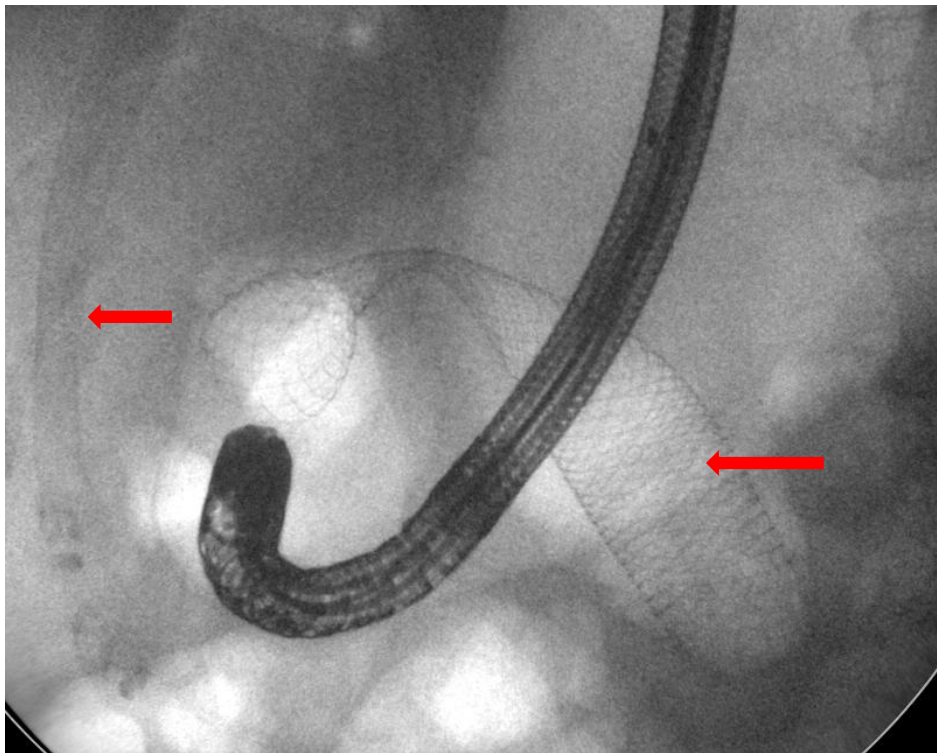


Рис. 5.5. Металевими саморозширювальними стентами протезовано загальну жовчну протоку (1) і дванадцятипалу кишку (2)

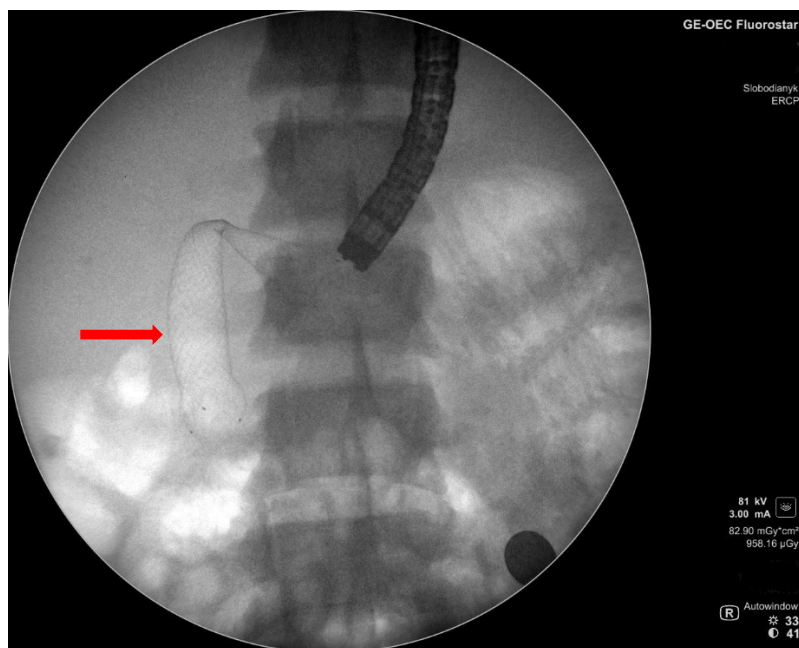


Рис. 5.6. Саморозширювальний металевий стент встановлено у ДПК

Безпосередні результати ендоскопічного транспапілярного стентування жовчних проток саморозширювальними металевими стентами, як перший етап хірургічного лікування у хворих, наведено у таблиці 5.9.

Таблиця 5.9. Безпосередні результати ендоскопічного ретроградного стентування жовчних проток саморозширювальними металевими стентами (перший етап хірургічного лікування) у хворих дослідної підгрупи (n=22)

Вид хірургічного втручання (n=22)	Кількість хворих	Ускладнення (кількість хворих)	Померло (кількість хворих)
- ендоскопічне ретроградне стентування жовчних проток СМС стентами	19	3 холангіт 2 пневмонія	-
- встановлення тимчасового ендобіліарного пластмасового стенту, як перший етап лікування хворих	3	-	-
Разом	22	5 (22,73%)	-

Серед післяопераційних ускладнень - у 3 хворих діагностували холангіт, який був усунутий шляхом цілеспрямованої антибіотикотерапії, з урахуванням результатів посівів жовчі на чутливість мікрофлори до антибіотиків, санацією дренажу та інтенсивною терапією. У 2 пацієнтів розвинулась пневмонія.

Ефективність дренування біліарної системи оцінювали по ендоскопічним критеріям, динаміці клінічного стану пацієнтів, а також за лабораторними показниками. Ми вважаємо дренування ефективним при зниженні рівня загального білірубіну на 25-30% і більше від вихідного рівня протягом 48-72 годин після протезування.

Нами було проаналізовано динаміку (у процентному відношенні) рівня загального білірубіну та активності лужної фосфатази сироватки крові при використанні одноетапного та двоетапного методів лікування хворих I та II підгруп, яка представлена на рис. 5.7. і 5.8.

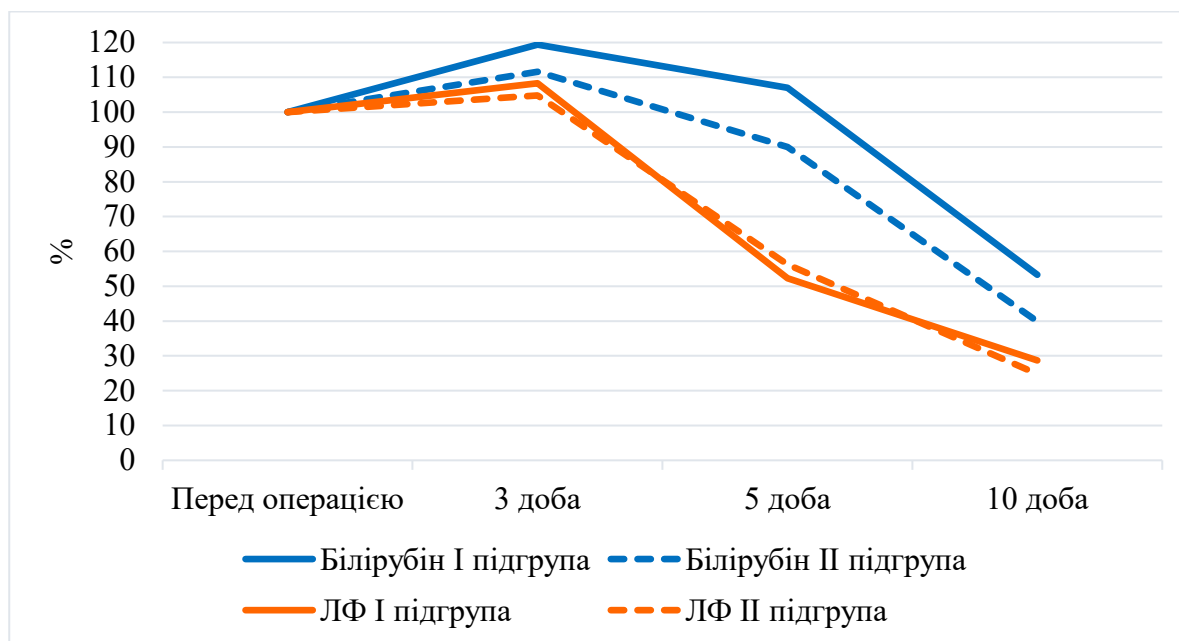


Рис. 5.7. Динаміка загального білірубіну (%) і лужної фосфатази (%) сироватки крові хворих I та II підгруп, при одноетапному хірургічному лікуванні (відносно до контрольних показників)

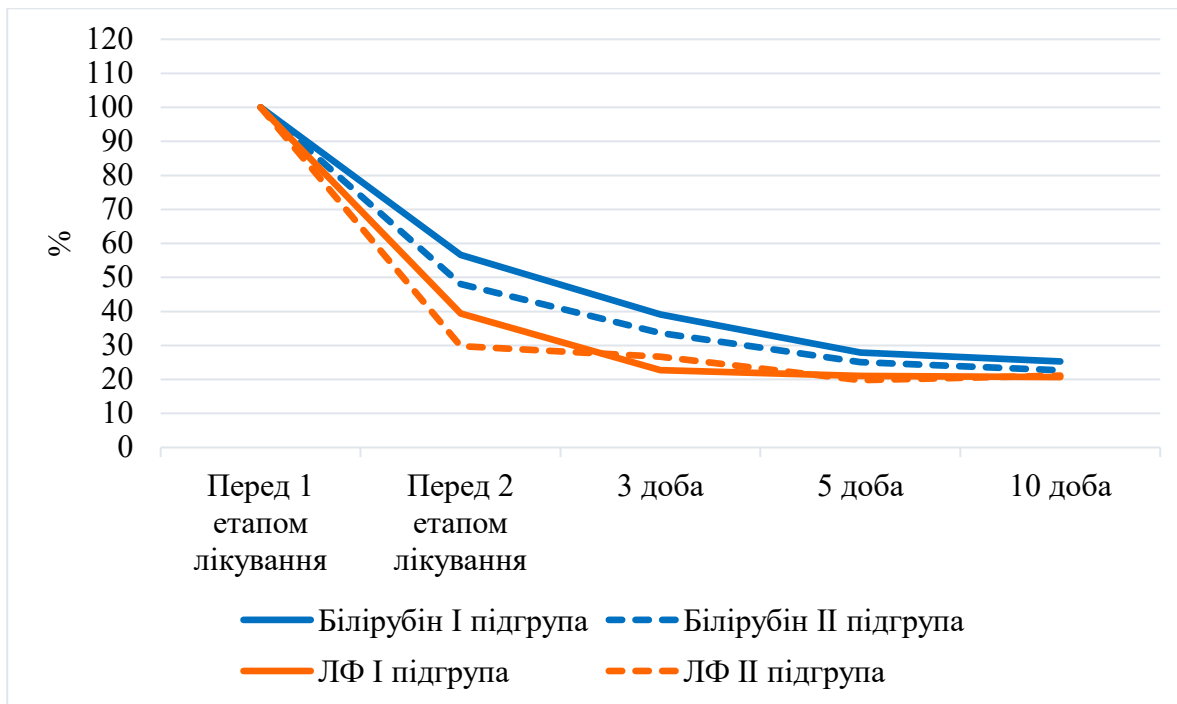


Рис. 5.8. Динаміка загального білірубіну (%) і лужної фосфатази (%) сироватки крові хворих I та II підгруп, при двоетапному хірургічному лікуванні (відносно до контрольних показників)

Аналіз динаміки зниження рівня загального білірубіну та його фракцій, а також активності лужної фосфатази засвідчив, що одноетапне лікування супроводжувалось «декомпресійним синдромом», особливо при використанні одноетапної позадобової холецистоеюностомії з ізольованою по Брауну петлею порожньої кишки у хворих I підгрупи (n=6), на що вказувало, після короткочасного зниження (на 2-й день після декомпресії), підвищення рівня загального білірубіну в сироватці крові та активності лужної фосфатази, які виявили тенденцію до підвищення активності у перші 4 доби після декомпресії з поступовим зниженням до 10 дня після хірургічного втручання. Водночас, при використанні двоетапної технології лікування, рівні білірубіну та активності лужної фосфатази поступово знижувались, що вказувало на більш високу клінічну ефективність двоетапної методики лікування хворих.

Ступінь порушень орального харчування у пацієнтів дослідної підгрупи відповідно до класифікації D.G. Adler [38] складав $1,7 \pm 0,6$ балів, що було показанням для здійснення дуоденального стентування.

В межах 14-денного періоду інтенсивної терапії з використанням череззондового ентерального харчування, яка була спрямована на корекцію метаболічних порушень, холангіту, супутньої патології, здійснювали стентування ДПК. Післяопераційних ускладнень після проведення цієї процедури не спостерігали.

Таким чином, питома вага післяопераційних ускладнень при хірургічному лікуванні хворих дослідної підгрупи склала 22,73%, летальності не було.

Ендобіліарний стент після встановлення забезпечував ефективну дренажну функцію біліарної системи у 86,3% випадків. Холангіт, що діагностували у трьох хворих, був усунутий шляхом антибіотикотерапії з урахуванням результатів посівів жовчі на чутливість мікрофлори до антибіотиків, санацією дренажу та інтенсивною терапією. Ендобіліарні стенти ефективно функціонували протягом решти життя хворих.

Аналіз ефективності дуоденального стентування у хворих дослідної підгрупи показав клінічно значиму успішність процедури у всіх випадках. Так, при початковій вираженості порушень орального харчування в $1,7 \pm 0,6$ балів, після корекції її рівень складав $2,6 \pm 0,5$ балів ($P < 0,001$), що свідчить про безумовне покращення перорального харчування. Ступінь ефективності процедури була різною. Так, із 22 пацієнтів у 19 були ліквідовані дисфагічні і диспепсичні явища. У 3 осіб їх вираженість ставала меншою, однак ці хворі до самої смерті могли харчуватися перорально.

Загалом можна зробити висновок, що після дуоденального стентування оральний прийом спочатку рідкої, а потім і твердої їжі починався хворими з другої доби після втручання. При подальшому спостереженні встановлено, що обструкції дуоденальних стентів не відбувалося до самої смерті хворих від прогресування ракової хвороби. Пацієнти могли пити рідину і приймати їжу до останніх днів життя.

При порівняльному аналізі термінів перебування у стаціонарі пацієнтів контрольної та дослідної підгруп встановлено, що цей період становив $24,3 \pm 3,74$ і $8,4 \pm 0,94$ днів відповідно ($P < 0,001$), що свідчило про безсумнівні переваги ендоскопічного стентування біліарної системи і ДПК перед традиційним хірургічним лікуванням хворих на погширений рак головки підшлункової залози, ускладнений механічною жовтяницею і порушеннями евакуації із шлунку. При цьому частота ускладнень у хворих архівної підгрупи складала 72,7% при летальності 27,3%. При застосуванні технології ретроградного стентування жовчних проток і ДПК саморозширювальними металевими стентами у хворих дослідної підгрупи, питома вага післяопераційних ускладнень складала 22,73% ($p=0,009$ за точним критерієм Фішера), при відсутності летальності.

Середня тривалість життя після хірургічної корекції у пацієнтів архівної підгрупи становила $51,3 \pm 6,41$ днів, у хворих дослідної підгрупи – $59,1 \pm 7,14$ днів ($P \geq 0,05$). Як бачимо, різниця тривалості цих термінів статистично недостовірна, але менша кількість ускладнень і відсутність летальності при заміні традиційних відкритих шунтуючих хірургічних операцій малоінвазивними ендоскопічними втручаннями із

трансдуоденальним стентуванням металевими саморозширювальними стентами обтурованих жовчовивідних шляхів та дванадцятипалої кишки, має безумовні переваги.

На рис. 5.9 представлена виживаність пацієнтів архівної (I) та дослідної (II) підгруп після різних технологій хірургічної корекції за методом Каплана – Маєра.

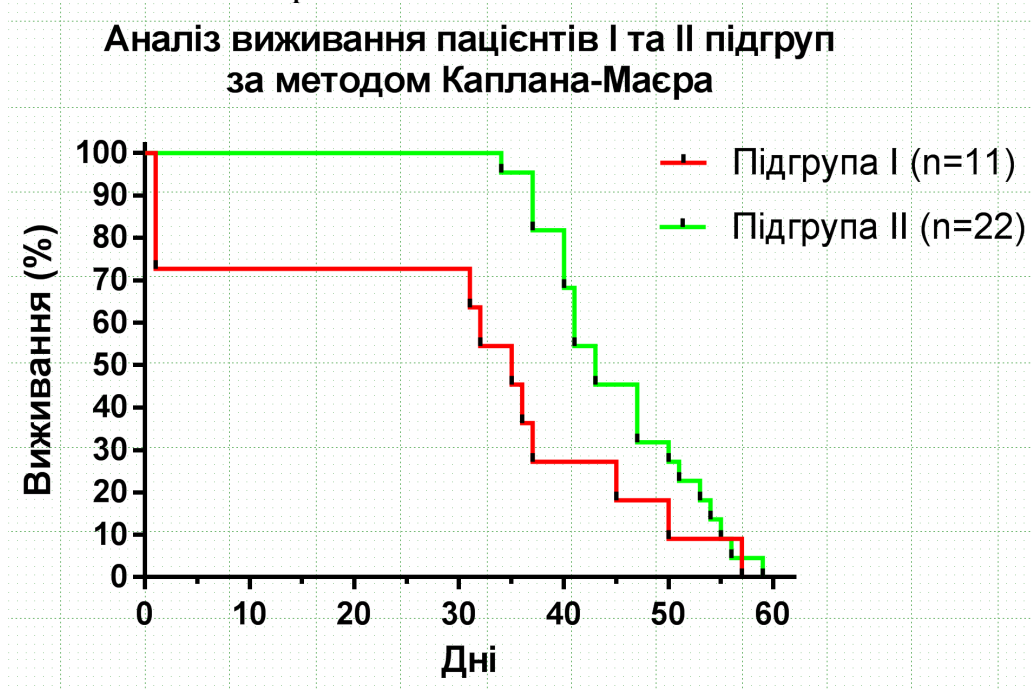


Рис. 5.9. Виживаність пацієнтів архівної (I) та дослідної (II) підгруп після різних технологій хірургічної корекції за методом Каплана – Маєра

Заключення

У хворих на рак головки підшлункової залози, ускладнений механічною жовтяницею і дуоденальною обструкцією з порушеннями евакуації зі шлунку та високим ризиком хірургічного втручання (ASA III) та прогнозованим терміном виживання 2 місяці (індекс Karnofsky < 80%) операцією вибору є ендоскопічне стентування жовчних проток і дванадцятипалої кишки саморозширювальними металевими стентами. Подібний вибір тактики лікування хворих, у порівнянні із відкритими хірургічними втручаннями, супроводжується меншою частотою післяопераційних ускладнень (72,7% проти 22,73%, $p < 0,05$), летальністю (27,3% проти 0,0%, $p < 0,001$) та зменшенням термінів перебування у стаціонарі ($24,3 \pm 3,74$ проти $8,4 \pm 0,94$ днів, $p < 0,001$). Клінічними перевагами ендоскопічного стентування біліарної і дуоденальної обструкції СМС є швидке відновлення фізіологічного пасажу жовчі і шлункового вмісту, втручання легше переноситься хворими, супроводжується меншою кількістю ускладнень, зменшенням летальності,

дозволяє хворим на другу добу починати харчуватися природним чином, а лікарям, після усунення гомеостатичних порушень, реалізовувати протоколи хіміотерапевтичного лікування хворих.

Література

1. Kitano M, Yamashita Y, Tanaka K et al. Covered self-expandable metal stents with an anti-migration system improve patency duration without increased complications compared with uncovered stents for distal biliary obstruction caused by pancreatic carcinoma: a randomized multicenter trial. *Am J Gastroenterol* 2013;108(11):1713–1722.
2. Bakhru M, Ho HC, Gohil V et al. Fully-covered, self-expandable metal stents (CSEMS) in malignant distal biliary strictures: mid-term evaluation. *J Gastroenter Hepatol* 2011;26(6):1022–1027.
3. Gomez-Oliva C, Guarner-Argente C, Concepcion M et al. Partially covered self-expanding metal stent for unresectable malignant extrahepatic biliary obstruction: results of a large prospective series. *Surg. Endosc* 2012;26(1):222–229.
4. Gudjonsson B. Cancer of the pancreas. 50 years of surgery. *Cancer* 1987;60(9):2284–2303.
5. Soehendra N, Reynders-Frederix V. Palliative bile duct drainage—a new endoscopic method of introducing a transpapillary drain. *Endoscopy* 1980;12(1):8–11
6. Iacono C, Ruzzenente A, Campagnaro T, Bortolasi L, Valdegamberi A, Guglielmi A. Role of preoperative biliary drainage in jaundiced patients who are candidates for pancreatoduodenectomy or hepatic resection: highlights and drawbacks. *Ann Surg* 2013;257(2):191–204.
7. Speer AG, Cotton PB, Russell RC et al. Randomised trial of endoscopic versus percutaneous stent insertion in malignant obstructive jaundice. *Lancet* 1987;2(8550):57–62.
8. Westwood DA, Fernando C, Connor SJ. Internal-external percutaneous transhepatic biliary drainage for malignant biliary obstruction: a retrospective analysis. *J Med Imaging Rad Oncol* 2010;54(2):108–110.
9. Robson PC, Heffernan N, Gonen M et al. Prospective study of outcomes after percutaneous biliary drainage for malignant biliary obstruction. *Ann Surg Oncol* 2010;17(9):2303–2311.
10. Cole WH, Ireneus C, Reynolds JT. Strictures of the common duct. *Ann Surg* 1951;133(5):684–696.
11. Urbach DR, Bell CM, Swanstrom LL, Hansen PD. Cohort study of surgical bypass to the gallbladder or bile duct for the palliation of jaundice due to pancreatic cancer. *Ann Surg* 2003;237(1):86–93.
12. Tarnasky PR, England RE, Lail LM, Pappas TN, Cotton PB. Cystic duct patency in malignant obstructive jaundice. An ERCP-based study relevant

- to the role of laparoscopic cholecystojejunostomy. *Ann Surg* 1995;221(3):265–271.
13. Ueda J, Kayashima T, Mori Y et al. Hepaticocholecystojejunostomy as effective palliative biliary bypass for unresectable pancreatic cancer. *Hepatogastroenterology* 2014;61(129):197–202.
 14. Gani J, Lewis K. Hepaticocholecystoenterostomy as an alternative to hepaticojejunostomy for biliary bypass. *Ann R Coll Surg Engl* 2012;94(7):472–475.
 15. Kohan G, Ocampo CG, Zandalazini HI et al. Laparoscopic hepaticojejunostomy and gastrojejunostomy for palliative treatment of pancreatic head cancer in 48 patients. *Surg Endosc* 2015;29(7):1970–1975.
 16. Toumi Z, Aljarabah M, Ammori BJ. Role of the laparoscopic approach to biliary bypass for benign and malignant biliary diseases: a systematic review. *Surg Endosc* 2011;25(7):2105–2116.
 17. Moss AC, Morris E, Mac Mathuna P. Palliative biliary stents for obstructing pancreatic carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(2):CD004200.
 18. Taylor MC, McLeod RS, Langer B. Biliary stenting versus bypass surgery for the palliation of malignant distal bile duct obstruction: a meta-analysis. *Liver Transplant* 2000;6(3):302–308.
 19. Flamm CR, Mark DH, Aronson N. Evidence-based assessment of ERCP approaches to managing pancreaticobiliary malignancies. *Gastrointest Endosc* 2002;56(6 suppl):S218–225
 20. Maosheng D, Ohtsuka T, Ohuchida J et al. Surgical bypass versus metallic stent for unresectable pancreatic cancer. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2001;8(4):367–373.
 21. Andersen JR, Sorensen SM, Kruse A, Rokkjaer M, Matzen P. Randomised trial of endoscopic endoprosthesis versus operative bypass in malignant obstructive jaundice. *Gut* 1989;30(8):1132–1135.
 22. Shepherd HA, Royle G, Ross AP, Diba A, Arthur M, Colin-Jones D. Endoscopic biliary endoprosthesis in the palliation of malignant obstruction of the distal common bile duct: a randomized trial. *Br J Surg* 1988;75(12):1166–1168.
 23. Smith AC, Dowsett JF, Russell RC, Hatfield AR, Cotton PB. Randomised trial of endoscopic stenting versus surgical bypass in malignant low bileduct obstruction. *Lancet* 1994;344(8938):1655–1660.
 24. Van Heek NT, De Castro SM, van Eijck CH et al. The need for a prophylactic gastrojejunostomy for unresectable periampullary cancer: a prospective Chapter 110 834 randomized multicenter trial with special focus on assessment of quality of life. *Ann Surg* 2003;238(6):894–902;

discussion 902–905

25. Kohan G, Ocampo CG, Zandalazini HI et al. Laparoscopic hepaticojejunostomy and gastrojejunostomy for palliative treatment of pancreatic head cancer in 48 patients. *Surg Endosc* 2015;29(7):1970–1975.
26. Toumi Z, Aljarabah M, Ammori BJ. Role of the laparoscopic approach to biliary bypass for benign and malignant biliary diseases: a systematic review. *Surg Endosc* 2011;25(7):2105–2116
27. Gray PJ Jr, Wang J, Pawlik TM et al. Factors influencing survival in patients undergoing palliative bypass for pancreatic adenocarcinoma. *J Surg Oncol* 2012;106(1):66–71.
28. Conroy T, Desseigne F, Ychou M et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2011;364(19):1817–1825.
29. Nagaraja V, Eslick GD, Cox MR. Endoscopic stenting versus operative gastrojejunostomy for malignant gastric outlet obstruction-a systematic review and meta-analysis of randomized and non-randomized trials. *J Gastrointest Oncol* 2014;5(2):92–98
30. Maosheng D, Ohtsuka T, Ohuchida J et al. Surgical bypass versus metallic stent for unresectable pancreatic cancer. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2001;8(4):367–373
31. The Pancreas. An Integrated Textbook of Basic Science, Medicine, and Surgery. Third Edition. // Edited by Hans G. Beger, Andrew L. Warshaw, Markus W. Büchler, Wiley Blackwell, 2018, P. 1173
32. Sabiston: textbook of surgery: the biological basis of modern surgical practice, twenty first edition, Elsevier Inc. 2022, P. 2147
33. Pancreatic Cancer // John P. Neoptolemos, Raul Urrutia, James L. Abbruzzese, Markus W. Büchler, Second Edition, Springer, 2019, P. 1661
34. Douglas G. Adler, M.D., and Todd H. Baron, M.D. Endoscopic Palliation of Malignant Gastric Outlet Obstruction Using Self-Expanding Metal Stents: Experience in 36 Patients. // *The American journal of gastroenterology* -2002 -Vol. 97, No. 1 - P. 72-78
35. M. Ducreux, A. Sa. Cuhna, C. Caramella, A. Hollebecque, P. Burtin, D. Goéré // Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* -2015- № 26 (Supplement 5) - v56-v68
36. Tsuyoshi Hamada, Ryunosuke Hakuta, Naminatsu Takahara. Covered versus uncovered metal stents for malignant gastric outlet obstruction: Systematic review and metaanalysis // *Digestive Endoscopy*. -2017- No 29 - P. 259-271
37. Ryosuke Tonozuka, Takao Itoi, Atsushi Sofuni. Endoscopic double stenting for the treatment of malignant biliary and duodenal obstruction

due to pancreatic cancer. Fumihide Itokawa, Fuminori Moriyasu // Digestive Endoscopy - 2013. - Vol. 25 (Suppl. 2) - P. 100-108

38. Adler D.G., Baron T.H. Endoscopic Palliation of Malignant Gastric Outlet Obstruction Using Self-Expanding Metal Stents: Experience in 36 Patients // The American journal of gastroenterology. 2002; 97 (1): 72-8.
39. Prognostic Scoring The Karnofski , Palliative Performance Scale (PPS) and Palliative Prognostic Indicator (PPI). Guideline for Estimating Length of Survival in Palliative Patients/ Prognostic scoring paper GSF website Aug 05

ГЛАВА 6
ПАЛІАТИВНЕ ХІРУРГІЧНЕ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА РАК
ГОЛОВКИ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ, УСКЛАДНЕНИЙ
ОБСТРУКТИВНОЮ ЖОВТЯНИЦЕЮ І КАНЦЕРОМАТОЗНИМ
ПАНКРЕАТИТОМ.

Колосович І.В.

Відомо, що у 8-10% хворих на рак головки підшлункової залози ускладнений обструктивною жовтяницею розвивається канцероматозний панкреатит, що позначається як на клінічній картині захворювання, так і на виборі хірургічної тактики, техніці оперативних втручань та результатах лікування [1,2,3]. Причинами, що сприяють розвитку канцероматозного панкреатиту, є: обструкція головної панкреатичної протоки пухлиною з розвитком гіпертензії у протоковій системі залози, руйнування новоутворенням паренхіми залози з активацією панкреатичних ферментів, прогресуючі порушення органного кровообігу. Стимуляція у таких умовах екскреторної функції органу внаслідок нераціонального харчування, використання ряду фармпрепаратів, операційна травма провокують прогресування запально-деструктивного процесу в ПЗ аж до панкреонекрозу. Вищезгадані фактори обтяжують перебіг післяопераційного періоду, провокують розвиток ускладнень, обумовлюють незадовільні безпосередні та віддалені результати хірургічного лікування хворих [2]. В літературі продовжується дискусія щодо вибору тактики та способів хірургічної корекції біліарної обструкції та поєднаної з нею обструкції панкреатичної протоки, які клінічно маніфестують синдромами обструктивної жовтяниці та канцероматозного панкреатиту у хворих на рак головки ПЗ. Тому нами вирішено проаналізувати власний матеріал з метою пошуку шляхів покращення діагностики, тактики та результатів паліативного хірургічного лікування хворих

Для проведення дослідження обрано наступний методичний підхід. На першому етапі роботи у пацієнтів контрольної групи проаналізувати статистичні дані щодо канцероматозного панкреатиту у хворих на рак головки підшлункової залози, ускладнений механічною жовтяницею, клініко-інструментальні критерії його діагностики; особливості перебігу післяопераційного періоду у випадках різних типів хірургічної корекції, післяопераційні ускладнення, віддалені результати. За результатами аналізу сформулювати положення щодо удосконалення тактики та техніки паліативного хірургічного лікування хворих на рак головки підшлункової залози, ускладнений механічною жовтяницею та канцероматозним панкреатитом. На другому етапі дослідження, провести клінічну апробацію

удосконаленої тактики паліативного хірургічного лікування таких хворих.

Класифікаційно канцероматозний панкреатит відносять до гострого панкреатиту (Beger, G., 2018,2023) і на нього розповсюджується сучасна міжнародна Атланська класифікація гострого панкреатиту(1992) та її перегляд 2012 р. Доцільно навести сучасний варіант загальноприйнятої у світі Атлантської класифікації та зупинитись на системах клініко-лабораторної та інструментальної діагностики гострого панкреатиту.

Класифікація гострого панкреатиту

У 1992 році на Міжнародному симпозіумі в Атланті (США) було прийнято класифікацію гострого панкреатиту, засновану як на клінічних проявах так і на патоморфологічних критеріях, отриманих за даними комп'ютерної томографії.

Класифікація гострого панкреатиту (Атланта, 1992).

1. Гострий панкреатит: а) легкий; б) тяжкий.
2. Панкреонекроз: а) стерильний; б) інфікований.
3. Гостре скупчення рідини (у тканині підшлункової залози (ПЗ) та у парапанкреатичній клітковині).
4. Панкреатична хибна кіста.
5. Панкреатичний абсцес.

Тяжкий ГП був пов'язаний із системними ускладненнями - органною недостатністю та/або місцевими ускладненнями, такими як некроз, абсцес або псевдокіста. Панкреатична інфекція включає інфікований некроз, панкреатичний абсцес та інфіковану панкреатичну псевдокісту [11]. Новим в класичній Атлантській класифікації стало запровадження таких понять як тяжкість ГП, органна недостатність, сформульовані визначення місцевих ускладнень. Було визнано, що дана класифікація робить спробу запропонувати медичній спільноті певну стандартизацію в оцінці клінічної тяжкості та ускладнень захворювання [11].

З накопиченням клінічного досвіду використання класифікації виявились її недоліки і з'явилися пропозиції щодо перегляду та доповнення цього важливого документу [11, 14–16]. У 2007 році група з вивчення гострого панкреатиту на основі аналізу 447-ми статей, включаючи 12 керівництв (guidelines) та 82 оглядів, сформулювала 10 рекомендацій щодо ревізії Атлантської класифікації. Ці рекомендації стосувались необхідності чіткого визначення поняття гострого панкреатиту, визнання ролі органної недостатності, необхідності вибору діагностичної шкали з конкретними показниками прогнозування розвитку тяжкого ГП, вибору системи оцінки органної недостатності, відношення до парапанкреатичного некрозу без некротичного ураження самої залози, відношення до інфікованого некрозу, необхідності визначення термінів для позначення інкапсульованого скупчення як рідини, так і некротичних тканин, необхідність введення

морфологічних термінів для опису місцевих ускладнень за даними комп'ютерній томографії [11]. Результатом діяльності робочої групи стала «Нова класифікація гострого панкреатиту», - 2012, перегляд класифікації Атланти та визначень міжнародним консенсусом», яка буда опублікована у 2013 році. Ця класифікація гострого панкреатиту створювалася шляхом тривалих консультацій під керівництвом робочої групи, яка проаналізувала та узагальнила пропозиції членів 11 національних та міжнародних панкреатологічних товариств. Оригінальна класифікація Атланта (1992) була оголошена застарілою. А у новій редакції класифікації представлено відповіді на опубліковані робочими групами фахівців питання, які обумовили ревізію «Атланти - 1992» [11].

Основні положення нової класифікації.

Діагноз гострого панкреатиту вимагає наявності двох із трьох наступних ознак:

1. гострого абдомінального болю (гострий початок постійного сильного епігастрального болю, що часто іррадіює у спину);
2. показники сироваткової ліпази (амілази) мають бути у 3 рази вищими за верхню межу норми;
3. наявні характерні ознаки гострого панкреатиту при контрастно-підсиленій КТ, або магнітно-резонансній томографії (МРТ) та трансабдомінальному УЗД.

Виділяють інтерстиціальний набряковий панкреатит та некротизуючий панкреатит.

Інтерстиціальний набряковий панкреатит. Клінічні симптоми гострого набрякового панкреатиту зазвичай усуваються протягом першого тижня.

Некротизуючий панкреатит. Некроз паренхіми ПЗ, перипанкреатичних тканин, або того й іншого, розвивається у 5-10% пацієнтів.

Інфікований панкреатичний некроз. Панкреатичний та перипанкреатичний некроз може залишатися стерильним або інфікуватися; відсутня абсолютна кореляція між поширеністю некрозу та ризиком інфекції або тривалістю симптомів.

Ускладнення діляться на загальні - органна недостатність і місцеві - гостре перипанкреатичне скупчення рідини, панкреатична псевдокіста, гостре некротичне утворення і відмежований некроз. Ще до місцевих ускладнень відносять порушення евакуації зі шлунку, тромбоз селезінкової та ворітної вен та некроз ободової кишки.

Визначення органної недостатності. Для діагностики органної дисфункції/недостатності мають бути оцінені три системи органів: дихальна, серцево-судинна та ниркова. З цією метою пропонується

використовувати модифіковану шкалу Marshall (табл. 6.1). Якщо за цією шкалою набирається 2 і більше балів, то органна недостатність вважається присутньою.

Таблиця 6.1. Модифікована система оцінки органної дисфункції (шкала Marshall)

Органи та системи	Оцінка				
	0	1	2	3	4
Респіраторна (PaO ₂ /FiO ₂)	>400	301-400	201-300	101-200	≤ 101
Ниркова*					
Креатинін сироватки, ммоль /л	≤ 134	134-169	170-310	311-439	> 439
Креатинін сироватки, мг/л	< 1,4	1,4-1,8	1,9-3,6	3,6-4,9	> 4,9
Серцево-судинна (систоличний АТ, мм Hg)†	> 90	< 90, гостре пери-панкреатичне скупчення рідини	< 90, не візуалізується пери-панкреатичне скупчення рідини	< 90, рН < 7,3	< 90, рН < 7,2
Для невентиляційних пацієнтів FiO ₂ може бути оцінений:					
Додатковий кисень (л/хв)			FiO ₂ (%)		
Кімнатне повітря			21		
2			25		
4			30		
6-8			40		
9-10			50		

Примітка: оцінка 2 бали, або більше у будь-якій системі вказує на наявність органної недостатності;

* - Оцінка для пацієнтів з попередньою хронічною нирковою недостатністю залежить від ступеня подальшого погіршення в порівнянні з вихідною функцією нирок;

† - без інотропної підтримки

Визначення системних ускладнень. Загострення супутніх захворювань, що існували, таких як ішемічна хвороба серця (ІХС), хронічні захворювання легень, що розвинулись внаслідок ГП, визначається як системне ускладнення. Розрізняють органну недостатність, що зберігається (характерна ознака важкого ГП) та інші системні ускладнення, які є загостренням вже існуючих супутніх захворювань.

За тяжкістю перебігу ГП ділиться на легкий, середньої тяжкості та

важкий.

Легкий ГП - немає органної недостатності, немає локальних або системних ускладнень.

Середньої (помірної) тяжкості ГП - органна недостатність, яка минає протягом 48 годин (транзиторна органна недостатність) та/або локальні, або системні ускладнення без довготривалої органної недостатності.

Тяжкий ГП - органна недостатність, що триває понад 48 годин (недостатність одного органу або поліорганна недостатність). Розвиток інфікованого панкреонекрозу у пацієнтів із довготривалою органною недостатністю, пов'язаний з високою летальністю.

Фази ГП. В процесі хвороби виділяють дві фази з двома піками смертності: рання, яка зазвичай триває перший тиждень, і пізня, яка може тривати від кількох тижнів до кількох місяців.

Рання фаза - характеризується розвитком системних порушень, як наслідок відповіді організму на локальне ушкодження ПЗ. Клінічно вона проявляється синдромом системної запальної відповіді і зазвичай закінчується до кінця першого тижня. Органна недостатність оцінюється як *транзиторна*, якщо минає протягом 48 годин і як *довготривала*, якщо зберігається (не дивлячись на лікування) понад 48 годин. Поширеність морфологічних змін у ПЗ та парапанкреатичних тканинах є пропорційними тяжкості органної недостатності. Тому визначення тяжкості панкреатиту на ранній стадії хвороби залежить від наявності та тривалості органної недостатності.

Пізня фаза характеризується збереженням ознак системного запалення, або наявністю локальних ускладнень і розвивається лише у хворих з помірно тяжким та тяжким ГП. Локальні ускладнення розвиваються протягом пізньої фази. Довготривала органна недостатність, що не корегується інтенсивною терапією, є головною ознакою, що вказує на тяжкий перебіг гострого панкреатиту (табл. 6.2).

Таблиця 6.2. Переглянуті визначення морфологічних ознак гострого панкреатиту

Концепція	Визначення	КТ-критерії
Інтерстиційний набряковий панкреатит	Гостре запалення панкреатичної паренхіми та перипанкреатичних тканин, але без видимих тканинних некрозів	<ul style="list-style-type: none">• Посилення градієнту щільності панкреатичної паренхіми за допомогою внутрішньовенного контрастування• Нема ознак перипанкреатичного некрозу

Некротизуючий панкреатит	Запалення, пов'язане з некрозом панкреатичної паренхіми та/або перипанкреатичним некрозом	<ul style="list-style-type: none"> • Відсутність змін щільності панкреатичної паренхіми при внутрішньовенному контрастуванні та/або • Наявність ознак перипанкреатичного некрозу
Гостре перипанкреатичне скупчення рідини	Перипанкреатична рідина пов'язана із інтерстиціальним набряковим панкреатитом, і не пов'язана з перипанкреатичним некрозом. Цей термін застосовується тільки до скупчень рідини, що виявляються в межах перших 4-х тижнів після початку гострого панкреатиту та без ознак псевдокісти	<ul style="list-style-type: none"> • Присутнє на тлі інтерстиціального ГП • Гомогенні скупчення із низькою щільністю (рідина) • Відмежована перипанкреатичними фасціальними просторами • Не визначається стінки скупчення • Прилягає до ПЗ (не поширюється інтрапанкреатично)
Панкреатична псевдокіста	Інкапсульоване скупчення рідини з добре видимою запальною стінкою, зазвичай поза ПЗ, з мінімальним некрозом або без нього. Утворення з'являється у термін понад 4 тижні після початку інтерстиціального ГП	<ul style="list-style-type: none"> • Добре окреслена (обмежена), зазвичай кругла або овальна • Щільність гомогенної рідини • Немає щільного компонента • Чітко окреслена стінка; вміст повністю інкапсульований • Дозрівання зазвичай потребує понад 4 тижні після початку ГП; утворюється після набрякового панкреатиту
Гостро некротичне скупчення	Перипанкреатична рідина, пов'язана із інтерстиціальним набряковим панкреатитом, не пов'язана з перипанкреатичним некрозом. Цей термін	<ul style="list-style-type: none"> • Розвивається тільки на тлі некротизуючого панкреатиту • Гетерогенна щільність різного ступеня в різних ділянках (деякі візуалізуються гомогенними на ранніх стадіях перебігу процесу) • Не візуалізується стінка, що

	застосовується лише до зон перипанкреатичної рідини, що спостерігаються в межах перших 4-х тижнів після початку гострого набрякового панкреатиту і без ознак псевдокісти.	інкапсулює скупчення <ul style="list-style-type: none"> • Локалізація - інтра- та/або екстрапанкреатична
Відмежований некроз	Зріле, інкапсульоване скупчення панкреатичного та/або перипанкреатичного некрозу, у якого добре візуалізується запальна стінка. Відмежований некроз зазвичай розвивається пізніше 4-х тижнів після початку некротичного панкреатиту	<ul style="list-style-type: none"> • Гетерогенне, з рідкою та нерідкою щільністю, з різного розміру порожнинами (деякі можуть бути гомогенними) • Ясно окреслена стіна; вміст повністю інкапсульований • Локалізація - інтра- та/або екстрапанкреатична • Дозрівання зазвичай потребує понад 4 тижні після початку гострого некротизуючого панкреатиту .

У представленій редакції Атлантської класифікації роз'яснено важливу відмінність між скупченнями, які складаються тільки з рідини, і скупченнями, що розвиваються внаслідок некротичного процесу і містять щільний компонент (при цьому можуть містити різну кількість рідини).

Гостре перипанкреатичне скупчення рідини зазвичай розвивається у ранній фазі панкреатиту і в більшості випадків ці скупчення залишаються стерильними і зазвичай спонтанно розсмоктуються без інтервенції.

Панкреатична псевдокіста – утворення, що оточена добре помітною стінкою і не містить щільних матеріалів. Якщо виконується аспірація вмісту кісти, у ньому визначається висока активність амілази. Якщо візуалізують щільний некротичний матеріал всередині заповненої рідиною порожнини, термін псевдокіста не вживається.

Гостре некротичне скупчення - утворюється протягом перших 4-х тижнів хвороби, містить різну кількість рідини та некротичних тканин, є наслідком некротичного панкреатиту, може бути обумовленим руйнуванням головної панкреатичної протоки у зоні паренхіматозного некрозу, часто - інфіковане. Для підтвердження наявності в скупченні щільного вмісту можуть бути корисними МРТ, черезшкірне або

ендоскопічне УЗД.

Відмежований некроз складається з некротичних тканин, що знаходяться всередині «стінок» з реактивної тканини, зазвичай таке дозрівання відбувається ≥ 4 тижнів після початку некротизуючого панкреатиту, може бути інфікованим, може бути множинним і може бути діагностованим у місцях, віддалених від ПЗ.

Важливою відмінністю даної класифікації є виключення терміну «панкреатичний абсцес». Як записано у рішенні: «оригінальна Атлантська класифікація запропонувала термін „панкреатичний абсцес“ для визначення локалізованого скупчення гнійного матеріалу без чіткого некротичного матеріалу. Ця знахідка вкрай рідкісна і, оскільки термін є нечітким і широко не прийнятий, термін "панкреатичний абсцес" в даній редакції класифікації не використовується» [16].

Література

1. The Pancreas. An Integrated Textbook of Basic Science, Medicine, and Surgery. Third Edition. // Edited by Hans G. Beger, Andrew L. Warshaw, Markus W. Büchler, Wiley Blackwell, 2018, P. 1173
2. Pancreatic Cancer // John P. Neoptolemos, Raul Urrutia, James L. Abbruzzese, Markus W. Büchler, Second Edition, Springer, 2019, P. 1661
3. Sabiston: textbook of surgery: the biological basis of modern surgical practice, twenty first edition, Elsevier Inc. 2022, P. 2147
4. Waldemar H. Classification and severity staging of acute pancreatitis / H. Waldemar, U. Buchler, MW Buchler // Ann. Ital. Chir. - 1995. - Vol. 66, N 2. - P. 171 -179.
5. Beger H.G. Prevention of severe change in acute pancreatitis: prediction and prevention / HG Beger, B. Rau, R. Isenmann // J. Hepatobiliary Pancreat Surg. - 2001. - N 8. - P. 140 -147.
6. The Atlanta Classification of acute pancreatitis revisited / TL Bollen [et al.] // British J. of Surgery. - 2008. - Vol. 95. - P. 6 -21.
7. P.A. Banks, ML Freeman and Practice Parameters Committee of American College of Gastroenterology // Am. J. Gastroenterol. - 2006. - Vol. 101, N 10. - P. 2379-2400.
8. Interventions for Necrotizing Pancreatitis. - 2012. - Vol. 41. - P. 1176 - 1194.
9. Classification of acute pancreatitis - 2012 : Revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus / PA Banks [et al.] // Gut. - 2013. - Vol. 62. - P. 102 -111.
10. Manish Manrail, Rakesh Kochhar, Ragesh Babu Thandassery The Revised Atlanta Classification of Acute Pancreatitis: A Work Still in Progress? // Pancreas (Online) 2015 Jul 08; 16(4):356-364
11. Goodchild G.; Manil Chouhan Practical guide to the management of acute

6.1. Клінічна оцінка та лабораторні критерії щодо діагностики, оцінки тяжкості та прогнозу розвитку гострого панкреатиту

Серед запальних розладів травлення гострий панкреатит продовжує турбувати лікарів, оскільки він є одним із найскладніших для прогнозування з точки зору клінічного перебігу та результатів лікування. З тих пір, як перша система класифікації гострого панкреатиту була створена в Марселі, у 1965 році [1], визначення «важкого» захворювання було пов'язане з появою специфічних для захворювання ускладнень з підвищеним ризиком смертності [2,3]. Стратифікація за ступенем тяжкості була необхідна для націлювання уваги на окремих пацієнтів, своєчасне визначення показань для хірургічних втручань при розвитку ускладнень, або для госпіталізації до спеціалізованих центрів. Тип і клінічна значущість ускладнень, які визначають перебіг гострого панкреатиту як «важкий», постійно уточнюються та змінюються. Нове розуміння патологічного механізму перебігу гострого панкреатиту, оцінка лабораторних показників, процедур візуалізації та нових терапевтичних підходів сильно вплинули на діагностику та класифікацію гострого панкреатиту.

Спроби стратифікувати тяжкість і прогноз гострого панкреатиту сягають другої половини минулого століття і значною мірою обумовлені прогресом у процедурах візуалізації ПЗ та лабораторних тестах. Розробка методики визначення сироваткової амілази, у 1929 році [4] сприяло неінвазійній діагностиці гострого панкреатиту, і незабаром стало очевидно, що у більшості пацієнтів легкий перебіг із швидким одужанням був радше правилом, ніж винятком. Завдяки доступності лікування методами інтенсивної терапії та обмеженими показаннями до хірургічних втручань у пацієнтів із тяжким перебігом захворюванням, інтерес до прогностичної оцінки отримав значний прогрес тільки у 1960-х роках. Спроби визначити об'єктивні критерії для оцінки тяжкості захворювання та його прогнозу були започатковані John Ranson у Нью-Йорку [5] та Clement Imrie у Глазго [6] у 1970-х роках. Ці системи знайшли широке застосування у панкреатичному співтоваристві.

На початку 1980-х років результати інтраопераційної ревізії визначали місцеві морфологічні зміни, такі як наявність (вираженість) панкреонекрозу [7,8] та наявність інфікування панкреонекрозу [9]. Ці показники демонстрували високий ступінь кореляції із системною тяжкістю пацієнтів та результатами лікування. З впровадженням комп'ютерної томографії з контрастуванням (СЕ-СТ) і черезшкірної тонкоголкової аспірації (FNA) стала можливою безопераційна оцінка цих

ускладнень, що підтвердило важливість верифікації тяжкості захворювання на основі морфологічних критеріїв. Таким чином, візуалізація патологічних змін у ПЗ стала незамінною для оцінки тяжкості гострого панкреатиту та невід'ємною частиною нових систем класифікації [2,3], а також протоколів і алгоритмів лікування [10-12].

Після майже двох десятиліть переважно морфологічної стратифікації визначення тяжкості перебігу захворювання, роль системних проявів гострого панкреатиту у вигляді системної запальної реакції та поліорганної дисфункції/недостатності були визнані центральною ланкою визначення тяжкості і прогнозу захворювання [13-21]. В теперішній час прийнято, що ранній і стійкий синдром поліорганної дисфункції (MODS) переважає такі морфологічні критерії, як панкреонекроз і навіть інфікований некроз, стосовно прогнозу ускладнень і летальності при гострому панкреатиті [16].

6.2. Діагностика та оцінка ступеня тяжкості поліорганної недостатності при гострому панкреатиті

Прогностична роль ранньої органної недостатності, пов'язаної з гострим панкреатитом, була вперше визнана на початку 1970-х років. Об'єктивне визначення легеневої недостатності за парціальним тиском кисню, або ниркової недостатності за креатиніном сироватки крові стало доступним і було інтегровано до прогностичної мультипараметричної системи оцінки перебігу та прогнозу розвитку панкреатиту за Ranson [5] та Imrie [6]. Однак знадобилось ще три десятиліття, перш ніж панкреатологи зрозуміли, що поява тимчасової недостатності одного органу не обов'язково вказує на тяжкий перебіг захворювання, що загрожує життю. Такі аспекти, як початок захворювання, тяжкість і довготривалість органної недостатності, привернули особливу увагу лише нещодавно.

Роль «ранньої» поліорганної недостатності, визначається як недостатність однієї, або кількох життязабезпечуючих систем і органів протягом перших 3 днів після початку гострого панкреатиту/госпіталізації, і було вперше описана Isenmann et al. у 2001 році [13]. Наявність «ранньої» одно- або поліорганної недостатності призводить до значного підвищення смертності, аж до 56%, незалежно від того, стерильний чи інфікований панкреонекроз [13–15,17,18]. Рання поліорганна недостатність є найважливішим фактором ризику смерті і, здається, навіть переважає місцеві морфологічні ускладнення, такі як некроз та інфікований некроз підшлункової залози [16]. Динаміка органної недостатності з точки зору парадигми «відповідь макроорганізму – усунення патологічних змін», або навпаки, без усунення патологічних змін, а натомість прогресування поліорганної недостатності, незважаючи на інтенсивну терапію, була визначена як найважливіша причина ускладнень і смерті. У кількох проспективних і ретроспективних дослідженнях у пацієнтів із тяжким

гострим панкреатитом усунення органної недостатності протягом першого тижня захворювання супроводжувалось летальністю, близької до нуля, тоді як рівень смертності підвищувався до 55%, якщо поліорганна недостатність зберігалася після першого тижня хвороби [18–21]. Крім того, поліорганна недостатність, яка не відповідає на лікування методами інтенсивної терапії, тісно корелює з розвитком інфекційних ускладнень панкреатиту та смертю [22,23].

У даний час немає жодних сумнівів, що поліорганна недостатність є одним із найважливіших факторів, що визначають прогноз і смертність при гострому панкреатиті. Переглянута Атлантська класифікація 2012 року [3] визначила органну недостатність як центральний критерій у диференціації трьох груп тяжкості гострого панкреатиту (табл. 6.3).

Таблиця 6.3. Визначення ступенів тяжкості перебігу гострого панкреатиту згідно з переглянутою Атлантською класифікацією (2012)

Легкий гострий панкреатит	Без органної недостатності
	Відсутність місцевих або системних ускладнень
Гострий панкреатит середньої тяжкості	Транзиторна органна недостатність, що минає протягом 48 годин та/або місцеві, або системні ускладнення без стійкої органної недостатності
	Місцеві або системні ускладнення без стійкої органної недостатності
Важкий гострий панкреатит	Стійка органна недостатність >48 год
	Моноорганна або поліорганна недостатність

Абдомінальний компартмент-синдром

Абдомінальний компартмент-синдром (ACS), який визначають як внутрішньочеревний тиск >20 мм рт.ст. на фоні органної недостатності [24], був названий визначальним фактором негативного прогнозу перебігу гострого панкреатиту. Абдомінальна гіпертензія (внутрішньочеревний тиск >15 мм рт.ст.) спостерігається у 75% пацієнтів із тяжким гострим панкреатитом [25,26], а абдомінальний компартмент-синдром - приблизно у 25% [27]. Кілька мультицентричних досліджень показали сильний зв'язок між інтраабдомінальною гіпертензією та розвитком поліорганної

дисфункції, яка виникала у 90% пацієнтів [14,25]. Поліорганна дисфункція, у свою чергу, призводить до високих показників смертності. Клінічні дані свідчать про те, що «рання» поліорганна недостатність може бути результатом не діагностованого ACS, який виникає внаслідок розповсюдженого запального процесу в заочеревинному просторі з вираженим ексудативним компонентом. Окрім прогностичної ролі, діагностика та корекція ACS має важливе значення для лікування парезу кишок і серцево-судинної недостатності [28,29].

Багатопараметричні системи оцінки тяжкості хворих

Аналіз численних об'єктивних клінічних і біохімічних показників, які свідчать про розвиток ускладнень і прогнозують летальність, призвів до розробки перших оціночних шкал ступенів тяжкості перебігу гострого панкреатиту за кількома параметрами John Ranson [5] і Clement Imrie [6]. Обидві системи демонструють хороший рівень точності, але мають недолік, який полягає в тому, що отримання достовірних результатів обмежено протягом перших 48 годин від початку лікування. Більш сучасні системи включили в себе моніторинг поліорганної дисфункції та недостатності, як ведучих факторів об'єктивної оцінки тяжкості хворих. Прикладами таких систем є шкала Marshall [30] і шкала діагностики поліорганної недостатності SOFA [31]. Ці діагностичні інструменти були розроблені та підтверджені в умовах інтенсивної терапії хворих і призвели до більш гнучкої та практичної оцінки тяжкості та прогнозу стану здоров'я пацієнтів при гострому панкреатиті.

Системи класифікації гострих та хронічних функціональних змін у стані здоров'я пацієнтів та їх застосування у хворих з гострим панкреатитом

Однією із перших систем оцінки стану здоров'я за кількома параметрами, що були застосовані при гострому панкреатиті, була система оцінки гострих функціональних та хронічних змін стану здоров'я пацієнтів (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation, APACHE) на початку 1980-х років. Модифікація початкового варіанту системи проведена дослідницькою групою реаніматологів із Вашингтона [32]. Автори зменшила кількість фізіологічних параметрів із 35 до 11 і модернізовану систему назвали шкалою APACHE II [33]. Незважаючи на подальші модифікації, ця версія залишається найпоширенішою версією. Larvin із міста Leeds, Великобританія, опублікував першу оцінку 290 випадків гострого панкреатиту [34] із визначенням стану тяжкості захворювання за допомогою модернізованої шкали APACHE. Використання системи APACHE II показало чутливість 63% і специфічність 81% (позитивне прогностичне значення [PPV] 46%, негативне прогностичне значення

[NPV] 90%) при розвитку у хворого «важкого» гострого панкреатиту. Через 24 години показники APACHE II >10 забезпечували чутливість 71 % і специфічність 91% (PPV 67%, NPV 93%), які далі підвищувалися до чутливості 75 % і специфічності 92 % (PPV 71 %, NPV 93%) при значеннях >9 через 48 годин. Оцінки APACHE II через 24 та 48 годин перевершували оціночні можливості як шкали Ranson, так і шкали Imrie. Результати дослідження були підтверджені протягом багатьох наступних років [35–38]. Доречно зауважити, що оригінальна класифікація Атланти використовувала підходи, що були використані при конструюванні APACHE II [2]. Перевагою системи APACHE II є її гнучкість, більша швидкість, а також можливість перерахунку в будь-який час протягом спостереження за хворим з метою порівняльного аналізу.

Системи оцінки, пов'язані з органною недостатністю

Такі системи представлені шкалою Marshall [30] і шкалою SOFA [31]. Їх можливості були вивчені при лікуванні хворих на гострий панкреатит у ряді досліджень для оцінки органної недостатності та прогнозу результату [19,22,23,38-44]. Ці системи належать до нового покоління інструментів, пов'язаних із оцінкою органної недостатності, які можуть описувати еволюцію дисфункції окремого та кількох органів. Обидві системи аналізують параметри шести життязабезпечуючих систем організму: легеневої, серцево-судинної, ниркової, печінкової та неврологічної функцій, а також гемокоагуляції. Недостатність кожної системи органів оцінюється як відсутність, або до 4 балів. Бали нараховуються із наростанням тяжкості порушень. Оцінка SOFA є, в основному, подальшим розвитком шкали Marshall з включенням таких методів лікування, як вентиляція легень і застосування вазопресорів, що відображає клінічно значущу тяжкість органної недостатності [31].

Система Marshall

Вперше оціночне дослідження шкали Marshall було опубліковано Halonen et al. у великій серії хворих на тяжкі форми гострого панкреатиту. Ця система оцінки і прогнозу забезпечила чутливість 59% і специфічність 91% при прогнозуванні смертності протягом 72 годин від моменту госпіталізації. Подібні результати були отримані за допомогою системи APACHE II (чутливість 65%, специфічність 91%) [42]. В іншому ретроспективному дослідженні за участю 113 пацієнтів із тяжким гострим панкреатитом показники Marshall при госпіталізації та в ході лікування були такими ж точними, як і показники шкали SOFA для оцінки ризику госпітальної смертності [41]. Для кількісної оцінки органної недостатності у двох проспективних дослідженнях [19,20] було застосовано модифікацію шкали Marshall, яка виключає печінкову та неврологічну функцію, а оригінальну оцінку - у ретроспективному дослідженні [21]. Показники

легеневої, серцево-судинної та ниркової функцій співпадають із показниками оригінальної класифікації Атланти, але печінкові проби (білірубін), неврологічні (шкала коми Глазго) і коагуляційні параметри (функція тромбоцитів) можуть збільшувати значення загальних показників, що треба пам'ятати при визначенні поліорганної дисфункції. Переглянута Атлантська класифікація 2012 року запозичила компоненти Marshall для функції легень, серцево-судинної системи та нирок щодо визначення та кількісної оцінки ранньої органної недостатності, пов'язаної з гострим панкреатитом [3].

Система SOFA

Для оцінки системи SOFA доступні два детальні оціночні дослідження гострого панкреатиту. У проспективному міжнародному багатоцентровому дослідженні оцінка SOFA >4 була прогностичною ознакою смерті з чутливістю 86% і специфічністю 79% (PPV 27%, NPV 98%) через 48 годин після появи симптомів [43]. Відповідні результати були отримані у фінському дослідженні для показників госпіталізації у популяційній когорті у відділеннях інтенсивної терапії (ВІТ) на пороговому рівні >8 [41]. Цікаво, що окремий аналіз шести різних компонентів показав, що не всі «відмови органів» однаково впливають на смертність: лише серцево-судинна, ниркова та печінкова недостатність були незалежно пов'язані із летальністю у стаціонарі [40,44]. Серед систем оцінки, пов'язаних з органною недостатністю, система SOFA пропонує ряд переваг, оскільки її легко розраховувати. Система включає такі показники, як механічна вентиляція та інотропні речовини [40-44]. Перевага оцінки органної недостатності полягає в її широкому застосуванні в інтенсивній терапії, що дозволяє добре порівнювати з іншими важкими хворими (наприклад, пацієнтами із сепсисом). Введення модифікованого балу Marshall до переглянутої класифікації Атланти подолало проблему помилково високих балів, шляхом пропуску печінкових і неврологічних компонентів. Останні є справді проблематичними при гострому панкреатиті, оскільки високі показники білірубину, або гектична температура є частими ознаками біліарного або алкогольного панкреатиту, хоча й не свідчать про органну недостатність.

Лабораторні змінні

У середині 1960-х років з'явилися перші докази того, що тяжкість гострого панкреатиту відображається патологічними змінами у показниках сироватки/плазми крові [45]. Таким чином, було визначено низку лабораторних маркерів, які дозволяють ранню стратифікацію пацієнтів із ризиком розвитку ускладнень, таких як некроз, інфікований некроз, септичні ускладнення, поліорганна недостатність тощо. Багато з цих параметрів, таких як протеази, цитокіни, хемокіни, молекули адгезії чи

білки гострої фази не тільки прогнозують тяжкість захворювання, але й вказують на прогресування захворювання, розвитку ускладнень гострого панкреатиту [46] .

Стандартні лабораторні параметри

З моменту введення шкал Ranson та Imrie, як систем оцінки тяжкості та прогнозу розвитку ускладнень гострого панкреатиту, здатність рутинних лабораторних досліджень, таких як гематокрит, креатинін або азот сечовини крові (BUN) і глюкоза крові продемонстрували свою недостатню інформативність щодо діагностики, прогнозування тяжкості та розвитку ускладнень гострого панкреатиту.

Гематокрит

Гематокрит є простою та інформативною прогностичною оцінкою перебігу гострого панкреатиту. Встановлено, що гематокрит $>44\%$ при госпіталізації тісно пов'язаний із гіповолемією та розвитком панкреонекрозу і органної недостатності [47,48,49]. У недавньому міжнародному багатоцентровому дослідженні, що включало 1612 пацієнтів з гострим панкреатитом, якщо гематокрит при госпіталізації складав $\geq 44\%$, то через 24 години це дозволяло передбачити стійку органну недостатність і панкреонекроз у 54% пацієнтів [50]. У сукупності гематокрит служить загальнодоступним скринінговим показником для виключення тяжких випадків гострого панкреатиту, але не є надійним засобом для точного прогнозування тяжкості або будь-якого іншого ускладнення захворювання.

Креатинін сироватки та азот сечовини крові

Креатинін і азот сечовини (Blood Urea Nitrogen, BUN) є лабораторними тестами, які вказують і визначають ниркову недостатність. Ниркову недостатність діагностують при значеннях креатиніну >2 мг/дл (177 мкмоль/л) що за Атлантською класифікацією, є одним із найсерйозніших органних ускладнень при гострому панкреатиті і незалежним фактором ризику летального результату [41,42,51]. Що стосується тяжкості захворювання з точки зору місцевих або системних ускладнень, BUN не продемонстрував задовільних результатів [52,53]. Його максимальна чутливість складала 79% і специфічність 67% (PPV 43% , NPV 91%) [50,52, 54].

Білки гострої фази

Ці протеїни включають сімейство білків запалення, які в основному синтезуються в печінці у відповідь на інфекційне або неінфекційне запалення. Найвідомішими представниками цих протеїнів є С-реактивний пептид (CRP) і сироватковий амілоїдний білок А (SAA). Кількісне визначення цих протеїнів широко використовується для діагностики і стратифікації тяжкості гострого панкреатиту. Обидва показники мають спільну важливу особливість –можливість рутинного визначення у

звичайних клінічних лабораторіях.

C-реактивний білок (CRP) - білок, який виробляється печінкою і є неспецифічним маркером запальної реакції в організмі. Стратифікація гострого панкреатиту за ступенем тяжкості згідно кількісних показників CRP має давню традицію і досі є «золотим стандартом» для контролю за тяжкістю перебігу захворювання [53,55-59]. Однак більшість досліджень зосереджено на диференціації між легким і тяжким гострим панкреатитом, відповідно до Антантської класифікації. Тут CRP демонструє точність діагностики від 70% до 80% при пороговому рівні >150 мг/л протягом 48 годин від початку захворювання [56,60]. Разом з тим, CRP не є корисним для прогнозування інфікованого панкреонекрозу, органної недостатності, або смерті хворих протягом першого тижня від початку захворювання [53,61]. Іншим недоліком CRP є відносно тривала затримка його індукції з системними піковими значеннями приблизно через 72 години після початку захворювання, що унеможливує ранню оцінку тяжкості перебігу захворювання.

Амілоїд А сироватки крові

Амілоїд А сироватки крові (SAA) належить до «білків гострої фази запалення», які виробляються у печінці, селезінці та інших органах у відповідь на травму і інфекцію та активно синтезується при запальних захворюваннях, а по їхньому закінченню - руйнується. Незважаючи на численні очікування лікарів, SAA не вдалося продемонструвати істотних переваг порівняно із CRP в оцінці тяжкості, або прогнозу розвитку гострого панкреатиту [55,57]. Його визначення не продемонструвало переваг перед більш динамічним CRP.

Цитокіни та хемокіни

Численні експериментальні та клінічні дослідження протягом 1990-х років переконливо продемонстрували, що цитокіни та хемокіни відіграють ключову роль у патофізіології гострого панкреатиту, сприяючи місцевій деструкції тканин і опосередковуючи ускладнення внаслідок ураження віддалених органах [62,63]. З них клінічне значення набули цитокін інтерлейкін 6 (IL-6) та хемокін інтерлейкін 8 (IL-8).

Інтерлейкін 6

Було встановлено, що концентрації IL-6 в тканинах організму є раннім та достовірним предиктором тяжкості місцевої та системної запальної відповіді. Велика кількість клінічних досліджень однозначно показала, що IL-6 достовірно підвищується при гострих запальних процесах в макроорганізмі [53,59,64-66]. Концентрація IL-6 зазвичай підвищується на 24–36 годин раніше, ніж рівень CRP, і залишається достовірно підвищеною, доки зберігаються локальні, або системні прояви запально-деструктивного процесу в організмі. Одна з перших серій обстежень у 24

пацієнтів із Глазго виявила чутливість 100% і специфічність 71% (PPV 71%, NPV 100%) при граничному рівні >130 МО/мл для ІЛ-6 у прогнозуванні тяжкого нападу гострого панкреатиту протягом 36 годин після появи перших клінічних симптомів захворювання [64]. Окрім розрізнення легких нападів від важких, ІЛ-6 прямо корелює з розвитком поліорганної дисфункції та недостатності [53,59,65].

ІЛ-6 позиціонується як рутинний маркер системної запальної відповіді і є простим і швидким тестом для відбору пацієнтів із ризиком розвитку ускладнень запально-деструктивного характеру.

Інтерлейкін 8

Хемокін ІЛ-8 спочатку описували як ранній маркер тяжкості захворювань із запальним враженням тканин організму протягом першої доби після появи перших симптомів, який швидко знижувався через 3–5 діб після початку хвороби [66,67]. Однак, окрім простого розрізнення легких нападів від важких, група дослідників у 1997 році описала більш важливий аспект оцінки ІЛ-8. У пацієнтів із некротичним панкреатитом і з розвитком сепсису та поліорганної недостатності, ІЛ-8 виявився чудовим маркером для моніторингу прогресування цих небезпечних для життя ускладнень [61].

Прокальцитонін

З моменту свого першого опису в 1993 році [68] прокальцитонін (РСТ) був визнаним маркером для прогнозування бактеріальних/грибкових інфекцій, сепсису та септичного шоку в умовах відділень інтенсивної терапії [69,70]. Тісний зв'язок між підвищеними концентраціями РСТ та розвитком інфікованого панкреонекрозу вперше був описаний у когортному дослідженні, що включало 51 пацієнта з гострим панкреатитом у 1997 році. При граничному рівні $>1,8$ нг/мл РСТ вдалося спрогнозувати ускладнення гострого панкреатиту з чутливістю та специфічністю понад 90% [61]. Міжнародне багатоцентрове дослідження за участю 104 пацієнтів із тяжким гострим панкреатитом показало, що РСТ здатний прогнозувати такі тяжкі ускладнення, як інфікований панкреонекроз, або смерть із чутливістю 79% і специфічністю 93% (PPV 65%, NPV 97%) при пороговому рівні $>3,8$ нг/мл протягом 48–96 годин після появи перших симптомів захворювання [71]. Це спостереження було підтверджено рядом наступних досліджень, які були піддані мета-аналізу та систематичному огляду. Тут РСТ досяг сукупної чутливості 80% і специфічності 90% для прогнозування інфікованого панкреонекрозу [54,72]. Визначення РСТ доступне як на автоматизованому аналізаторі, так і шляхом звичайного стрип-тесту. Таким чином, за допомогою РСТ можна проводити ранню стратифікацію та моніторинг пацієнтів із ризиком розвитку ускладнених форм гострого панкреатиту. У таблиці 6.4 наведено огляд багатопараметричних систем

оцінки та лабораторних маркерів для діагностики, визначення тяжкості та прогнозування можливих ускладнень гострого панкреатиту.

Таблиця 6.4. Мультифакторні системи оцінки та лабораторні маркери для стратифікації тяжкості та прогнозування ускладнень при гострому панкреатиті (цитуються за Veger H, 2018)

Показники	Тяжкість	Розвиток інфекції	Прогноз
Ranson/Imrie оцінка	++ (48 h)	-	++ (48 h)
APACHE II оцінка	++	-	+++ (>7 d)
SOFA/Marshall оцінка	++	-	+++ (>7 d)
Hematocrit	++ (48 h)	-	-
Creatinine/blood азот сечовини	+	-	++ (>7 d)
IL-6	+++ (<48 h)	-	
IL-8	++ (<48 h)	Sept. MODS (моніторинг)	+++ (>7 d)
CRP	+++ (72–96 h)		-
PCT	-	+++ (72–96 h)	+++ (72–96 h, >7 d)

Терміни після появи симптомів гострого панкреатиту:

<48 год: протягом 48 год після появи симптомів;

72–96 год: протягом 72–96 год після появи симптомів;

>7 днів: після першого тижня після початку захворювання;

APACHE II, acute physiology and chronic health evaluation II;

SOFA, оцінка розвитку органної недостатності;

IL-6 - інтерлейкін 6; IL-8 - інтерлейкін 8;

CRP - С-реактивний білок; MODS - синдром поліорганної дисфункції;

PCT - прокальцитонін

Література

1. Sarles H. Proposal adopted unanimously by the participants of the symposium on pancreatitis at Marseille, 1963. *Bibl Gastroenterol* 1965;7:VII–VIII.
2. Bradley EL, III. A clinically based classification system for acute pancreatitis. Summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis, Atlanta, GA, September 11 through 13, 1992. *Arch Surg* 1993;128:586–590.
3. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C et al. Classification of acute pancreatitis – 2012: revision of the Atlanta classification and definitions by

international consensus. *Gut* 2013;62:102–111.

4. Elman R, Arneson N, Graham EA. Value of blood amylase estimations in the diagnosis of pancreatic disease: a clinical study. *Arch Surg* 1929;19:943–967.
5. Ranson JH, Rifkind KM, Roses DF, Fink SD, Eng K and Localio SA. Objective early identification of severe acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1974;61:443–451.
6. Imrie CW, Benjamin IS, Ferguson JC et al. A single-centre double-blind trial of Trasylol therapy in primary acute pancreatitis. *Br J Surg* 1978;65:337–341.
7. Leger L, Chiche B, Louvel A. Pancreatic necrosis and acute pancreatitis. *World J Surg* 1981;5:315–317.
8. Jimenez H, Aldrete JS. Clinical implications derived from the morphological classification of 89 patients with acute pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 1983;5:137–142.
9. Beger HG, Bittner R, Block S, Buchler M. Bacterial contamination of pancreatic necrosis. A prospective clinical study. *Gastroenterology* 1986;91:433–438.
10. Freeman ML, Werner J, van Santvoort HC et al.; International Multidisciplinary Panel of Speakers and Moderators. Interventions for necrotizing pancreatitis: summary of a multidisciplinary consensus conference. *Pancreas* 2012;41:1176–1194.
11. Tenner S, Baillie J, DeWitt J, Vege SS; American College of Gastroenterology. American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2013;108:1400–1415.
12. Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines: IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatol* 2013;13:e1–e15.
13. Isenmann R, Rau B, Beger HG. Early severe acute pancreatitis: characteristics of a new subgroup. *Pancreas* 2001;22:274–278.
14. Tao HQ, Zhang JX, Zou SC. Clinical characteristics and management of patients with early acute severe pancreatitis: experience from a medical center in China. *World J Gastroenterol* 2004;10:919–921.
15. Poves Prim I, Fabregat Pous J, Garcia Borobia FJ, Jorba Marti R, Figueras Felip J, Jaurrieta Mas E. Early onset of organ failure is the best predictor of mortality in acute pancreatitis. *Rev Esp Enferm Dig* 2004;96:705–709; 709–713.
16. Rau BM, Bothe A, Kron M, Beger HG. Role of early multisystem organ failure as major risk factor for pancreatic infections and death in severe acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1053–1061.

17. van Santvoort HC, Bakker OJ, Bollen TL et al.; Dutch Pancreatitis Study Group: A conservative and minimally invasive approach to necrotizing pancreatitis improves outcome. *Gastroenterology* 2011; 141:1254–1263.
18. Guo Q, Li A, Xia Q et al. The role of organ failure and infection in necrotizing pancreatitis: a prospective study. *Ann Surg* 2014; 259:1201–1207.
19. Buter A, Imrie CW, Carter CR, Evans S, McKay CJ Dynamic nature of early organ dysfunction determines outcome in acute pancreatitis. *Br J Surg* 2002;89:298–302.
20. Johnson CD, Abu-Hilal M. Persistent organ failure during the first week as a marker of fatal outcome in acute pancreatitis. *Gut* 2004;53:1340–1344.
21. Mofidi R, Duff MD, Wigmore SJ, Madhavan KK, Garden OJ, Parks RW. Association between early systemic inflammatory response, severity of multiorgan dysfunction and death in acute pancreatitis. *Br J Surg* 2006;93:738–744.
22. Le Mee J, Paye F, Sauvanet A et al. Incidence and reversibility of organ failure in the course of sterile or infected necrotizing pancreatitis. *Arch Surg* 2001;136:1386–1390.
23. Flint R, Windsor JA. Early physiological response to intensive care as a clinically relevant approach to predicting the outcome in severe acute pancreatitis. *Arch Surg* 2004;139:438–443.
24. Malbrain ML, Cheatham ML, Kirkpatrick A et al. Results from the International Conference of Experts on Intra-abdominal Hypertension and Abdominal Compartment Syndrome. I. Definitions. *Intensive Care Med* 2006;32:1722–1732.
25. De Waele JJ, Hoste E, Blot SI, Decruyenaere J, Colardyn F. Intra-abdominal hypertension in patients with severe acute pancreatitis. *Crit Care* 2005;9:R452–457.
26. Chen H, Li F, Sun JB, Jia JG. Abdominal compartment syndrome in patients with severe acute pancreatitis in early stage. *World J Gastroenterol* 2008;14:3541–3548.
27. Dambrauskas Z, Parseliunas A, Gulbinas A, Pundzius J, Barauskas G. Early recognition of abdominal compartment syndrome in patients with acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2009;15:717–721.
28. Mentula P, Hienonen P, Kempainen E, Puolakkainen P, Leppaniemi A. Surgical decompression for abdominal compartment syndrome in severe acute pancreatitis. *Arch Surg* 2010;145:764–769.
29. van Brunschot S, Schut AJ, Bouwense SA et al.; Dutch Pancreatitis Study Group. Abdominal compartment syndrome in acute pancreatitis: a systematic review. *Pancreas* 2014; 43:665–674.
30. Marshall JC, Cook DJ, Christou NV, Bernard GR, Sprung CL, Sibbald WJ:

Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Crit Care Med* 1995;23:1638–1652.

31. Vincent JL, de Mendonca A, Cantraine F et al. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on “sepsis-related problems” of the European Society of Intensive Care Medicine. *Crit Care Med* 1998;26:1793–1800.
32. Knaus WA, Zimmerman JE, Wagner DP, Draper EA, Lawrence DE. APACHE-acute physiology and chronic health evaluation: a physiologically based classification system. *Crit Care Med* 1981;9:591–597.
33. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE: APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985;13:818–829.
34. Larvin M, McMahon MJ. APACHE-II score for assessment and monitoring of acute pancreatitis. *Lancet* 1989;2:201–205.
35. Wilson C, Heath DI, Imrie CW: Prediction of outcome in acute pancreatitis: a comparative study of APACHE II, clinical assessment and multiple factor scoring systems. *Br J Surg* 1990;77:1260–1264.
36. Dominguez-Munoz JE, Carballo F, Garcia MJ et al. Evaluation of the clinical usefulness of APACHE II and SAPS systems in the initial prognostic classification of acute pancreatitis: a multicenter study. *Pancreas* 1993;8:682–686.
37. Khan AA, Parekh D, Cho Y et al. Improved prediction of outcome in patients with severe acute pancreatitis by the APACHE II score at 48 hours after hospital admission compared with the APACHE II score at admission. *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation. Arch Surg* 2002;137:1136–1140.
38. Mason JM, Babu BI, Bagul A, Siriwardena AK. The performance of organ dysfunction scores for the early prediction and management of severity in acute pancreatitis: an exploratory phase diagnostic study. *Pancreas* 2010;39:1104–1108.
39. Singh RK, Poddar B, Baronia AK et al. Audit of patients with severe acute pancreatitis admitted to an intensive care unit. *Indian J Gastroenterol* 2012;31:243–25
40. De Campos T, Cerqueira C, Kuryura L et al. Morbimortality indicators in severe acute pancreatitis. *JOP* 2008;9:690–697.
41. Halonen KI, Pettila V, Leppaniemi AK, Kempainen EA, Puolakkainen PA, Haapiainen RK. Multiple organ dysfunction associated with severe acute pancreatitis. *Crit Care Med* 2002;30:1274–1279.
42. Halonen KI, Leppaniemi AK, Lundin JE, Puolakkainen PA, Kempainen EA, Haapiainen RK: Predicting fatal outcome in the early phase of severe

acute pancreatitis by using novel prognostic models. *Pancreatology* 2003;3:309–315.

43. Rau BM, Matt S, Kemppainen E et al. Defining early organ failure in acute pancreatitis: A prospective international multicenter evaluation of the SOFA-versus the Marshall-system. *Pancreas* 2007; 35: 424.
44. Juneja D, Gopal PB, Ravula M. Scoring systems in acute pancreatitis: which one to use in intensive care units? *J Crit Care* 2010;25:358 e9–358;e15.
45. Trapnell JE. The natural history and prognosis of acute pancreatitis. *Ann R Coll Surg Engl* 1966;38:265–287.
46. Rau B, Schilling MK, Beger HG. Laboratory markers of severe acute pancreatitis. *Dig Dis* 2004;22:247–257.
47. Brown A, Orav J, Banks PA. Hemoconcentration is an early marker for organ failure and necrotizing pancreatitis. *Pancreas* 2000;20:367–372.
48. Sun B, Li HL, Gao Y, Xu J, Jiang HC. Factors predisposing to severe acute pancreatitis: evaluation and prevention. *World J Gastroenterol* 2003;9:1102–1105.
49. Lankisch PG, Mahlke R, Blum T et al. Hemoconcentration: an early marker of severe and/or necrotizing pancreatitis? A critical appraisal. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2081–2085.
50. Koutroumpakis E, Wu BU, Bakker OJ et al. Admission hematocrit and rise in blood urea nitrogen at 24 h outperform other laboratory markers in predicting persistent organ failure and pancreatic necrosis in acute pancreatitis: a post hoc analysis of three large prospective databases. *Am J Gastroenterol* 2015;110:1707–1716.
51. Kong L, Santiago N, Han TQ, Zhang SD. Clinical characteristics and prognostic factors of severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2004;10:3336–3338.
52. Fan ST, Lai EC, Mok FP, Lo CM, Zheng SS, Wong J: Prediction of the severity of acute pancreatitis. *Am J Surg* 1993;166:262–268; discussion 269.
53. Mentula P, Kylanpaa ML, Kemppainen E et al. Early prediction of organ failure by combined markers in patients with acute pancreatitis. *Br J Surg* 2005;92:68–75.
54. Yang CJ, Chen J, Phillips AR, Windsor JA, Petrov MS. Predictors of severe and critical acute pancreatitis: a systematic review. *Dig Liver Dis* 2014;46:446–451.
55. Mayer JM, Raraty M, Slavin J et al. Serum amyloid A is a better early predictor of severity than C-reactive protein in acute pancreatitis. *Br J Surg* 2002;89:163–171.
56. Neoptolemos JP, Kemppainen EA, Mayer JM et al. Early prediction of

severity in acute pancreatitis by urinary trypsinogen activation peptide: a multicentre study. *Lancet* 2000;355:1955–1960.

57. Rau B, Steinbach G, Baumgart K, Gansauge F, Grunert A, Beger HG. Serum amyloid A versus C-reactive protein in acute pancreatitis: clinical value of an alternative acute-phase reactant. *Crit Care Med* 2000;28:736–742.
58. Gurleyik G, Emir S, Kilicoglu G, Arman A, Saglam A. Computed tomography severity index, APACHE II score, and serum CRP concentration for predicting the severity of acute pancreatitis. *JOP* 2005;6:562–567.
59. Nieminen A, Maksimow M, Mentula P et al. Circulating cytokines in predicting development of severe acute pancreatitis. *Crit Care* 2014;18:R104.
60. Johnson CD, Lempinen M, Imrie CW et al. Urinary trypsinogen activation peptide as a marker of severe acute pancreatitis. *Br J Surg* 2004;91:1027–1033.
61. Rau B, Steinbach G, Gansauge F, Mayer JM, Grunert A, Beger HG. The potential role of procalcitonin and interleukin 8 in the prediction of infected necrosis in acute pancreatitis. *Gut* 1997;41:832–840.
62. Norman J. The role of cytokines in the pathogenesis of acute pancreatitis. *Am J Surg* 1998;175:76–83.
63. Rau BM, Kruger CM, Schilling MK. Anti-cytokine strategies in acute pancreatitis: pathophysiological insights and clinical implications. *Rocz Akad Med Bialymst* 2005;50:106–115.
64. Heath DI, Cruickshank A, Gudgeon M, Jehanli A, Shenkin A, Imrie CW. Role of interleukin-6 in mediating the acute phase protein response and potential as an early means of severity assessment in acute pancreatitis. *Gut* 1993;34:41–45.
65. Mayer J, Rau B, Gansauge F, Beger HG. Inflammatory mediators in human acute pancreatitis: clinical and pathophysiological implications. *Gut* 2000;47:546–552.
66. Stimac D, Fistic E, Milic S, Bilic-Zulle L, Peric R. Prognostic values of IL-6, IL-8, and IL-10 in acute pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 2006;40:209–212.
67. Gross V, Andreesen R, Leser HG et al. Interleukin-8 and neutrophil activation in acute pancreatitis. *Eur J Clin Invest* 1992; 22:200–203.
68. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet* 1993;341:515–518.
69. Wacker C, Prkno A, Brunkhorst FM, Schlattmann P: Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis.

Lancet Infect Dis 2013;13:426–435.

70. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. Crit Care Med 2013;41:580–637.
71. Rau BM, Kemppainen EA, Gumbs AA et al. Early assessment of pancreatic infections and overall prognosis in severe acute pancreatitis by procalcitonin (PCT): a prospective international multicenter study. Ann Surg 2007;245:745–754.
72. Mofidi R, Suttie SA, Patil PV, Ogston S, Parks RW. The value of procalcitonin at predicting the severity of acute pancreatitis and development of infected pancreatic necrosis: systematic review. Surgery 2009;146:72–81.

6.3. Особливості діагностики та паліативного хірургічного лікування хворих на нерезектабельний рак головки підшлункової залози, ускладнений обструктивною жовтяницею і канцероматозним панкреатитом

З метою реалізації програми дослідження проведено ретроспективний аналіз медичних карт пацієнтів, яким було проведено паліативне хірургічне лікування (біліодигестивне шунтування) у хірургічній клініці кафедри хірургії № 2 (КНП «КМКЛ № 4») з приводу раку головки підшлункової залози за період 1997 - 2006 рр. (І група, 159 пацієнтів). Із 159 хворих першої (контрольної) групи діагноз канцероматозного панкреатиту на етапі передопераційного обстеження встановлено у 14 (8,8%) хворих. Клініко-лабораторні ознаки канцероматозного панкреатиту наведено у таблиці 6.5. Діагноз панкреатиту було підтверджено в процесі інтраопераційної ревізії на підставі виявлення запальної інфільтрації підшлункової залози і парапанкреатичної клітковини, наявності у черевній порожнині ексудату із високим рівнем амілази, бляшок стеатонекрозів на великому чепці, вісцеральному та парієтальному листках очеревині.

За даними УЗД і КТ хворих з клінічними ознаками канцероматозного панкреатиту встановлено збільшення неураженої пухлиною частини залози із дифузною зміною ехоструктури органу і зникненням кордонів (внаслідок набряку) між селезінкової веною і паренхімою залози. У 71,4% хворих діагностовано розширення головної панкреатичної протоки до $5,0 \pm 0,43$ мм. Згідно класифікації Атланта-92, у 11 пацієнтів (із вищезгаданих 14) діагностували гострий панкреатит легкого ступеня тяжкості, який протікав без ускладнень. Через 2-3 доби інтенсивної терапії явища канцероматозного панкреатиту усувались, і цим пацієнтам були проведені операції біліодигестивного шунтування.

Таблиця 6.5. Клініко-лабораторні ознаки канцероматозного панкреатиту у хворих на рак головки підшлункової залози 1 групи (14 хворих)

Клінічний (лабораторний) симптом	Кількість хворих	%
Гостре посилення (поява) болю у верхньому відділі живота із іррадіацією до лівого підребер'я, спини. При пальпації – напруга м'язів передньої черевної стінки у епігастрії	14	100
Поява блювоти, що не приносить полегшення (обструкція ДПК виключена)	9	64,3
Здуття живота, метеоризм	14	100
Тахікардія, що не відповідає рівню температури	14	100
Сухість язика	10	71,4
Болючість у проекції підшлункової залози з напругою черевного преса (при пальпації передньої черевної стінки)	12	85,7
Болючість у лівому реберно-поперековому куті	11	78,6
Гастростаз при відсутності обструкції ДПК	9	64,3
Гіперамілаземія ≥ 3 -разове підвищення рівня амілази	14	100
Гіперглікемія ≥ 7 ммоль/л	6	42,9
Глюкозурія при нормальному рівні глікемії	6	42,9
Підвищенням лейкоцитарного індексу інтоксикації $\geq 2,0$	14	100

Ще у 3 пацієнтів діагностовано гострий канцероматозний панкреатит середнього ступеню тяжкості. У цих випадках, крім характерних для набрякової форми панкреатиту змін підшлункової залози, при УЗД і КТ виявляли інфільтрацію парапанкреатичної клітковини із розширенням головної панкреатичної протоки та клініко-лабораторні ознаки поліорганної дисфункції: серцево-судинної, печінкової, дихальної, ниркової систем. При лікуванні цих хворих використовували тактику двоетапного хірургічного лікування. На першому етапі, під контролем УЗД, проводили зовнішнє дрениванням біліарної системи шляхом черезшкірної, черезпечінкової холецистостомії з наступним 7-10 денним курсом стандартної інтенсивної терапії згідно протоколу лікування гострого панкреатиту.

Після корекції проявів поліорганної дисфункції (на 10-12 день), усім зазначеним пацієнтам було виконано операції внутрішнього білідигестивного шунтування. Інтраопераційно у цих випадках у черевній

порожнині виявляли ексудат із високим рівнем активності амілази, набряк підшлункової залози, бляшки стеатонекрозу. Тому, крім внутрішнього білідигестивного шунтування, чепцеву сумку дренивали трубчастими дренажами назовні. Перебіг післяопераційного періоду був тяжким, тривало зберігався інтоксикаційний синдром, явища поліорганної дисфункції. Двотижнева інтенсивна терапія у двох пацієнтів виявилася ефективною, і хворі були виписані для лікування у онколога.

У одного пацієнта оперізуючі болі, що провокувались прийомом їжі зберігались, розвинулась анорексія, тривалий час зберігалась амілаземія, що було розцінене як прояви канцероматозного панкреатиту і було підставою для довготривалого лікування у ВРІТ. В подальшому стан хворого покращився, і на 23 день він був виписаний для амбулаторного лікування. Однак через 4 тижні, у зв'язку із клінічною картиною рецидивуючого канцероматозного панкреатиту із розширенням головної панкреатичної протоки до 8 мм, хворий був госпіталізований повторно. Після ретельного обстеження і верифікації канцероматозного панкреатиту з гіпертензією в панкреатичних протоках, пацієнту була виконана повздовжня панкреатоєюностомія, яка суттєво зменшила больовий і диспепсичний синдроми, ендогенну інтоксикацію. Хворий був виписаний для подальшого амбулаторного лікування.

Таким чином, канцероматозний панкреатит розвивається у 8,8% хворих на рак головки підшлункової залози, ускладнений механічною жовтяницею. У 78,57% випадків він протікав як панкреатит легкого ступеня тяжкості і ефективно усувався методами інтенсивної терапії. У 21,43% випадків канцероматозний панкреатит перебігав як гострий панкреатит середнього ступеню тяжкості, що у хворих з тривалою обструкцією жовчних проток і печінковою дисфункцією провокувало розвиток печінково-ниркового і геморагічного синдромів, поліорганної дисфункції. В таких випадках ефективним є застосування тактики двоетапного хірургічне лікування хворих, із зовнішньою декомпресією біліарної системи і інтенсивною терапією канцероматозного панкреатиту на першому етапі та білідигестивним шунтуванням на другому. У 7,14% випадків у пацієнтів зберігалась стійка гіпертензія у системі головної панкреатичної протоки, що обумовлювало рецидивуючий перебіг канцероматозного панкреатиту із специфічним больовим, диспепсичним та інтоксикаційним синдромами. В таких випадках доцільним було виконання реконструктивного хірургічного втручання з накладанням панкреатоєюноанастомозу, що усувало больовий і диспепсичний синдроми, покращувало якість життя хворих та дозволяло проводити хіміотерапевтичне лікування.

Із наведених матеріалів можна зробити висновок, що при первинному

огляді хворих обов'язковим є проведення обстеження на предмет наявності крім біліарної обструкції, гіпертензії у системі головної панкреатичної протоки і наявності діагностичних критеріїв канцероматозного панкреатиту. У випадках верифікації, крім біліарної обструкції, канцероматозного панкреатиту з розширенням головної панкреатичної протоки, одночасно з біліодигестивним доцільно виконувати панкреатодигестивне шунтування.

Крім того, у випадках незрозумілих з етіологічної точки зору нападів гострого панкреатиту, доцільно розглядати їх в якості ранніх симптомів раку головки підшлункової залози. Зважаючи на доцільність апробації зроблених висновків та з метою ранньої діагностики та підвищення ефективності лікування подібних хворих нами виконано дослідження із завданнями:

оцінити клініко-лабораторні та інструментальні критерії діагностики канцероматозного панкреатиту у хворих на рак головки підшлункової залози, ускладнений механічною жовтяницею.

уточнити вибір тактики паліативного хірургічного лікування хворих на нерезектабельний рак головки підшлункової залози, ускладнений механічною жовтяницею і канцероматозним панкреатитом.

оцінити ефективність виконання одночасно із біліодигестивним панкреатодигестивного шунтування при паліативному хірургічному лікуванні хворих на нерезектабельний рак головки підшлункової залози, ускладнений механічною жовтяницею і канцероматозним панкреатитом.

проаналізувати прогностичну значимість рецидивуючих нападів гострого панкреатиту, як раннього прояву раку головки підшлункової залози.

Спосіб хірургічного лікування канцероматозного панкреатиту у хворих на нерезектабельний рак головки підшлункової залози, ускладнений обструктивною жовтяницею і гіпертензією у протоковій системі підшлункової залози

Етіопатогенетичною причиною канцероматозного панкреатиту є обструкція головної панкреатичної протоки пухлиною з розвитком гіпертензії у протоковій системі залози, руйнування новоутворенням паренхіми залози з активацією панкреатичних ферментів, прогресування порушень органної гемодинаміки та прогресування запально-деструктивного процесу в паренхімі органу, аж до панкреонекрозу. Тому при розвитку у хворих на рак головки ПЗ канцероматозного панкреатиту який протікає за сценарієм гострого панкреатиту, на нього розповсюджуються лікувально-діагностичні критерії та програми, рекомендовані Атлантською класифікацією 2012 р. Зрозуміло, що

консервативними заходами панкреатичну гіпертензію усунути неможливо. Тому у подібних хворих актуальним є розробка методики одномоментного із білідигестивним панкреатодигестивного шунтування.

Нами розроблено спосіб (Деклараційний патент України на корисну модель № 143751 «Спосіб хірургічного лікування канцероматозного панкреатиту у хворих на нерезектабельний рак головки підшлункової залози, ускладнений механічною жовтяницею»), що відноситься до хірургії, і може бути використаний при паліативному хірургічному лікуванні раку головки підшлункової залози, ускладненого обструктивною жовтяницею та канцероматозним панкреатитом, при необхідності одночасного дренивання до тонкої кишки обтурованих пухлиною біліарної системи та головної панкреатичної протоки. Спосіб здійснюється шляхом одномоментного накладання білідигестивного та панкреатодигестивного анастомозів (гепатикоєюноанастомозу та панкреатоєюноанастомозу) із формуванням відокремлених шляхів відтоку жовчі і панкреатичного соку.

Спосіб включає дренивання до проксимальної частини ізольованої за Ру петлі порожньої кишки розширеної загальної печінкової протоки та накладання з частиною порожньої кишки перед ізольованим міжкишковим співустям позадододового повздожнього панкреатоєюноанастомозу, який відрізняється тим, що через вікно у мезоколон проводять петлю порожньої кишки взятую на відстані 25-30 см дистальніше зв'язки Трейця, під УЗД контролем у повздожньому напрямку розкривають розширену панкреатичну протоку і дворядними вузловими лігатурами із матеріалу, що не розсмоктується, з петлею порожньої кишки формують повздожній панкреатоєюноанастомоз; на 25-30 см дистальніше цього анастомозу пересікають порожню кишку та, з її дистальної частини формують петлю довжиною до 50 см, яку ізольовують від пасажу кишкового вмісту співустям за Ру, проводять її через вікно у мезоколон до воріт печінки; де дворядними вузловими швами формують гепатикоєюноанастомоз по типу «кінець у бік», мобілізують круглу зв'язку печінки та фіксують до неї стінку кишки з гепатикоєюноанастомозом вузловими швами; на відстані 45-50см від ізольованого ентероентероанастомозу за Вітцелем-Штаммом-Кадером здійснюють введення до просвіту порожньої кишки зонду для ентерального харчування дистальний кінець якого виводять назовні. Суть корисної моделі пояснюється графічно (рис. 6.1).

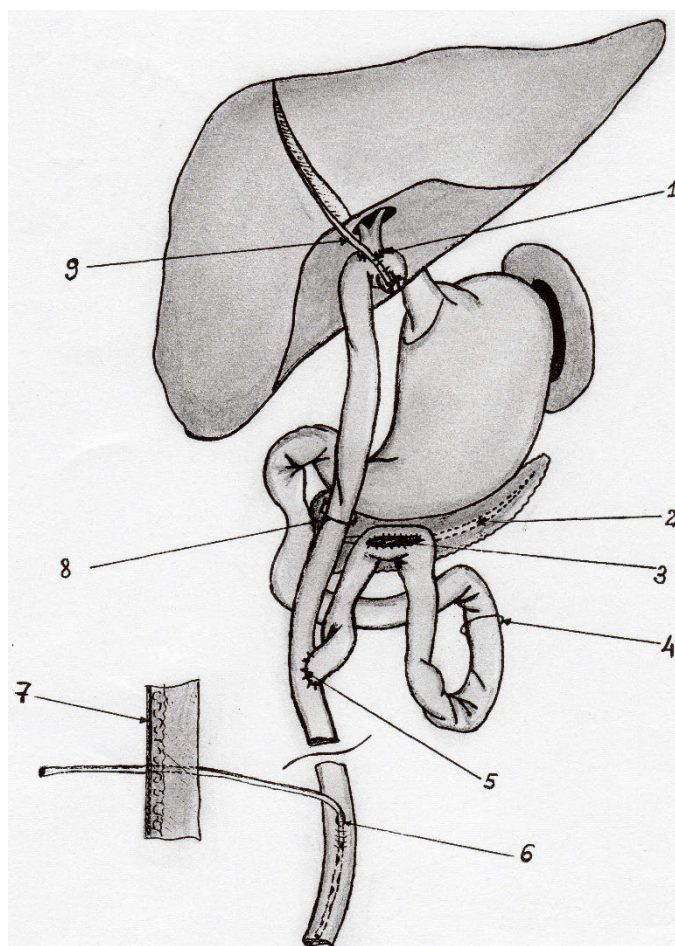


Рис. 6.1. Спосіб хірургічного лікування канцероматозного панкреатиту у хворих на нерезектабельний рак головки підшлункової залози, ускладнений механічною жовтяницею, де

1. гепатикоеюноанастомоз;
2. розширена головна протока ПЗ;
3. панкреатоеюноанастомоз;
4. зв'язка Трейца;
5. ізолюючий ентероентероанастомоз за типом «кінець у бік»;
6. зовнішній дренаж для ентерального харчування;
7. передня черевна стінка;
8. вікно у брижі поперековоободової кишки;
9. фіксація петлі порожньої кишки з гепатикоеюноанастомозом до мобілізованої круглої зв'язки печінки;

Співустьям за Ру (5) ізолюють від пасажу кишкового вмісту петлю порожньої кишки довжиною до 50 см, проксимальний кінець якої зашивають наглухо. Цю петлю позаободово, через вікно у мезоколон, проводиться до воріт печінки. На ній дворядними вузловими швами формують гепатикоеюноанастомоз (1) за типом «кінець у бік». Кінець петлі кишки із співустьям вузловими швами підшивається до круглої зв'язки печінки, зменшуючи тим самим навантаження на шви

гепатикоєюноанастомозу (9).

Розсікають шлунково-поперековободову зв'язку, і під контролем ультразвукового обстеження у повздовжньому напрямку розкривають розширену панкреатичну протоку (2) та дворядними вузловими лігатурами з петлею порожньої кишки, взятої на 25-30 см дистальніше зв'язки Трейця, формують повздовжній панкреатоєюноанастомоз (3). На відстані 45-50 см від ізолюючого ентероентероанастомозу, за Вітцелем-Штаммом-Кадером здійснюють введення до просвіту порожньої кишки зонду для ентерального харчування (6), дистальний кінець якого виводять назовні.

Результати хірургічного лікування хворих на нерезектабельний рак головки підшлункової залози, ускладнений обструктивною жовтяницею і канцероматозним панкреатитом.

Проведено клінічну апробацію ефективності паліативного хірургічного лікування хворих на нерезектабельний рак головки підшлункової залози, ускладнений обструктивною жовтяницею і канцероматозним панкреатитом. Реалізацію поставлених задач здійснено у двонаправленому когортному дослідженні. До ретроспективної когорти, за результатами аналізу архівної медичної документації (I підгрупа), включено 14 тематичних пацієнтів, що лікувались у хірургічній клініці кафедри хірургії № 2 за період 1997 - 2006 р. Проспективну когорту (II підгрупа, 22 хворих) сформовано із тематичних пацієнтів, які лікувались у хірургічних клініках кафедри хірургії № 2 за період 2007 - 2020 р., і яким було проведено паліативне хірургічне лікування в об'ємі білідигестивного та, за показаннями, панкреатодигестивного шунтування.

При хірургічному лікуванні цих пацієнтів проведено:

1. апробацію алгоритму верифікації канцероматозного панкреатиту;

2. апробацію тактики хірургічного лікування хворих, на нерезектабельний рак головки підшлункової залози, ускладнений обструктивною жовтяницею і канцероматозним панкреатитом, що передбачає двоетапне лікування з ендоскопічним трансдуоденальним стентуванням на першому етапі (замість зовнішнього дренивання біліарної системи під контролем УЗД у групі порівняння) та, за показаннями, одномоментним білідигестивним і панкреатодигестивним шунтуванням на другому;

3. апробацію способу одномоментного білідигестивного та панкреатодигестивного шунтування при лікуванні тематичних хворих, згідно отриманого деклараційного патенту України на винахід № 143751.

Шляхом порівняльного аналізу результатів хірургічного лікування хворих обох груп зроблено висновки щодо клінічної ефективності запропонованої методики.

Враховуючи клінічні, лабораторні та інструментальні критерії, що були визначені при аналізі перебігу захворювання і результатів лікування пацієнтів I (контрольної) групи, канцероматозний панкреатит (КП) у хворих II (дослідної) групи було діагностовано у 15 випадках. У 10 осіб верифікували легку форму КП, у 5 – середньої ступені тяжкості. Першим 10 хворим, після 3-х денного курсу інтенсивної терапії, спрямованої на компенсацію проявів печінкової дисфункції і канцероматозного панкреатиту, було виконано операції внутрішнього біліодигестивного шунтування. Пацієнти, у яких було діагностовано канцероматозний панкреатит середньої ступені тяжкості, були госпіталізовані до відділені реанімації та інтенсивної терапії, при їх лікуванні застосована тактика двоетапного надання хірургічної допомоги. Гострий канцероматозний панкреатит верифікували згідно критеріїв переглянутої класифікації гострого панкреатиту Атланта-92, 2012 р. які передбачали наявність не менш двох із трьох критеріїв гострого панкреатиту: специфічний абдомінальний больовий синдром, не менш ніж триразове підвищення рівня амілази у сироватці крові, наявність характерних змін структури ПЗ за даними УЗД, КТ, МРТ. Також визначались із типом, ступенем тяжкості, фазою перебігу та ускладненнями панкреатиту. Враховували критерії, класифікаційні пункти і прогностичні шкали, рекомендовані міжнародною робочою групою для використання в практиці лікарів-хірургів.

За наявністю показань, при хірургічному лікуванні хворих використовували «Спосіб хірургічного лікування канцероматозного панкреатиту у хворих на нерезектабельний рак головки підшлункової залози, ускладнений механічною жовтяницею». Серед осіб I і, відповідно, II групи чоловіки складали 61,0% - 63,1%, жінки - 39,0%-36,9%. Вік хворих коливався у групах I і II (відповідно) 62-89 років і 61-91 років. Рівень гіпербілірубінемії у хворих першої підгрупи становив $209 \pm 16,7$ мкмоль/л, другої – $217,4 \pm 16,3$ мкмоль/л. За віковими і гендерними даними, результатами клініко-лабораторних та інструментальних методів обстежень групи пацієнтів були співставними.

Враховуючи клінічні, лабораторні та інструментальні критерії, що визначені Атлантською класифікацією та встановлені при аналізі лікування пацієнтів I групи, канцероматозний панкреатит у хворих II групи було діагностовано у 15 пацієнтів. У 10 з них верифікували легку форму канцероматозного панкреатиту, у 5 – середньої ступені тяжкості. Всім 10 хворим з легкою формою канцероматозного панкреатиту в межах 24-48 годинного курсу інтенсивної терапії, (згідно Національного протоколу лікування хворих на гострий панкреатит), були проведені операції внутрішнього біліодигестивного шунтування. Пацієнти, у яких було діагностовано канцероматозний панкреатит середнього ступеню тяжкості

(5 осіб), були госпіталізовані до ВРІТ. При їх лікуванні, в ході інтенсивної терапії, застосовували тактику двоетапного надання хірургічної допомоги. На підставі клінічних ознак – пентади Рейнольдса, ознак системної запальної реакції та даних КТ, УЗД, у 4 із них було діагностовано холангіт середнього ступеню тяжкості (згідно класифікації Tokyo Guidelines, 2018). Таким чином, тяжкість стану здоров'я хворих була обумовлена не тільки проявами печінкової дисфункції внаслідок тривалої обструкції жовчних шляхів раковою пухлиною, а й ендогенною інтоксикацією, обумовленою канцероматозним панкреатитом та холангітом (табл. 6.6).

Таблиця 6.6. Показники сироватки крові хворих на рак головки підшлункової залози, ускладнений механічною жовтяницею і канцероматозним панкреатитом II підгрупи (n=15)

Досліджуваний показник	Контрольні значення	Ступені тяжкості КП	
		Легка, n=10	Середня, n=5
Загальний білірубін, мкмоль/л	11,4 ± 2,1	216,2 ± 19,3	224,2 ± 21,34
α-амілаза крові мг/(с•л)	7,32 ± 0,69	22,1 ± 2,41	23,1 ± 4,41
Креатинін, мкмоль/л	68 ± 7,1	103,5 ± 11,9	135,7 ± 28,4
С-реактивний білок, мг/л	5,4 ± 0,37	6,7 ± 0,83	11,3 ± 1,74
Глюкоза крові, ммоль/л	4,6 ± 0,41	7,3 ± 0,69	7,9 ± 1,32
Прокальцитонін, нг/мл	0,43 ± 0,04	1,3 ± 0,26	1,8 ± 0,51
Індекс лейкоцитарної інтоксикації	1,9 ± 0,02	2,8 ± 0,12	3,8 ± 0,37
МНВ (міжнародне нормалізоване відношення)	0,97 ± 0,10	1,98 ± 0,14	2,6 ± 0,35

Характерна клінічна картина та достовірне ($p < 0,05$) підвищення активності α-амілази, С-реактивного білка, прокальцитоніну та індексу лейкоцитарної інтоксикації разом із даними УЗД та КТ прямо вказувало на гострий панкреатит. В таких випадках тяжкість стану хворих і, відповідно, ризик хірургічного втручання напряму пов'язані із вираженістю запально-деструктивного процесу в паренхімі залози та парапанкреатичних тканинах і саме канцероматозний панкреатит стає важливою причиною розвитку синдрому системної запальної відповіді, що в умовах обструкції біліарної системи обтяжує перебіг холангіту, провокує прогресування поліорганної дисфункції та, у випадках неадекватної тактики або техніки хірургічного лікування, обумовлює поліорганну недостатність з важкими системними ускладненнями.

Хворим на канцероматозний панкреатит легкого ступеня тяжкості (10 пацієнтів), яким в межах 24-48 годин проводилась коригуюча інтенсивна

терапія, після корекції гомеостазу одномоментно були проведені такі операції внутрішнього білідигестивного шунтування: у 6 випадках було виконано холецистодигестивне шунтування із ізольованою по Брауну петлею порожньої кишки, у 4 – гепатикоєюностомії із ізольованою по Ру петлею порожньої кишки.

При лікуванні 5 осіб, у яких раковий процес у головці ПЗ ускладнився обструктивною жовтяницею та канцероматозним панкреатитом середнього ступеню тяжкості, була застосована тактика двоетапного хірургічного лікування. Цим пацієнтам за терміновими показаннями (в межах 24 годин від моменту госпіталізації) проводилась інтенсивна терапія, спрямована на корекцію порушень гомеостазу, після чого була виконана декомпресія біліарної системи за допомогою малоінвазивних методик. Зокрема, у 2 випадках під контролем УЗД виконана черезшкірна, черезпечінкова холецистостомія катетером типу “Pig Tail”, а у 3 – ендоскопічне трансдуоденальне, транспапілярне стентування гепатикохоледоха пластиковим стентом. Важливо, що у 4 пацієнтів, за результатами посівів жовчі, було підтверджено її бактеріальне інфікування. У 3 випадках була висіяна *Escherichia Coli*, в одному – *Escherichia Coli* та *Klebsiella spp.* Відповідно до результатів чутливості флори до антибіотиків, хворим проводилась антибактеріальна терапія. Через 10-12 діб після компенсації проявів поліорганної дисфункції, холангіту, хворим були виконані операції внутрішнього білідигестивного шунтування. У 3 пацієнтів із розширеною головною панкреатичною протокою білідигестивне шунтування було поєднане із панкреатодигестивним, відповідно до патенту України на корисну модель №143751. Як слідує із наведених матеріалів, всі пацієнти страждали від місцевопоширеного, нерезектабельного раку головки підшлункової залози, ускладненого обструктивною жовтяницею, холангітом та канцероматозним панкреатитом середнього ступеню тяжкості. Зберегти їм життя дозволила правильно обрана тактика двоетапного хірургічного лікування. На першому етапі виконувалась декомпресія біліарної системи, корекція печінкової дисфункції, холангіту, панкреатиту, а на другому - внутрішнє білідигестивне шунтування відкритою операцією.

При лікуванні пацієнтів II підгрупи, проведена апробація ряду технологічних рішень. Перш за все, це стосувалось спроб заміни у осіб I групи зовнішньої холецистостомії на ендоскопічне, трансдуоденальне, транспапілярне стентування гепатикохоледоха пластиковим стентом для тимчасового внутрішнього відведення жовчі. Крім того, замість холецистоєюноанастомозів з ізольованою по Брауну петлею порожньої кишки, як способу білідигестивного шунтування, на другому етапі лікування виконували гепатикоєюностомії з ізольованою по Ру петлею

порожньої кишки. При виконанні операцій позадободових холецистоеюностомій з ізольованою по Брауну петлею порожньої кишки (6 випадків), проведення зонду для ентерального харчування здійснювали через приходящу частину ізольованої петлі кишки. Проведення довготривалого череззондового ентерального харчування, разом із інфузійною терапією, дозволяло ефективно корегувати порушення гомеостазу і забезпечувало довготривалу адекватну нутритивну підтримку організму протягом післяопераційного періоду. Переваги внутрішнього відведення жовчі при ендобілярному стентуванні (на першому етапі лікування) дозволяють уникнути тяжких метаболічних розладів, які відбуваються в організмі внаслідок втрат жовчі, а також запобігти розвитку «декомпресійного синдрому», який у хворих з довготривалою обструкцією жовчних проток та холангітом здатний спровокувати розвиток поліорганної дисфункції з геморагічним і гепаторенальним синдромами, гострої печінкової недостатності і смерті. Виконання в таких випадках замість холецистоеюностомії гепатикоеюностомії, запобігає можливому рецидиву жовтяниці внаслідок обструкції пухлиною міхурової протоки. Безпосередні результати хірургічного лікування хворих на канцероматозний панкреатит I і II груп наведено у таблиці 6.7.

Таблиця 6.7. Безпосередні результати хірургічного лікування хворих на рак головки ПЗ, ускладнений обструктивною жовтяницею і канцероматозним панкреатитом

Вид оперативного втручання	I група (n=14)			II група (n=15)		
	Кількість хворих	Ускладнення	Померло	Кількість хворих	Ускладнення	Померло
Позадободова холецистоеюностомія із ізольованою по Брауну петлею порожньої кишки	11	1 Пневмонія	0	6 + зонд ентер. харчування	1 Нагноєння рани	0
Зовнішня холецистостомія (I етап); позадободова холецистоеюностомія з ізольованою по Брауну петлею порожньої кишки (II етап)	3	1 Рецидив КП	0			
Зовнішня				4	0	0

холецистостомія (I етап); позадободова гепатикоєюностомія (II етап)						
Зовнішня холецистостомія (I етап); гепатикоєюностомія + панкреатоєюноанас- томоз (II етап)				2	0	0
Ендоскопічне транспапілярне стентування гепатикохоледоха (I етап); гепатикоєюностомія + панкреатоєюноана- стомоз (II етап)				3	0	0
Разом:	14	2 (14,3%)	0	15	1 (6,7%)	0

Нами було проаналізовано динаміку рівня білірубіну та активності лужної фосфатази сироватки крові при декомпресії біліарної системи шляхом зовнішньої холецистостомії (9 хворих) та ендоскопічним транспапілярним стентування гепатікохоледоха (3 хворих). Аналіз динаміки зниження загального білірубіну та його фракцій, а також лужної фосфатази (рис. 6.2-6.4) засвідчив, що зовнішнє дренивання біліарного дерева шляхом холецистостомії супроводжувалось «декомпресійним синдромом», про що свідчило, після короткочасного зниження (на 2-й день після декомпресії), підвищення рівня загального та непрямого білірубіну в сироватці крові. Подібна реакція на декомпресію продемонструвала і динаміка активності лужної фосфатази, котра виявила тенденцію до підвищення активності у перші 4 доби після декомпресії з наступною нормалізацією до 10 дня після хірургічного втручання.

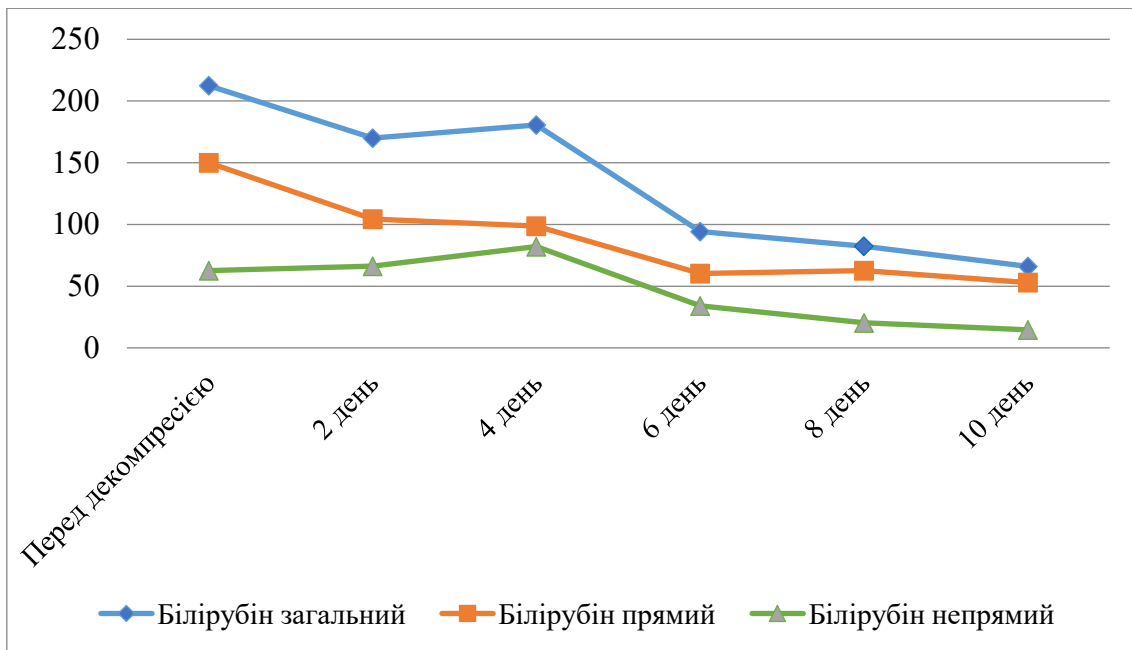


Рис. 6.2. Динаміка рівня білірубіну (µмоль/л) у сироватці крові хворих після декомпресії біліарної системи шляхом зовнішньої холецистостомії (n=9)

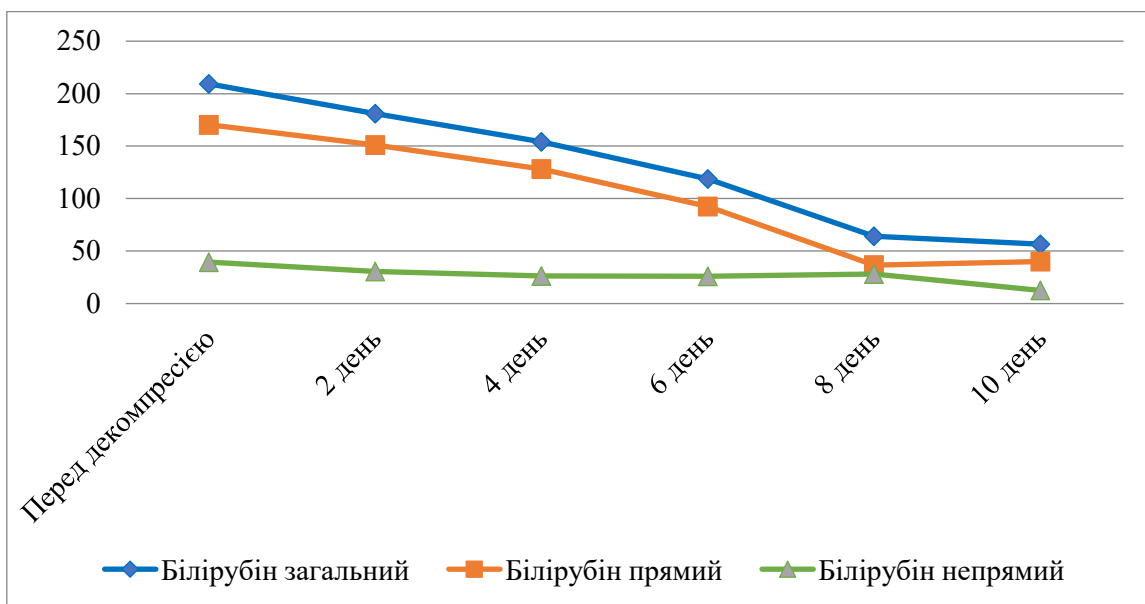


Рис. 6.3. Динаміка рівня білірубіну (µмоль/л) у сироватці крові хворих після декомпресії біліарної системи шляхом ендоскопічного транспапілярного стентування гепатікохоледоха (n=3)

У той же час, проведення декомпресії біліарної системи шляхом ендоскопічного транспапілярного стентування гепатікохоледоха пластмасовими стентами діаметром 8 Fr супроводжувалось поступовим зниженням цих показників, що вказувало на більш високу клінічну ефективність цієї методики.

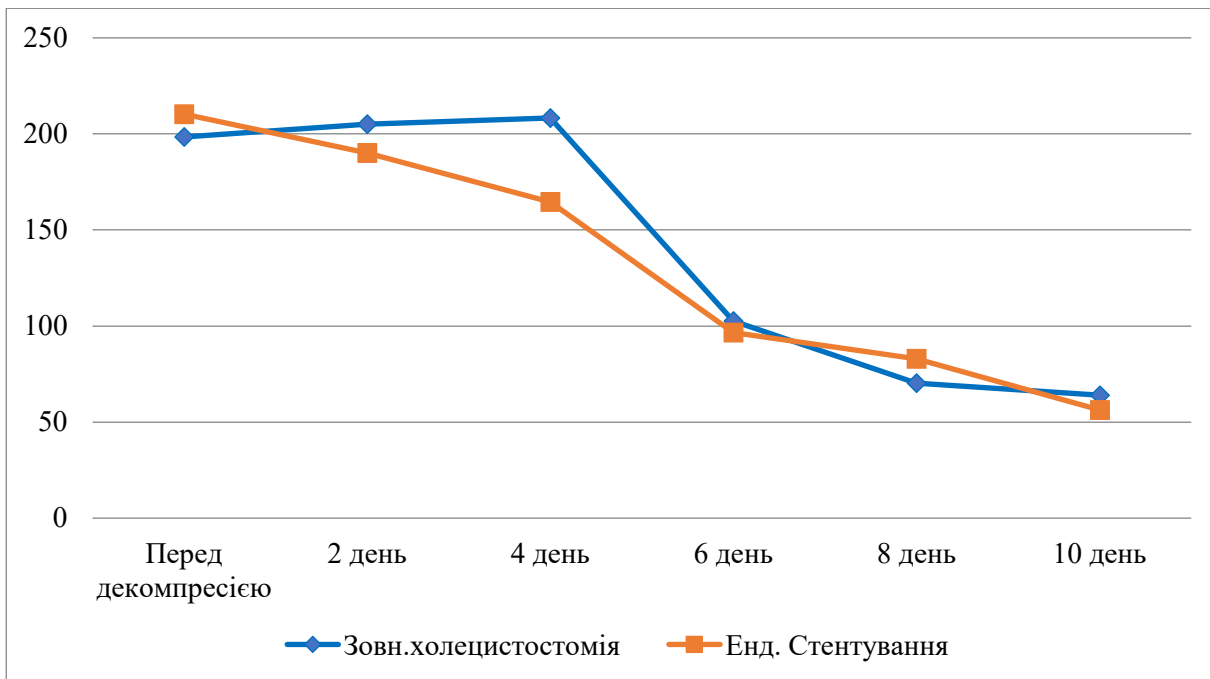


Рис. 6.4. Динаміка активності ЛФ (Од/л) у сироватці крові хворих після декомпресії біліарної системи шляхом зовнішньої холецистостомії (n=9) та шляхом ендоскопічного транспапілярного стентування гепатикохоледоха (n=3)

Виконання хірургічних операцій внутрішнього білідигестивного, а за показаннями і одномоментного білідигестивного та панкреатодигестивного шунтування, після попередньої декомпресії біліарної системи шляхом ендобіліарного стентування, продемонструвало тенденцією до зниження кількості післяопераційних ускладнень (недостатня кількість спостережень) при відсутності летальності. Однак, якість життя пацієнтів II підгрупи після поєданого білідигестивного та панкреатодигестивного шунтування було вищою, оскільки рецидиву явищ обструктивного канцероматозного панкреатиту не було. При цьому терміни перебування у стаціонарі були нижчими у пацієнтів II підгрупи на 31,68% ($36,7 \pm 5,6$ днів у осіб I підгрупи проти $24,8 \pm 1,9$ днів у осіб II підгрупи).

Таким чином, із наведених матеріалів можна зробити висновок, що застосування тактики двоетапного хірургічного лікування та техніки подвійного білідигестивного і панкреатодигестивного шунтування при хірургічному лікуванні хворих на нерезектабельний рак головки підшлункової залози ускладнений обструктивною жовтяницею і канцероматозним панкреатитом сприяє зменшенню частоти післяопераційних ускладнень, зменшує тривалість перебування у

стаціонарі та покращує якість життя у післяопераційному періоді.

Заключення

Канцероматозний панкреатит спостерігається у 10,7% хворих на рак головки підшлункової залози, ускладнений обструктивною жовтяницею, що обтяжує стан здоров'я хворих і підвищувало ризик післяопераційних ускладнень внаслідок розвитку холангіту, синдрому системної запальної відповіді, поліорганної дисфункції. Критеріями розвитку гострого канцероматозного панкреатиту у хворих на рак головки підшлункової залози, ускладнений механічною жовтяницею, є поява гострого болю в епігастрії оперізуючого характеру, блювоти, що не приносить полегшення, парезу шлунку і кишечника, тахікардії, що не відповідає рівню температури, поперечного дефанса м'язів передньої черевної стінки в епігастрії; при візуалізаційних методах обстеження (УЗД, ендоскопічна сонографія, КТ, МРТ) – збільшення розмірів та гідрофільності не враженою пухлиною частини підшлункової залози, розширення головної панкреатичної протоки, виявлення рідини у парапанкреатичних просторах, гіперамілаземія у сироватці крові, гіперглікемія, можлива глюкозурія при нормальному рівні глікемії. При цьому у 72,41% випадків канцероматозний панкреатит протікає як панкреатит легкого ступеня тяжкості (21 випадок із 29 спостережень) і ефективно лікується інтенсивною терапією згідно протоколу лікування гострого панкреатиту. Розвиток у хворих тяжких форм канцероматозного панкреатиту у 80% випадків супроводжується холангітом та обумовлює прогресування синдромів системної запальної відповіді та поліорганної дисфункції.

Хворі на нерезектабельний рак головки підшлункової залози, ускладнений обструктивною жовтяницею і канцероматозним панкреатитом, підлягають двоетапному хірургічному лікуванню. На першому з них, декомпресію біліарної системи доцільно виконувати шляхом ендоскопічного транспапілярного стентування гепатікохоледоха, на другому, після корекція печінкової дисфункції, холангіту, панкреатиту – внутрішнє білідигестивне шунтування шляхом хірургічного втручання. Застосування подібної тактики при хірургічному лікуванні 15 хворих супроводжувалось 1 ускладненням при відсутності летальності.

Література

1. Shaojun Li, Bole Tian Acute pancreatitis in patients with pancreatic cancer. Timing of surgery and survival duration.// *Medicine* (2017) 96:3, p.1-7
2. Mujica, Victor R.; Barkin, Jamie S.; Acute Pancreatitis Secondary to Pancreatic Carcinoma// *Pancreas: November 2000 – Volume 21 – Issue 4 – p 329-332*
3. Qian Feng, Cheng Li, Sheng Zhang Recurrence and survival after surgery

for pancreatic cancer with or without acute pancreatitis// World J Gastroenterol 2019 Oct 21; 25(39): 6006–6015

4. 3. Kirkegaard J, Cronin-Fenton D, Heide-Jørgensen U, et al. Acute pancreatitis and pancreatic cancer risk: a nationwide matched-cohort study in Denmark. *Gastroenterology*.2018; 154: 1729–1736.
5. 4. Ahmed Ali U, Issa Y, Hagensars JC, et al. Risk of recurrent pancreatitis and progression to chronic pancreatitis after a first episode of acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*.2016; 14:738–746.
6. 5. Sadr-Azodi O, Oskarsson V, Discacciati A, et al. Pancreatic cancer following acute pancreatitis: a population-based matched cohort study. *Am J Gastroenterol*. 2018; 113:1711–1719.
7. 6. Vipperla K, Papachristou GI, Slivka A, et al. Risk of new-onset diabetes is determined by severity of acute pancreatitis. *Pancreas*. 2016;45:e14–e15.
8. 7. Rijkers AP, Bakker OJ, Ahmed Ali U, et al. Risk of pancreatic cancer after a primary episode of acute pancreatitis. *Pancreas*. 2017; 46:1018–1022.

РОЗДІЛ 7 ОБСТРУКТИВНА ЖОВТЯНИЦЯ Слободяник В.П.

7.1. Види жовтяниць

Жовтяниця (icterus) – це поліетіологічний синдром, який характеризується жовтушним забарвленням шкіри та слизових оболонок, обумовлений накопиченням в тканинах і крові білірубину. Залежно від причин гіпербілірубінемії розрізняють гемолітичну (надпечінкову), паренхіматозну (печінкову) і механічну (підпечінкову) жовтяниці.

Жовтушне забарвлення шкіри (без забарвлення слизових оболонок) – псевдожовтяниця, може бути результатом накопичення в ній каротинів при тривалому вживанні в їжу моркви, апельсинів, гарбуза, а також розвивається при прийомі акрихіну, пікринової кислоти і ряду інших лікарських препаратів.

Паренхіматозна (печінкова) жовтяниця виникає при ураженнях паренхіми печінки. Розвивається в результаті інфекційного або токсичного ураження гепатоцитів. Поява жовтяниці обумовлена порушеннями метаболізму, транспорту і захоплення білірубину в гепатоцитах і жовчних протоках (синдром цитолізу). Внаслідок ураження гепатоцитів знижується їх функція з уловлювання непрямого білірубину з крові, зв'язування його з глюкуроною кислотою і утворення водорозчинного прямого білірубину-глюкуроніду з виділенням останнього в жовчні капіляри. В результаті у сироватці крові підвищується вміст непрямого білірубину. При цьому внаслідок затримки жовчі в найдрібніших жовчних протоках з'являються ознаки внутрішньопечінкового холестазу з клінічною картиною, властивою механічній жовтяниці при відсутності перешкод відтоку жовчі. Такий стан спостерігається при важкому перебігу вірусних гепатитів, біліарному цирозі печінки, а також при інтоксикації деякими лікарськими препаратами. Внутрішньопечінковий холестаз спостерігається при амілоїдозі, тромбозі печінкових вен, застійній і шоківій печінці. Для паренхіматозної жовтяниці характерний шафраново-жовтий, червонуватий колір шкіри («червона жовтяниця»). В першу чергу жовтушне забарвлення проявляється на склерах і м'якому піднебінні, потім забарвлюється шкіра. Паренхіматозна жовтяниця супроводжується свербінням шкіри, однак менш вираженим, ніж при механічній жовтяниці, оскільки уражена печінка продукує менше жовчних кислот, накопичення яких в крові та тканинах і викликає цей симптом. Зазвичай в крові підвищується активність амінотрансфераз, особливо аланінамінотрансферази, альдолази, змінюються і деякі інші печінкові проби. Сеча набуває темного забарвлення (кольору пива) внаслідок появи в ній зв'язаного білірубину і уробіліну. Кал

світлішає або знебарвлюється внаслідок зменшення в ньому вмісту стеркобіліну. Печінка збільшена, болюча при пальпації. Нерідко спостерігається геморагічний синдром і синдром мезенхімального запалення. Наявність останнього свідчить про сенсibiliзацію імунокомпетентних клітин і активність ретикулогістіолімфоцитарної системи. Він проявляється гіпертермією, поліартралгією, спленомегалією, лімфаденопатією і вузлуватою еритемою. У важких випадках може розвиватися гостра печінкова недостатність. Остаточний діагноз вірусного гепатиту ставлять на підставі серологічних та імунологічних досліджень.

Гемолітична (надпечінкова) жовтяниця виникає в результаті інтенсивного розпаду еритроцитів і надмірної продукції непрямого білірубіну. Ці явища виникають при гіперфункції клітин ретикулоендотеліальної системи (перш за все селезінки), при первинному і вторинному гіперспленізмі. Типовим прикладом гемолітичної жовтяниці можуть служити різні гемолітичні анемії, в тому числі вроджені (мікросфероцитоз тощо). При цьому продукція непрямого білірубіну настільки висока, що печінка не встигає перетворити його у зв'язаний з глюкуроною кислотою (прямий) білірубін. Причинами гемолітичної жовтяниці можуть бути також різні інші чинники, що ведуть до гемолізу: гемолітична яди, всмоктування в кров продуктів розпаду великих гематом тощо.

Клінічно при гемолітичній жовтяниці шкірні покриви набувають лимонно-жовтого забарвлення, жовтяниця виражена помірно, свербіжу немає. При вираженій анемії визначається блідість шкірних покривів і слизових оболонок на тлі наявної жовтяниці. Печінка може бути нормальних розмірів, або дещо збільшена. Селезінка помірно збільшена. При деяких видах вторинного гіперспленізму може бути виявлена виражена спленомегалія. Сеча має темний колір за рахунок підвищеної концентрації уробіліногену і стеркобіліногену. Реакція сечі на білірубін негативна. Кал інтенсивного темно-бурого кольору, концентрація стеркобіліну в ньому різко підвищена. В аналізах крові - підвищення рівня непрямого білірубіну, концентрація прямого білібуріна не підвищена. Анемія, як правило, помірно виражена, ретикулоцитоз. ШОЕ дещо збільшена. Печінкові проби, холестерин крові в межах норми. Рівень сироваткового заліза крові підвищений.

Забарвлення шкіри жовтого кольору розвивається при гемолітичних анеміях. Гемолітичні анемії - захворювання, загальною ознакою яких є посилене руйнування еритроцитів, що обумовлює анемію і підвищене утворення продуктів розпаду еритроцитів, а також реактивно посилений еритропоез. Клінічно підвищений розпад еритроцитів проявляється жовтяницею лимонного відтінку, підвищенням вмісту в крові непрямого

(некон'югованого) білірубину (гіпербілірубінемія) і сироваткового заліза, жовчі і калу, уробілінурією. При внутрішньосудинному гемолізі додатково виникають гіпергемоглобінемія, гемоглобінурія, гемосидеринурія. Про посилення еритропоезу свідчать ретикулоцитоз і поліхроматофілія в периферичній крові, еритронормобластоз кісткового мозку.

Найбільш часто зустрічаються наступні види гемолітичних анемії. *Імунні гемолітичні анемії* розвиваються під впливом антитіл на еритроцити. Основні форми імунних гемолітичних анемії: 1) аутоімунні, обумовлені появою в організмі антитіл проти власних еритроцитів; 2) гаптенові, викликані фіксацією на еритроцитах чужих для організму антигенів - гаптенів (ліки, віруси і т.п.) з антитілами, утвореними у відповідь на з'єднання гаптена з білком організму; 3) ізоімунні, пов'язані з попаданням в організм новонародженого антитіл матері, спрямованих проти еритроцитів дитини (при несумісності дитини і матері по Rh-фактору і набагато рідше за антигенами системи АВО). В основі аутоімунних гемолітичних анемії лежить порушення імунологічної толерантності до власних еритроцитів. Клінічна картина хвороби складається з ознак анемічного синдрому; а тяжкість стану хворих визначається виразністю і гостротою розвитку анемії. При хронічному процесі першою ознакою хвороби може бути невелика жовтяниця (за рахунок непрямого білірубину); одночасно виявляється і анемія. В інших випадках початок хвороби характеризується бурхливим гемолізом з швидко наростаючими анемією і жовтяницею. Нерідко підвищується температура тіла. Часто збільшується селезінка. Можливий розвиток холелітіазу, жирової дистрофії печінки. Зазвичай вислуховується функціональний систолічний шум на верхівці і на основі серця, нерідко визначається роздвоєння II тону. Картина крові характеризується нормохромною анемією (при гострому гемолізі рівень гемоглобіну може падати до катастрофічних цифр, хворий може впасти в анемічну кому). Морфологія еритроцитів істотно не змінюється, але іноді відзначається їх мікросфероцитоз, що вимагає диференціювання від спадкового мікросфероцитозу. При гострому гемолізі в крові можуть визначатися одиничні еритрокаріоцити. Рівень ретикулоцитів високий. Біла кров істотно не змінюється, але гемолітичний криз може супроводжуватися нетривалим нейтрофільним лейкоцитозом (призначення стероїдних гормонів при гемолізі може супроводжуватися дуже високим нейтрофільним лейкозом зі зрушенням до промієлоцитів). Число тромбоцитів зазвичай нормальне. Кістковий мозок при аутоімунній гемолітичній анемії характеризується подразненням червоного паростка. Біохімічні дослідження виявляють, крім гіпербілірубінемії, збільшення вмісту гамма-глобулінів. При важкому гемолізі можливі тромбози в системі мезентеріальних судин з появою сильного нападоподібного болю і здуттям

живота за рахунок парезу кишечника. Як правило, тромбуються дрібні судини і гангрена кишечника не розвивається, в оперативному втручанні потреба не виникає. Іноді може відзначатися внутрішньосудинний гемоліз у відповідь на охолодження (холодова гемоглобінурія). Ця форма гемолітичної анемії пов'язана з дією гемолізину сироватки крові на еритроцити хворого. Діагноз аутоімунної гемолітичної анемії встановлюють на підставі загальних ознак гемолізу (підвищення рівня білірубину в крові або поява гемосидерину в сечі, підвищення відсотка ретикулоцитів в крові і виявлення аутоантитіл на поверхні еритроцитів за допомогою проби Кумбса, яка буває позитивною майже в 60% випадків аутоімунного гемолізу). У клінічній практиці зустрічаються доброякісні (функціональні) гіпербілірубінемії (пігментні гепатози) - захворювання, пов'язані зі спадковими порушеннями обміну білірубину (ензимопатії), які проявляються хронічною або переміжною жовтяницею без вираженого первинного зміни структури і функції печінки і без явних ознак гемолізу і холестазу

Обтураційна (підпечінкова, механічна) жовтяниця розвивається в результаті часткової або повної непрохідності жовчовивідних шляхів з порушенням надходження жовчі до дванадцятипалої кишки. Причиною обструкції можуть бути конкременти загальної жовчної протоки; ракова пухлина і кіста в головці підшлункової залози; стенози, пухлина фатерового сосочка або загальної жовчної протоки, післяопераційні стриктури жовчних шляхів і паразити.

Незважаючи на різноманітність захворювань, що ведуть до розвитку механічної жовтяниці, основні патофізіологічні ланки синдрому подібні, що дозволяє керуватися єдиною лікувально-діагностичною тактикою незалежно від причин її виникнення.

Багатофакторний аналіз клініко-лабораторних та інструментальних даних дозволив виявити кілька показників, що дозволяють обґрунтовано запідозрити наявність холедохолітіазу та локалізувати конкременти за допомогою інвазивних методів дослідження. До таких факторів віднесено розширення позапечінкових жовчних проток (більше 8 мм) за даними УЗД, ЕУЗД, КТ, МРТ, клінічні ознаки холангіту, підвищення рівня лужної фосфатази та прямої фракції білірубину в сироватці крові, дрібні розміри конкрементів у жовчному міхурі (менше 5 мм). Рекомендують також оцінювати і анамнестичні дані (наявність епізодів жовтяниці на фоні больових нападів, чи безболісне прогресування хвороби, наявність загострень хронічного холециститу або панкреатиту в анамнезі).

Класифікація причини обтурації жовчовивідних шляхів

Доброякісні захворювання (80%):

холедохолітіаз;

холангіт;
стеноз великого дуоденального сосочка;
гострий папіліт;
поліпи великого дуоденального сосочка;
панкреатит;
рубцеві стриктури магістральних жовчних проток;
навколососочкові дивертикули;
рідкісні причини (вроджені аномалії жовчних проток,
періхоледохеальний лімфаденіт, паразитарні ураження печінки).

Злоякісні новоутворення (20%):

підшлункової залози;
великого дуоденального сосочка;
жовчних проток;
печінки (первинне або метастатичне ураження)

Характер обтурації жовчних шляхів:

повна;
неповна,
інтермітуюча.

Ступінь тяжкості печінкової недостатності:

легкий; середній; важкий.

Етіологія

Порушення прохідності жовчних шляхів, що веде до виникнення механічної жовтяниці, може виникати на тлі доброякісних захворювань (у 80% випадків), або злоякісних новоутворень (20%). Найчастіша причина механічної жовтяниці — холедохолітаз, рідше - «доброякісна» жовтяниця, яка може бути обумовлена стенозом великого дуоденального сосочка, його поліпами і папілітом, холангітом, гострим і хронічним панкреатитом, рубцевою стриктурою жовчовивідних проток, парапалілярними дивертикулами ДПК та рідкісними причинами (вроджені аномалії жовчних проток періхоледохеальний лімфаденіт, паразитарні ураження тощо). «Злоякісна» механічна жовтяниця розвивається при раку головки підшлункової залози, великого дуоденального сосочка, жовчних проток, первинному або метастатичному раку печінки.

Патогенетична класифікація жовтяниць представлена у табл. 7.1.

Таблиця 7.1. Патогенетична класифікація жовтяниць

Типи жовтяниць, фракції білірубіну	Причинно-наслідкові зв'язки
Надпечінкова жовтяниця	
<i>Збільшення утворення білірубіну, превалює непряма (некон'югована) фракція</i>	
Гемоглобінопатія	Серповидно-клітинна анемія
Ферментопатії	Дефіцит глюкозо-6-фосфатдегідрогенази
Порушення структури еритроцитів	Сфероцитоз
Неефективний еритропоез	Сідеробластна і В ₁₂ -дефіцитна анемія
Лікарські препарати та інші хімічні сполуки	Алкоголь
Інфекції	Мікоплазмоз, вірусні інфекції, сепсис
Несумісність груп крові та резус-фактора	Переливання крові
Травма формених елементів крові (руйнування)	Штучні клапани серця, переохолодження
Аутоімунні набуті захворювання	Системний червоний вовчак, гемолітична анемія, гепатити
Злоякісні захворювання	Лейкози
Печінкова жовтяниця	
<i>Порушення захвату непрямого білірубіну печінковими клітинами</i>	
Інфекції, інтоксикації, ліки	Постгепатитна гіпербілірубінемія
Порушення кон'югації білірубіну	Синдром Жільбера, Кріглера-Найяра та гепатити
Порушення екскреції білірубіну в жовчні капіляри, пряма гіпербілірубінемія - (внутрішньоклітинний холестаза)	Синдроми Дабіна-Джонсона, Ротора. Лікарські впливи (анаболічні стероїди, аміназин та ін.) Доброякісна жовтуха вагітних
Пошкодження клітин печінки (некрози, запалення та ін.), гіпербілірубінемія за рахунок прямої і непрямой фракції	Гемохроматоз. Дефіцит α -1-антитрипсину. Хвороба Вільсона-Коновалова. Гострі вірусні гепатити, хронічні. Цитомегаловірус. Амебіаз. Лептоспіроз. Інфекційний мононуклеоз. Гра-нулематози.

	Первинний рак печінки, метастатичний
Порушення відтоку жовчі по жовчних протоках, пряма гіпербілірубінемія (внутрішньопечінковий холестааз)	Первинний біліарний цироз. Склерозуючий холангіт. Лікарські гепатити, холестатичний гепатит.
Підпечінкова жовтяниця	
<i>Порушення відтоку жовчі по жовчним протокам</i>	
Інфекційні захворювання	Висхідний холангіт
Жовчнокам'яна хвороба	Холедохолітіаз
Травма	Стриктурна жовчної протоки
Злоякісні новоутворення	Рак жовчного міхура, дуоденального сосочка. Рак підшлункової залози

Патогенез

У фізіологічних умовах за добу печінка виділяє у жовч до 250 мг жовчного пігменту білірубину. Він утворюється в клітинах ретикулоендотеліальної системи з гемоглобіну зрілих еритроцитів. Схема біохімічних перетворень білірубину представлена на рис. 7.1.

Білірубінглюкуроніди, що потрапили до кишечника гідролізуються специфічним бактеріальним ферментом β -глюкуронідазою, яка руйнує зв'язок між білірубіном і глюкуроною кислотою. Звільнений в ході цієї реакції білірубін під дією кишкової мікрофлори відновлюється з утворенням групи безбарвних тетрапірольних з'єднань - уробіліногенів. У клубовій і товстій кишках невелика частина уробіліногенів знов всмоктується, потрапляє з кров'ю ворітної вени до печінки. Основна частина уробіліногену з печінки у складі жовчі виводиться у кишечник і виділяється з калом з організму, частина уробіліногену з печінки надходить у кров і виділяється з сечею у формі уробіліну. Безбарвні уробіліногени під дією кишкової мікрофлори окислюються до пігменту коричневого кольору уробіліну і видаляються із калом. Колір калу обумовлений присутністю уробіліну.

При підвищенні рівня білірубину в сироватці крові більш ніж 40 мкмоль/л склери, слизові оболонки і шкірні покриви набувають жовтушного забарвлення. Білірубін проникає майже в усі рідини тіла (крім слини і сліз) і більшу частину тканин організму, викликаючи жовте забарвлення ексудатів і трансудату, секретів різних залоз (підшлункової, слинних, потових). У хворих з анемією і світлою шкірою жовтяницю виявляють раніше, в той час як у смаглявих хворих вона залишається непоміченою довше. Огляд пацієнтів необхідно проводити у добре

освітленому приміщенні, краще при денному світлі.

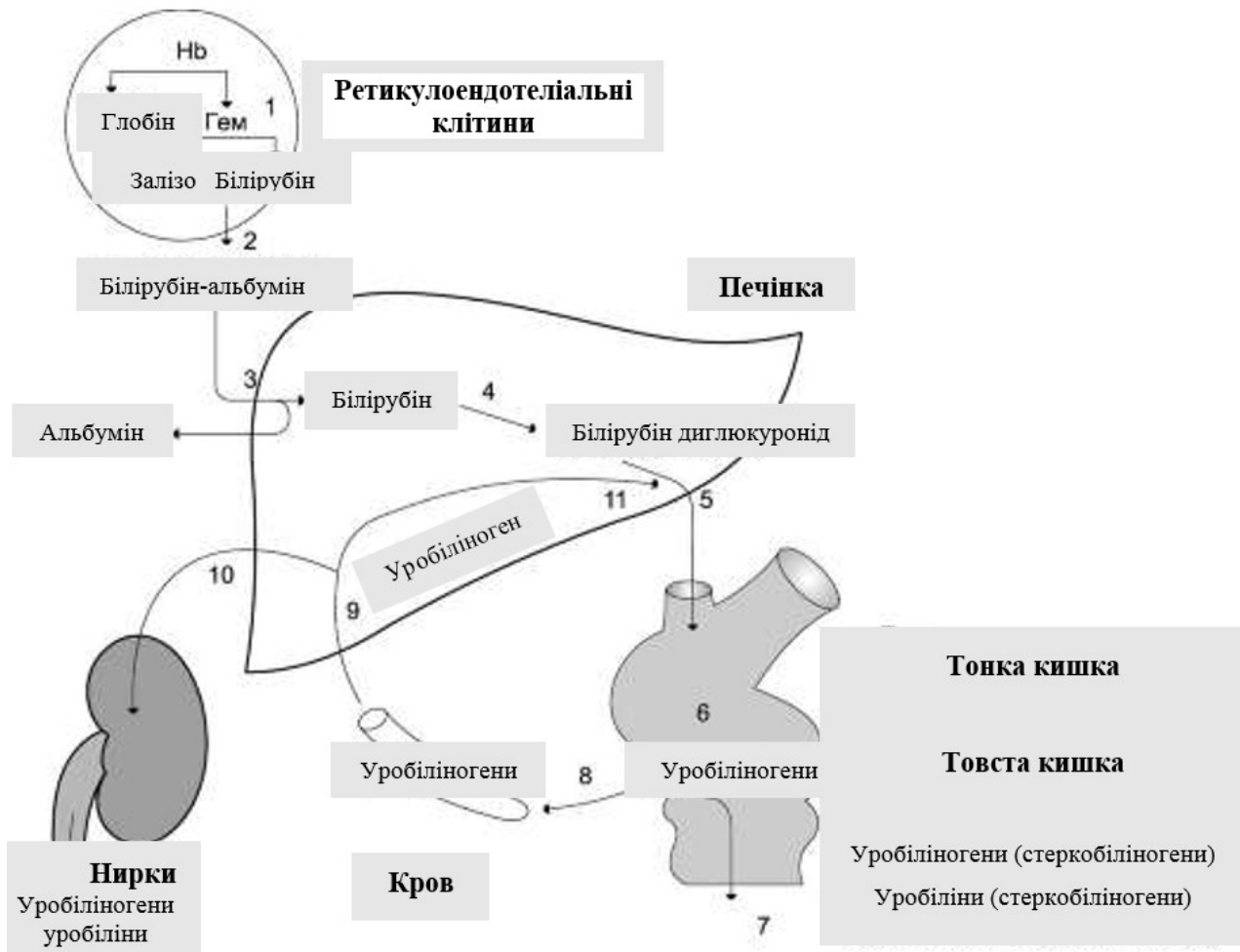


Рис. 7.1. Білірубін-уробіліногеновий цикл у печінці

Білірубін-уробіліногеновий цикл у печінці: 1 - катаболізм Нб в ретикулоендотеліальних клітинах кісткового мозку, селезінці, лімфатичних вузлах; 2 - утворення транспортної форми комплексу білірубін-альбумін; 3 - надходження білірубину в печінку; 4 - утворення білірубін глюкуронідів; 5 - секреція білірубину в складі жовчі у кишечник; 6 - катаболізм білірубину під дією кишкових бактерій; 7 - видалення уробіліногенів із калом; 8 - всмоктування уробіліногенів до крові; 9 - засвоєння уробіліногенів печінкою; 10 - надходження частини уробіліногенів у кров і виділення нирками із сечею; 11 - невелика частина уробіліногенів секретується у жовч.

Обструкція жовчовивідних шляхів зменшує відтік жовчі по каналцям, печінкову екскрецію води і/або органічних аніонів. Тиск проксимальніше від зони обструкції підвищується, компоненти жовчі з міжклітинних просторів потрапляють безпосередньо до крові. Жовч накопичується в гепатоцитах і жовчовивідних шляхах, а жовчні кислоти, ліпіди, білірубін - в крові. У плазмі крові підвищується вміст прямого

білірубину, що дає пряму діазореакцію. Прямий білірубін потрапляє у кров і лімфу з дрібних внутрішньопечінкових жовчних проток. По мірі прогресування холестазу відбувається зміна полярності гепатоцитів, внаслідок чого комплекс білірубину з глюкуроною кислотою (білірубінглюкоронід) починає виводитися через кровоносні судини, що призводить до збільшення вмісту прямого білірубину в крові. Прямий білірубін виділяється з сечею і забарвлює її у темно-коричневий колір. У кишечнику жовчі немає, кал знебарвлений. Утворення уробілірубіногена у кишечнику не відбувається, тому він відсутній і в сечі. До крові потрапляють жовчні кислоти, в плазмі підвищується вміст холестерину, лужної фосфатази. Тривалий холестаз (протягом тижнів, місяців) призводить до розвитку біліарного цирозу печінки.

В утворенні жовчі бере участь ряд енергозалежних транспортних процесів: захоплення жовчних кислот, органічних і неорганічних іонів, перенесення їх через синусоїдальну мембрану всередину гепатоциту і через мембрану каналців до жовчного капіляру. Транспорт компонентів жовчі залежить від нормального функціонування білків-переносників, вбудованих в обидві мембрани (в тому числі Na^+ - K^+ -АТФази, переносників для жовчних кислот, органічних аніонів). На клітинному рівні спостерігаються порушення синтезу Na^+ , K^+ -АТФаз і транспортних білків, а також їх функціонування під депресивним впливом жовчних кислот, медіаторів запалення (цитокінів, фактору некрозу пухлини, інтерлейкіну-1b), ендотоксинів, лікарських речовин, зміни ліпідного складу, порушення проникності мембран, структур гепатоцитів і жовчних каналців. Механічна обструкція магістральних проток підвищує тиск у жовчних протоках і пригнічує секрецію жовчі.

Накопичення жовчних кислот з вираженими поверхнево-активними властивостями викликає ушкодження гепатоцитів і посилення холестазу. Токсичність жовчних кислот залежить від ступеня їх ліпофільності і гідрофобності. До гепатотоксичних відносять хенодезоксихолієву (первинну жовчну кислоту, що синтезується у печінці з холестерину), а також літохолієву і дезоксихолієву (вторинні кислоти, що утворюються в кишечнику з первинних під дією бактерій). Основною ланкою в розвитку некрозів гепатоцитів вважають пошкодження під впливом жовчних кислот мембран мітохондрій, зменшення синтезу АТФ в гепатоцитах, підвищення внутрішньоклітинної концентрації Ca^{++} , стимуляція кальцій-залежних гідролаз. Жовчні кислоти обумовлюють апоптоз гепатоцитів - програмовану смерть клітин.

В сучасних умовах синдром механічної жовтяниці розглядають у вигляді патофізіологічного комплексу, що проявляється ознаками ураження всіх органів та систем, переважно печінки та нирок. При

обтурації жовчовивідних шляхів у міру збільшення термінів та інтенсивності жовтяниці всі системи гомеостазу зазнають наростаючих патологічних зрушень. При збільшенні тиску в жовчних капілярах порушується мікроциркуляція та кровопостачання клітин печінки, ушкоджуються мембрани жовчних проток та гепатоцитів. Відбувається прогресуюче порушення синтетичних та обмінних функцій печінки та, як наслідок, складу плазми та реологічних властивостей крові. Тяжкість клінічних проявів у хворих характеризується глибокими розладами функцій печінки, нирок, серцево-судинної та нервової систем, а також порушеннями системи згортання крові та обміну речовин.

Жовтяниця виступає провідним симптомом лише в початкових стадіях хвороби, відображаючи порушення відтоку, що виникли в жовчовивідних шляхах. У міру наростання інтенсивності жовтяниці та збільшення її тривалості поступово посилюються функціонально-морфологічні зміни всіх систем організму. На певному етапі розвитку жовтяниця перестає бути лише симптомом, вона стає самостійним провідним фактором, що має свою патофізіологічну та клінічну характеристику та внаслідок поліорганних вражень визначає тяжкість стану хворого та прогноз захворювання.

Тривалість обструктивної жовтяниці та її інтенсивність багато в чому зумовлюють розвиток печінкової недостатності та летальних наслідків (у тому числі післяопераційних). Накопичення токсичних продуктів метаболізму в сироватці крові (білірубін, жовчні кислоти, аміак та ін.) призводить до ендотоксемії, тяжкість якої пов'язана з тривалістю захворювання, тому рання діагностика причини жовтяниці та декомпресія жовчних проток великою мірою визначають результат захворювання.

З клінічної точки зору синдром механічної жовтяниці включає в себе наступні симптоми: жовчну гіпертензію, жовтяницю, холестаза, холемію, ахолію, гострий інфекційний холангіт, ендотоксемію, системну запальну реакцію, поліорганну дисфункцію.

Жовчна гіпертензія понад 200 мм водного стовпа (норма - до 100 мм в.с.) небезпечна для здоров'я людини, оскільки провокує біліо-венозний рефлюкс з транслокацією мікробних тіл і ендотоксинів через холангіо-венозні шунти до синусоїдів, центральної вени і далі до великого кола кровообігу. При гострому холангіті до секреторного тиску додається тиск, викликаний продуктами метаболізму бактерій, що спричиняє його швидке збільшення протягом декількох годин і прогресуюче погіршення стану хворих через розвиток ендогенної інтоксикації і біліарного сепсису.

Жовтяниця - яскраво виражений клінічний симптом, що проявляється пожовтінням слизових оболонок, склер і сечі. У жовтий колір забарвлюються всі тканини, ексудати і трансудати. Не змінюють свій

колір тільки слина, сльози і шлунковий сік. Жовте забарвлення пов'язане із накопиченням у шкірі, слизових оболонках і інших тканинах тіла пігменту білірубіну через його збільшений вміст у крові.

Холестаза - синдром, який характеризується порушенням або повним припиненням виділення до дванадцятипалої кишки всіх або окремих компонентів жовчі, накопиченням їх у протоках з можливим потраплянням до крові. Холестаза є універсальною реакцією печінки на будь-який вид її ураження (токсичний, ішемічний, механічний, аутоімунний). Існують такі форми холестази: позапечінковий, внутрішньопечінковий і змішаний.

Холемія - потрапляння жовчних кислот до крові. Клінічно холемія характеризується брадикардією і зниженням артеріального тиску внаслідок дії жовчних кислот на рецептори центру блукаючого нерву, синусовий вузол серця і кровоносні судини (порушення синтезу АТФ і ослаблення м'язових скорочень). Токсична дія жовчних кислот на ЦНС проявляється у вигляді астеновегетативних розладів: дратівливістю, депресією, сонливістю вдень і безсонням вночі, головним болем, підвищеною втомою. Подразнення чутливих нервових закінчень шкіри жовчними кислотами призводить до шкірного свербіння. Поява жовчних кислот у сечі призводить до зменшення її поверхневого натягу та піноутворенню (пивна сеча). Збільшення вмісту жовчних кислот в крові може викликати гемоліз еритроцитів із зниженням осмотичної резистентності еритроцитів, лейкоцитолізу, зниження згортання крові, підвищення проникності мембран і розвиток запальних процесів у паренхіматозних органів організму (печінковий некроз, гострий панкреатит).

Ахолія - синдром, обумовлений відсутністю жовчі в кишечнику при обтурації жовчовивідних шляхів. В результаті розвиваються розлади кишкового травлення. Внаслідок відсутності в кишечнику жовчних кислот не активується ліпаза, не емульгуються жири, не утворюються розчинні комплекси жовчних кислот з жирними кислотами, в зв'язку з чим до 70% жирів не перетравлюється, не всмоктується і видалається з організму разом з калом (стеаторея). Зменшується проникнення протеолітичних ферментів до хімусу, порушується травлення білків, розвивається креаторея. Зменшується всмоктування жиророзчинних вітамінів (ретинолу, токоферолу, філлохінону), що призводить до розвитку авітамінозів. Без філлохінону (вітамін К₁) не утворюється протромбін, знижується згортання крові, що обумовлює підвищену кровоточивість і провокує геморагічний синдром.

Втрачаються бактерицидні властивості жовчі, розвивається дисбіоз. Відсутність жовчних кислот призводить до порушення моторики кишечника: знижуються його тонус і перистальтика, з'являється запор. Однак запор нерідко змінюється проносом у зв'язку з посиленням

гнилих і бродильних процесів в кишечнику через дисбіоз. Кал знебарвлений, тому що при ахолії не утворюється стеркобілін, в сечі знижується уробілін. Функціональна напруга клітин Купфера не забезпечує елімінацію антигенних структур із ворітної вени, відбувається транслокація ендотоксинів і бактерій у синусоїди з проривом їх до центральної вени і системного кровотоку, що є основним джерелом біліарного сепсису. Ахолия супроводжується дисхолією, яка є патологічним станом, при якому жовч набуває літогенних властивостей. В результаті у жовчних протоках утворюються конкременти.

Синдром ендотоксемії. Структурні порушення в печінці і холемія ведуть до утворення в організмі токсичних речовин і накопичення аміаку, фенолів, ацетону, ацетальдегіду, індолу, скатол тощо. Порушується детоксикаційна функція печінки, що клінічно проявляється синдромом ендотоксемії. Зокрема розвиваються мікросудинні тромбози нирок з констрикцією їх резистивних судин і прогресуванням функціональних порушень. У крові підвищується рівень сечовини і креатиніну, прогресують порушення гепатоентеральної циркуляції жовчі. Гепатоцити дегенерують, розвивається спочатку печінкова дисфункція, а при відсутності патогенетичного лікування - печінкова та поліорганна недостатність.

При обструктивній (механічній) жовтяниці печінкова недостатність частіше носить прихований характер і не завжди супроводжується явищами печінкової енцефалопатії на відміну від печінкової недостатності при цирозі печінки. При тривало існуючій обструктивній жовтяниці функція нефрона знижується, що за сукупністю патофізіологічних механізмів веде до розвитку печінково-ниркового синдрому. Токсичні речовини проникають через гемато-енцефалічний бар'єр, розвивається клінічна картина печінкової енцефалопатії.

Прямі токсичні впливи на нервові волокна ведуть до порушення нервово-м'язової провідності, що викликає брадикардію. В судинному руслі розвиваються тромбогеморагічні зміни – синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання (ДВЗ-синдром). Жовчні кислоти, як поверхнево активні речовини, змінюють легеневий сурфактант (субмікроскопічне вистилання альвеол), порушується проникність альвеол. Все це веде до порушення транспорту кисню, наростанню гіпоксії і розвитку гострої дихальної недостатності.

Тому тяжкість клінічних проявів у хворих з механічною жовтяницею визначається глибиною сформованих розладів функції печінки, нирок, серцево-судинної та нервової систем, а також порушеннями в системі згортання крові та обміну речовин.

Жовтяниця виступає провідним синдромом лише на початкових стадіях захворювання, відображаючи наявність перешкоди відтоку жовчі у

кишечник. По мірі наростання інтенсивності жовтяниці і збільшення її тривалості розвивається інфікування жовчі, гнійний холангіт, білоуенозний рефлюкс, біліарний сепсис та поліорганна дисфункція з фундаментальними морфологічними змінами в усіх життязабезпечуючих системах організму. За відсутності правильного лікування поліорганної дисфункції вона трансформується у поліорганну недостатність та настає смерть. Тому правильна і рання діагностика причини жовтяниці з декомпресією біліарної системи в значній мірі визначають результати лікування хворих.

Клінічна картина залежить від вираженості, тривалості і характеру жовтяниці. Клінічні симптоми, які є типовими проявами жовтяниці, представлені на рис. 7.2.

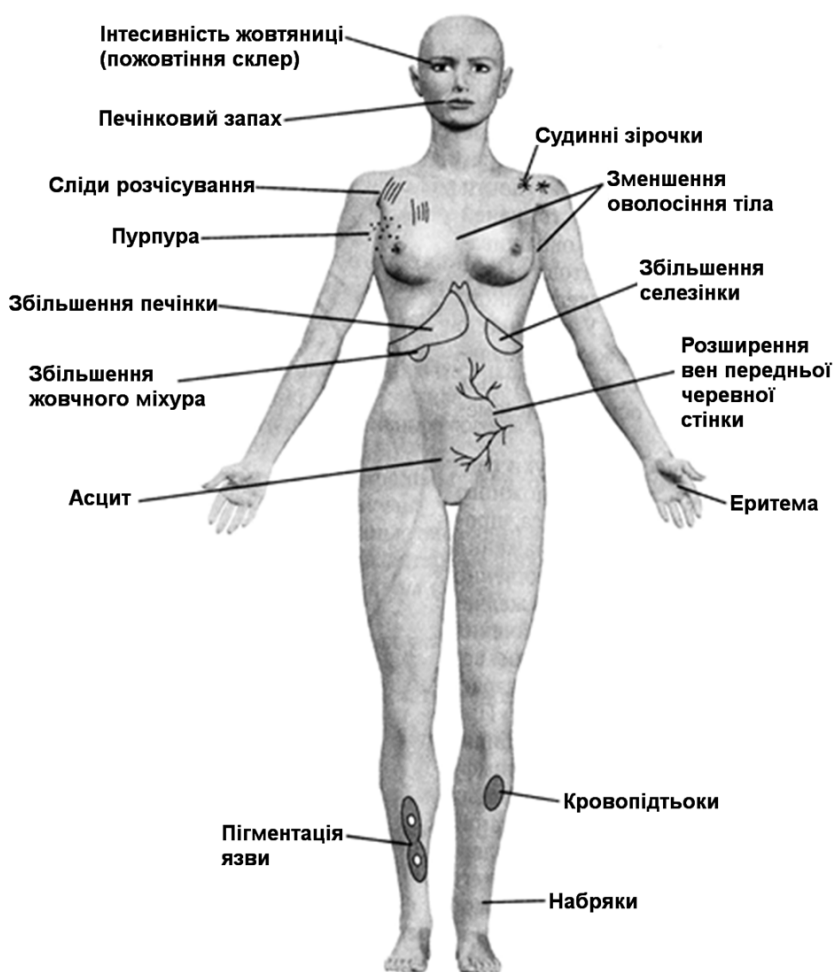


Рис 7.2. Клінічні прояви обструктивної жовтяниці

Так, механічна жовтяниця, обумовлена холедохолітазом (до 80% спостережень), з'являється через кілька годин після вираженого болювого нападу в животі (печінкової коліки), швидко прогресує, супроводжується свербінням шкіри. Виникають розчіси на шкірі передньої черевної стінки і

розгинальних поверхнях кінцівок. Хворі відразу звертають увагу на потемніння сечі і появу знебарвленого калу.

Для обструктивної жовтяниці, викликаної пухлиною головки підшлункової залози або великого дуоденального сосочка, характерна відсутність болю і поступовий розвиток захворювання. Патогномонічним вважають симптом Курвуазьє, який маніфестується збільшеним безболісним жовчним міхуром, який визначається пальпаторно на тлі жовтяниці. Крім пожовтіння шкіри, слизових, склер з'являється ахолічний кал, стеаторея, схуднення, ознаки гіповітамінозу А, D, E, K, ксантоми, при злоякісних новоутвореннях - ознаки портальної гіпертензії.

Свербіж шкіри, жовтяниця спостерігаються при значному порушенні екскреторної функції гепатоцитів (більше 80%) і не завжди є ранніми ознаками холестазу. Сверблячка значно погіршує якість життя хворих. Природа його остаточно не в'ячена. Ймовірно, сполуки, що викликають свербіж, синтезуються в печінці (на користь цього свідчить зникнення останнього на термінальній стадії печінкової недостатності). Традиційно свербіж шкіри пов'язують із затримкою жовчних кислот у шкірі і подразненням ними нервових закінчень дерми, епідермісу. Однак прямого зв'язку між виразністю свербіння і рівнем жовчних кислот у сироватці не встановлено.

Дефіцит жовчних кислот у кишечнику призводить до порушення всмоктування жирів, сприяє стеатореї, дисбіозу, схудненню, дефіциту жиророзчинних вітамінів (А, D, К, Е). Виразність стеатореї відповідає рівню жовтяниці. Колір калу - надійний індикатор ступеня обструкції жовчовивідних шляхів (повна, інтермітуюча, зникаюча). Дефіцит вітаміну D є однією з ланок остеопорозу і остеомаліції (при хронічному холестазі), що проявляється важким больовим синдромом в грудному або поперековому відділі хребта, спонтанними переломами, особливо ребер при мінімальних травмах, компресійними переломами тіл хребців. Патологія кісткової тканини посилюється порушенням всмоктування Ca^{2+} в кишечнику. Дефіцит вітаміну К (необхідного для синтезу в печінці факторів згортання) проявляється геморагічним синдромом і гіпопротромбінемією, що швидко усувається при парентеральному введенні вітаміну К. Клінічні прояви дефіциту вітаміну Е (мозочкова атаксія, периферична поліневропатія, дегенерація сітківки) спостерігаються переважно у дітей. У дорослих хворих вміст вітаміну Е завжди знижений, проте специфічних неврологічних симптомів немає. При виснаженні печінкових запасів вітаміну А можуть розвинути порушення темної адаптації (куряча сліпота). При наявності у жовчних протоках конкрементів, часто розвивається бактеріальний холангіт (маніфестується класичною тріадою Шарко: біль у правому підребер'ї, лихоманка з ознобом,

жовтяниця) з можливим формуванням внутрішньопечінкових абсцесів.

У плазмі крові підвищується рівень всіх компонентів жовчі, перш за все, прямого білірубину і жовчних кислот. У периферичній крові можлива поява мішенеподібних еритроцитів (внаслідок накопичення холестерину в мембранах і збільшення площі клітинної поверхні). Підвищення активності трансаміназ як правило не значне, діагностичне значення має віраж таких маркерів холестази як лужна фосфатаза, 5-нуклеотидаза, γ -глутамілтранспептидаза.

Результати клінічних та біохімічних досліджень при внутрішньо- і позапечінковому холестазі можуть бути подібними. Іноді підпечінкову обструкцію помилково приймають за внутрішньопечінковий холестаз і навпаки. На користь механічної обструкції з розвитком жовчної гіпертензії свідчать біль в животі (при конкрементах в протоках, пухлинах), жовчний міхур, що пальпується (симптом Курвуазьє). Лихоманка і озноб - симптоми холангіту у хворих із конкрементами у жовчних протоках або стриктурами жовчовивідних шляхів. Виявлення при пальпації щільної та бугристої печінки відображають метастатичне або пухлинне ураження органу.

Після оцінки клініко-анамнестичних та лабораторних даних використовують інструментальні та фундаментальні методи обстеження.

Основні інструментальні методи діагностики механічної жовтяниці:

- УЗД та ЕУЗД на апаратах експертного рівня;
- ЕРХПГ (ендоскопічна ретроградна холангіопанкреатографія);
- черезшкірна, черезпечінкова холангіографія;
- черезміхурова фістулографія (після мікро- або хірургічної холецистостомії);
- мультидетекторна спіральна КТ; МРТ-холангіографія;
- магнітно-резонансна холангіопанкреатографія;
- лапароскопічна холангіографія.

Вибір методу інструментальної діагностики залежить від передбачуваної причини обтурації жовчних проток, можливості продовження діагностичного етапу до лікувального втручання і технічного оснащення лікувального закладу.

Ультразвукове дослідження

Це дослідження відіграє важливу роль в діагностиці механічної жовтяниці. Воно дозволяє підтвердити обтураційний характер захворювання при виявленні розширення жовчних протоків (рис. 7.3). Однак безпосередню причину механічної жовтяниці вдається визначити в 40-50% випадків.

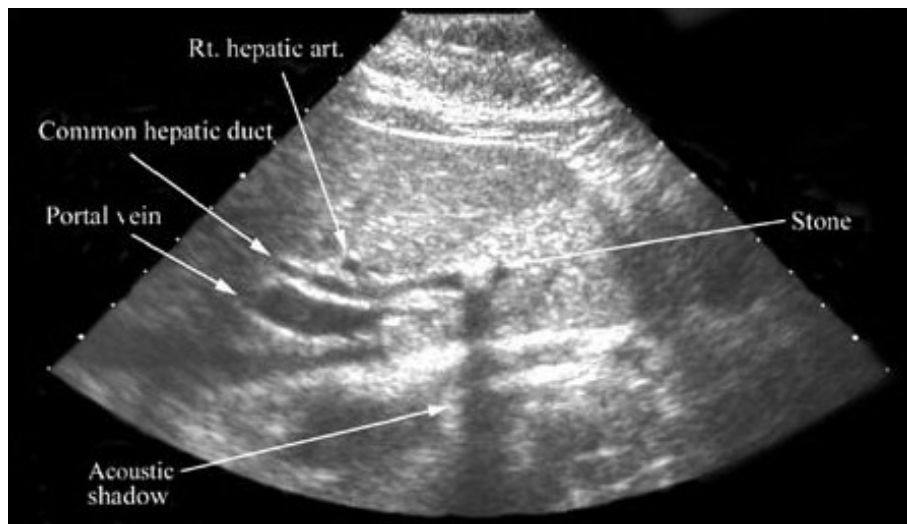


Рис 7.3. Ультразвукова картина конкременту у загальній жовчній протоці

Переваги УЗД при механічній жовтяниці:

- скринінговий характер дослідження;
- неінвазивний характер дослідження, відсутність ускладнень;
- можливість використання у тяжких хворих та під час вагітності;
- одночасна оцінка інших анатомічних структур (печінка, підшлункова залоза, судини портальної системи, селезінка, заочеревинний простір тощо);
- можливість ультразвукового контролю при проведенні пункційних методів декомпресії жовчних шляхів і проведенні біопсії;
- об'єктивне обґрунтування вибору методу декомпресії жовчовивідних шляхів.

У той же час УЗД не завжди дозволяє отримати необхідні дані для вирішення питання щодо вибору методу декомпресії жовчних проток. Для передбачення ефективності ендоскопічної папілосфінктеротомії (ЕПСТ) необхідні точні дані про розмір, форму, кількість каменів, протяжність і рівень стриктур жовчних проток. З цієї причини головним завданням УЗД слід вважати підтвердження обтураційного характеру жовтяниці.

Ендоскопічна ретроградна холангіопанкреатографія

Одним із найбільш точних методів діагностики причин механічної жовтяниці є пряме контрастування жовчних шляхів методом ЕРХПГ (рис. 7.4).

Крім вирішення діагностичних проблем ЕРХПГ дозволяє здійснити транспапілярне стентування гепатікохоледоха нітіноловими дренажами, що супроводжується меншою кількістю ускладнень і більш тривалим

терміном функціонування дренажу, ніж при використанні з цією метою пластикових стентів.

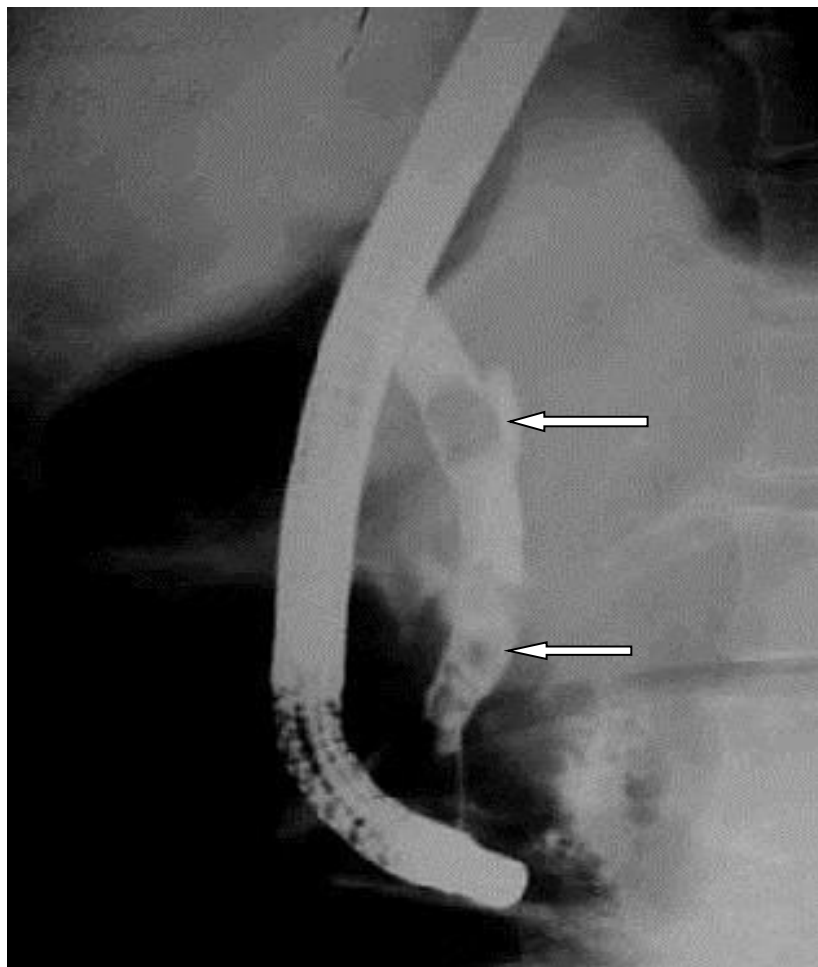


Рис. 7.4. ЕРХП конкременти у загальній жовчній протоці

Черезшкірна черезпечінкова холангіографія

У 10% хворих з холедохолітіазом можливості ендоскопічного ретроградного контрастування жовчних проток при жовтяниці можуть бути обмежені внаслідок раніше перенесених операцій на шлунку (резекції шлунка), розташуванням великого дуоденального сосочка у порожнині великих дивертикулів, наявністю непереборної перешкоди в гирлі загальної жовчної протоки (стеноз, вклинений камінь, пухлина). В таких випадках показано виконання під контролем УЗД черезшкірної черезпечінкової холангіографії спеціальними голками (Chiba), конструкція яких дозволяє уникнути ускладнень (кровотеч і надходження жовчі в черевну порожнину). При розширенні внутрішньопечінкових жовчних проток ЕРХПГ дозволяє отримати дані про їх стан у 97-100% хворих, при відсутності розширення проток - тільки у 60-80%. Цей метод дозволяє одночасно із пункційною декомпресією розширених жовчовивідних проток дренувати їх трубчастим дренажем назовні, а в окремих випадках провести

трубчастий перфорований дренаж через зону звуження до 12-палої кишки.

У частини хворих для отримання повної уяви про стан жовчовивідних шляхів вище і нижче ділянки звуження (наприклад, при рубцевих або пухлинних стриктурах) використовують поєднане ретро- і антеградне контрастування біліарного дерева. Це дозволяє обрати найкращий алгоритм хірургічного втручання. Одночасне застосування цих методів дозволяє об'єктивізувати картину біліарного дерева у 95-98% досліджень.

Фістулографія

Розповсюдженим методом контрастування жовчних проток є методика трансдренажного введення контрастної рідини до жовчного міхура через встановлений під контролем УЗД (лапароскопії або традиційного втручання) трубчатий дренаж типу Pig tail. В цьому випадку контрастування жовчних шляхів виконують за допомогою фістулографії (рис. 7.5). Необхідною умовою для успішного виконання подібного дослідження є прохідність міхурової протоки, що встановлюється при попередньому УЗД і надходженню по дренажу жовчі.

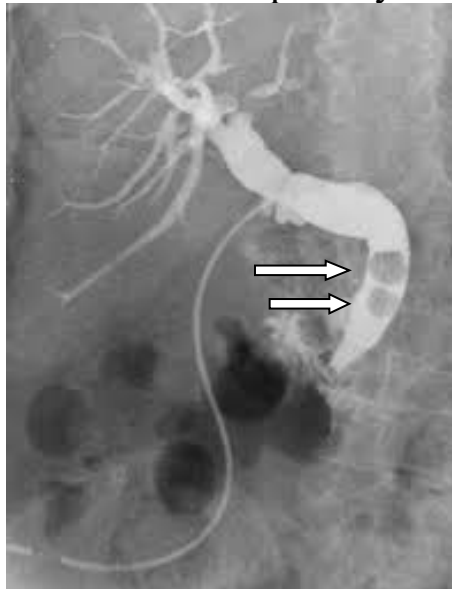


Рис. 7.5. Холангіограма: конкременти у загальній жовчній протоці

Найбільш часто необхідність у зовнішньому дрениванні жовчного міхура виникає при поєднанні механічної жовтяниці з гострим деструктивним холециститом або при пухлинах головки підшлункової залози, коли на тлі вкрай важкого стану хворих не можна виконати традиційне паліативне або традиційне хірургічне втручання.

Комп'ютерна томографія (КТ) має високу роздільну здатність при оцінці причин механічної жовтяниці. З її допомогою разом із виявленням розширення жовчних проток і причини їх обструкції вдається виконати прицільну біопсію або декомпресійне втручання (рис. 7.6). На відміну від

УЗД на діагностичні можливості КТ не впливають метеоризм, асцит, ожиріння.

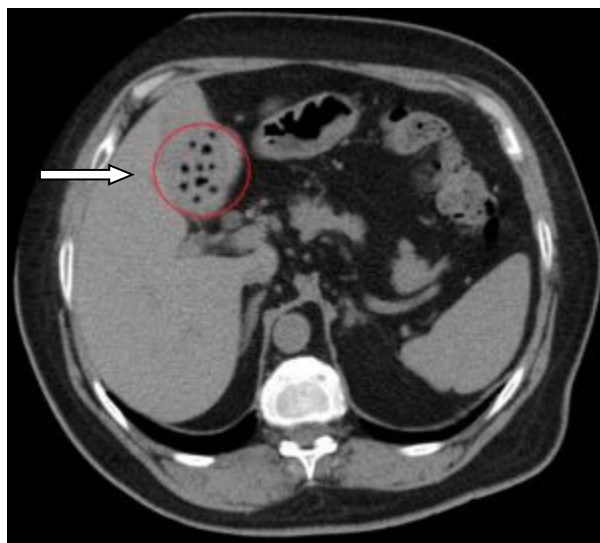


Рис. 7.6. КТ: Калькульозний холецистит

Магнітно-резонансна холангіопанкреатографія має високу точність в діагностиці причин механічної жовтяниці, особливо при оцінці характеру і протяжності стриктур жовчних шляхів і внутрішньопрокових утворень. Але цей метод позбавлений можливості виконання пункційних декомпресійних втручань. Якщо при УЗД виявляється характерна ознака механічної блокади - розширення жовчних проток (біліарна гіпертензія) вище зони обструкції, а конкретну причину обтурації жовчних шляхів об'єктивізувати не вдається, показана МРТ-холангіографія (рис. 7.7).



Рис. 7.7. МРПХГ: протокова аденокарцинома підшлункової залози з локалізацією в головці, відмічається обрив контрасту на рівні дистальної частини холедоха та розширення головної панкреатичної

протоки

Лапароскопію при механічній жовтяниці застосовують рідко, в основному для підтвердження первинного ракового чи метастатичного ураження печінки або жовчних шляхів, діагностики гепатиту, раку панкреатодуоденальної зони з визначенням можливості хірургічного втручання або прицільної біопсії.

Трансдуоденальне УЗД (ендосонографія) є інвазивний методом УЗД, що поєднує в собі можливості ультразвукового сканування і ендоскопічного огляду (рис. 7.8). За допомогою ультразвукового датчика, розташованого на кінці ендоскопа, можна детально оцінити стан дванадцятипалої кишки та дистальної частини загальної жовчної протоки і головки дванадцятипалої кишки. Це дозволяє діагностувати наявність конкрементів у дистальній частині холедоха та пухлинні ураженні головки підшлункової залози.

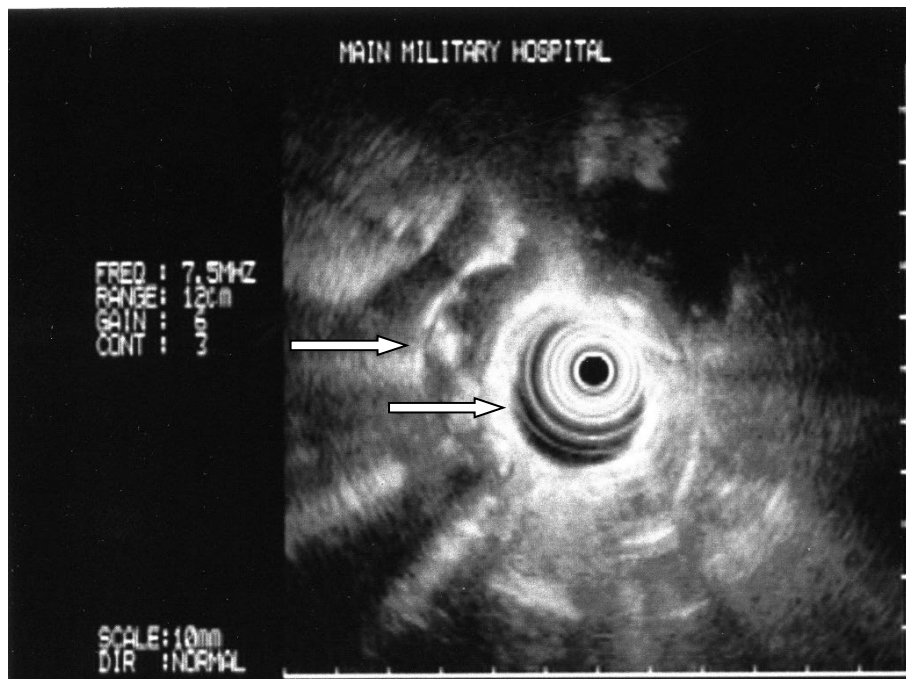


Рис. 7.8. Трансдуоденальне УЗД: стрілками вказано конкременти в загальній жовчній протоці

Принципи лікування

Мета лікування хворого з механічною жовтяницею - усунення холестазу і профілактика печінково-ниркової та поліорганної недостатності. З огляду на високу летальність при операціях на висоті жовтяниці, холангіту, поліорганної дисфункції загальноприйнятим є двоетапний лікувальний підхід.

Двоетапна тактика хірургічного лікування обструктивної жовтяниці

Перший етап. Проводять інтенсивну дезінтоксикаційну і коригувальну терапію, а також виконують малоінвазивні втручання, спрямовані на усунення холестазу шляхом внутрішнього або зовнішнього дренивання біліарного дерева. При прогресуючій жовтяниці ендоскопічні декомпресійні втручання (транспапілярне встановлення СМС-стентів) виконують у терміновому порядку, протягом першої доби від моменту госпіталізації. У таблиці 7.2 наведено диференційно-діагностичні критерії різних видів жовтяниць.

Таблиця 7.2. Диференційно-діагностичні критерії жовтяниць

Показники	Тип жовтяниці		
	Механічна	Паренхіматозна	Гемолітична
Анамнез	ЖКХ в анамнезі, операції на жовчних шляхах, схуднення	Контакт з хворими на вірусний гепатит, токсичні впливи	Поява жовтяниці в дитячому віці, подібні захворювання у родичів
Забарвлення шкіри	Жовта із зеленуватими відтінком (verdiniicterus)	Жовта з оранжево-червоним відтінком (rubiniicterus)	Лимонно-жовта (flaviniicterus)
Інтенсивність жовтухи	Від помірної до різко вираженої, інтермітуючий характер	Помірна	Помірна
Свербіж шкіри	Виражений	Відсутній	Відсутній
Болі в правому підребер'ї	Виражені, носять характер коліки, розвиваються часто	Зустрічаються рідко, виражені слабо	Відсутні
Тяжкість в правому підребер'ї	Не характерна	Часто в початковий період хвороби	Відсутня
Розміри печінки	Не змінений	Збільшена	Не збільшена
Розміри селезінки	Не змінені	Збільшені	Не змінені

Колір сечі	Темний	Темний	Не змінений
Колір калу	Знебарвлений	Знебарвлений	Не змінений або темний
Уробілін у сечі	Відсутній (при повній обтурації)	Відсутній на початку хвороби, потім може бути підвищений	Різко підвищений
Білірубін сироватки крові	Підвищений за рахунок прямої фракції	Підвищений за рахунок обох фракцій	Підвищений за рахунок непрямой фракції
ЛФ сироватки крові АЛТ, АСТ сироватки крові	Підвищений рівень Підвищується при тривалих термінах жовтяниці	Рівень не змінений Підвищений рівень	Рівень не змінений Рівень не змінений

Другий етап. Малоінвазивні втручання у 20-30% спостережень залишаються остаточним методом лікування, оскільки тяжкість загального стану хворого часто не дозволяє виконати другий етап, або пацієнти відмовляються від нього. У випадках планування другого етапу лікування - виконують операції білідигестивного шунтування у терміни після корекції проявів печінкової недостатності, що зазвичай можливе через 7-10 днів після декомпресійного втручання. Всі діагностичні заходи з першої доби перебування хворого в стаціонарі здійснюють на тлі комплексної консервативної терапії, спрямованої, головним чином, на профілактику печінкової і ниркової недостатності.

Найважливішим показником клінічного перебігу захворювання, від якого залежить вибір підходу до ведення хворих є ступінь тяжкості печінкової і поліорганної недостатності. З клінічної точки зору та за клініко-лабораторними даними виділяють три ступеня її вираженості (таблиця 7.3).

Медикаментозне лікування

Якщо хворий поступає з печінковою недостатністю III ступеня, інтенсивну терапію проводять в реанімаційному відділенні з моніторингом стану основних життязабезпечуючих функцій організму. Призначається дієта (стіл 5а), збагачена вуглеводними і білковими продуктами. При наявності ознак енцефалопатії кількість спожитого білка скорочують (до 20-30 г/добу).

Таблиця 7.3. Критерії тяжкості печінкової недостатності

Критерії	Ступінь тяжкості печінкової недостатності		
	I (легка)	II (середня)	III (важка)
Тривалість жовтяниці	До 7 днів	7-14 днів	Понад 14 днів
Енцефалопатія	Немає	Зниження апетиту, адинамія, безсоння	Відсутність апетиту, адинамія, інверсія сну, ейфорія
Гемодинамічні показники	Стабільні	Стабільні	Гіпотонія
Діурез	Достатній	Достатній	Знижений
Білірубін сироватки крові, мкмоль/л	0-100	100-200	Понад 200
Рівень сечовини сироватки крові	Не змінений	Не змінений	Підвищений
Альбумін/глобуліновий коефіцієнт	Понад 1,2	1,2-0,9	Менше 0,9
Порушення поглинально-екскреторної функції гепатоцитів (показники радіогепатографії: T _{макс} (норма-до25 хв.))	До 50	50-60	Більше 60
Зниження печінкового кровотоку	На 25-30%	На 30-50%	Більше 50%

Для обмеження всмоктування аміаку ефективно використовувати високі очисні клізми, проводить деконтамінацію кишечника (ванкоміцином), обґрунтованим є пероральне застосування препаратів лактулози (дуфалак). Нейтралізація аміаку сироватки крові проводиться препаратами глутамінової кислоти, L-орнітін-L-аспартатом (Інфезол). З метою дезінтоксикації та поповнення енергетичного балансу проводять внутрішньовенну інфузію 5-10% розчинів глюкози з додаванням електролітів і вітамінів (аскорбінова кислота, вітаміни групи B, глюконат кальцію, хлорид калію).

За показаннями застосовують методи екстракорпоральної детоксикації (плазмаферез, гемодіафільтрація, MARS - терапія (технологія заміщення функції печінки). Для профілактики холангіту призначають

антибіотики, бажано цефалоспоріни або карбапенеми. Важливою складовою лікування хворих є профілактика ерозій, виразок і кровотеч із шлунково-кишкового тракту. З цією метою призначають інгібітори протонної помпи і обволікаючі слизову оболонку шлунку препарати. За наявності клінічних та лабораторних ознак гострого холангіту, декомпресію позапечінкових жовчних проток і комплексне консервативне лікування слід виконувати в екстреному порядку.

Декомпресія жовчних проток

Спосіб декомпресії жовчовивідних шляхів залежить від рівня і характеру процесу, що перешкоджає відтоку жовчі. Найбільш поширеними методами декомпресії жовчних проток є наступні:

- ендоскопічна папілосфінктеротомія (ЕПСТ) з літекстрацією;
- черезшкірна черезпечінкова холангіостомія;
- ендопротезування СМС-стентами – трансдуоденальне, транспапілярне або антеградне черезшкірне, черезпечінкове;
- хірургічна декомпресія – під УЗД-контролем мікрохолецистостомія або черезшкірна, черезпечінкова холангіостомія.

Ендоскопічна папілосфінктеротомія (ЕПСТ) - малоінвазивний метод усунення жовтяниці, обумовленої холедохолітазом. Показання до виконання ЕПСТ ґрунтуються на точному уявленні про причини що перешкоджають відтоку жовчі (розміри конкрементів, їх розташування і кількість, стан гирла загальної жовчної протоки). Коли розміри конкрементів не перевищують діаметр загальної жовчної протоки, що спостерігають у 90% хворих, це розцінюють як сприятливі умови для успішного виконання ЕПСТ, видалення конкрементів і відновлення пасажу жовчі до дванадцятипалої кишки. В якості технічного інструменту використовують спеціальний папілотом і петлю Дорміа (рис. 7.9). Діагностична чутливість методу - 85-97%.

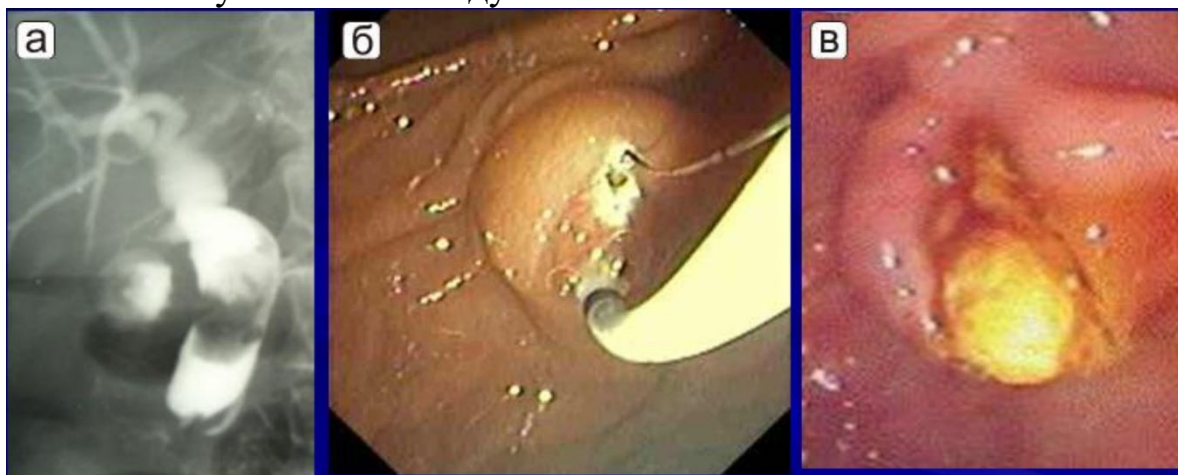


Рис. 7.9. Ендоскопічна папілосфінктеротомія, літекстракція: а) ЕРХГ; б) трансдуоденальна ендоскопічна папілотомія; в) відходження конкремента із холедоха (згідно Galperin E., 2016)

Великі конкременти в жовчних протоках (розміром близько 2 см) представляють складну проблему біліарної хірургії. Їх екстракцію можливо виконати тільки після попередньої літотрипсії, яку частіше всього виконують механічним літотриптором (або контактною лазерною літотрипсією) (рис. 7.10.), або шляхом установки пластмасових стентів, які обминають конкремент.

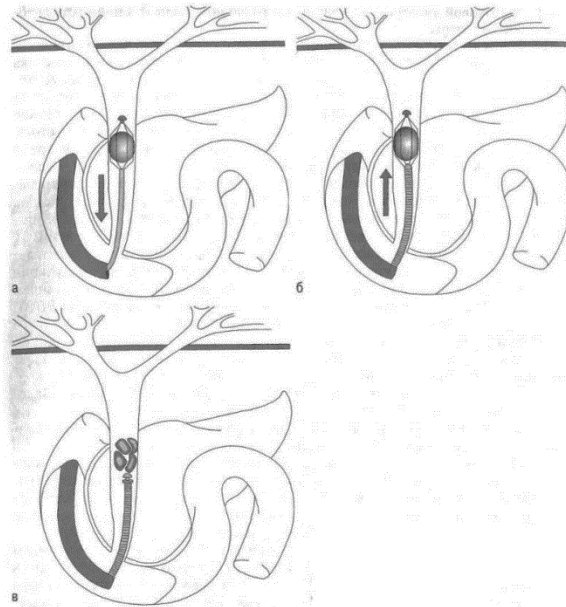


Рис. 7.10. Етапи ендоскопічної літотрипсії: а) - захоплення конкременту літотрипсичним кошиком; б) - проведення металевого кожуха; в) - руйнація конкременту (згідно Savelyev V.S., 2009)

У випадках оклюзій жовчних проток пухлинами дистальної частини холедоха або головки підшлункової залози виконують трансдуоденальне стентування гепатикохоледоха саморозширювальними металевими стентами.

Після усунення жовтяниці і холангіту виконують повноцінну хірургічну корекцію основного захворювання.

Назобіліарне дренивання. При механічній жовтяниці, що супроводжується холангітом, ендоскопічне втручання доцільно завершувати внутрішнім стентуванням або назобіліарним дрениванням з обов'язковим посівом інфікованої жовчі на чутливість мікрофлори до антибіотиків і наступним застосуванням антибактеріальних препаратів (антибіотиків, антисептиків) до усунення проявів жовтяниці і холангіту. Для дренивання гепатикохоледоха використовують рентген контрастні дренажі діаметром 2-3 мм (7-10 Fr).

Ендоскопічне біліодуоденальне протезування виконують для забезпечення внутрішнього відтоку жовчі за допомогою

рентгеноконтрастних пластикових стентів з бічними отворами і крилами-фіксаторами (типу Амстердам), або тefлонових протезів (типу Double-layer). З метою довготривалого внутрішнього дренивання біліарної системи (при злоякісних новоутвореннях) використовують саморозширювальні металеві стенти. Діаметр стентів зазвичай становить 3-3,1 мм (8-10 Fr). Ця методика має важливе значення у літніх хворих з важкою супутньою патологією і високим ступенем операційно-анестезіологічного ризику.

Черезшкірне черезпечінкове дренивання жовчних проток виконують при «високому» блоці жовчних проток (пухлина, стриктура, конкремент). У випадках, коли стент транскутанно, транспечінково вдається провести нижче місця перешкоди до дванадцятипалої кишки, здійснюють внутрішнє або зовнішньо-внутрішнє дренивання жовчних проток. Для ефективного і тривалого функціонування дренажної системи використовують дренажі великого діаметра (5-7 мм). Для транспапілярного стентування в останні роки стали використовувати саморозширювальні металеві стенти, які надійно фіксуються у загальній жовчній протоці і забезпечують вільний відтік жовчі (рис. 7.11).



а



б

Рис. 7.11. Черезшкірне черезпечінкове дренивання жовчних проток до дванадцятипалої кишки (а); СМС стент встановлено у загальну жовчну протоку (б)

Прямі хірургічні втручання

Терміни виконання хірургічного втручання залежать від вихідного ступеня тяжкості печінкової недостатності. При I ступені тяжкості печінкової недостатності хворим виконують прямі хірургічні втручання протягом першого тижня після декомпресії жовчних шляхів; при II ступені - через 10-12 днів після відновлення відтоку жовчі при зниженні рівня

білірубіну, нормалізації біохімічних показників функціонального стану печінки і зменшення проявів інтоксикації; при *III ступені* - хірургічні втручання виконують не раніше 3 тижнів після декомпресії загальної жовчної протоки за умови відновленні основних показників гомеостазу і зниження рівня загального білірубіну в сироватці крові до 50-70 мкмоль/л. Вибір методу операції здійснюють на підставі аналізу до- і інтраопераційних даних щодо патології жовчних проток з урахуванням загального стану здоров'я і коморбідної патології хворого.

Операційний доступ і ревізія органів гепатобіліарної системи. При операціях на жовчних протоках найбільш поширеним є верхньосерединний доступ. Можна використовувати косі розрізи у правому підребер'ї (за Кохером або Федоровим). При необхідності виконання великих реконструктивних операцій використовують двохпідреберний доступ, що дозволяє вільно виконувати будь-які втручання на печінці і жовчних протоках. Перед розтином жовчної протоки проводять огляд, пальпацію, трансілюмінацію, інтраопераційне УЗД, інтраопераційну холангіографію. При наявності показань для ревізії жовчних проток (холедохолітиаз або підозра на нього, холангіт, стриктури гирла загальної жовчної протоки, розширення гепатикохоledoха) виконують холедохотомію з ревізією жовчних проток шляхом їх зондування і фіброхоледохоскопії. Втручання здійснюють після видалення жовчного міхура з конкрементами. В останні роки подібні операції виконують лапароскопічно.

Ідеальна холедохотомія. Після видалення одиничного конкремента, відсутності ознак холангіту і при нормальній прохідності дистального відділу загальної жовчної протоки, рану холедоха зашивають монофіламентною ниткою на атравматичній голці, що дозволяє уникнути лігатурного холедохолітиазу.

Зовнішнє дренивання загальної жовчної протоки - найбільш частий спосіб завершення холедохотомії. Необхідність в тимчасовому зовнішньому відведенні жовчі виникає при холангіті, панкреатиті, пластичних втручаннях на гепатикохоledoху. Зовнішнє дренивання загальної жовчної протоки виконують Т-подібним дренажем за Кером або через куксу міхурової протоки за Холстедом-Піковським (рис. 7.12).

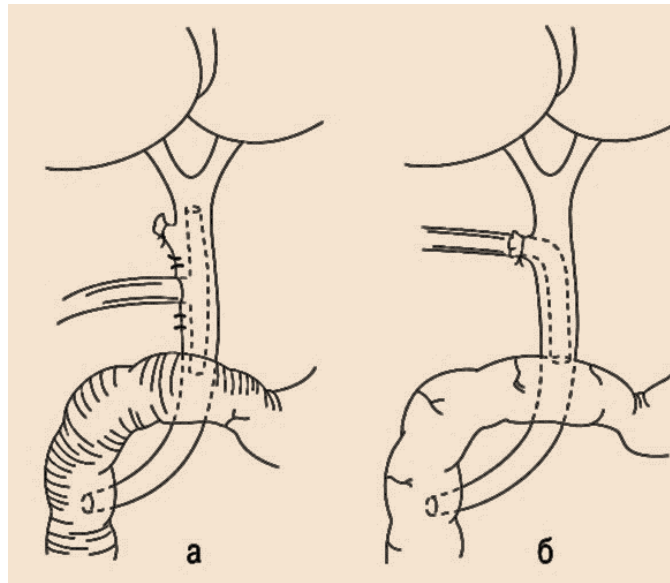


Рис. 7.12. Схема дренивання жовчних проток: а) за Кером; б) за Холстедом-Піковським (згідно Savelyev V.S., 2009).

Холедоходуоденостомію або гепатикосіюностомію (рис. 7.13) виконують при незворотних перешкодах у дистальному відділі загальної жовчної протоки, які не усуваються за допомогою ендоскопічної папілосфінктеротомії (рубцевий стеноз, індуративний панкреатит, навколососочкові дивертикули, раніше перенесені операції на шлунку).

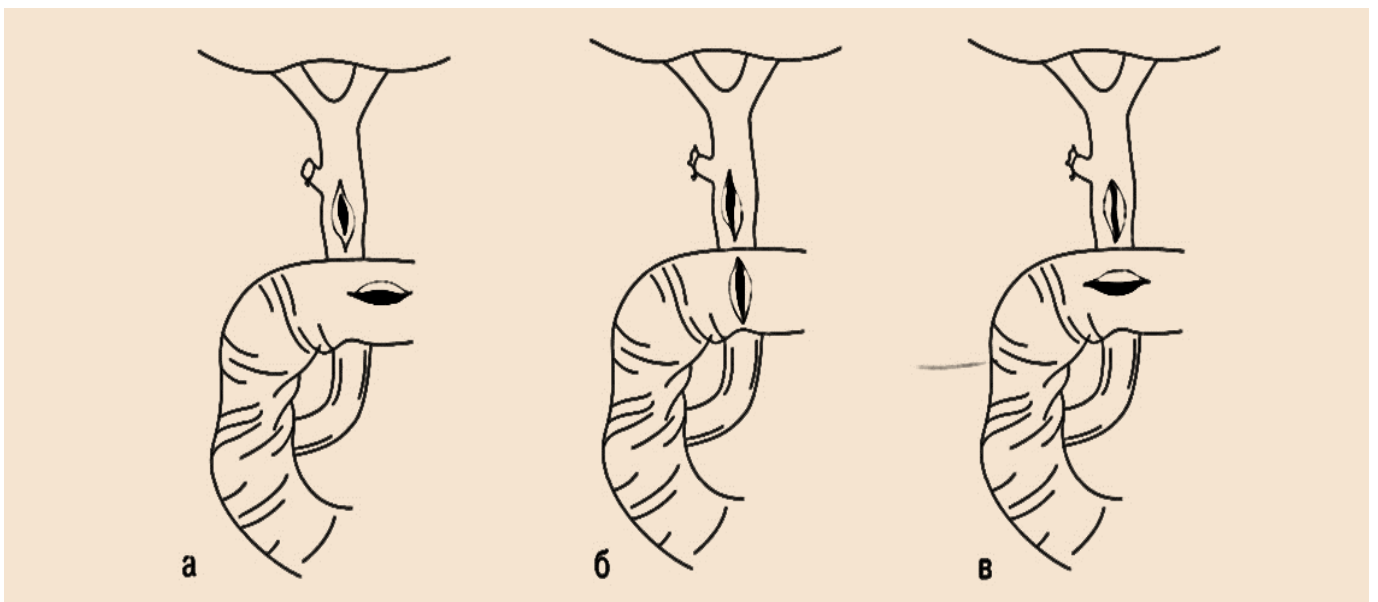


Рис. 7.13. Різновиди холедоходуоденостомії: а - за Фінстерером; б - за Юрашем; в - за Флеркеном (згідно Savelyev V.S., 2009)

При проксимальних рубцевих стриктурах жовчних проток виконують

реконструктивні операції, спрямовані на відновлення відтоку жовчі. Найбільш поширеними і ефективним втручаннями є білідигестивне шунтування загальної печінкової протоки із петлею порожньої кишки, виключеної за Ру (рис. 7.14).

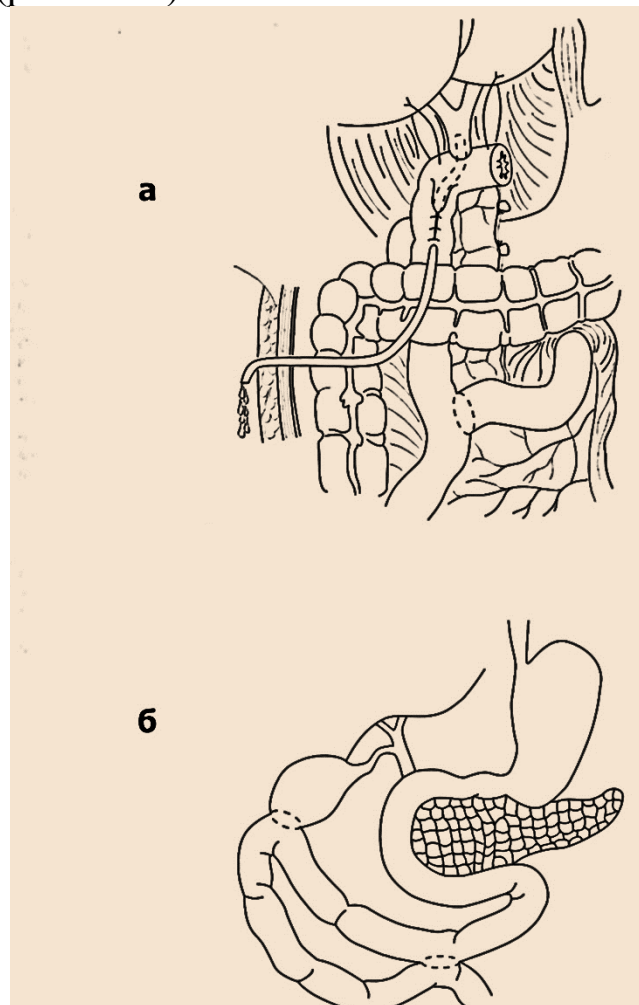


Рис. 7.14. а) схема гепатикоєюноанастомозу із петлею порожньої кишки, виключеної за Ру; б) схема холецистоєюноанастомозу за Мікулічем (згідно Savelyev V.S., 2009)

Найбільш важку групу складають хворі із обтурацією жовчовивідних шляхів злоякісними пухлинами головки підшлункової залози, Фатерова сосочка, або власне пухлинами жовчовивідних проток. Злоякісні пухлини жовчних проток, у т.ч. воріт печінки (пухлина Клацкіна) складають близько 10-20% всіх усіх новоутворень проток печінки, 70-80% спостережень раку жовчних проток і близько 15% усіх злоякісних пухлин печінки. Ці пухлини повільно ростуть, локалізуються проксимальніше місця злиття загальної печінкової та міхурової проток, до початку сегментарних печінкових проток другого порядку. У більшості випадків (90%) є аденокарциномами, в 10% виявляють плоскоклітинний рак, карциному, лейоміосаркому.

Лише у 15-20% з них можна виконати радикальні операції – панкреатодуоденальну резекцію при раку головки підшлункової залози, дистальну резекцію підшлункової залози при раку тіла чи хвоста органу. Подібні хірургічні втручання, як правило, виконують після усунення жовтяниці за допомогою малоінвазивних методів. У випадках не резектабельності ракової пухлини виконують паліативне хірургічне втручання.

Паліативні операції спрямовані на створення обхідних (шунтових) білідигестивних спів усть. При раку головки підшлункової залози (найбільш частого чинника механічної жовтяниці злоякісного генезу) операцією вибору є холецистоентероанастомоз із ізольованою за Мікулічем петлею тонкої кишки (Малюнок 7.1.14., б). При цій операції важливою передумовою успішної декомпресії жовчних шляхів є факт прохідності міхурової протоки, в чому слід пересвідчитись при обстеженні на передопераційному етапі. В теперішній час в таких випадках оптимальним втручанням вважається гепатикоєюностомія із ізольованою за Ру петлею порожньої кишки та накладанням профілактичного гастроєюноанастомозу.

При інших пухлинах створюють білідигестивне співустя із загальною жовчною або загальною печінковою протокою (правим та лівим печінковими протоками), а також виконують ендопротезування гепатикохоледоха саморозширювальними металевими стентами, або проводять антеградне черезшкірне, черезпечінкове дренування. В останні роки ендопротезування саморозширювальними металевими стентами жовчних проток при їх пухлинному ураженні відносять до найбільш ефективних паліативних втручань. Це обумовлено меншою травматичністю таких операцій при їх однакової ефективності у порівнянні з обхідними білідигестивними анастомозами.

Радикальні операції виконують одноетапно, або після усунення проявів печінкової та ниркової дисфункції, обумовленої обструктивною жовтяницею. При локалізації пухлини у головці підшлункової залози, великому дуоденальному сосочку або гирлі загальної жовчної протоки операцією вибору є панкреатодуоденальна резекція. При високих пухлинних жовчних шляхів виконують резекцію протоки з формуванням білідигестивних анастомозів із печінковими протоками.

Прогноз

Летальність при механічній жовтяниці залежить від причини обтурації жовчних проток, тривалості захворювання і тяжкості стану хворих. Сучасні технічні умови дозволяють більш ніж у 90% хворих розрішити холестаза малоінвазивним шляхом і оперувати хворих в умовах ліквідації явищ печінкової недостатності. При дотриманні такого підходу летальність при доброякісній природі обтурації жовчних шляхів не

перевищує 2-3%. Найбільш складну групу складають хворі, у яких за допомогою малоінвазивних підходів не вдається усунути біліарну гіпертензію, і хірургічне втручання доводиться виконувати на висоті холестазу і холангіту. Операції при прогресуючій обструктивній жовтяниці, холангіті, печінковій недостатності супроводжуються високою летальністю.

Література

1. Greenfield's surgery: scientific principles & practice//, sixth edition, 2017, P 5916.
2. Beger Hans G., Andrew L. Warshaw, Markus W. Büchler An integrated textbook of basic science, medicine, and surgery// John Wiley & Sons Ltd, 2018. – P. 1173
3. Laura J. Moore, S. Rob Todd. Common Problems in Acute Care Surgery// Springer International Publishing, Switzerland. - 2017- P. 507
4. Radu-Ionita F., Pylsopoulos N. Liver Diseases. A Multidisciplinary Textbook./ Springer 2020, P 827
5. Sabiston: textbook of surgery: the biological basis modern surgical practice, 21 ed., 2022, Elsevier, 2021, P 2147
6. Schwartz's Principles of Surgery/ McGraw-Hill Education, Eleventh Edition, 2019, P. 2195

7.2 Холангіт. Класифікація, діагностика.

Гострий холангіт (згідно Tokyo Guidelines, 2018 - TG18) - це патологічний стан, що супроводжується інфекційним запаленням жовчних проток. Розвиток гострого холангіту пов'язано із біліарним стенозом внаслідок доброякісних утворень (конкременти жовчних шляхів) або пухлин, що призводить до холестазу та інфекційного запалення жовчних проток. Розмноження мікроорганізмів і підвищення тиску в біліарних шляхах сприяють транслокації бактерій та ендотоксинів до судинної та лімфатичної систем макроорганізму (холангіовенозний/лімфатичний рефлюкс), що призводить до розвитку синдрому системної запальної відповіді та біліарного сепсису [1,2]. Інші фактори розвитку холангіту - ішемія, порушення моторики, пряме хімічне ушкодження, колагенози, алергічні реакції, паразитарні ураження [3].

Етіологія

Найбільш частими причинами холестазу, що обумовлюють розвиток холангіту є: холедохолітіаз; рубцеві стриктури жовчних проток; пухлини гепатопанкреатобіліарної зони; стеноз фатерова сосочка; вроджені аномалії жовчних шляхів (кісти, стриктури, хвороба Каролі); навколососочкові дивертикули дванадцятипалої кишки; паразитарні ураження печінки

(ехінококкоз, альвеококкоз). Крім того, холангіт часто розвивається як ускладнення прямих рентген контрастних обстежень жовчних шляхів (ЕРХПГ, черезшкірна черезпечінкова холангіографія), при неефективному дрениванні жовчних проток після хірургічних втручань, технічних помилок при виконанні ендоскопічної папілосфінктеротомії та залишенні конкрементів у гепатикохоледоу, при оклюзії біліодуоденальних стентів. Сприятли розвитку холангіту можуть: дуоденостаз, дискінезія сфінктера Одді, аномалії жовчовивідних шляхів (хвороба Каролі, кісти, навколососочкові дивертикули дванадцятипалої кишки).

У більшості випадків (до 80%) збудниками холангіту виступають грам-негативні бактерії (кишкова паличка, представники роду *Klebsiella*, *Proteus*). Рідше висівають грам-позитивні бактерії (представники роду *Streptococcus*, *Enterococcus*). Встановлено, що у випадках абсцедування переважають анаеробні мікроорганізми (бактероїди, фузобактерії, клостридії). Етіологічними чинниками є *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Enterococcus*, *Enterobacter*, *Streptococcus* і *Pseudomonas aeruginosa*, у 15% випадків - анаеробні бактерії.

Фактори ризику - причини холестази: холелітіаз, новоутворення які утруднюють відтік жовчі (ракова інфільтрація протоків або великого сосочка, компресія ззовні), постзапальний та ятрогенний стеноз жовчних шляхів, первинний склерозуючий холангіт, компресія жовчних проток кістою підшлункової залози або збільшеними лімфатичними вузлами.

Патогенез

У патогенезі печінкової недостатності при холангіті і обструктивній жовтяниці провідну роль відіграють метаболічні порушення, що виникають внаслідок гіпертензії у жовчних шляхах, відсутності надходження жовчі до кишечника (ахолія) і приєднання висхідної інфекції. Це веде до розвитку екзогенної і ендогенної інтоксикації, активації процесів вільного радикального окислення і зниження рівня антиоксидантного захисту, підвищення рівня білірубину в сироватці крові, розвитку поліорганної дисфункції життязабезпечуючих органів. Найчастіше транслокація мікроорганізмів до жовчних шляхів відбувається із просвіту дванадцятипалої кишки через порушення бар'єрної функції великого дуоденального сосочка. Крім цього, можливе інфікування жовчних проток гематогенним або лімфогенним шляхами (через систему ворітної вени та при запальних захворюваннях жовчного міхура та підшлункової залози).

Клінічна картина

Захворювання розвивається гостро, звичайно через 10-12 годин після нападу жовчної коліки і, як правило, включає три основних симптоми: озноб, лихоманку і біль у правому підребер'ї (тріада Шарко). Пізніше була описана так звана пентада Рейнольдса, яка, крім ознак тріади Шарко,

включає порушення свідомості та гіпотензію.

У випадках виникнення холангіту при защемленні конкремента у великому дуоденальному сосочці і розвитку гострого панкреатиту больовий синдром може носити оперізуючий характер і супроводжуватися неспокійною поведінкою хворого. Лихоманка носить гектичний характер (до 39° С, супроводжується проливним потом, ознобом). Жовтяниця має виражений характер, та залежить від ступеню obturaції жовчних проток. Окрім того, при фізикальному обстеженні виявляють болючість у правому підребер'ї із гіпертонусом черевних м'язів. Може розвинути септичний шок. У випадках неефективного лікування гострий бактеріальний холангіт ускладнюється біліарним сепсисом, системною запальною реакцією, поліорганною недостатністю і смертю.

Допоміжні дослідження

В загальному аналізі крові при холангіті виявляють високий лейкоцитоз, зсув лейкоцитарної формулі вліво. У біохімічному аналізі крові виявляють підвищення рівня білірубіну, активності печінкових ферментів (АЛТ, АСТ, ЛФ), а також висока концентрація С-реактивного білка, прокальцитоніну. При тяжкому холангіті з'являються ознаки сепсису.

Інструментальні методи

Візуалізаційні методи дослідження: УЗД, ЕУЗД, КТ, МРТ-холлангіографія - можуть виявити розширення внутрішньо- та позапечінкових жовчних шляхів, холедохолітиаз, новоутворення головки підшлункової залози. Ургентна ЕРХПГ - ефективний діагностичний метод при гострому холангіті, оскільки дає можливість одночасно з діагностикою провести декомпресійне лікувальне втручання. УЗД панкреатобіліарної зони при холангіті дозволяє встановити причину жовчної гіпертензії, виявити захворювання, які спричинили порушення відтоку жовчі (холедохолітиаз, пухлини) або діагностувати ускладнення при тяжкому перебігу холангіту (абсцеси печінки, тромбоз ворітної вени). Ендоскопічні обстеження у випадках ретроградних втручань на фатеровому сосочку вже на етапі огляду дванадцятипалої кишки і сосочка виявляють ознаки гострого запального процесу в жовчних шляхах (гострий папіліт, дуоденіт, розширення поздовжньої складки дванадцятипалої кишки, появу гнійної жовчі з отвору сосочка). У ряді випадків виявляють защемлений конкремент, що викликав гостру блокаду жовчних і панкреатичних проток. Під час катетеризації протоки виконують аспірацію жовчі для мікробіологічного дослідження. Проводять папілотомію з літекстракцією і санацією гепатикохоледоха.

Черезшкірна черезпечінкова холангіографія при холангіті формує уявлення про характер патології жовчних шляхів, проте лікувальні

можності методу (декомпресія жовчних шляхів) менш ефективні ніж під ендоскопічним контролем.

МРТ-холангіографія дозволяє виявити причину обструкції жовчних проток і холангіту та розробити подальшу тактику лікування хворих.

Діагностичні критерії гострого холангіту (Таблиця 7.4)

Для верифікації діагнозу використовують Токійські критерії (TG18), які класифікують гострий холангіт за групами показників А, В, С:

А – характеризують системну запальну відповідь (SIRS):

(А1 - гарячка [$>38\text{ }^{\circ}\text{C}$] та/або сильний озноб, А2 0- лабораторні показники запалення: підвищення або зниження кількості лейкоцитів [$<4000/\text{мкл}$ або $>10\ 000/\text{мкл}$], концентрацію CRP $>1\text{ мг/дл}$ або інші маркери запалення);

В - холестаза (В1 — концентрація білірубину $\geq 2\text{ мг/дл}$ [34 мкмоль/л], В2 — активність ЛФ, ГГТП, АСТ і АЛТ в 1,5 разу вище норми);

С — візуалізаційні дослідження (С1 — розширення жовчних проток, С2 — причина, що встановлена при візуалізаційних дослідженнях (стеноз, конкремент, стент).

Діагноз є точним за відповідності по 1-му критерію А, В і С; а ймовірним — за відповідності 1-му критерію А та 1-му критерію В або С.

Таблиця 7.4. Діагностичні критерії гострого холангіту згідно TG18

А. Системне запалення А-1. Лихоманка (температура тіла вище $38\text{ }^{\circ}\text{C}$) та/або озноб А-2. Дані лабораторних досліджень: кількість лейкоцитів менше $4 \times 10^9/\text{л}$ чи більше $10 \times 10^9/\text{л}$ або рівень С-реактивного білка $> 1\text{ мг/дл}$
В. Холестаза В-1. Жовтяниця: рівень білірубину $> 2\text{ мг/дл}$ В-2. Лабораторні дані функціонального стану печінки: рівні ЛФ, АЛТ, АСТ та ГГТП в 1,5 разу вище норми
С. Візуальні методи дослідження С-1. Розширення жовчних проток С-2. Візуалізація причини холангіту: наявність стриктур, пухлин, конкрементів
Ймовірний діагноз: один пункт із групи А + один пункт із групи В або С. Точний діагноз: один пункт із групи А + один пункт із групи В + один пункт із групи С
Примітка. ЛФ - лужна фосфатаза; АЛТ - аланінамінотрансфераза; АСТ – аспартатамінотрансфераза; ГГТП - гаммаглутамінтранспептидаза.

Тяжкість клінічного перебігу гострого холангіту (Таблиця 7.5) визначають відповідно до Токійських клінічних настанов (TG18).

Таблиця 7.5. Критерії оцінки тяжкості гострого холангіту згідно TG18 (Tokyo Guidelines, 2018)

Ступінь III (важкий) гострий холангіт
Гострий холангіт «ступеня III» визначається як гострий холангіт, який пов'язаний з початком дисфункції у будь-якому з наступних органів/систем:
1. Серцево-судинна дисфункція: гіпотонія, що вимагає дофаміну ≥ 5 мкг/кг в хвилину, або будь-якої дози норадреналіну
2. Неврологічна дисфункція: порушення свідомості
3. Респіраторна дисфункція: співвідношення $PaO_2/FiO_2 < 300$
4. Дисфункція нирок: олігурія, креатинін сироватки $> 2,0$ мг/дл
5. Печінкова дисфункція: PT-INR $> 1,5$
6. Гематологічна дисфункція: кількість тромбоцитів $< 100\ 000/\text{мм}^3$
II ступінь (помірний) гострий холангіт
Гострий холангіт II ступеня пов'язаний з будь-якими двома з наступних станів:
1. Ненормальний кількість лейкоцитів ($> 12\ 000/\text{мм}^3$, $< 4000/\text{мм}^3$)
2. Висока температура ($\geq 39^\circ \text{C}$)
3. Вік (≥ 75 років)
4. Гіпербілірубінемія (загальний білірубін ≥ 5 мг/дл)
5. Гіпоальбумінемія ($< \text{STDa} \times 0,7$)
I ступінь (легкий) гострий холангіт - не відповідає критеріям «гострого холангіту III ступеня» або «гострого холангіту II ступеня тяжкості»

1) тяжкий (III ступінь) — спостерігається порушення функції більше 1-ї системи: серцево-судинної (гіпотензія, що вимагає застосування дофаміну в/в у дозі ≥ 5 мкг/кг/хв або норадреналіну незалежно від дози), дихальної ($PaO_2/FiO_2 < 300$), нервової (розлади свідомості), кровотворної (кількість тромбоцитів $< 100\ 000$ /мкл) або органу: нирок (олігурія, рівень сироваткового креатиніну > 2 мг/дл [177 мкмоль/л]), печінки (МНВ $> 1,5$);

2) середньої тяжкості (II ступінь) — зустрічаються при дисфункції 2-х або більше з перерахованих систем: кількість лейкоцитів у периферичній крові > 12000 /мкл або < 4000 /мкл; гарячка (≥ 39 °C); вік ≥ 75 років; концентрація сироваткового білірубіну ≥ 5 мг/дл (85 мкмоль/л), концентрація альбуміну в плазмі на нижній межі норми (або нижче);

3) легка (I стадія) — немає відповідності критеріям III і II стадії.

Принципи лікування з гострого холангіту

Слід зазначити, що лікування гострого холангіту будь-якого ступеня тяжкості потребує проведення не тільки антибактеріальної терапії, біліарного дренивання, а й усунення причини захворювання. Симптомами, що вказують на гостру біліарну інфекцію у пацієнтів з клінічною картиною захворювань органів панкреатобіліарної системи є: лихоманка, озноб, біль у животі, жовтяниця, нудота, блювання, порушення свідомості. Навіть за наявності одного з цих симптомів необхідно запідозрити гостру біліарну інфекцію та приступити до діагностичних процедур (Усенко О.Ю., Десятерик В. І., 2021).

Тестами, які необхідно провести для діагностики гострої біліарної інфекції є: загальний аналіз крові з визначенням кількості лейкоцитів, лейкоцитарної формули та кількості тромбоцитів. Визначення рівнів С-реактивного пептиду, прокальцитоніну, альбуміну, ЛФ, АСТ, АЛТ, білірубіну, азоту сечовини, креатиніну, ПТЧ та МНВ. Крім лабораторних методів, обов'язковим є проведення візуалізації патології за допомогою УЗД, ЕУЗД, КТ, або МРТ [16]. Вкрай важливим є культуральне дослідження крові з визначенням мікроорганізмів, що спричинили інфекційний процес та їх чутливості до антибіотиків. Забір крові необхідно проводити на висоті лихоманки. Після об'єктивізації діагнозу слід розпочинати дезінтоксикаційну та коригуючу гомеостаз інфузійну терапію, антибіотикотерапію. Моніторинг стану життязабезпечуючих систем організму слід проводити за діагностичними критеріями шкали SOFA і використовувати шкалу APACHE II для визначення тяжкості стану пацієнтів.

Тактика лікування пацієнтів після встановлення діагнозу та визначення ступеня тяжкості гострого холангіту здійснюється згідно наступних принципів. У випадках діагностики гострого холангіту I ступеня тяжкості: інтенсивна терапія включає проведення внутрішньовенної

антибактеріальної та коригуючої гомеостаз інфузійної терапії. Для більшості хворих цього буде достатньо, але за відсутності ефекту необхідно розглянути питання щодо термінового біліарного дренивання. Ендоскопічне лікування, зокрема ендоскопічна папілосфінктеротомія та літекстракція (при холедохолітіазі), або транспапілярне стентування при неопластичних процесах виконують за результатами ендоскопічного обстеження [16].

При гострому холангіті II ступеню тяжкості, показано проведення раннього внутрішнього, або зовнішнього дренивання жовчних шляхів одночасно з антибактеріальною та інтенсивною терапією. Згідно з положеннями TG18 можна виконувати ендоскопічну папілосфінктеротомію з подальшою холедохолітотомією та літекстракцією, або транспапілярним стентуванням жовчних шляхів, в залежності від причини обструкції. Паралельно проводиться етіологічне лікування захворювання - холецистектомія при калькульозному холециститі ускладненого холедохолітіазом або транспапілярне стентування при діагностиці злякисного характеру обструкції жовчних проток [18].

Гострий холангіт III ступеню тяжкості характеризується розвитком біліарного сепсису та поліорганної недостатності. Оскільки стан хворого важкий та швидко погіршується, інтенсивною терапією необхідно забезпечити підтримку функціонального стану життязабезпечуючих функцій організму та провести транспапілярне внутрішнє, або черезшкірне, черезпечінкове дренивання біліарної системи. Етіологічне лікування слід проводити після стабілізації загального стану хворих (Усенко О.Ю., Десятерик В. І., 2021).

Медикаментозне лікування

Декомпресійне втручання проводять на тлі інтенсивного консервативного лікування. Основу лікування холангіту складають антибактеріальні препарати. При виборі препаратів слід враховувати результати посіву жовчі на чутливість мікроорганізмів до антибіотиків. При призначенні емпіричної антибактеріальної терапії враховують переважання у жовчі при холангіті грамнегативних бактерій, а також змішаний характер мікрофлори. Антибіотиками вибору є цефалоспорини або карбопенени. Основні принципи інфузійної терапії наступні: поліпшення реологічних властивостей крові (реополіглюкін, пентоксифілін); відновлення порушень центральної гемодинаміки (однорупна плазма, ізотонічні електролітні розчини, амінокислоти, кардіотонічні препарати); поліпшення функції печінки, стимуляція процесів регенерації печінкових клітин (орнітин, фосфоліпіди (ессенціале, аскорбінова кислота, вітаміни групи В, вітамін Е); усунення ендогенної

інтоксикації, обумовленої цитолізом гепатоцитів бактеріальними токсинами, токсичними продуктами метаболізму (інфузії розчинів кристалоїдів із вітамінами і електролітами, форсований діурез, екстракорпоральні методи детоксикації).

Малоінвазивне хірургічне лікування виконують при встановленні причини обструкції жовчних проток, яка провокують гнійний холангіт. Хворого госпіталізують до відділення інтенсивної терапії, де проводять короточасну передопераційну підготовку. Невідкладна малоінвазивна декомпресія жовчних проток здійснюється шляхом ендоскопічного ретроградного втручання на великому дуоденальному сосочку, що є малотравматичним і найефективнішим методом корекції біліарної гіпертензії. Виконують папілотомію із екстракцією конкрементів із жовчних проток та, за показаннями, встановлення стентів.

Черезшкірну, черезпечінкову декомпресію жовчних проток застосовують при неможливості виконання ендоскопічного ретроградного втручання, проте ефективність лікування гнійного холангіту при цьому нижча.

У рідкісних випадках, коли малоінвазивні методи застосувати не вдається, гострий гнійний холангіт може стати показанням до невідкладного хірургічного втручання, спрямованого на санацію і декомпресію жовчних проток. Метод вибору - холедохолітотомія із зовнішнім дренажуванням жовчної протоки Т-подібним дренажем.

Немедикаментозне лікування

Найбільш ефективним і патогенетично-обґрунтованим методом детоксикації вважають плазмаферез, який дозволяє видаляти накопичені у плазмі цитокіни, ендотоксини, активні пептиди, імунні комплекси, інші продукти метаболізму. Хороші результати отримані при лікуванні холангіту із застосуванням ентеросорбції, що дозволяє зв'язати та вивести цілий комплекс ендогенних токсинів.

Література

1. Lipsett PA, Pitt HA. Acute cholangitis. Surg Clin North Am. 1990 Dec;70(6): 1297-312. doi: 10.1016/s0039-6109(16)45285-0. PMID: 2247816.
2. Wada K, Takada T, Kawarada Y, Nimura Y, Miura F, Yoshida M, et al. Diagnostic criteria and severity assessment of acute cholangitis: Tokyo Guidelines. J Hepatobiliary Pancreat Surg. 2007;14(1):52-8. doi: 10.1007/s00534-006-1156-7. Epub 2007 Jan 30. PMID: 17252297; PMCID: PMC2784515.
3. Kimura Y, Takada T, Strasberg SM, Pitt HA, Gouma DJ, Garden OJ, et al. TG13 current terminology, etiology, and epidemiology of acute cholangitis and cholecystitis. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2013 Jan;20(1):8-23. doi: 10.1007/s00534-012-0564-0. PMID: 23307004.

4. Takada T, Strasberg SM, Solomkin JS, Pitt HA, Gomi H, Yoshida M, et al. TG13: Updated Tokyo Guidelines for the management of acute cholangitis and cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2013 Jan;20(1):1-7. doi: 10.1007/s00534-012-0566-y. PMID: 23307006.5. Kiriyaama S, Takada T, Strasberg SM, Solomkin JS, Mayumi T, Pitt HA,
5. et al. New diagnostic criteria and severity assessment of acute cholangitis in revised Tokyo Guidelines. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2012 Sep;19(5):548-56. doi: 10.1007/s00534-012-0537-3. PMID: 22825491; PMCID: PMC3429782.
6. Kiriyaama S, Takada T, Hwang TL, Akazawa K, Miura F, Gomi H, et al. Clinical application and verification of the TG13 diagnostic and severity grading criteria for acute cholangitis: an international multicenter observational study. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2017 Jun;24(6):329-37. doi: 10.1002/jhbp.458. Epub 2017 May 29. PMID: 28419764.
7. O'Connor MJ, Schwartz ML, McQuarrie DG, Sumer HW. Acute bacterial cholangitis: an analysis of clinical manifestation. *Arch Surg.* 1982 Apr;117(4):437-41. doi: 10.1001/archsurg.1982.01380280031007. PMID: 7065890.
8. Williams EJ, Green J, Beckingham I, Parks R, Martin D, Lombard M; et al. Guidelines on the management of common bile duct stones (CBDS). *Gut.* 2008 Jul;57(7):1004-21. doi: 10.1136/gut.2007.121657. Epub 2008 Mar 5. PMID: 18321943.
9. Hamano K, Noguchi O, Matsumoto Y, Watabe T, Numata M, Yosioka A, et al. Usefulness of procalcitonin for severity assessment in patients with acute cholangitis. *Clin Lab.* 2013;59(1-2): 177-83. doi: 10.7754/clin.lab.2012.120520. PMID: 23505924.
10. Shinya S, Sasaki T, Yamashita Y, Kato D, Yamashita K, Nakashima R, et al. Procalcitonin as a useful biomarker for determining the need to perform emergency biliary drainage in cases of acute cholangitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2014 Oct;21(10):777-85. doi: 10.1002/jhbp.132. Epub 2014 Jul 2. PMID: 24985067.
11. Umefune G, Kogure H, Hamada T, Isayama H, Ishigaki K, Takagi K, et al. Procalcitonin is a useful biomarker to predict severe acute cholangitis: a single-center prospective study. *J Gastroenterol.* 2017 Jun;52(6):734-741. doi: 10.1007/s00535-016-1278-x. Epub 2016 Oct 25. PMID: 27783206.
12. Yokoe M, Takada T, Strasberg SM, Solomkin JS, Mayumi T, Gomi H, et al. New diagnostic criteria and severity assessment of acute cholecystitis in revised Tokyo Guidelines. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2012 Sep;19(5):578-85. doi: 10.1007/s00534-012-0548-0. PMID: 22872303; PMCID: PMC3429769.

13. Naidu K, Beenen E, Gananadha S, Mosse C. The Yield of Fever, Inflammatory Markers and Ultrasound in the Diagnosis of Acute Cholecystitis: A Validation of the 2013 Tokyo Guidelines. *World J Surg.* 2016 Dec;40(12):2892-7. doi: 10.1007/s00268-016-3660-5. PMID: 27460142.
14. Sato M, Matsuyama R, Kadokura T, Mori R, Kumamoto T, Nojiri K, et al. Severity and prognostic assessment of the endotoxin activity assay in biliary tract infection. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2014 Feb;21(2):120-7. doi: 10.1002/jhbp.10. Epub 2013 Jun 20. PMID: 23798326.
15. Kiewiet JJ, Leeuwenburgh MM, Bipat S, Bossuyt PM, Stoker J, Bormeester MA. A systematic review and meta-analysis of diagnostic performance of imaging in acute cholecystitis. *Radiology.* 2012 Sep;264(3):708-20. doi: 10.1148/radiol.12111561. Epub 2012 Jul 12. PMID: 22798223
16. Miura F, Takada T, Strasberg SM, Solomkin JS, Pitt HA, Gouma DJ, et al. TG13 flowchart for the management of acute cholangitis and cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2013 Jan;20(1):47-54. doi: 10.1007/s00534-012-0563-1. PMID: 23307003.
17. Thomas SH, Silen W, Cheema F, Reisner A, Aman S, Goldstein JN, et al. Effects of morphine analgesia on diagnostic accuracy in Emergency Department patients with abdominal pain: a prospective, randomized trial. *J Am Coll Surg.* 2003 Jan; 196(1): 18-31. doi: 10.1016/s1072-7515(02)01480-1. PMID: 12517545.
18. Okamoto K, Suzuki K, Takada T, Strasberg SM, Asbun HJ, Endo I, et al. Tokyo Guidelines 2018: flowchart for the management of acute cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2018 Jan;25(1):55-72. doi: 10.1002/jhbp.516. Epub 2017 Dec 20. Erratum in: *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2019Nov;26(11):534. PMID: 29045062.
19. Miura F, Okamoto K, Takada T, Strasberg SM, Asbun HJ, Pitt HA, et al. Tokyo Guidelines 2018: initial management of acute biliary infection and flowchart for acute cholangitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2018 Jan;25(1):31-40. doi: 10.1002/jhbp.509. Epub 2018 Jan 8. PMID: 28941329.
20. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40(5):373-83. doi: 10.1016/0021-9681(87)90171-8. PMID: 3558716.
21. ASA Physical Status Classification System. Last Amended: December 13, 2020 (original approval: October 15, 2014). [Internet]. Available from: <https://www.asahq.org/resources/clinical-information/asa-physical-status-classification-system>.

22. Mukai S, Itoi T, Baron TH, Takada T, Strasberg SM, Pitt HA, et al. Indications and techniques of biliary drainage for acute cholangitis in updated Tokyo Guidelines 2018. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2017 Oct;24(10):537-19. doi: 10.1002/jhbp.496. Epub 2017 Oct 5. PMID: 28834389.
23. Gomi H, Solomkin JS, Takada T, Strasberg SM, Pitt HA, Yoshida M, et al. TG13 antimicrobial therapy for acute cholangitis and cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2013 Jan;20(1):60-70. doi: 10.1007/S00534-012-0572-0. Erratum in: *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2013 Apr;20(4):457-8. PMID: 23340954.
24. Gomi H, Takada T, Hwang TL, Akazawa K, Mori R, Endo I, et al. Updated comprehensive epidemiology, microbiology, and outcomes among patients with acute cholangitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2017 Jun;24(6):310-8. doi: 10.1002/jhbp.452. Epub 2017 May 26. PMID: 28371094.
25. Gomi H, Solomkin JS, Schlossberg D, Okamoto K, Takada T, Strasberg SM, et al. Tokyo Guidelines 2018: antimicrobial therapy for acute cholangitis and cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2018 Jan;25(1):3-16. doi: 10.1002/jhbp.518. Epub 2018 Jan 9. PMID: 29090866.
26. 26. Lai EC, Mok FP, Tan ES, Lo CM, Fan ST, You KT, et al. Endoscopic biliary drainage for severe acute cholangitis. *N Engl J Med.* 1992 Jun 11;326(24): 1582-6. doi: 10.1056/NEJM199206113262401. PMID: 1584258.
27. Leung JW, Chung SC, Sung JJ, Banez VP, Li AK. Urgent endoscopic drainage for acute suppurative cholangitis. *Lancet.* 1989 Jun 10;l(8650):1307-9. doi: 10.1016/s0140-6736(89)92696-2. PMID: 2566834.
28. Saltzstein EC, Peacock JB, Mercer LC. Early operation for acute biliary tract stone disease. *Surgery.* 1983 Oct;94(4):704-8. PMID: 6623370.
29. Tsuyuguchi T, Takada T, Kawarada Y, Nimura Y, Wada K, Nagino M, et al. Techniques of biliary drainage for acute cholangitis: Tokyo Guidelines. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2007; 14(1):35-5. doi: 10.1007/s00534-006-1154-9. Epub 2007 Jan 30. PMID: 17252295; PMCID: PMC2784512.
30. Sugiyama M, Atomi Y The benefits of endoscopic nasobiliary drainage without sphincterotomy for acute cholangitis. *Am J Gastroenterol.* 1998Nov;93(11):2065-8. doi: 10.1111/j.1572-0241.1998.00593.x. PMID: 9820374.
31. Hui CK, Lai KC, Yuen MF, Ng M, Chan CK, Hu W, et al. Does the addition of endoscopic sphincterotomy to stent insertion improve drainage of the bile duct in acute suppurative cholangitis? *Gastrointest Endosc.* 2003 Oct;58(4):500-1. doi: 10.1067/s0016-5107(03)01871-6. PMID: 14520280.7. doi: 10.1055/s-2007-993721. PMID: 9548037.

32. Komatsu Y, Kawabe T, Toda N, Ohashi M, Isayama M, Tateishi K, et al. Endoscopic papillary balloon dilation for the management of common bile duct stones: experience of 226 cases. *Endoscopy*. 1998 Jan;30(1):127. doi: 10.1055/s-2007-993721. PMID: 9548037.
33. Ersoz G, Tekesin O, Ozutemiz AO, Gunsar F. Biliary sphincterotomy plus dilation with a large balloon for bile duct stones that are difficult to extract. *Gastrointest Endosc*. 2003 Feb;57(2): 156-9. doi: 10.1067/ mge.2003.52. PMID: 12556775.
34. Jeong S, Ki SH, Lee DH, Lee JI, Lee JW, Kwon KS, et al. Endoscopic large-balloon sphincteroplasty without preceding sphincterotomy for the removal of large bile duct stones: a preliminary study. *Gastrointest Endosc*. 2009 Nov;70(5):915-22. doi: 10.1016/j.gie.2009.04.042. Epub 2009 Jul 31. PMID: 19647241.
35. Tsuyuguchi T, Itoi T, Takada T, Strasberg SM, Pitt HA, Kim MH, et al. TG13 indications and techniques for gallbladder drainage in acute cholecystitis (with videos). *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2013 Jan;20(1):81-8. doi: 10.1007/s00534-012-0570-2. Erratum in: *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2013 Jun;20(5):545-6. PMID: 23307009.
36. Ito K, Fujita N, Noda Y, Kobayashi G, Kimura K, Sugawara T, et al. Percutaneous cholecystostomy versus gallbladder aspiration for acute cholecystitis: a prospective randomized controlled trial. *AJR Am J Roentgenol*. 2004 Jul;183(1):193-6. doi: 10.2214/ajr.183.1.1830193. PMID: 15208137.
37. Komatsu S, Tsuchida S, Tsukamoto T, Wakahara T, Ashitani H, Ueno N, et al. Current role of percutaneous transhepatic gallbladder aspiration: from palliative to curative management for acute cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2016 Nov;23(11):708-14. doi: 10.1002/ jhbp.394. Epub 2016 Oct 1. PMID: 27580211.
38. Patel IJ, Davidson JC, Nikolic B, Salazar GM, Schwartzberg MS, Walker TG, et al. Consensus guidelines for periprocedural management of coagulation status and hemostasis risk in percutaneous image-guided interventions. *J Vase Interv Radiol*. 2012 Jun;23(6):727-36. doi: 10.1016/j.jvir.2012.02.012. Epub 2012 Apr 17. PMID: 22513394.
39. Greenfield's surgery: scientific principles & practice//, sixth edition, 2017, P 5916.
40. Hans G. Beger, Andrew L. Warshaw, Markus W. Büchler. *An Integrated Textbook of Basic Science, Medicine, and Surgery*// Blackwell Publishing Limited, Massachusetts US, 2018. – P. 1056
41. Laura J. Moore, S. Rob Todd. *Common Problems in Acute Care Surgery*// Springer International Publishing, Switzerland. - 2017- P. 507
42. William R. Jarnagin, *Surgery of the Liver, Biliary Tract, and Pancreas*//.

Elsevier, Inc., Sixth edition, 2017, P 2401.

43. O. Yu. Usenko, V. I. Desyaternykh Klinichna khirurgiia. 2021, July/August; 88(7-8):3-10. DOI: 10.26779/2522-1396.2021.7-8.03

44. Ковальчук Л.Я. Хірургія, Тернопіль, 2010, 1056 с.

7.3. Хірургічне лікування обструктивної жовтяниці у хворих на нерезектабельний рак головки підшлункової залози

Участь хірурга у лікуванні нерезектабельного раку підшлункової залози є дуже важливою, оскільки у всіх цих пацієнтів рано чи пізно розвиваються симптоми, які потребуватимуть хірургічних паліативних процедур. Три найважливіші патологічні синдроми, які вимагають хірургічної корекції, це непрохідність жовчовивідних шляхів, обструкція вихідного відділу шлунку та біль. З цією метою використовуючи як оперативні, так і неоперативні методи паліації, включаючи удосконалені ендоскопічні, або черезшкірні керовані методи, а також звичайні відкриті та новітні, мінімально інвазивні процедури. Виконання корекції біліарної обструкції та порушень евакуації із шлунку є важливою передумовою проведення хіміотерапевтичного та хіміопроменевого лікування.

В теперішніх умовах покращення результатів корекції обструктивної жовтяниці з швидким і довготривалим ефектом досягається шляхом виконання ендоскопічного стентування біліарної системи з використанням покритих металевих саморозширювальних стентів, які стали золотим стандартом для лікування цього синдрому. Крім того, протягом останнього десятиліття були розроблені паліативні хірургічні втручання з мінімального доступу. Хірургічне лікування обструкції вихідного відділу із шлунку, непрохідності жовчовивідних шляхів і контролю за болем виконується за допомогою лапароскопічної, роботизованої хірургії або лапароскопічної хірургії з одного розтину (SILS). Лапароскопічна хірургія підшлункової залози у післяопераційному періоді призводить до зменшення болю, скорочення тривалості госпіталізації, меншої кількості ранових інфекцій та ряду побутових переваг, які є особливо важливими для пацієнтів, чия виживаність обмежена. Такі технологічні досягнення як артикуляційні інструменти, тривимірні (3D) камери та зростаюча кількість хірургів з передовими лапароскопічними навичками покращують доступ пацієнтів до малоінвазивних варіантів паліації.

Сьогодні лікування раку підшлункової залози є міждисциплінарною командною роботою. Хірургічна корекція є необхідним кроком паліативної допомоги, яка покращує якість життя, зменшує інтенсивність симптомів, а також раціоналізує споживання матеріальних ресурсів пацієнтами, чие виживання обмежене.

Показання до паліативних хірургічних втручань та особливості хірургічної техніки білідигестивного шунтування

Понад 90% пацієнтів із аденокарциномою головки підшлункової залози звертаються за медичною допомогою через симптоми, пов'язані з жовтяницею, обумовленою механічною обструкцією інтрапанкреатичної частини загальної жовчної протоки. Як клінічний синдром, обструктивна жовтяниця є складною медичною проблемою, оскільки крім симптомів пожовтіння шкіри, свербіжу, анорексії, холангіту внаслідок біліарної гіпертензії, печінково-клітинних уражень, відбувається прогресуючий розвиток порушень функціонального стану печінки, нирок які завершуються печінково-нирковою недостатністю, печінковою енцефалопатією та смертю. Тому усунення біліарної обструкції шляхом використання хірургічних технологій є першочерговим завданням лікування хворих на рак головки підшлункової залози, ускладнений обструктивною жовтяницею.

Іншим тяжким ускладненням раку головки ПЗ є розвиток у 20-40% пацієнтів, внаслідок збільшення пухлини, гастродуоденальної обструкції з порушеннями евакуаторної функції шлунку, анорексією, блювотою, водно-електролітними розладами і кахексією. Для усунення порушень евакуації зі шлунку теж потрібне хірургічне втручання. З діагностичної точки зору важливо відрізнити механічну обструкцію ДПК, як наслідок росту пухлини, від дисфункції моторики шлунку та дванадцятипалої кишки в результаті інфільтрації сплетення чревного нерву, що може приводити до затримки випорожнення шлунку. Зрозуміло, що дисфункцію моторики ШКТ слід лікувати фармацевтичними засобами (прокінетиками).

Зважаючи на те, що розвиток обструкції жовчних шляхів передуює розвитку непрохідності ДПК, важливим питанням паліативної допомоги є виконання подвійного - біліарного та одномоментно і ним профілактичного гастродигестивного шунтування. В теперішній час рандомізованими дослідженнями показано, що профілактичну гастроєноностомію виконувати доцільно, безпечно і корисно, оскільки у 30% пацієнтів у термінальний період хвороби розвивається обструкція вихідного відділу шлунку з кахексією, що вимагає повторного хірургічного втручання.

На відміну від інших видів раку шлунково-кишкового тракту, де виснажливий хронічний **біль** виникає з відносно низькою частотою, подібний больовий синдром при раку підшлункової залози є частим симптомом і зустрічаються приблизно у 20%-40% хворих під час первинного звернення до лікаря та до 80% на термінальних стадіях захворювання. Особливо больовий синдром дошкуляє пацієнтам із враженням тіла та хвоста ПЗ. Етіологією нестерпного болю, який зазвичай тупий і локалізується в спині або верхній частині живота, є ракова

інфільтрація брижового і чревного сплетень та обструкція головної протоки підшлункової залози з розвитком канцерогенного панкреатиту. Полегшення болю досягається дотриманням рекомендацій ВООЗ «Сходи знеболювання». Коли фармакологічні стратегії контролю над болем стають неефективними, застосовуються варіанти інвазивного полегшення болю шляхом інструментальної блокади передачі ноцицептивних стимулів від підшлункової залози до центральної нервової системи. Виконують хімічну спланхніктомію шляхом невролізу целиакального сплетення. Ці процедури виконують або під час хірургічного втручання, або за допомогою лапароскопії, ендоскопічних методик або застосування черезшкірних доступів до plexus coeliacus. В теперішній час вважається, що паліативна допомога хворим на нерезектабельний рак головки ПЗ разом із відновленням пасажу жовчі та евакуації із шлунку повинна включати профілактичну хімічну спланхніктомію 50% етанолом, що дозволяє досягти ефективного контролю над болем.

Особливості хірургічної техніки білідигестивного шунтування

Операцією вибору при паліативному білідигестивному шунтуванні у хворих на нерезектабельний рак головки ПЗ, ускладнений обструктивною жовтяницею, є гепатикоєюностомія за Roux-en-Y з накладанням профілактичної гастроєюности та міжпетельним ізолюючим співустям кінець у бік (рис. 7.15). Співустя Roux-en-Y характеризується ефективною ізолюючою функцією, малим навантаженням на шви анастомозу, низьким ризиком недостатності швів та низькою вірогідністю розвитку холангіту.

Технічні деталі операції. Виконують холецистектомію, якщо вона раніше не була виконана, і мобілізують загальну жовчну протоку.

Важливим технічним моментом є те, що мінімальну мобілізацію жовчної протоки слід виконувати з урахуванням кровопостачання тканин, щоб уникнути ішемії, яка може призвести до недостатності швів, стенозу співустя та розвитку нориці. Потім перетинають загальну жовчну (печінкову) протоку та контролюють (мікроскопічно) за відсутністю пухлинного ураження краю стінки протоки. Дистальний кінець загальної жовчної протоки ушивають. Паралельно проводиться посів жовчі на стерильність, щоб отримати мікробіологічні дані для початку ефективної антибіотикотерапії у разі виникнення холангіту. Ізольована за Roux-en-Y петля порожньої кишки для гепатикоєюноанастомозу має бути довжиною не менше 40 см та анастомозуватися співустям «кінець у бік» із привідним кінцем порожньої кишки яка була пересічена на 45-50 см дистальніше від зв'язки Трейтца. Зверніть увагу, що перед пересіченням порожньої кишки треба зберегти її перші дві-три артеріальні аркади, що необхідно для гарного кровопостачання ділянки кишки у зоні міжпетельного анастомозу.

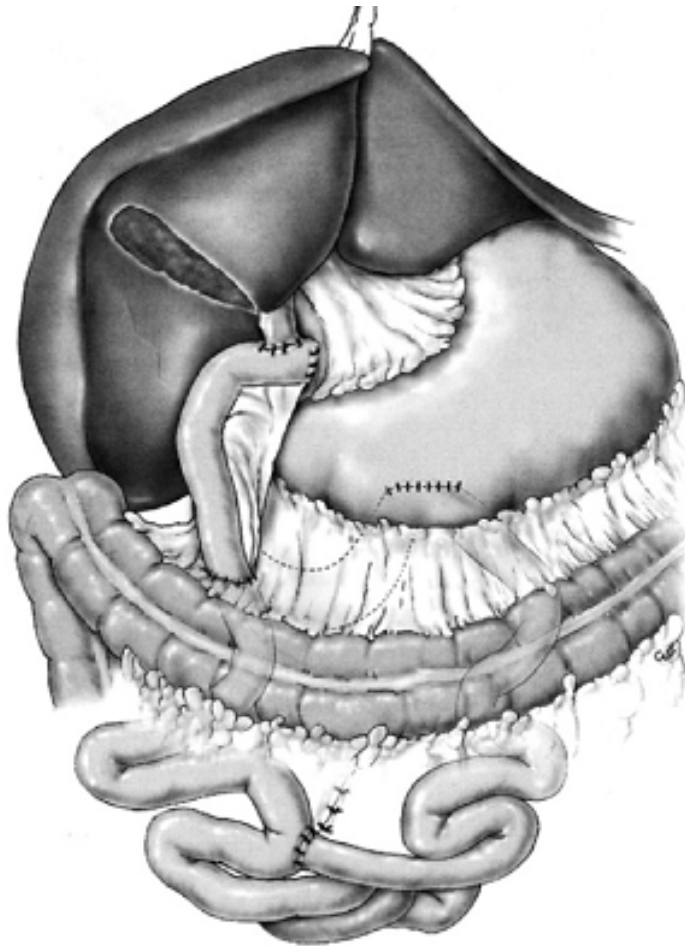


Рис. 7.15. Подвійне шунтування: термінолатеральний гепатикоєюноанастомоз і профілактичний гастроєюноанастомоз за типом “бік у бік”

Залежно від діаметру жовчної протоки гепатикоєюноанастомоз формують щонайменше сьома вузловими швами 4/0 або 5/0 PDS, через всі шари, вузликами всередину. При формуванні співустя важливо із особливою обережністю співставити слизові оболонки порожньої кишки і жовчної протоки, щоб запобігти набряку тканин та локальній біліарній гіпертензії, що може спровокувати недостатність швів анастомозу. Декомпресію біліарної системи здійснюють трубчатим дренажем, проведеним через кінцевий просвіт гепатикохоледоха до правої печінкової протоки та виведеним через порожню кишку назовні.

Профілактична паліація порушень евакуації із шлунку

Виходячи з рівня доказів I, хворим на нерезектабельний рак головки підшлункової залози, ускладнений обструктивною жовтяницею при виконанні білідигестивного шунтування завжди слід виконувати гастроєюностомію, незалежно від наявності клінічної картини порушень евакуації із шлунку. Профілактичне хірургічне гастродигестивне шунтування не підвищує частоту післяопераційних ускладнень або

летальність та запобігає пізній обструкції вихідного відділу із шлунку та ДПК.

При плануванні гепатикоєюностомії за Roux-en-Y, профілактичне гастродигестивне шунтування здійснюють наступним чином. Відступивши 20-25 см від зв'язки Трейтца із петлею порожньої кишки виконують ретроколичну, ізоперистальтичну, передню гастроєюностомію, звертаючи уваги на збереження кровопостачання кишки. Така методика формування гастроентероанастомозу характеризується ефективним дрениванням шлунку та забезпечує збереження евакуації шлункового вмісту навіть у випадках пізньої обструкції вихідного отвору із шлунку.

Під час паліативної гастроєюностомії слід уникати травматизації гілок *nervus vagus*, щоби запобігти гастростазу у післяопераційному періоді. Для пригнічення шлункової кислотності в ранньому післяопераційному періоді використовують інгібітори протонної помпи.

Зменшення больового синдрому

Ефективним методом забезпечення довготривалої аналгезії у хворих на рак ПЗ є хімічний невроліз чревного сплетення (хімічна спланхнікектомія) 50% етанолом або 10% фенолом, який виконують у випадках неоперабельного раку ПЗ під час відкритого або лапароскопічного втручання. Процедура показана як пацієнтам із значним болем, так і без нього, оскільки докази рівня I показують, що блокада сонячного сплетення (*chemical splanchnicectomy* або *coeliac plexus block*) зменшує біль та запобігає його посиленню по мірі прогресування захворювання.

В клінічній практиці, при хірургічному втручанні процедуру виконують наступним чином. Оскільки нервових волокон не видно, хірург кладе недомінуючу руку на аорту в ділянці останніх грудних хребців, вказівний і середній пальці розташовуються з обох боків судини. Ці пальці рухаються вниз, уздовж аорти, і першою судинною гілкою, яка визначається пальпаторно, є чревний стовбур (лат. *truncus coeliacus*), де і розташоване чревне сплетення. В заочеревинний простір, уникаючи проколу судин, з обох боків аорти вводять по 20 мл 50% спирту за допомогою спінальної голки 22-го, або меншого калібру. Маленький калібр голки запобігає витоку розчину до черевної порожнини після її видалення.

В теперішній час вважається, що невроліз чревного сплетення можна виконувати тяжкохворим під ендоскопічним ультразвуковим контролем. Процедура є мінімально інвазивним втручанням з ефективністю приблизно 80%. Однак, цю технологію слід використовувати обережно, враховуючи ризик серйозних побічних ефектів, включаючи ішемічні та інфекційні ускладнення (44).

7.4. Ендоскопічна біліарна декомпресія

Паліативна хірургічна допомога хворим на нерезектабельний рак головки ПЗ, крім відкритих хірургічних втручань, може бути надана шляхом лапароскопічних, роботизованих, черезшкірних та мініінвазивних оперативних втручань.

Основними методами ендоскопічного біліарного дренивання є ендоскопічне назобіліарне дренивання (ЕНБД), ендоскопічне ретроградне біліарне дренивання (ЕРБД) та застосування саморозширювальних металевих стентів (SEMS). При використанні ЕНБД тривалий зовнішній дренаж біліарної системи приводить до втрат жовчі, водно-електролітним та трофічним порушенням і тому підохотить для тимчасової декомпресії біліарної системи.

Ендоскопічне стентування за допомогою ендоскопічної ретроградної холангіопанкреатографії (ЕРХПГ) сьогодні прийнято як стандарт паліативного лікування пацієнтів із злякисною непрохідністю жовчних шляхів. Завдяки мінімальній інвазивності, процедура усуває обструкцію жовчовивідних шляхів протягом короткого періоду госпіталізації. Порівняно із хірургічними методами, методика пов'язана із значно меншим рівнем післяопераційних ускладнень. Ця технологія досягла високої ефективності із використанням саморозширювальних металевих стентів (Self-expandable metal stents, SEMS), що є найбільш ефективним підходом для пацієнтів, які страждають на неоперабельний метастатичний рак підшлункової залози, і коли очікувана тривалість життя є короткою, або у випадках, коли пацієнту протипоказана радикальна операція.

Рандомізоване дослідження показало, що середня прохідність у SEMS (з покриттям) була вищою, ніж у пластикових стентах (3,6 місяця проти 1,8 місяця, $p=0,002$) [2]. Крім того, частково покриті металеві стенти (pcSEMS) мають більший рівень прохідності порівняно з пластиковими стентами ($385,3 \pm 52,5$ днів проти $153,3 \pm 9,8$ днів, $p=0,006$). Важливо, що холангіт виникав значно частіше у групі пластикових стентів порівняно з групою металевих стентів (24,5% проти 4,9%, $p=0,029$) [3]. При порівнянні частково покритих SEMS ($n = 51$) і непокритих SEMS ($n = 52$), прохідність, виживаність, дисфункція стента та побічні ефекти істотно не відрізнялися [4]. Матеріал стента має важливе значення, оскільки у 200 рандомізованих пацієнтів із злякисною непрохідністю жовчовивідних шляхів після 300 днів функціонування спостерігалось збереження рівня прохідності у 89% покритих стентів SEMS, проти 77% ($p=0,01$) у групі з непокритими SEMS [5]. Таким чином, SEMS є функціонально кращим за пластикові стенти, а покриті стенти не мають істотних переваг перед непокритими стентами. Тому при обмеженій тривалості терміну життя у неоперабельних ракових хворих слід використовувати покриті SEMS.

Порівняльний аналіз клінічної ефективності методик

Загалом, хірургічне шунтування пов'язане з вищим ризиком післяопераційних ускладнень і летальності [6]. У 2007 році Moss A.C., Morris E. опублікували мета-аналіз, у якому порівнював хірургічне втручання з встановленням пластикових стентів [27]. Однак не було виявлено жодних відмінностей у технічному успіху, терапевтичному успіху, якості життя чи тривалості виживання. Подібні результати були отримані двома попередніми мета-аналізами з використанням тих самих даних і методів [7,8]. Maosheng та його співробітники повідомили про ретроспективне дослідження, у якому порівнювали біліарне шунтування з SEMS при лікуванні обструкції жовчних шляхів, спричиненої неоперабельним раком підшлункової залози [9]. Не виявлено достовірної різниці у частоті успіху процедури, ранніх ускладненнях і виживаності між групами з хірургічною корекцією та групами стентування, хоча пацієнти, які отримували операцію, мали меншу частоту пізніх ускладнень (головним чином через рецидив обструкції жовчних шляхів). Згідно з цими даними, частота рецидиву жовтяниці у хірургічних пацієнтів стабільно нижча, ніж у пацієнтів зі стентуванням, незважаючи на те, що саме хірургічне втручання, асоціюється із вищим рівнем ранніх ускладнень [10–12]. Крім біліарного шунтування, два рандомізовані контрольовані дослідження продемонстрували, що додаткова профілактична гастроеюностомія (подвійне шунтування) ефективна для запобігання розвитку потенційної гастродуоденальної обструкції без збільшення захворюваності та смертності, пов'язаної з хірургічним втручанням [1,13].

Однак саме по собі хірургічне втручання є більш травматичним і може істотно вплинути на якість життя пацієнтів із поширеними формами раку ПЗ, метастатичним процесом, поліорганною недостатністю, та прогнозованою короткою тривалістю життя.

Переваги хірургічного шунтування зростають при прогнозованій тривалості життя пацієнтів понад 6 місяців внаслідок застосування нових схем хіміотерапії, ефективної променевої терапії. Зменшується необхідність у частих повторних госпіталізаціях, стабільно покращується якість життя, зменшуються матеріальні витрати [14]. Таким чином, хірургічне шунтування є хорошим варіантом для тих пацієнтів, у яких виявлено неоперабельний рак під час операції з метою планової резекції пухлини, а також для пацієнтів, у яких прогнозується відносно велика тривалість життя [1,15].

Було виявлено кілька факторів, що передбачають ранню смертність після паліативного білідигестивного шунтування: наявність віддаленого метастатичного процесу, низька диференціація пухлини, симптоми порушення евакуації із шлунку (нудота і блювота) та хірургічне втручання

за відсутністю попередньої біліарної декомпресії [16]. Ці фактори мають бути враховані при виборі способів хірургічної корекції у пацієнтів, які готуються для паліативного шунтування. Тим не менш, індивідуальний клінічний підхід є дуже важливим при обговоренні варіантів лікування із пацієнтом.

Важливо відзначити, що отримане збільшення виживаності навіть при IV стадії захворювання внаслідок використання сучасних схем поліхіміотерапії [17,18] може зробити хірургічне шунтування більш часто використовуваною процедурою вже в найближчому майбутньому.

Література

1. Lillemoe KD, Cameron JL, Hardacre JM et al. Is prophylactic gastrojejunostomy indicated for unresectable periampullary cancer? A prospective randomized trial. *Ann Surg* 1999;230(3):322–328; discussion 328–330.
2. Ueda J, Kayashima T, Mori Y et al. Hepaticocholecystojejunostomy as effective palliative biliary bypass for unresectable pancreatic cancer. *Hepatogastroenterology* 2014;61(129):197–202.
3. Gani J, Lewis K. Hepaticocholecystoenterostomy as an alternative to hepaticojejunostomy for biliary bypass. *Ann R Coll Surg Engl* 2012;94(7):472–475.
4. Kohan G, Ocampo CG, Zandalazini HI et al. Laparoscopic hepaticojejunostomy and gastrojejunostomy for palliative treatment of pancreatic head cancer in 48 patients. *Surg Endosc* 2015;29(7):1970–1975.
5. Toumi Z, Aljarabah M, Ammori BJ. Role of the laparoscopic approach to biliary bypass for benign and malignant biliary diseases: a systematic review. *Surg Endosc* 2011;25(7):2105–2116.
6. Moss AC, Morris E, Mac Mathuna P. Palliative biliary stents for obstructing pancreatic carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(2):CD004200.
7. Taylor MC, McLeod RS, Langer B. Biliary stenting versus bypass surgery for the palliation of malignant distal bile duct obstruction: a meta-analysis. *Liver Transplant* 2000;6(3):302–308.
8. Flamm CR, Mark DH, Aronson N. Evidence-based assessment of ERCP approaches to managing pancreaticobiliary malignancies. *Gastrointest Endosc* 2002;56(6 suppl):S218–225.
9. Maosheng D, Ohtsuka T, Ohuchida J et al. Surgical bypass versus metallic stent for unresectable pancreatic cancer. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2001;8(4):367–373.

10. Andersen JR, Sorensen SM, Kruse A, Rokkjaer M, Matzen P. Randomised trial of endoscopic endoprosthesis versus operative bypass in malignant obstructive jaundice. *Gut* 1989;30(8):1132–1135.
11. Shepherd HA, Royle G, Ross AP, Diba A, Arthur M, Colin-Jones D. Endoscopic biliary endoprosthesis in the palliation of malignant obstruction of the distal common bile duct: a randomized trial. *Br J Surg* 1988;75(12):1166–1168.
12. Smith AC, Dowsett JF, Russell RC, Hatfield AR, Cotton PB. Randomised trial of endoscopic stenting versus surgical bypass in malignant low bileduct obstruction. *Lancet* 1994;344(8938):1655–1660.
13. Van Heek NT, De Castro SM, van Eijck CH et al. The need for a prophylactic gastrojejunostomy for unresectable periampullary cancer: a prospective randomized multicenter trial with special focus on assessment of quality of life. *Ann Surg* 2003;238(6):894–902; discussion 902–905.
14. Mortenson MM, Ho HS, Bold RJ. An analysis of cost and clinical outcome in palliation for advanced pancreatic cancer. *Am J Surg* 2005;190(3):406–411.
15. Huser N, Assfalg V, Michalski CW, Gillen S, Kleeff J, Friess H. [Unresectable pancreatic cancer—palliative interventional and surgical treatment]. *Zentralblatt fur Chirurgie* 2010;135(6):502–507. [in German]
16. Gray PJ Jr, Wang J, Pawlik TM et al. Factors influencing survival in patients undergoing palliative bypass for pancreatic adenocarcinoma. *J Surg Oncol* 2012;106(1):66–71.
17. Conroy T, Desseigne F, Ychou M et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2011;364(19):1817–1825.
18. Neoptolemos J., Urrutia R, Abbruzzese JL et al. *Pancreatic Cancer*. Second Edition: Springer; 2018. P.1661

РОЗДІЛ 8

ГОСТРА ПЕЧІНКОВА НЕДОСТАТНІСТЬ

Кучин Ю.Л.

8.1. Визначення поняття гострої печінкової недостатності

Згідно European Association for the Study of the Liver (EASL, 2017, 2022) та American Association For The Study Liver Diseases (AASLD, 2017, 2023) [108,109,110] гостра печінкова недостатність (ГПН) - синдром швидко прогресуючої печінкової дисфункції, пов'язаний з високим ризиком летальності. Визначальними його ознаками є печінкова енцефалопатія, коагулопатія (міжнародне нормалізоване відношення [МНВ] більше 1,5) та жовтяниця, що розвиваються у пацієнтів без захворювань печінки в анамнезі. Важливим критерієм діагностики і класифікації ГПН є термін від перших проявів захворювання печінки (або жовтяниці) до розвитку енцефалопатії. Більшість класифікацій ГПН структурують синдром на основі інтервалу часу від початку захворювання печінки або жовтяниці до печінкової енцефалопатії (EASL Clinical Practical Guidelines, 2017,2022). ГПН, як правило, супроводжується розвитком дисфункції життязабезпечуючих органів. Термін ГПН помилково використовувати для опису гострого погіршення функціонального стану печінки у пацієнтів із хронічними захворюваннями печінки.

У хворих з ГПН можливий розвиток серцево-судинної, дихальної і ниркової недостатності. У більшості випадків ГПН виникає внаслідок гострого пошкодження печінки (вірусного або медикаментозного), проте вона може бути першим проявом хвороби Вільсона, автоімунного хронічного гепатиту або супер інфекції HDV хворого на хронічний гепатит В. Крім того, довготривала обструктивна жовтяниця також провокує розвиток ГПН. Встановлено, що в таких випадках розвивається дисфункція печінки із печінково-нирковим, геморагічним синдромами та печінковою енцефалопатією, що приводить до гострої печінкової, а потім поліорганної недостатності і смерті. Програма лікування хворих в таких випадках передбачає обов'язкову декомпресію біліарної системи.

Стратегії лікування гострої печінкової недостатності включають моніторинг та лікування у відділенні інтенсивної терапії, застосування специфічної терапії залежно від причини розвитку та інтенсивне лікування ускладнень, включаючи поліорганну дисфункцію, холангіт, інфекцію, ниркову недостатність, метаболічні розлади та набряк мозку.

Разом із терміном гостра печінкова недостатність для визначення подібного клінічного стану в літературі зустрічається термін фульмінантна (блискавична) печінкова недостатність (ФПН). Його вперше у 1970 використав С. Trau та L. Davidson стосовно клінічного синдрому, що

характеризувався тяжкими порушенням функцій печінки внаслідок масивного некрозу гепатоцитів та за відсутності попереднього ураження органу [4]. Пізніше ця характеристика була модифікована, і в даний час вважають, що ФПН може розвиватись на тлі деяких захворювань печінки, що протікали безсимптомно [2,5]. Основною ознакою ФПН є наявність жовтяниці та печінкової енцефалопатії, що розвиваються протягом 8 тижнів після появи жовтяниці. Відповідно до термінів розвитку енцефалопатії виділяють надгостру (блискавичну) форму ФПН (0–7 діб. після виникнення жовтяниці), гостру (8–28 діб.) та підгостру (29 діб - 12 тижнів) [2]. Ці терміни констатують швидко прогресуючу гостру дисфункцію печінки, яка клінічно проявляється вираженою коагулопатією (зниженням МНВ та активності фактору згортання V більш, ніж на 50% від норми), підвищенням активності АЛТ і АСТ у 2-3 рази, і різним ступенем вираженості печінкової енцефалопатії (ПЕ) у осіб з відсутністю в анамнезі захворювань печінки.

Діагностика психічних змін є дуже важливою для верифікації ГПН. Тому постійний скринінг енцефалопатії при перших ознаках ГПН є обов'язковим.

8.2. Епідеміологія гострої печінкової недостатності

Найчастішими причинами ГПН у дорослих є медикаментозні та вірусні ушкодження печінки. Так, в Австралії, Данії, Великобританії та США як основний етіологічний фактор ГПН виступає ацетамінофенова токсичність, тоді як у країнах Азії та деяких країнах Європи - гепатотропні віруси [4]. Як приклад: у США у період між 1998 та 2007 р. зареєстровано 1147 випадків розвитку гострої печінкової недостатності, причинами якої було передозування ацетамінофену (46%), алергічні реакції на лікарські препарати (12%), вірус гепатиту В (7%), вірус гепатиту А (3%), а у 14% випадків причина ГПН була не встановлена [5]. У Великобританії з 1973 по 1991 р. описано 1014 випадків гострої печінкової недостатності: 57% з них були обумовлені ацетамінофеном, 9% - вірусами гепатиту В і D [6]. В той же час у Франції з описаних 502 випадків ГПН у період з 1972 по 1990 р. 45% були пов'язані з вірусами гепатиту В і D і лише 2% - з впливом ацетамінофену [6]. Схожа статистика спостерігалась і в Японії, де з 1998 по 2006 р. зареєстровано 856 випадків гострої печінкової недостатності, у розвитку якої в 51% випадків брали участь гепатотропні віруси (42% - вірус гепатиту В), і 10% були обумовлені впливом лікарських препаратів (включаючи ацетомінофен).

У хірургічній практиці гостра печінкова недостатність розвивається у 10-12% пацієнтів із довготривалою обструктивною жовтяницею та холангітом, супроводжується летальністю до 25-30% і вимагає серії

етапних хірургічних процедур, спроможних відновлювати фізіологічний пасаж жовчі в організмі.

8.3. Етіологія гострої печінкової недостатності

Вірусні гепатити. У розвитку ГПН основна роль приділяється вірусам гепатиту А, Е, В, D і С, меншою мірою – аденовірусами, вірусами герпесу (1, 2, 3 типів), цитомегаловірусом, вірусом Епштейна–Барр. Віруси гепатиту А (ВГА) та Е (ВГЕ) мають фекально-оральний механізм передачі. Найчастіше тяжке пошкодження печінки спостерігається в ендемічних регіонах. У США частку ГПН, викликану ВГА, припадає до 4% випадків [8]. ВГЕ обумовлює розвиток гострої печінкової недостатності переважно у вагітних жінок у ендемічних країнах, збільшуючи смертність від цієї патології від 15% до 25% [9]. У багатьох інших регіонах, які не вважаються ендемічними, роль даного вірусу в ураженні печінки, у тому числі в розвитку ГПН, мабуть, поки що не до кінця вивчена. Так, за даними літератури, у країнах Європи при розшифровці етіології криптогенної ГПН у госпіталізованих пацієнтів ВГЕ було виявлено у 10% випадків [10]. У деяких азіатських, середземноморських країнах та країнах Європи найчастішою причиною розвитку ГПН вважається вірус гепатиту В (ВГВ) [5, 11]. У США частку ВГВ припадає до 8% всіх випадків ГПН [8]. Вірус гепатиту D викликає гостру ниркову недостатність частіше у випадках коінфекції з ВГВ. Досі залишається предметом дискусії питання про те, чи може ГПН викликатись вірусом гепатиту С (ВГС) [9]. До рідкісних збудників, здатних індукувати розвиток гострої ниркової недостатності, відносяться цитомегаловірус (описано розвиток гострої ниркової недостатності у реципієнта після трансплантації печінки [ТП] на фоні прийому імуносупресивної терапії, який був інфікований вірусом раніше) і вірус Епштейна–Барр. У літературі зустрічаються посилання на гостру ниркову недостатність, викликану вірусами герпесу 1, 2 і 3 типів, в основному у осіб з імуносупресією на фоні прийому глюкокортикоїдів, у пацієнтів з онкологічними захворюваннями, ВІЛ-інфекцією, мієлодиспластичним синдромом, після трансплантації (частіше з одночасним ураженням кількох органів), у вагітних жінок [9, 12]. При цьому герпетичні висипання на шкірі зустрічалися лише у 50% описаних випадків. У літературі існують вказівки на розвиток гострої печінкової недостатності, викликану аденовірусами групи С тип 5 і парвовірусом В19 у пацієнтів з імуносупресією [14]. Лікарські препарати та токсини спричиняють розвиток гострої печінкової недостатності у 5–18% випадків. Токсичний вплив на печінку можуть здійснювати хімічні речовини, що потрапляють в організм з навколишнього середовища у великих дозах (дозозалежна токсичність), але у деяких пацієнтів – і в терапевтичних дозах

(ідіосинкразична гепатотоксичність). Описані клінічні випадки виникнення гострої печінкової недостатності після прийому деяких харчових добавок і лікарських рослин. Одним із найбільш широко використовуваних у всьому світі лікарських засобів є ацетамінофен (парацетамол). Відомо, що до розвитку гепатотоксичності призводить одноразова доза препарату ≥ 10 г. Випадки потрапляння токсичних концентрацій ацетамінофену в організм описані частіше при прийомі препарату із суїцидальною метою, або при одночасному його призначенні з іншими лікарськими засобами, до складу яких входив ацетамінофен, а також при застосуванні препарату з метою знеболювання. Випадки гострої печінкової недостатності спостерігалися у пацієнтів при прийомі невисоких доз ацетамінофену (наприклад, 3-4 г на добу) та паралельному вживанні алкоголю, або прийомі лікарських засобів, які стимулюють систему цитохрому P450 (зокрема ізофермент CYP2E1), наприклад, протисудомних препаратів. Ідіосинкратична ГПН у більшості випадків розвивається протягом перших 6 місяців з моменту початку прийому препарату. Ліки (навіть потенційно токсичні), які приймаються пацієнтами тривало (протягом 1-2 років і більше), зазвичай не бувають причиною гострого (*de novo*) ушкодження печінки [14]. Ураження печінки, обумовлене передозуванням парацетамолу, клінічно характеризується високим підйомом активності амінотрансфераз (>10000 МО/мл) при нормальному рівні білірубіну. При надходженні пацієнтів у ранньому періоді захворювання (коли в крові ще існує висока концентрація парацетамолу), спостерігається підвищення рівня лактату, незначне підвищення активності амінотрансфераз, наявність не вираженої коагулопатії. Цей особливий симптомокомплекс розвивається до появи гострої печінкової недостатності і пояснюється блокадою функції мітохондрій. На цій стадії ураження печінки показано проведення дезінтоксикаційної терапії та призначення N-ацетилцистеїну. Введення останнього покращує наслідки захворювання [15, 16]. В подальшому розвивається і швидко прогресує гостра печінкова недостатність, поліорганна дисфункція, а потім недостатність і за кілька годин стан пацієнтів прогресує від коми I до коми IV. У хворих, які не відповідають критеріям кандидатів на екстрену трансплантацію печінки, виживання, за останніми даними, залишається на рівні 20–40%, навіть за сучасних методів інтенсивної терапії. [17, 18].

ГПН, обумовлена впливом інших лікарських препаратів, розвивається в 10% випадків, при цьому 80% епізодів призводять до летального результату, або вимагають проведення екстреної ТП [22]. Найчастіше така необхідність виникає у осіб після 60 років [23-36]. Клінічно гепатоцелюлярне враження носить характер ГПН, при холестатичному характері - підгострої ПН, а блискавичний перебіг спостерігається менш

ніж у 1/3 випадків [23-27]. Найчастіше блискавичну форму ГПН викликає вживання наркотичних препаратів (3,4 метилендіоксинметамфетаміну). Клінічна картина характеризується гіпертермією, вираженим на руйнуванням гемостазу, важким рабдоміолізом та поліорганною дисфункцією, яка у перші дні є провокує грубі порушення функції печінки [37,38]. Лікарські реакції з еозинофілією та системними проявами (лихоманкою, висипом, збільшенням лімфовузлів) зустрічаються рідко. Найчастіше вони обумовлені прийомом сульфопрепаратів, протисудомних препаратів і антибіотиків. Для запобігання ГПН показані високі дози кортикостероїдів [30]. Не слід забувати про те, що пусковим фактором клінічних проявів часто бувають супутні вірусні інфекції. Часто ГПН розвивається при прийомі пацієнтами протитуберкульозних препаратів (наприклад, ізоніазиду) [31], нітрофуранів, кетоконазолу, фенітоїну, валпроату, нестероїдних протизапальних засобів [32]. У поодиноких випадках причиною ураження печінки буває гіпоперфузія, спричинена прийомом ніацину пролонгованої дії, кокаїну або метамфетаміну. Для гострого ішемічного ураження, викликаного цими препаратами, характерний високий рівень амінотрансфераз і лактатдегідрогенази, що швидко наростає, збільшується МНВ, підвищується рівень сироваткового креатиніну. Усі показники швидко нормалізуються після стабілізації гемодинаміки [34]. Як і при гіпоксичних гепатитах іншої етіології, у більшості випадків потреби у ТП не виникає. З метою встановлення/виключення впливу лікарського засобу, як етіологічного фактора розвитку гострої печінкової недостатності в перші хвилини спілкування з пацієнтом слід докладно зібрати анамнез. Оскільки ГПН може розкинутись через кілька тижнів після вживання препаратів, то збираються відомості про всі рецептурні та безрецептурні лікарські засоби, вітаміни, рослинні препарати та харчові добавки, які пацієнт приймав протягом останніх 6 місяців. Крім того, слід виключити інші причини тяжкого ураження печінки.

Отруєння грибами у 95% випадків зумовлено *Amanita phalloides* (Бліда поганка) і *Galerina* і щорічно служить смертю сотень людей у країнах Європи та США. *Amanita* містять два токсини: фаллоїдин і α -аманітін (обидва є гепатотоксичними). Отруєння зумовлене переважно α -аманітіном, який має дозозалежну, пряму гепатотоксичну дію на печінку, порушуючи синтез мРНК у гепатоцитах [39]. Тестів на підтвердження наявності токсинів цих грибів у крові немає. Діагноз можна запідозрити за клініко-анамнестичними даними та розвитку важкого кишкового синдрому, що виникає протягом кількох годин після вживання грибів [14, 40]. Аутоімунний гепатит проявляється гострою печінковою недостатністю рідко, але характеризується важким і швидко прогресуючим перебігом.

Встановити правильний діагноз допомагає наявність гіпергаммаглобулінемії, аутоантитіл у сироватці крові, проте іноді останні можуть бути відсутніми, що ускладнює діагностику захворювання [14]. Для підтвердження діагнозу в ряді випадків потрібне застосування пункційної біопсії печінки.

Хвороба Вільсона - рідкісна причина ГПН (2-3% випадків у США). За статистикою, близько 5% всіх пацієнтів, що надходять для проведення ТП, перенесли гостру печінкову недостатність, пов'язану з даною патологією [41]. Хвороба Вільсона спостерігається найчастіше в осіб молодого віку; частіше у жінок, ніж у чоловіків. ГПН, що розвивається на тлі хвороби Вільсона, має блискавичну течію з високим рівнем летальності та характеризується низкою клінічних особливостей. Починається з гемолітичної анемії, що раптово виникає, (з негативною реакцією Кумбса), збільшення рівня білірубіну (переважно за рахунок непрямой фракції), з низькими або нормальними значеннями лужної фосфатази і помірним підвищенням амінотрансфераз. Співвідношення АСТ/АЛТ часто становить >2 . Коагулопатія, що розвивається, не коригується введенням вітаміну К. Спостерігається швидко прогресування печінкова недостатність. При встановленні діагнозу необхідно враховувати: рівень церулоплазміну (зазвичай знижений, але у 15% буває нормальним); вміст міді у сироватці крові та в сечі (як правило, високий); співвідношення загального білірубіну та лужної фосфатази (>2 – непрямий індикатор хвороби Вільсона); наявність кілець Кайзера–Флейшера; вміст міді у біоптаті печінки [41–43].

Тромбоз печінкових вен (синдром Бадда–Кіарі) – захворювання поліетіологічне. Часто виникає у пацієнтів із злоякісними захворюваннями системи крові при проведенні хіміотерапії для підготовки до трансплантації кісткового мозку, при мієлопроліферативному синдромі, дефіциті фактора V, протеїну C, протеїну S або антитромбіну III. До рідкісних причин захворювання відносять радіаційне ушкодження та токсичну дію деяких препаратів, що містять трави. У 20% випадків синдром Бадда – Кіарі виникає у жінок, які приймають контрацептиви (як мінімум протягом 2 тижнів), у вагітних та жінок у післяпологовому періоді [44, 45]. У пацієнтів часто розвиваються гепатомегалія, біль у животі, асцит. Діагноз може бути встановлений за допомогою комп'ютерної томографії (КТ), ультразвукової доплерографії, магнітнорезонансної ангіографії. Може знадобитися проведення ТП [40].

Ішемічні ушкодження печінки можуть бути зумовлені кардіогенним шоком при гострому інфаркті міокарда, тривалим періодом серцево-легеневої реанімації при зупинці серця, періодом значної гіповолемії/гіпотензії або декомпенсацією хронічної серцевої недостатності [46]. В окремих випадках гіпотензія або гіперфузія можуть

бути обумовлені впливом ніацину [47], кокаїну [48], метамфетаміну [49]. Фізикальні зміни у пацієнтів при цьому можуть бути відсутніми або виявлятися тільки на ЕКГ та ФКГ [50]. Зазвичай у сироватці крові спостерігається значне збільшення рівня амінотрансфераз з тенденцією до швидкого зниження при стабілізації гемодинаміки. Прогноз у даного контингенту пацієнтів визначають темпи корекції серцевої недостатності та усунення інших причин ішемії.

Гостра жирова печінка вагітних (HELLP-синдром) розвивається у невеликої кількості жінок наприкінці вагітності. Ризик виникнення гострої печінкової недостатності збільшується при маніфестації в цей період герпетичної інфекції. Розвивається триада симптомів: жовтяниця, коагулопатія, тромбоцитопенія, іноді гіпоглікемія. Діагноз підтверджується виявленням стеатозу при морфологічному дослідженні печінки. Прогноз визначають рання діагностика та своєчасно надана кваліфікована медична допомога. Відновлювальний процес після пологів швидкий, але у деяких випадках потрібне проведення ТП вже у післяпологовому періоді [51, 52].

Пухлинне ураження печінки спостерігається при раку молочної залози [53], дрібноклітинному раку легень [54], лімфомі [55], меланомі [54], раку підшлункової залози і може призводити до розвитку гострої печінкової недостатності. У зв'язку з цим пацієнтам з ГПН, у яких в анамнезі були злоякісні новоутворення, для уточнення діагнозу необхідне проведення ретельного обстеження з використанням УЗД та КТ внутрішніх органів, а також пункційної біопсії печінки.

Ураження печінки при гіпертермії. Причинами ураження можуть бути вживання наркотиків (наприклад, екстазі), важке фізичне навантаження або тривалі заняття спортом за високої температури навколишнього повітря [56] тощо. У 20–40% випадків етіологія ГПН залишається нез'ясованою навіть після ретельного клінічного та лабораторного обстеження. Таким пацієнтам має бути проведена пункційна біопсія печінки з імуногістохімічним дослідженням біоптату. При підвищенні активності амінотрансфераз у плазмі крові та/або наявності синдрому холестазу у відсутності явного первинного ураження печінки пацієнта необхідно обстежити для виявлення можливого вторинного ураження, що спостерігається при низці захворювань: сепсис [57], малярія, лептоспіроз, рикетсиоз гіпертиреоз [58, 59], хвороба Стілла, гемофаго цитарний синдром [60, 61]. При останніх двох захворюваннях значно підвищується рівень феритину, а при гемофагоцитарному синдромі – і рівень тригліцеридів. У країнах Азії та Африки трапляються випадки отруєння жовтим фосфором (має мітохондріальну токсичність), при якому розвивається поліорганна (HELLP синдром) розвивається у невеликої кількості жінок наприкінці

вагітності, асоціюється зі збільшенням материнської смертності та загибеллю плода. Ризик виникнення гострої печінкової недостатності збільшується при маніфестації в цей період герпетичної інфекції. Розвивається триада симптомів: жовтяниця, коагулопатія, тромбоцитопенія, іноді гіпоглікемія. Діагноз підтверджується виявленням стеатозу при морфологічному дослідженні печінки. Прогноз визначають рання діагностика та своєчасно надана кваліфікована медична допомога. Відновлювальний процес після пологів швидкий, але у деяких випадках потрібне проведення ТП вже у післяпологовому періоді [51, 52].

Важливо пам'ятати, що у хірургічній практиці [111] печінкова дисфункція з трансформацією у ГПН може розвиватися при оперативних втручаннях з приводу ЖКХ, холедохолітазу, ускладненому обструктивною жовтяницею і холангітом, постхолецистектомічному синдромі, гострому панкреатиті, злоякісних новоутвореннях біліарного тракту та підшлункової залози. Крім того, статистика свідчить, що 25% хірургічних хворих мають обтяжений алкогольний анамнез із небезпекою розвитку алкогольного делірію. Зокрема у хворих з гострою абдомінальною патологією (перитоніт, гострий калькульозний холецистит, ускладнений холедохолітазом, механічною жовтяницею та холангітом, панкреонекроз, крововтрата з постгеморагічною анемією тощо) може розвиватися делірій змішаного генезу, що теж провокує ГПН.

При обструктивній жовтяниці, коли тиск у біліарній системі стрімко підвищується та є інфікування жовчі розвивається холангіт. При цьому бар'єрна функція жовчних каналців порушується, що призводить до підвищення їх проникності та рефлюксу жовчі до печінкових синусоїдів та потрапляння мікроорганізмів та ендотоксинів до загального кола кровообігу. Це призводить до важкої інтоксикації та сепсису [19]. Розвивається запальна інфільтрація поліморфноядерними нейтрофілами порталних синусів із відкладенням фібрину та виникненням некротичних вогнищ у паренхімі печінки. Прогресує синдром системної запальної відповіді з вторинним ураженням гепатоцитів, виникає дисфункція життязабезпечуючих органів та розвивається гостра печінкова недостатність.

Відсутність жовчі у кишечнику супроводжується дисбактеріозом, що обумовлює пошкодження захисного бар'єру слизової оболонки кишечника, транслокації бактерій та їх токсинів до загального кола кровообігу та, зрештою, збільшенням ендогенної інтоксикації. Ендотоксини пошкоджують мембрани високодиференційованих органоспецифічних клітин життязабезпечуючих органів, стимулюючи моноцити, макрофаги, гранулоцити та ендотеліальні клітини виробляти цитокіни, такі як фактор некрозу пухлин (TNF), фактор активації тромбоцитів, прозапальні

інтерлейкіни (IL), кисневі радикали, простагландини (PG) і прокоагулянти. В результаті у пацієнтів у післяопераційному періоді розвиваються інфекційні ускладнення, шлунково-кишкові кровотечі, ниркова недостатність, поліорганна дисфункція яка може трансформуватись у поліорганну недостатність [31,32].

Статистика свідчить, що у 62% хворих, які були прооперовані з приводу патології органів гепатопанкреатобіліарної системи, ускладненої обструктивною жовтяницею, безпосередньою причиною смерті була ГПН.

8.4. Класифікація та клінічна картина гострої печінкової недостатності

Універсальної класифікації ГПН поки що не прийнято. Згідно EASL (CPG ALF. J Hepatol 2017;66:1047–81) основні причини ГПН класифікуються наступним чином.

Вірусні інфекції: гепатит В, А, Е (рідко cytomegalovirus, Herpes simplex HSV, VZV, лихорадка Денге);

Медикаментозні: парацетамол, протитуберкульозні препарати, хіміотерапія раку, статини, НПЗЗ, фенітоїн, карбамазепін, наркотичні препарати, флуклоксацилін

Патологія судин: синдром Бадда-Кіарі, гіпоксичний гепатит.

Вагітність: преекламптичне ушкодження печінки, HELLP жирова дистрофія печінки.

Токсини: Amanita phalloides, фосфорорганічні сполуки.

Інші: хвороба Вілсона, аутоімунна, лімфома, ракові пухлини, HLH (haemophagocytic lymphohistiocytosis).

У 20%-40% випадків причина ГПН не може бути ідентифікована. В таких випадках множинні органи порушення часто виникають з невизначених причин та прогресують за допомогою нез'ясованих механізмів.

З клінічної точки зору класифікація ГПН необхідна для вибору єдиної тактики лікування та порівняльної оцінки його результатів у різних клініках.

1. Виділяють фульмінантну (гостру) і субфульмінантну (енцефалопатія розвивається через 2 тижні після появи жовтяниці) форми печінкової недостатності.

2. За терміном від появи жовтяниці до розвитку печінкової енцефалопатії (ПЕ) розрізняють:

- блискавичну (0-7 діб від появи жовтяниці з летальністю 60-80%);

- гостру (8-28 діб від появи жовтяниці з летальністю до 60%);

- підгостру (29 діб - 12 тижнів від появи жовтяниці з летальністю 14%)

форми перебігу ГПН.

Такий поділ ГПН дозволяє прогнозувати результати захворювання: абсолютно несприятливий прогноз (без трансплантації печінки) відзначається у хворих з блискавичною формою печінкової недостатності (виживаність до 20%), трохи кращий прогноз при гострій формі (виживаність до 44%) і "найкращі" показники виживаності (86%) у хворих із підгострою формою печінкової недостатності.

Про пізню печінкову недостатність мова йде у тих випадках, коли енцефалопатія розвивається через 8 тижнів і більше, але не пізніше 24 тижнів від моменту появи перших симптомів захворювання. З клінічної точки зору у таких випадках до нудоти, слабкості і дискомфорту в області живота приєднуються асцит, енцефалопатія і ураження нирок. ГПН що швидко розвивається (до 12 тижнів від моменту появи жовтяниці) характеризується:

- коагулопатією (зниження протромбінового індексу, МНВ, фактора V >50% від норми);
- печінковою енцефалопатією;
- розвивається у осіб з відсутністю в анамнезі захворювань печінки.

Виживаність без трансплантації печінки у таких хворих становить близько 20%. Після трансплантації печінки виживаність у перший рік досягає 55%.

3. Розрізняють три види ГПН:

1) печінковоклітинна кома (первинна печінкова кома, ендогенна кома, або кома розпаду печінки). Характеризується клінікою паренхіматозного дефіциту: гіпербілірубінемією, гіперферментемією, гіпокоагуляцією.

2) екзогенна кома (портосистемна, шунтова), характеризується наявністю портосистемного шунтування крові, коли нейротоксини кишкового походження через портосистемний шунт потрапляють до великого кола кровообігу і провокують печінкову енцефалопатію, крім того знижуються функціональні спроможності печінки.

3) змішана кома, що характеризується розвитком печінково-клітинної недостатності на тлі портосистемного шунтування крові.

В клінічній практиці причини ГПН розділяють на чотири групи:

- інфекції (віруси, бактерії, паразити),
- лікарські засоби,
- токсини,
- інші причини.

Оцінку ступеня тяжкості пацієнтів з гострою печінковою недостатністю здійснюють за допомогою:

1. коефіцієнта Фішера (співвідношення вмісту в сироватці крові амінокислот: валін + лейцин + ізoleyцин / фенілаланін + тирозин + триптофан, в нормі 3-4, при ГПН менше 1-1,5).

2. шкали APACHE II і III (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation) які застосовують для оцінки тяжкості стану здоров'я хворих у відділеннях реанімації та являють собою суму балів гірших фізіологічних параметрів за одну добу після надходження до ВРІТ плюс вікові та анамнестичні бали.

3. шкали органної недостатності SOFA.

Згідно EASL, 2017 та AASLD 2017, 2023 при розвитку ГПН вражаються життязабезпечуючі органи та розвивається ряд патологічних синдромів.

Враження печінки: при обстеженні практично завжди є гіпербілірубінемія. Ступінь гіпербілірубінемії - це один із основних показників тяжкості печінкової недостатності. Часто зустрічається коагулопатія, спричинена порушеннями синтезу у печінці факторів згортання крові. Характеризується: коагулопатією (зниження протромбінового індексу, МНВ, фактора V >50% від норми) та розвитком печінкової енцефалопатії. Критерієм виникнення гепатоцелюлярних некрозів є 2-3 разове підвищення рівня амінотрансфераз (АЛТ, АСТ).

Кардіоваскулярні: зниження периферичного судинного опору та артеріального тиску, що обумовлено гіпердинамічною циркуляцією крові з тахікардією та збільшеним серцевим викидом.

Розвиток ГПН маніфестується наступними поліорганними ураженнями.

Ниркові: гостре ураження нирок діагностують майже у 50% пацієнтів з ГПН. Оскільки рівень концентрації азоту сечовини в крові залежить від синтетичної функції печінки, він не може об'єктивно відображати функцію нирок. Тому визначення рівню креатиніну точніше відображає ступінь ураження нирок. Як і при гепаторенальному синдромі, рівень натрію в сечі і його фракційна екскреція знижуються без застосування діуретиків та за відсутності циліндрів в сечі (що може виникати, якщо причиною ГПН є вживання ацетамінофену).

Імунологічні: розвиваються порушення імунної системи які включають порушення опсонізації, зниження комплементу, дисфункцію лейкоцитів і клітин-кілерів. Виникає бактеріальна транслокація із шлунково-кишкового тракту. Наслідком цих процесів є розвиток неконтрольованої інфекції дихальних, сечових шляхів і сепсису. Частіше за все патогенами є бактерії, віруси або грибки.

Метаболічні: на ранніх стадіях ГПН частіше всього розвивається як метаболічний, так і дихальний алкалоз. При розвитку септичного шоку виникає метаболічний ацидоз. Часто спостерігається гіпокаліємія. Може розвинути гіпофосфатемія і гіпомагніємія. Гіпоглікемія виникає через

зменшення запасів глікогену в печінці з порушеннями процесів глюконеогенезу та руйнацією інсуліну.

Легеневі: розвивається некардіогенний набряк легень (ГРДС синдром). Формуються зміни психічного статусу (як наслідок портосистемної енцефалопатії) і жовтяниця.

Церебральні: печінкова енцефалопатія і набряк головного мозку з підвищенням внутрішньочерепного тиску з'являються, як правило, на фінальних стадіях розвитку ГПН і вказують на неефективність лікування.

Інші симптоми можуть бути неспецифічними, наприклад кволість, млявість, анорексія, печінковий запах з рота, моторні порушення з боку шлунково-кишкового тракту. Тахікардія, тахіпноє і зниження артеріального тиску вказують на розвиток сепсису. Про розвиток інфекційних ускладнень вказують локальні симптоми (наприклад кашель, дізуричні явища).

Незважаючи на підвищене міжнародне нормалізоване відношення (МНВ), кровотечі виникає рідко, якщо тільки у пацієнтів не розвивається синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання (ДВЗ синдром). Це пов'язано з тим, що у пацієнтів з печінковою недостатністю відбувається перерозподіл про- і антикоагулянтних факторів, але все ж таки пацієнти з ГПН частіше страждають від гіперкоагуляції (1, 2).

Для встановлення причини ГПН важливо детально вивчити анамнез, динаміку клінічної картини, зокрема проаналізувати використання лікарських препаратів, дію можливих токсинів, серологічні тести на віруси гепатиту, аутоімунні маркери та інші спеціальні дослідження що дозволяють верифікувати клінічний діагноз. Наявність цирозу печінки передбачає, що печінкова недостатність має хронічний характер.

Гостру печінкову недостатність слід запідозрити і у випадках коли у пацієнтів без захворювань або цирозу печінки в анамнезі, гостро розвивається жовтяниця та/або підвищується рівень трансаміназ разом із коагулопатією та змінами психічного статусу. При цьому слід пам'ятати, що розвиток гострої печінкової дисфункції на тлі підтвердженого хронічного захворюванням органу слід вважати його загостренням.

Лабораторні показники для підтвердження та оцінки ступеня тяжкості печінкової недостатності включають визначення гепатоспецифічних ферментів (АЛТ, АСТ, ЛДГ), білірубіну та МНВ. Зазвичай ГПН вважається підтвердженою, якщо є клінічні ознаки енцефалопатії, або якщо МНВ становить $> 1,5$ та у разі наявності клінічних та/або лабораторних ознак гострого цитолітичного синдрому з 2-3 кратним збільшенням активності трансаміназ.

Пацієнти з гострою печінковою недостатністю мають бути обстежені на наявність ускладнень з боку життязабезпечуючих органів.

Дослідження що проводяться при первинному огляді хворих включають загальний аналіз крові, визначення електролітів сироватки крові (включаючи кальцій, фосфати та магній), функціональні ниркові тести та аналіз сечі. Має бути досліджено газовий склад артеріальної крові, визначено групу крові та проведено скринінг на наявність поліорганної дисфункції згідно шкал SOFA.

Для з'ясування причини гострого пошкодження печінки клініцисти повинні зібрати детальний анамнез щодо можливого впливу токсинів, застосування рецептурних та безрецептурних препаратів, трав та дієтичних добавок. Рутинні дослідження включають: серологічні тести на вірусний гепатит (наприклад, антитіла до вірусу гепатиту А класу IgM, поверхневий антиген до вірусу гепатиту В [HBsAg], антитела до внутрішнього антигену вірусу гепатиту В класу IgM [IgM анти-HBcAg], антитіла до вірусу гепатиту С [анти-HCV]) Аутоімунні маркери (наприклад, антинуклеарні антитіла), антитіла до гладкої мускулатури, рівень імуноглобулінів). Інші дослідження ґрунтуються на анамнестичних даних щодо недавніх подорожей до країн з проблемними санітарними умовами: тести (ПЛР) на гепатит А, В, С, D і Е. Жінкам дітородного віку слід провести тест на вагітність, визначити рівень гепатоспецифічних ферментів (АЛТ, АСТ, лужної фосфатази), перевірити рівень церулоплазміну для виключення хвороби Вільсона та застосувати методи променевої діагностики (УЗД, КТ, МРТ) з метою візуалізації уражень портальної вени, наявності пухлин та метастазів у печінці, синдрому Бадда-Кіарі. У випадках погіршення психічного здоров'я, обумовленого енцефалопатією, показано проведення КТ головного мозку для діагностики його набряку та екстрене дослідження рівня глюкози крові. У випадках сумнівних результатів тестів доцільно проводити їх моніторинг кожні 4-6 годин.

8.5. Печінкової енцефалопатія. Патогенез, класифікація, клінічна картина.

Печінкова енцефалопатія (ПЕ) - одне з основних і вкрай важких ускладнень гострої печінкової недостатності. Її розвиток відображає грубі ураження паренхіми печінки, прогнозує незадовільні результати лікування. Лікування печінкової енцефалопатії вимагає висококваліфікованої медичної допомоги у спеціалізованих стаціонарах. Можливість довготривалого виживання дає трансплантація печінки, але навіть за цієї умови в наступні 5 років помирають 23–56% хворих. Тому основним завданням медичної допомоги хворим є ефективне лікування захворювань, які можуть спровокувати розвиток гострої печінкової недостатності та її ускладнень.

Синдром ПЕ об'єднує комплекс неврологічних і психоемоційних розладів, що проявляються патологічними нервово-м'язовими і нейрофізіологічними порушеннями, зміною свідомості, поведінки, зниженням інтелекту, зміною особистості, розладом інтелекту і мови. ПЕ, розвиток якої пов'язаний із гострою нирковою недостатністю при вірусних ураженнях печінки, особливо при вірусних гепатитах В і D, характеризується високою летальністю, що досягає без трансплантації печінки 80-100%.

Особливо небезпечним синдромом ПЕ стає при хірургічному лікуванні хворих з довготривалою обструктивною жовтяницею, ускладненою холангітом, геморагічним на печінково-нирковим синдромами.

Печінкова енцефалопатія і набряк головного мозку з підвищенням внутрішньочерепного тиску з'являються, як правило, на тлі збільшеного виділення аміаку нітрогенними субстанціями у кишечнику. Печінкова енцефалопатія (ПЕ) – визначається як потенційно оборотний стан порушень функцій мозку, обумовлений метаболічними розладами який виникає внаслідок гострої або хронічної печінково-клітинної недостатності і/або портосистемного шунтування крові. При гострій печінковій недостатності розвивається поліорганна недостатність, яка багатofакторна за своїм походженням. Зокрема дисфункція печінки внаслідок ендотоксемії, викликає дисфункцію усіх життязабезпечуючих органів и систем, що в свою чергу посилює зміни в печінці. Найважливішим клінічним синдромом печінкової енцефалопатії є генералізований набряк головного мозку (внутрішньочерепна гіпертензія), який може привести до вклинення стовбура головного мозку, що є найчастішою причиною смерті пацієнтів (81%).

Клінічними ознаками набряку мозку є:

- систолічна артеріальна гіпертензія,
- децеребраційна ригідність,
- порушення координованих рухів очних яблук із розвитком косоокості,
- втрата зіничних рефлексів,
- зупинка дихання.

Провідними механізмами патогенезу набряку мозку вважають судинний і цитотоксичний. Судинний механізм обумовлений порушеннями гематоенцефалічного бар'єру з виходом плазми до спинномозкової рідини.

В основі цитотоксичного механізму лежать клітинні зміни, що призводять до переходу води до клітин головного мозку згідно осмотичного градієнту. У більшості пацієнтів мозковий кровообіг патологічно змінений внаслідок порушень його ауторегуляції, що викликає гіпоксію головного мозку та може провокувати розвиток его набряку. Тому

існує висока небезпека системної гіпотензії у пацієнтів з ГПН. Підвищення внутрішньочерепного тиску можна запідозрити при підвищенні м'язового тону з міоклонусом, що призводить до розгинання і гіперпронації верхніх кінцівок, розгинання ніг (децеребраційна ригідність). Можуть порушуватись скоординовані рухи очних яблук з розвитком косоокості. При прогресуванні цих симптомів діагностують втрату зіничних рефлексів і зупинку дихання внаслідок вклинення стовбура головного мозку.

Ще одним важливим патогенетичним механізмом печінкової енцефалопатії розглядається амінокислотний дисбаланс, гіперамоніємія, метаболічні порушення. Підвищення рівня аміаку в крові призводить до його проникнення через гематоенцефалічний бар'єр до головного мозку, де він обумовлює нейротоксичний ефект: порушується експресія генів, що кодують ключові білки астроцитів, знижується активність каналів транспорту хлору на мембранах нейронів. В астроцитах аміак знешкоджується у глутамінсинтезній реакції з утворення глутаміну, накопичення якого викликає підвищення осмолярності і набряк клітин. Універсальним регулятором осмолярності клітин є інозитол. При підвищенні концентрації глутаміну в астроцитах інозитол виходить із клітин, що реєструється у вигляді підвищення піку глутаміну і зниження піку інозитола (за даними магнітно-резонансної спектроскопії). Утворення глутаміну в астроцитах призводить до відтоку глутамату із малат-аспартатного човника, що викликає зниження синтезу АТФ. Важливим наслідком утворення глутаміну в астроцитах є зменшення концентрації глутамату і аспартату, які виконують функцію нейротрансмітерів. Із головного мозку глутамін транспортується в обмін на амінокислоти. При захворюваннях печінки в крові підвищений вміст ароматичних амінокислот (тирозину, фенілаланіну, триптофану) і зменшується вміст амінокислот із розгалуженим бічним ланцюгом (валін, лейцин, ізолейцин). Співвідношення цих амінокислот позначається як коефіцієнт Фішера. У нормі коефіцієнт Фішера становить більш 3,5, а при ФПН цей показник значно знижується. Ароматичні амінокислоти і амінокислоти з розгалуженим бічним ланцюгом при обміні на глутамін конкурують за одні й тією ж транспортні системи. При підвищенні концентрації ароматичних амінокислот вони в великих кількостях надходять до головного мозку. В результаті ферментні системи мозку не в змозі забезпечити синтез катехоламінів. Крім того, пряме гальмування фенілаланіном тирозин-3-монооксигенази, призводить до утворення хибних нейротрансмітерів - β -фенілетаноаміну і октопаміну - речовин, структурно подібних до катехоламінів, але істотно менш активних щодо впливу на адренергічну систему. Для оцінки ступенів тяжкості печінкової енцефалопатії застосовуються критерії, прийняті Міжнародною асоціацією з вивчення

хвороб печінки (1992), або модифіковані критерії Н. Conn (1979 р). Крім того, може бути використана шкала ком Глазго. Печінкова енцефалопатія оцінюється як тяжка, якщо сума балів становить 3-8, середньої ступені тяжкості - сума балів 8-12.

Ознаки набряку мозку маніфестуються відчуттям оглушеності, розвитком брадикардії та коми. Для визначення прогнозу розвитку печінкової енцефалопатії рекомендується проводити вимірювання рівня аміаку в плазмі крові, оскільки високий рівень аміаку (>150–200) потенційно вказує на підвищений ризик розвитку набряку мозку (1). Якщо у пацієнтів діагностують гіпердинамічний тип кровообігу, з високим серцевим викидом та низьким периферичним судинним опором (характерно для цирозу печінки) і тахіпноє, необхідно проведення КТ або рентгенівського обстеження легень (іноді бронхоскопії) для виключення пневмонії та дослідження бактеріальних культур з матеріалу отриманого при бронхоскопії, посівів крові, сечі, асцитичної рідини на стерильність.

У випадках діагностики у пацієнтів порушень, або погіршення психічного стану, особливо при наявності коагулопатії, необхідно проведення КТ головного мозку для виключення набряку мозку або, що менш ймовірно, внутрішньочерепної кровотечі.

На таблиці 8.1 наведено патогенез розвитку печінкової енцефалопатії. Ступені тяжкості печінкової енцефалопатії за West Haven наведено на таблиці 8.1.

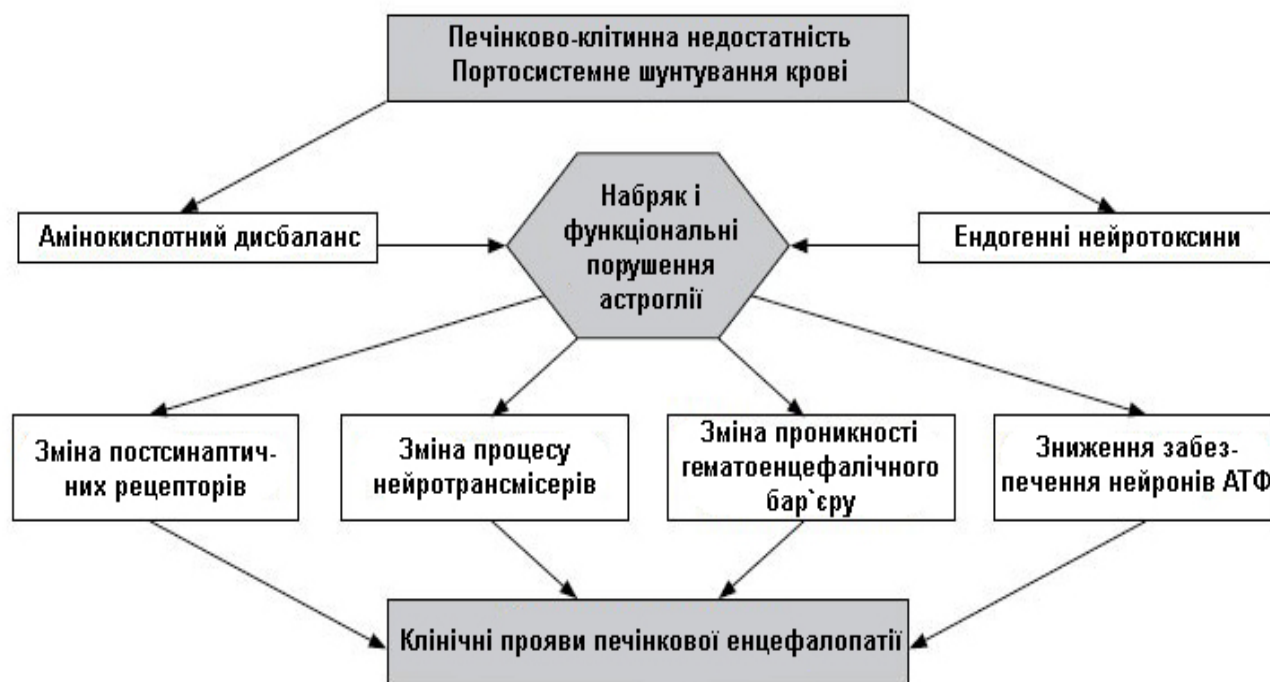


Рис. 8.1. Таблиця патогенезу печінкової енцефалопатії (згідно Думанського Ю.В.)

Клінічні прояви ПЕ, що визначають її ступінь тяжкості, ґрунтуються на особливостях клінічного перебігу синдрому та з урахуванням нервово-психічних порушень наведено у таблиці 8.1.

Відповідно до сучасної класифікації (11-th World Congress of Gastroenterology, 1998) ПЕ розділяють на типи:

А (Acute) - пов'язана із гострою печінковою недостатністю;

В (Bypass) - пов'язана із портосистемним шунтуванням крові, захворювання печінки відсутні;

С (Cirrhosis) - пов'язана із цирозом печінки, портальною гіпертензією і портосистемним шунтуванням крові.

Стадії ПЕ з урахуванням даних ЕЕГ, вмісту аміаку в артеріальній крові та неврологічної симптоматики наведено у таблиці 8.1.

Виділяють гостру, латентну, клінічно виражену (хронічну з рецидивуючим перебігом) ПЕ. До особливих форм ПЕ відносять гепатоцеребральну дегенерацію та спастичний парапарез. Клінічна класифікація включає епізодичну, персистуючу і мінімальну ПЕ.

Таблиця 8.1. Ступені тяжкості печінкової енцефалопатії за West Haven

Стадія	Стан свідомості	Інтелектуальний статус	Поведінка	Нейром'язові функції
0 латентна	Не змінена	Зниження уваги і пам'яті (при цілеспрямованом у дослідженні)	Не змінена	Збільшено термін виконання психометричних функцій
I	Дезорієнтація	Зниження здатності до логічного мислення, уваги, рахунку	Депресія, дратівливість, ейфорія, неспокій	Тремор, гіперрефлексія, дизартрія
II	Сомноленція	Дезорієнтація у часі, зниження здатності до розрахунків	Апатія/агресія, не адекватні реакції на зовнішні подразники	Астеріксис, дизартрія, гіпертонус
III	Сопор	Дезорієнтація у просторі, амнезія	Делірій, примітивні реакції	Астеріксис, ністагм, ригідність

IV	Кома	-	-	Атонія, арефлексія, відсутність реакції на біль
-----------	------	---	---	--

При розвитку гострої печінкової недостатності печінкова енцефалопатія у хворих на вірусні гепатити має характерні особливості (табл. 8.2), що відрізняють її від гострої ПЕ при хронічних захворюваннях печінки (табл. 8.3, 8.4).

Таблиця 8.2. Стадії печінкової енцефалопатії з урахуванням даних ЕЕГ

Стадія	Стан свідомості	Виконання тесту зв'язування чисел (за сек.)	ЕЕГ	Аміак артеріальної крові
0	Нема змін	15-30 с	α-ритм 8,5-12 коливань за 1 с	Норма (11-55 мкмоль/л)
1	Порушення ритму сну, незібраність, ейфорія чи занепокоєння, зниження уваги, порушення рахунку чисел	31-50 с	α-ритм 7-8 коливань за 1 с	До 1,33 норми
2	Загальмованість або апатія, мінімальна дезорієнтація у часі та просторі, зміни особи, неадекватна поведінка	51-80 с	α -ритм 5-7 коливань за 1 с	1,33-1,67 норми
3	Сонливість, збереження відповіді на вербальні стимули, значна дезорієнтація	81-120 с	α -ритм 3-5 коливань за 1 с	1,67-2 норми
4	Кома	>120 с (нездатність закінчити тест)	α-ритм <3 коливань за 1 с	Більше 2 норм

Таблиця 8.3. Динаміка розвитку гострої печінкової недостатності у пацієнтів з вірусними гепатитами (згідно Думанського Ю.В.)

Стадії печінкової енцефалопатії	Психоневрологічні ознаки
I (прекома I)	Емоційна нестійкість (ейфорія, що змінюється апатією), адинамія, неприємність, загальмованість, уповільнення мислення (уповільнені відповіді на прості питання), запаморочення, порушення ритму сну, провали пам'яті, позіхання, утруднення мови, погіршення орієнтації
II (прекома II)	Сплутаність свідомості, тремор, дезорієнтація у часі, просторі і власній особистості, психомоторне збудження, іноді з маренням, сонливість, астеріксис
III (кома I) - початкова, неглибока	Свідомість відсутня, збереженні реакції на сильні подразнення (біль), ковтальний, рогівковий рефлекс, розширення зіниць, симптом «плаваючих» очних яблук, ригідність кінцівок, самовільні сечовиділення і дефекація, патологічні рефлексії, судоми
IV (кома II) - глибока	Повна втрата свідомості і реакцій на всі подразники, арефлексія, параліч сфінктерів

Таблиця 8.4. Відмінності гострої печінкової недостатності, яка розвивається на фоні хронічних захворювань печінки

	ГПН яка розвивається при відсутності хронічних захворювань печінки	ГПН яка розвивається при загостренні хронічного захворювання печінки
Анамнез	короткий	тривалий
Харчування хворого	гарне	знижено
Розміри печінки	±	збільшені, щільна
Розміри селезінки	±	збільшені
Судинні зірочки	-	виявляються

8.6. Лікування гострої печінкової недостатності

Згідно EASL, 2017, 2022 та AASLD. 2017, 2023 загальні напрямки лікувальної тактики при ГПН багато в чому визначаються етіологією захворювання, оскільки своєчасний вплив на причинний фактор може сприяти зниженню летальності та кількості випадків, які потребують проведення трансплантації печінки. У пацієнтів із відносно сприятливим прогнозом необхідні заходи, спрямовані на підтримку вітальних функцій організму: корекція гемодинамічних та метаболічних порушень, корекція та підтримка адекватного обсягу циркулюючої крові (ОЦК), лікування інфекцій та патології шлунково-кишкового тракту, здійснення парентерального та ентерального харчування. Складність лікування гострої печінкової недостатності та обумовленої нею гострої ниркової недостатності є необхідність корекції порушень багатьох видів обміну речовин, викликаних функціональною дисфункцією, а пізніше і недостатністю цих органів, оскільки в організмі розвиваються:

1. Порушення синтезу білків.
2. Порушення синтезу інших азотовмісних речовин: холіну, глутатіону, таурину, етаноламіну.
3. Порушення розщеплення білків і амінокислот в реакціях дезамінування, трансамінування, декарбоксілювання.
4. Порушення утворення сечовини.
5. Порушення обміну білірубіну.
6. Порушення знешкодження ендогенних токсинів, що утворюються із білків (індол, скатол, ароматичні вуглеводи, аміак).
7. Порушення знешкодження екзогенних (мікробних) токсинів, зниження функції детоксикації.
8. Регуляція водно-електролітного обміну, виведення азотистих шлаків.

В таких випадках **біохімічними ознаками гострої печінкової недостатності (ГПН)** є: гіпопротеїнемія, гіпоальбумінемія, гіпоглобулінемія, гіпофібриногенемія, гіпопротромбінемія, жовтяниця, гіпокоагуляція, гіперферментемія, порушення водно-електролітного обміну.

У пацієнтів із несприятливим прогнозом у ранні терміни розвитку ГПН слід планувати проведення трансплантації печінки.

Найбільш частими причинами ГПН є інфекції (віруси, бактерії, паразити).

Особливості лікування ГПН при вірусних гепатитах.

Варіанти перебігу гострої печінкової недостатності у хворих на вірусні гепатити представлено у таблиці 8.5.

Таблиця 8.5. Варіанти перебігу гострої печінкової недостатності у хворих на вірусні гепатити (згідно Думанського Ю.В.)

Ознаки розвитку процесу	Рання ГПН	Пізня (14-20-й день хвороби) ГПН
Початок хвороби	Гостре, з коротким перед жовтушним періодом (2-5 днів)	Поступовий, з довготривалим перед жовтушним періодом (14 днів)
Перебіг хвороби	Швидке (блискавична форма)	Поступовий
Симптоми інтоксикації	Виражені з перших днів жовтяничного періоду, як і симптоми печінкової енцефалопатії	Незначні або помірні, нарастають по мірі прогресування хвороби
Жовтяниця	Помірна	Помірна; наростає протягом 5-7 днів, передує розвитку ГПЕ
Розміри печінки	Раннє зменшення розмірів печінки; відсутність симптому «порожнього» правого підребер'я	Початок скорочення розмірів печінки за 5-7 днів до розвитку ГПЕ; наявність симптому «порожнього» правого підребер'я
Геморагічний синдром	Виражений, розвивається рано, передує ГПЕ	Поступове наростання; чітке виділення стадій ГПЕ I і ГПЕ II, психомоторне збудження
Психоневрологічний статус	Стадія ГПЕ I короткочасна (симптоми-провісники); раптовий розвиток ГПЕ II; психомоторне збудження, делірій із сопором і комою	Поступовий розвиток коматозної стадії

Вірусний гепатит А у структурі ГПН складає менше 5%, при цьому летальність від самого гострого вірусного гепатиту А оцінюється в 0,2-0,4%. До факторів, що погіршують прогноз, відносяться: вік старше 40 років (летальність 2,1%), попередні захворювання печінки, наркоманія. У крові значно підвищена активність трансаміназ (АЛТ, АСТ) при помірному підвищенні лужної фосфатази (ЛФ). Діагноз ставиться на підставі виявлення в крові анти-HAV IgM. При ГПН, обумовленій враженням

печінки вірусним гепатитом А, протівірусні препарати не призначаються через відсутність їх ефективності. Лікування пацієнтів полягає у проведенні інтенсивної коригуючої терапії.

Вірусний гепатит В у більшості країн є однією із основних причин ГПН (до 47%). Летальність від гострого гепатиту В становить близько 1%. ГПН розвивається частіше у осіб, інфікованих мутантним штамом вірусу (відсутній HBeAg). Дослідження на HBsAg і HBVDNA може дати негативні результати. Гостра інфекція, викликана вірусом гепатиту В, діагностується з виявленням анти - HBc IgM. Летальність від ФПН, викликаного вірусом гепатиту В, становить 12-36%. Тривалий час предметом дискусій було питання, чи слід призначати протівірусну терапію пацієнтам із гострою печінковою недостатністю, викликану вірусним гепатитом В. На даний момент існують результати кількох досліджень, які обґрунтовують переваги призначення аналогів нуклеозидів/нуклеотидів (АН). В одному з них було продемонстровано, що терапія гострого гепатиту В із включенням ламівудину дозволила значно знизилась летальність (7,5% проти 25%) та частоту розвитку ГПН (20% проти 42,5) % [64]. В інших дослідженнях було підтверджено переваги призначення (покращення прогнозу) та безпеку ламівудину при лікуванні пацієнтів з тяжким або фульмінантним гострим гепатитом В [65–67].

Подальші дослідження показали ефективність та безпеку лікування ОПН ентекавіром [68], тенофовіром [69], телбівудіном [70]. Вищезгадані препарати призначаються нетривалим курсом, що не дозволяє розвинути резистентності і забезпечує незаперечні переваги для пацієнтів, які готуються до проведення трансплантації печінки, оскільки пригнічують реплікацію вірусів та усувають можливість інфікування трансплантату.

Супер інфекція вірусом гепатиту D у осіб з перед існуючим хронічним гепатитом В, що має латентний перебіг, або коінфекція цими двома вірусами може маніфестуватись фульмінантною ПН. Діагноз встановлюється за наявності анти- DV IgM, які з'являються у терміни від 2 до 6 тижнів після інфікування.

Вірусний гепатит С є рідкісною причиною ФПН, зазвичай зустрічається у складі мікст-вірусної інфекції з вірусом гепатиту А чи В, особливо у хворих на наркоманію. Діагноз встановлюється з виявленням HCV RNA в крові.

Вірус гепатиту Е це одна із найчастіших причин ГПН в країнах Південно-Східної Азії. Особливо небезпечний вірус гепатиту Е для вагітних: у 20% із них розвивається ФПН, що закінчується летальним результатом у кожній п'ятому випадку. Діагноз встановлюють при виявленні анти- HEV IgM в сироватці крові. Останнім часом з'явилися нові дані про ефективне протівірусне лікування гострого гепатиту Е. Описано

випадки лікування рибавірином при генотипах вірусу 1 і 3 [62]. В окремих випадках ГПН при вірусному гепатиті Е коригувалась призначенням глюкокортикостероїдів. Відповідь на терапію супроводжувалась покращенням синтетичної функції печінки [10]. Однак на даний час немає доказової бази для рекомендації широкого застосування у клінічній практиці глюкокортикостероїдів для лікування гострої печінкової недостатності, викликаного вірусним гепатитом Е [63].

Вірус простого герпесу є рідкісною причиною гострого гепатиту у дітей і ще більш рідкісною причиною у дорослих, зазвичай у рамках дисемінованої інфекції. Факторами ризику розвитку гепатиту, викликаного вірусом простого герпесу, служать: імуносупресія, що проводиться з приводу трансплантації печінки або нирки, застосування кортикостероїдів, великі опіки, хіміотерапія з приводу пухлин, вагітність. Серологічні маркери мало ефективні для встановлення герпесної етіології ГПН. Діагноз встановлюється по системних проявах (типовий висип на шкірі, слизових), для підтвердження може бути виконана біопсія печінки з імуногістохімічним дослідженням. Пацієнти, у яких етіологічним фактором ГПН визначаються герпесвіруси 1-го, 2-го або 3-го типів лікування ацикловіром у дозі 10–30 мг/кг/добу сприяє покращенню результатів комплексного лікування пацієнтів.

Вірус Епштейна-Барр, цитомегаловірус, аденовірус, а також інші інфекційні захворювання (лихоманка Q, туберкульоз, великі амебні абсцеси печінки) є рідкісними причинами ГПН та лікуються відповідно загальноприйнятих принципів лікування ГПН.

Особливості лікування ГПН, викликаного отруєнням лікарськими засобами. Лікарські препарати можуть мати пряму гепатотоксичність (парацетамол) або обумовлювати пошкодження печінки шляхом ідіосинкразії.

Парацетамол (ацетамінофен) - один з найбезпечніших анальгетиків при застосуванні в терапевтичних дозах, є основною причиною ГПН в Великобританії (до 56% всіх випадків), що обумовлено передозуванням цим препаратом. В інших європейських країнах в структурі ГПН гостре передозування парацетамолом становить 5-6%. Фатальна ФПН зазвичай асоціюється з прийомом протягом короткого проміжку часу більше 25 г препарату. Чим більше доза препарату, тим масивніше ураження печінки і гірший прогноз. Токсичність парацетамолу обумовлена утворенням з нього в системі ферментів цитохрому P-450 N-acetyl-p-benzoquinoneimine (NAPQI). При цьому алкоголь, барбітурати призводять до збільшення токсичності парацетамолу. Гостре передозування препаратом характеризується появою протягом першої доби нудоти, блювоти, анорексії. На другу добу ці симптоми зникають, в аналізі крові реєструється

підвищення рівня АЛТ і АСТ. Приблизно через 2 доби після передозування з'являється жовтяниця, печінкова енцефалопатія, рівні АЛТ і АСТ перевищують норму в сотні разів. З'являються ознаки ниркової недостатності. Встановлено, що при прийомі великих доз ацетамінофену терапевтично виправданим є раннє (з моменту прийому препарату пройшло <4 години) призначення ентеросорбентів, активованого вугілля та введення N-ацетилцистеїну [71]. Активоване вугілля призначається в дозі 1 г/кг (максимальний ефект протягом першої години від початку прийому таблеток). У численних контрольованих дослідженнях як антидот було показано ефективність (покращення мікроциркуляції у тканині печінки, зниження смертності) та безпеку N-ацетилцистеїну [72]. Раннє введення N-ацетилцистеїну рекомендується у випадках встановлення факту прийому ацетамінофену, виявлення препарату в крові або за наявності високого рівня амінотрансфераз, які вказують на тяжке пошкодження печінки, а також коли факт прийому ацетамінофену точно не встановлений, але підозрюється. N-ацетилцистеїн призначається внутрішньо (пероральний прийом або через зондове введення) у стартовій дозі 140 мг/кг, розведеної до 5% розчину, з подальшим проведенням підтримуючої терапії по 70 мг/кг перорально, кожні 4 години, всього 17 введень. У разі неможливості перорального прийому N-ацетилцистеїну (шлунково-кишкова кровотеча, коматозний стан пацієнта) препарат вводиться внутрішньовенно в дозі 150 мг/кг у 5% розчині глюкози протягом 15 хв. (стартова доза) з наступною підтримувальною терапією – 50 мг/кг протягом 4 годин, потім 100 мг/кг протягом наступних 16 годин [14]. У плацебо контрольованому дослідженні, яке включало 173 пацієнти з гострою печінковою недостатністю різної етіології (прийом лікарських препаратів, але не ацетамінофену, вірусного гепатиту В, аутоімунного гепатиту, ГПН невстановленої етіології) при призначенні N-ацетилцистеїну була продемонстрована значно вища до трансплантаційна виживаність (40% проти 27%) [73].

Лікування гострої печінкової недостатності при отруєнні грибами.

Гриби роду *Amanita* щорічно спричиняють ГПН у сотень хворих. Фактором, що ушкоджує печінку служить аманітоксин (а-аманітін), який інгібує РНК-полімерази. Захворювання характеризується сильними болями в животі, нудотою, блювотою і водянистою діареєю, які розвиваються через 6-24 години після вживання в їжу грибів роду *Amanita* і тривають від 1 до 4 днів. Слідом за цим настає короткочасне (1-2 дні) клінічне поліпшення: на тлі стихання діареї починається підйом трансаміназ (у 10-100 разів), що є провісником енцефалопатії. ФПН розвивається на 4-8-й день після отруєння, летальність досягає 25%. Лікування необхідно починати максимально рано з промивання шлунку, введення ентеросорбентів через

назогастральний зонд, відновленням водно-електролітного балансу. Призначення ентеросорбентів обґрунтовується зв'язуванням аматоксина і підтверджується кращим виживанням пацієнтів у порівнянні з призначенням тільки підтримуючої терапії. Додаткові методи лікування включають використання силібініну/силімарину та антибіотиків пеніцилінового ряду [74]. Дія силібініну пояснюється здатною препарату перешкоджати захопленню α -аманітину гепатоцитами та підвищувати антиоксидантну активність. Препарат може бути ефективним протягом перших 48 годин після вживання грибів. Силімарин призначається в середній дозі 30-40 мг/кг на добу протягом 3-4 днів [75]. Часто його прийом поєднують із введенням N-ацетилцистеїну [76]. Незважаючи на те, що при отруєнні грибами описані випадки сприятливого результату при адекватному та ранньому призначенні лікування, без трансплантації печінки відсоток виживання пацієнтів зазвичай дуже низький [74]. Тому саме ТП часто є єдиним способом збереження життя пацієнтам.

Лікування гострої печінкової недостатності при хворобі Вільсона має бути спрямоване на зниження рівня міді у плазмі крові [42] та усунення гемолізу. Застосування пеніциламіну не рекомендується. Може використовуватися альбуміновий діаліз, тривала гемофільтрація, плазмаферез, проте така терапія не завжди успішна. Пацієнтам, у яких розвинулась гостра печінкова недостатність, може знадобитися ТП [42], і вони негайно повинні бути внесені до листа очікування.

Лікування ГПН при аутоімунних гепатитах включає призначення глюкокортикостероїдів (преднізолону) у дозі 40-60 мг на добу. У випадках, коли стан пацієнтів відповідає критеріям, що дозволяють зробити ранню ТП, необхідно розглянути можливість її застосування навіть у період прийому глюкокортикостероїдів [14] не чекаючи передбачуваного позитивного ефекту від лікування.

Лікування ГПН, що розвинулась на тлі HELLP-синдрому. Рекомендується спостереження в акушерсько-гінекологічному стаціонарі та екстрене розродження [14].

Лікування ГПН, що розвинулась на тлі ішемії (шокова печінка). Основним напрямом лікування є кардіоваскулярна підтримка (нормалізація кровотоку). Трансплантація печінки зазвичай не проводиться. Результат сприятливий за умови швидкого усунення причин ішемії печінки [14].

Інші причини ГПН

Гіпоперфузія печінки, що розвивається в результаті хронічної серцевої недостатності, тромбозі печінкових вен, синдрому Бадда-Кіарі, також може призводити до ГПН. ГПН може розвиватися у випадках масивної інфільтрації пухлинними клітинами при лімфомі або метастазах

(дрібноклітинний рак, дрібноклітинна карцинома легень, аденокарцинома підшлункової залози).

Метаболічні захворювання печінки, особливо хвороба Вільсона (Вільсона-Коновалова), що протікає латентно, може маніфестуватись виключно симптомами ГПН. Клінічна картина схожа з ГПН, викликаною інфекційними агентами або токсичними факторами. Характерною ознакою є наявність Кумбс-негативної гемолітичної анемії; біохімічними ознаками, що свідчать на користь хвороби Вільсона, є: помірне підвищення рівня трансаміназ із низьким рівнем ЛФ, підвищення рівня міді у сироватці крові і екскреція міді з сечею.

Деякі хірургічні втручання (єюноілеальне шунтування, тупа травма печінки, резекція печінки у хворих на цироз), гіпертермія при тепловому шоці або злаякісна гіпертермія при вживанні фенциклідину рідко спричиняють ГПН.

Гостра печінкова недостатність, що розвивається у ранні терміни після трансплантації печінки, може бути обумовлена пошкодженням печінки під час підготовчого етапу, реакцією відторгнення, ішемією печінки обумовленою тромбозом судин органу. У більш пізні терміни ФПН може бути обумовленою вірусним гепатитом В (реінфекція), HSV-гепатитом або ЦМВ гепатитом. Незважаючи на застосування сучасних методів діагностики, етіологія до 40% випадків ФПН залишається нерозпізнаною.

Інші токсини - чотирихлористий вуглець, афлатоксин, жовтий фосфор рідко служать причиною гострої печінкової недостатності. В якості причини ГПН слід згадати рослинні засоби, що застосовуються у "альтернативній" медицині, а також несертифіковані «трав'яні чаї», в яких містяться піррозилідинові алкалоїди.

Підсумовуючи вищенаведену інформацію щодо лікування пацієнтів із ГПН слід заключити, що подібні хворі повинені лікуватися у відділеннях реанімації та інтенсивної терапії центрів невідкладної медицини, де можна організувати необхідну інтенсивну терапію, за показаннями виконати потрібні хірургічні втручання, або провести трансплантацію печінки.

Основним методом лікування є інтенсивна підтримуюча терапія. Необхідно відмовитися від застосування препаратів, які можуть знизити прояви симптомів печінкової недостатності (наприклад, гіпотензивних, седативних препаратів), або використовувати їх у мінімальних дозах. При гіпотензії та гострому ураженні нирок метою лікування буде збільшення тканинної перфузії. Терапія включатиме внутрішньовенне введення рідин та емпіричну антибіотикотерапію, поки не буде виключено сепсис. Якщо гіпотензія не коригується введенням приблизно 20 мл/кг маси тіла кристалоїдів під контролем центрального венозного тиску (ЦВТ), актуальним стає вимірювання тиску заклинювання легеневої артерії для

точного визначення об'ємів рідини що призначаються для інфузій. Така процедура необхідна хворим із нестабільною функцією міокарда. Якщо гіпотензія, незважаючи на ці заходи, зберігається, доцільно розглянути можливість застосування вазопресорів (наприклад, дофаміну, епінефрину, норепінефрину).

При розвитку енцефалопатії головний кінець ліжка піднімають на 30° з метою зменшення ризику аспірації. При виборі лікарських препаратів та їх дозування лікар повинен мінімізувати їх седативний ефект, щоб мати можливість оцінити тяжкість енцефалопатії. Пропофол захищає від внутрішньочерепної гіпертензії, він також має короткий період дії, що дозволяє швидкому виходу хворого із седативного стану.

Запроваджують заходи, спрямовані на запобігання підвищення внутрішньочерепного тиску (ВЧТ), що важливо для недопущення зниження церебрального перфузійного тиску. Слід виключити раптові підвищення ВЧТ, які можуть бути спровоковані нестабільною гемодинамікою, або фармакопрепаратами. Для тимчасового зменшення мозкового кровотоку вводять манітол (0,5–1 г/кг, повторно 1 або 2 рази), також може бути проведена короткочасна гіпервентиляція. Метою лікування є досягнення показників ВЧТ <20 мм рт.ст. та показників церебрального перфузійного тиску > 50 мм рт.ст. При гострій печінковій недостатності для зменшення набряку мозку проводиться терапія діуретиками яка допомагає очистити організм від аміаку і покращує прогноз зниження смертності при ранньому початку інтенсивної терапії.

Керівництво з розвитку печінкової недостатності Європейської асоціації з вивчення печінки (EASL) рекомендує розглянути питання про замісну терапію у пацієнтів з печінковою недостатністю та помітно підвищеним рівнем аміаку та/або прогресуючої енцефалопатії (1).

Судоми лікують фенітоїном. Використання бензодіазепінів необхідно уникати, або використовувати в малих дозах, оскільки вони викликають седативний ефект. Лікування інфекцій проводять за допомогою антибактеріальних та/або протигрибкових препаратів. Терапія починається, як тільки у хворого з'являються перші ознаки інфекції (лихоманка; місцеві ознаки запального процесу; зміни гемодинаміки, психічного статусу, порушення функції нирок). Дефіцит електролітів може потребувати введення препаратів натрію, калію, фосфатів або магнію. Гіпоглікемія лікується за допомогою введення 10% розчину глюкози і постійного контролю рівня глюкози у крові, оскільки енцефалопатія може маскувати симптоми гіпоглікемії.

При розвитку коагулопатії, якщо виникає кровотеча або планується інвазивна процедура, доцільно перелити свіжозаморожену плазму. Слід пам'ятати, що в таких випадках неможливо оцінити зміни міжнародного

нормалізованого відношення (МНВ), що дуже важливо, оскільки воно є індикатором тяжкості стану печінкової недостатності. Рекомбінантний фактор VII використовується замість, або одночасно зі свіжозамороженою плазмою.

Трансплантація печені, що виконана за показаннями, забезпечує виживаність у 84% пацієнтів. Вважається, що трансплантація рекомендована, якщо прогноз без неї погіршується. Для прогнозування використовуються критерії King's College і шкала APACHE II (шкала оцінки тяжкості стану хворих), однак ці інструменти недостатньо чутливі і специфічні для використання в якості критеріїв саме для трансплантації печінки.

8.7. Лікування ускладнень гострої печінкової недостатності

Після усунення впливу етіологічного фактора, лікування ГПН продовжується у відділенні реанімації та інтенсивної терапії (ВРІТ). Оскільки у більшості пацієнтів з гострою печінковою недостатністю розвивається судинна дисфункція, особливе значення має застосування препаратів, що покращують показники гемодинаміки. Важливими напрямками лікування є профілактика або лікування печінкової енцефалопатії (ПЕ) та підвищеного внутрішньочерепного тиску (ВЧТ). набряк головного мозку та підвищений ВЧТ є найважчими ускладненнями ГПН. набряк може сприяти ішемічному та гіпоксичному пошкодженню мозку з формуванням у пацієнтів, що вижили, тривалого неврологічного дефіциту, вклиненню головного мозку і смерті. Патогенетичні механізми цих станів остаточно незрозумілі. Найімовірніше, у патологічному процесі беруть участь кілька факторів, у тому числі осмотичні порушення в головному мозку та підвищення мозкового кровотоку у зв'язку із порушенням цереброваскулярної авторегуляції. Ситуацію можуть провокувати запалення та/або інфекція, а також інші фактори, які поки що до кінця не встановлені [15]. Лікування ПЕ I стадії передбачає динамічне спостереження за рівнем свідомості та створення умов для мінімізації ризиків виникнення збудження. Пацієнти мають перебування у ВРІТ. У разі прогресування ПЕ до II стадії та вище показано обстеження з метою уточнення всіх можливих причин підвищення ВЧТ та порушення ментального статусу (наприклад, виключення внутрішньочерепного крововиливу). З діагностичною метою використовується КТ та МРТ головного мозку. На ранніх стадіях ПЕ слід уникати седації пацієнтів. Важко кероване порушення свідомості може бути усунуто призначенням бензодіазепінів короткої дії у низьких дозах. У теперішній час існує багато доказів того, що важливу патогенетичну роль у розвитку церебрального набряку та внутрішньочерепної гіпертензії грає аміак. Його вплив на ЦНС

продемонстровано на тваринних моделях [15] та підтверджено у ряді клінічних досліджень. На підставі цих даних та попередньому досвіді лікування ПЕ було висловлено припущення щодо ефективності застосування лактулози для зниження рівня аміаку, профілактики та лікування набряку головного мозку. За результатами проведених досліджень встановлено, що терапія лактулозою асоціюється із збільшенням тривалості життя без різниці в тяжкості перебігу ПЕ, або довгостроковому прогнозі виживання пацієнтів [16]. Цей факт особливо важливий для визначення показань до трансплантації печінки. Однак слід враховувати, що застосування лактулози може стимулювати підвищене газоутворення у кишечнику та призводити до розвитку дискінезії жовчного міхура, що спричиняє утруднення при проведенні ТП [1]. Для корекції гіперамоніємії можуть призначатися препарати L-орнітин L-аспартату в дозі 20-40 г на добу внутрішньовенно. Гіпоамоніємічна дія таких препаратів пов'язана зі стимуляцією карбамоїлфосфатсинтетази – провідного ферменту синтезу сечовини у перипортальних гепатоцитах (L-орнітин) та глутамінсинтетази у перивенозних гепатоцитах, м'язах та головному мозку (L-аспартат). L-орнітин та L-аспартат є субстратами, що беруть участь у синтезі сечовини. Однак у дослідженнях не було показано впливу цього препарату на виживання пацієнтів із ГПН [77].

При прогресуванні ПЕ до III–IV стадій, пацієнтів укладають у положення з піднятим до 30° головним кінцем [78], здійснюється інтубація трахеї та ШВЛ, в харчовому раціоні обмежується вміст білка, продовжується корекція гемодинамічних та ниркових показників, контроль рівня глюкози, електролітів, кислотно-лужного балансу. Проводиться моніторинг неврологічного статусу та ознак підвищення ВЧТ. Появу судом слід розглядати як маніфестацію печінкової коми і підвищеного ВЧТ. Хоча, судомна активність сама по собі може сприяти різкому підвищенню ВЧТ [79] та стати причиною церебральної гіпоксії і набряку головного мозку, тому вимагає негайного усунення. Однак призначати седативні препарати при гострій печінковій недостатності слід з обережністю через порушення їх метаболізму та проблемами (під їх дією) оцінки психічного статусу пацієнта. З цією метою можливе використання фенітоїну та низьких доз бензодіазепінів. Існує думка експертів, що фенітоїн слід застосовувати профілактично, оскільки судомна активність може бути безсимптомною [79]. Однак не всі проведені клінічні дослідження показали сприятливий вплив препарату на запобігання судомам, набряку головного мозку або виживання [80].

Лікування та профілактика підвищеного ВЧТ включає постійний моніторинг, зменшення тактильної стимуляції (повний спокій пацієнта), профілактику гіпотензії та гіпоксемії. Поки не довели свою надійність такі

методи моніторингу ВЧТ, як транскраніальна ультразвукова доплерографія, спектроскопія в інфрачервоній спектрі, вимірювання сироваткових S110 бета- та нейронспецифічної енолази [81-84]. Досі немає єдиної думки щодо необхідності використання моніторингу для визначення та динамічного контролю ВЧТ. Однак, враховуючи, що клінічні ознаки підвищеного ВЧТ присутні далеко не завжди і в типових випадках з'являються лише на пізніх стадіях захворювання, а результати КТ часто недостовірні та малоказові, більшість фахівців вважають, що без використання моніторингу раннє розпізнавання набряку головного мозку неможливе. Мета моніторингу – підтримання ВЧТ на рівні <20 мм рт. ст. і церебрального перфузійного тиску на рівні >60 мм рт. ст. (ЦПТ – різниця між середнім артеріальним та внутрішньочерепним тиском) [1]. Оцінка цих показників допомагає успішному проведенню підтримуючої терапії пацієнтів в очікуванні відновлення достатньої маси функціонуючих гепатоцитів або донорської печінки, запобігає розвитку синдрому вклинення. Такий моніторинг важливий перед ортотопічною ТП (рефрактерне підвищене ВЧТ та/або знижене ЦПТ розглядаються як протипоказання для ТП) [85 86]. Існують клінічні дослідження, які вказують на те, що при використанні моніторингу можна отримати корисну інформацію та підвищити виживання пацієнтів з ГПН, проте контрольованих досліджень, які доводять ці факти, нині немає. Вимірювання рівня ВЧТ може ускладнюватися появою внутрішньочерепних крововиливів та приєднанням інфекційних ускладнень, особливо у хворих з коагулопатією.

У США найчастіше застосовують епідуральні датчики при цьому питома вага ускладнень не перевищує 3,8% [87]. Згідно з результатами кількох клінічних досліджень, при використанні таких датчиків слід одночасно проводити корекцію параметрів коагуляції з використанням активованого рекомбінантного фактора VII, що дозволить ширше використовувати подібне моніторування у клінічній практиці [88]. Таким чином, у пацієнтів з ПЕ III та IV стадій, та пацієнтів, які готуються до ТП, рекомендується моніторування ВЧТ та ЦПТ. Бажано підтримувати рівень ВЧТ $<20-25$ мм рт. ст., ЦПТ - > 60 мм рт. ст. Згідно з даними, отриманими на пацієнтах з нейротравмою та набряком головного мозку, підтримання ЦПТ >70 мм рт. ст. покращує наслідки неврологічних вражень. За відсутності у ВРІТ моніторів необхідно проводити ретельний контроль клінічних ознак внутрішньочерепної гіпертензії для раннього розпізнавання симптомів дислокації головного мозку. Згідно з даними, отриманими у рандомізованих клінічних дослідженнях, внутрішньовенне введення манітолу хворим з гострою печінковою певною мірою коригувало епізоди підвищеного ВЧТ і корелювало із покращенням виживання

пацієнтів [89]. Для короткочасного зниження ВЧТ рекомендується призначення манітолу в дозі 0,5-1 г/кг внутрішньовенно, болюсно (можна повторно вводити 1-2 рази, при цьому осмолярність сироватки крові повинна бути <320 мОсм/л). Слід пам'ятати, що при використанні манітолу можливий розвиток гіперосмолярності або гіпернатріємії, що за наявності супутньої ниркової недостатності, може вимагати використання діалізу для видалення надлишку рідини із організму [1, 14]. Профілактичне призначення манітолу не рекомендується.

Швидким способом зниження ВЧТ є гіпервентиляція з редукцією PaCO_2 до 25–30 мм рт. ст. [90]. У той же час існує думка, що вазоконстрикція, спричинена гіпервентиляцією, може призводити до погіршення церебрального набряку через гіпоксію головного мозку [91]. Незважаючи на те, що гіпервентиляція не впливає на виживання пацієнтів з гострою печінковою недостатністю, а ефект від її застосування короткочасний [90], у невеликої кількості пацієнтів спостерігали відновлення інтракраніального кровообігу. Такий метод інтенсивної терапії має переваги у період, коли церебральна гіперемія починає переходити в набряк головного мозку, а також для запобігання (уповільнення) розвитку синдрому вклинення [91]. Профілактичне застосування гіпервентиляції не рекомендується. При лікуванні внутрішньочерепної рефрактерної гіпертензії, особливо коли вона не контролюється іншими способами, можуть використовуватися короткодійчі барбітурати (тіопентал і пентобарбітал), які ефективно знижують ВЧТ. Їх використання часто обмежується вираженою системною гіпотензією, що може вимагати додаткових заходів щодо підтримки адекватного середнього АТ [92].

Глюкокортикостероїди часто використовують для запобігання та лікування підвищеного ВЧТ, обумовленого пухлинами мозку та деякими інфекціями ЦНС. Однак у контрольованому дослідженні у пацієнтів з ГПН не було доведено переваг щодо контролю за набряком мозку, або поліпшення виживання [93]. У зв'язку з цим у хворих на ГПН не рекомендується призначати кортикостероїди для контролю підвищеного ВЧТ. Помірна гіпотермія пацієнтів (32–34°C) може запобігати або контролювати підвищення ВЧТ у пацієнтів із гострою печінковою недостатністю. Дані ефекти були перевірені на експериментальних моделях у тварин [94, 95]. Показано, що ці ефекти були можливі завдяки запобігання розвитку гіперемії, зміни метаболізму аміаку, або глюкози в головному мозку, або комбінації цих механізмів. Можливі несприятливі ефекти гіпотермії включають підвищення ризику розвитку інфекційних ускладнень, порушення коагуляції і виникнення серцевих аритмій [97].

Лікування та профілактика інфекційних ускладнень. Інфекційні ускладнення спостерігаються у 90% пацієнтів з наявністю у 25 % з них

супутньої бактеріємії, обумовленої зниженням імунологічної резистентності, порушеннями функцій клітин Купфера і нейтрофілів, а також зменшенням вмісту в крові фібрoneктину, опсонінів і білків системи комплементу. Найчастіше вражаються органи дихання, сечовидільна система, може розвинути спонтанний бактеріальний перитоніт. Типові прояви сепсису, як лихоманка й лейкоцитоз, можуть бути відсутніми.

Найчастіше інфекційні ускладнення викликають грампозитивні мікроорганізми, зазвичай стафілококи, рідше - стрептококи і грамнегативні бактерії. У третини хворих розвивається грибова інфекція. Особливості клінічної картини: лихоманка, рефрактерна до антибіотиків, наростання енцефалопатії, розвиток дисфункції нирок, лейкоцитоз зі зсувом у лейкоцитарній формулі вліво. Тому усі пацієнти з гострою печінковою недостатністю розглядаються як особи що мають потенційний ризик розвитку бактеріальної [98], грибової [98] інфекції та сепсису, що може перешкоджати проведенню трансплантації печінки або ускладнювати післяопераційний період. Деякі дослідження доводять зв'язок між інфекцією та/або системною запальною реакцією та прогресуванням ПЕ до більш глибокої стадії. Тому при гострій печінковій недостатності слід ретельніше відстежувати розвиток інфекційних ускладнень, своєчасно і швидко починати антибактеріальну, або протигрибкову терапію. Для діагностики інфекційних ускладнень проводиться культуральне дослідження сечі, харкотиння та крові з метою раннього призначення адекватної антибіотикотерапії. Важливе питання про необхідність призначення пацієнтам антибіотиків з метою профілактики бактеріальних інфекцій поки що не має однозначної відповіді. Рандомізоване дослідження, що включало 59 пацієнтів з ГПН, у яких не було діагностовано інфекційних захворювань при госпіталізації, показало, що призначення антибіотиків з профілактичною метою знижує частоту інфікування, але не впливає на виживання [98]. У той же час було показано, що антибіотикопрофілактика не знижує ймовірність розвитку сепсису та не покращує загальні результати (смертність) у пацієнтів із гострою печінковою недостатністю [99].

Лікування та профілактика коагулопатії. При гострій печінковій недостатності в печінці значно знижується синтез факторів згортальної та протизгортальної систем крові, що веде до зменшення вмісту чинників цієї системи у крові: знижується протромбіновий індекс, МНВ і збільшується АЧТЧ (активованій частковий тромбопластиновий час), знижується вміст антитромбіну III, фактору згортання крові VII. Паралельно розвивається тромбоцитопенія і дисфункція тромбоцитів. Коагулопатія, що розвивається у таких випадках, має складаний генез и обумовлена не тільки дефіцитом факторів згортання, а й підвищенням фібринолітичної активності крові,

найбільш імовірною причиною якої є внутрішньо судинне згортання. Кількість тромбоцитів зменшується внаслідок посилення їх споживання та зниження їх утворення. Функція тромбоцитів також порушена. Результатом коагулопатії є кровотечі із слизових оболонок шлунково-кишкового тракту і крововиливи до головного мозку. ГПН часто супроводжується підвищеним ризиком розвитку кровотеч. Зокрема, у хворих крім зниження синтезу факторів згортання та збільшення їх споживання спостерігається зниження кількості тромбоцитів до $\leq 100000/\text{мм}^3$. Безпечною зазвичай вважається кількість тромбоцитів $>10000/\text{мм}^3$ за умови відсутності у хворих кровотечі [100]. У разі інвазивних процедур кількість тромбоцитів повинна бути не нижче $50000-70000/\text{мм}^3$ [101]. Деякі експерти критичним вважають кількість тромбоцитів $15000-20000/\text{мм}^3$ особливо при наявності сепсису та/або інфекційних ускладнень [102]. При кровотечі, що розвинулась, і кількості тромбоцитів $<50000/\text{мм}^3$ повинна переливатися тромбоцитарна маса. Таким чином, замісна терапія при тромбоцитопенії та/або подовженому протромбіновому часі рекомендована лише у разі розвитку кровотечі, або перед інвазивними процедурами. При ризику розвитку коагулопатії профілактично призначається вітамін К у дозі 5-10 мг. У той же час переливання свіжозамороженої плазми за відсутності у пацієнта кровотечі не рекомендується, оскільки це може супроводжуватися підвищенням ОЦК та викликати набряк головного мозку [101,103]. Подальшого вивчення потребує ефективність використання активного рекомбінантного фактору згортання крові VII (rFVIIa).

Лікування гострої ниркової недостатності.

Основним механізмом, який веде до порушення функції нирок, є гепаторенальний синдром з розвитком гострого тубулярного некрозу, пізніше розвивається преренальна азотемія. У зв'язку зі зниженням утворення сечовини в печінці, концентрація її в крові не є адекватним критерієм функції нирок. Необхідно контролювати вміст креатиніну у сироватці крові. Функціональна ниркова недостатність (гепаторенальний синдром) із гострим каналцевим некрозом, або без нього розвивається у 55% пацієнтів. Таким чином, поліорганна дисфункція (недостатність), сепсис, ендотоксемія, кровотечі, артеріальна гіпотензія призводять до гострого каналцевого некрозу і гострій нирковій недостатності. Крім того, гостра ниркова недостатність може виникати через дегідратацію, гепаторенальний синдром, або гострий каналцевий некроз [104]. Таке ускладнення підвищує загальну летальність і може бути предиктором більш тяжкого прогнозу ГПН [105]. Терапія при гострій нирковій недостатності має бути спрямована на захист функції нирок шляхом відновлення адекватної гемодинаміки. За наявності показань пацієнту має переводитися постійний гемодіаліз, що дозволяє досягти більш стабільних

кардіоваскулярних та інтракраніальних гемодинамічних параметрів. Для корекції гострої ниркової недостатності необхідно ретельно контролювати водний баланс та підтримувати адекватний ОЦК. Пацієнтам із нестабільною гемодинамікою для контролю адекватності наповнення ОЦК показано катетеризація легеневої артерії. Якщо після відновлення ОЦК середній АТ не досягає рівня 50-60 мм рт. ст., то показано введення вазопресорів (адреналін, норадреналін чи допамін).

Лікування та профілактика метаболічних порушень. Стійка гіпоглікемія зустрічається у 40% пацієнтів із гострою печінковою недостатністю. Гіперінсулінемія пояснюється зменшенням його захоплення печінкою, зниженням глюконеогенезу. Патогенез гіпокаліємії пояснюється посиленням виведення калію з сечею, неадекватним поповненням його втрат, а також введенням великих доз глюкози. В таких умовах можливий розвиток гіпонатріємії, гіпофосфатемії, гіпокальціємії і гіпомагніємії. Причиною респіраторного алкалозу є посилена вентиляція легень, пов'язаної із прямою стимуляцією дихального центру токсичними речовинами. Респіраторний ацидоз може бути обумовлений підвищенням внутрішньочерепного тиску й пригніченням дихальної діяльності, а також легневими ускладненнями. Метаболічний ацидоз пов'язаний із недостатнім кровопостачанням тканин на тлі артеріальної гіпотензії і гіпоксемії. При цьому зниження рН стає одним із критеріїв необхідності трансплантації печінки. Причому у пацієнтів з ГПН можуть розвиватися як алкалоз, так і ацидоз. Найкращою профілактикою та лікуванням метаболічних порушень є своєчасне виявлення причин їх виникнення. Так, гіпоглікемія повинна коригуватися внутрішньовенним введенням глюкози, тим більше що клінічні прояви гіпоглікемії можуть маскуватися ознаками ПЕ.

Дуже важливим є нутритивний статус пацієнтів, тому в ранні терміни лікування налагоджують ентеральне харчування, при цьому не слід обмежувати кількість білка у їжі. У більшості випадків обґрунтованим є вживання 60 г/добу. Не встановлено переваг перед ентеральним харчуванням парентеральне введення харчових сумішей [1,106]. Якщо ентеральне харчування протипоказане (наприклад, при панкреонекрозі), повинно проводитися парентеральне введення відповідних препаратів. Однак у цьому випадку слід враховувати ризик розвитку інфекційних ускладнень, зокрема грибкового генезу. Ентеральне та парентеральне [105, 107] харчування можуть знижувати ризик розвитку кровотечі із стресових виразок ШКТ у пацієнтів, які перебувають у критичному стані. Таким чином, у пацієнтів з ГПН слід ретельно контролювати метаболічний гомеостаз (у динаміці визначають показники глюкози, калію, магнію, фосфатів) та нутритивний статус. У разі потреби проводиться їх корекція.

Лікування та профілактика шлунково-кишкових кровотеч.

Кровотечі розвиваються у 30-50% хворих і в значній мірі обумовлюють летальність від ГПН. Велике багатоцентрове когортне дослідження показало, що найбільш значущими факторами ризику розвитку кровотечі у пацієнтів у критичному стані будь-якого типу, є ШВЛ протягом більше 48 годин та коагулопатія, що прогресує [107]. Джерела кровотеч - верхні відділи шлунково-кишкового тракту (шлунок, дванадцятипала кишка). Наявність коагулопатії збільшує вірогідність розвитку кровотеч. Для корекції коагулопатії переливають свіжозаморожену плазму, при необхідності - тромбоцитарну масу, фактори згортання крові. Додатковими факторами ризику є сепсис і шок [1]. Для профілактики кровотеч із ШКТ використовують інгібітори протонної помпи, такі як омепразол, нексіум тощо [1].

Системна артеріальна гіпотензія характеризується низьким загальним периферичним судинним опором і підвищеним серцевим викидом. Циркуляторні порушення поєднуються із зменшенням церебрального кровотоку і спазмом ниркових судин. Спостерігаються порушення ритму серця, пов'язані з електролітними розладами, ацидозом, гіпоксією. Розвивається пригнічення функцій стовбура головного мозку, які в свою чергу поглиблюють недостатність кровообігу.

Легеневі ускладнення спостерігаються більше ніж у половині пацієнтів у вигляді некардіогенного набряку легень (гострого респіраторного дистресссиндрому), аспіраційної пневмонії, дифузного посилення легеневого малюнку, ателектазів легень. Внутрішньо-легеневе артеріовенозне шунтування посилює гіпоксію.

Гострий панкреатит. Активність амілази сироватки крові підвищена у третині пацієнтів. Причинами ускладнення є дуоденіт, крововиливи до паренхіми підшлункової залози, терапія кортикостероїдами, шок.

Пацієнтам з ГПН та прогностичними показниками, що свідчать про високу ймовірність летального результату, показано проведення екстреної трансплантації печінки.

Висновки. Практичні рекомендації.

Вживання пацієнтів залежить від ефективності інтенсивної терапії ГПН і розуміння розвитку порушень функцій, які втрачаються при пошкодженнях печінкових клітин. З метою ранньої діагностики ускладнень ГПН проводять моніторинг таких показників: температуру тіла, пульс, артеріальний тиск, сатурацію кисню, водний баланс, діурез з щогодинною їх реєстрацією. Встановлюються венозний, сечових катетери, зонд для ентерального харчування. Для запобігання ерозій і кровотеч із шлунково-кишкового тракту призначають інгібітори водневої помпи. Щодня за

допомогою ультразвукового дослідження вимірюють розміри печінки, селезінки.

Основними принципами інтенсивної терапії ГПН є:

1. Етіотропна терапія вірусних гепатитів.

2. Заходи, спрямовані на елімінацію тригерних факторів ГПН:

- усунення підвищеного катаболізму білка (профілактика інфекції, гематом, травм, гіпоксії, дефіциту альбуміну);

- усунення факторів додаткової інтоксикації (алкоголь, токсичні медикаменти, інфекція, закреп);

- неприпустимість стимуляції ГАМК-рецепторів (відмова від прийому барбітуратів, фенотиазінів, бензодіазепінів);

- профілактика метаболічних порушень (гіпоглікемія, ацидоз);

- профілактика електролітних порушеннях (дефіцит натрію, калію, хлору, кальцію, фосфору);

- профілактика гіпоксії, гіповолемії, гіпотензії;

- профілактика придушенням факторів синтезу сечовини (прийом діуретиків, дефіцит цинку);

- профілактика шлунково-кишкових кровотеч.

Серед антисекреторних засобів препаратами вибору є інгібітори протонної помпи, які вводяться шляхом внутрішньовенних інфузій по 40 мг двічі на добу. При набряково-асцитичній стадії цирозу печінки частота ерозивно-виразкових уражень шлунку є найвищою. В механізмі розвитку існує підвищення транскапілярної фільтрації, і саме цей механізм є основним у розвитку „цирогенних” виразок. Цей механізм, згідно власним спостереженням, притаманний для шлункової локалізації виразки. Тому патогенетично обґрунтованим вважаємо призначення препаратів-цитопротекторів, обволікаючих та в'язучих засобів, а також препаратів-репаративів, які підвищують захисні властивості слизової оболонки шлунку.

За наявності хелікобактер-асоційованих виразок згідно останньому Маастрихтському консенсусу (Маастрихт VI/Флорентійський консенсус, 2023) хворому призначають квадротерапію із застосуванням препаратів вісмуту. Рекомендується використання комбінованих препаратів. Курс лікування триває 7-14 днів.

3. Дотримання повноцінної дієти.

Дієтотерапія повинна бути спрямована на обмеження надходження білка із їжею и збільшення споживання харчових волокон. Доцільно тимчасово обмежити кількість білка за добу: при латентної ПЕ - до 40 г/добу (0,6 г/кг масі тіла), при III стадії ПЕ - до 30 г/добу (0,4 г/кг), при III-IV стадіях ПЕ - 20 г/добу. У раціоні пацієнтів з ПЕ білок повинен бути представлений протеїнами рослинного походження з огляду на їх кращу переносимість. Однак тривале обмеження вживання білка сприяє розпаду

ендогенних протеїнів и підвищенню концентрації азотовмісних сполук у крові. Після усунення явищ ПЕ кількість білка збільшують до 80-100 г/добу (1-1,5 г/кг).

4. Зменшення утворення кишкових токсинів. Перевага віддається ентеральному харчуванню, що обумовлено наступними факторами:

- трофічним впливом на слизову оболонку кишки,
- підвищенням бар'єрної функції слизової,
- запобіганням феномена бактеріальної транслокації і ризику розвитку спонтанного бактеріального перитоніту,
- застосування ентеральних добавок, що містять аргінін, пуринові нуклеотиди, W-3 жирні кислоти зменшує частоту інфекційних ускладнень.

При ФПН парацетамолової етіології застосовується N-ацетілцистеїн, який забезпечує гарний клінічний ефект у перші 8 годин після отруєння.

Специфічна терапія отруєння аманітоксиком включає в себе застосування силібініну і пеніциліну G у перші 48 годин.

Санація кишечника. З метою зменшення утворення аміаку в кишечнику і надходження його до кровоносного русла, корекції порушень моторики тонкої кишки застосовується дисахарид (1,4-0-bD-галактопіранозіл-D-фруктоза), що не адсорбується - лактулозу. Лактулоза знижує внутрішньокишковий рН, пригнічує розмноження бактерій амонієпродуктивів, порушує всмоктування аміаку і аміновмісних сполук, сприяє їх утилізації і швидкому виведенню із кишечника з калом, а також перешкоджає розщепленню глутаміну в слизовій оболонці кишки. Внутрішню лактулозу приймають тривало у вигляді порошку по 20-30 г 3 рази на добу. Після виходу хворого із коматозного стану лактулозу призначають в дозі 20 г 2-3 рази на день. Препарат дозують індивідуально, але в якості доступного критерію оцінки його ефективності вважається збільшення кратності стільця до 2-3 разів на добу. Це вказує на зниження рН товстої кишки до рівня <6,0. Побічні ефекти лактулози включають нудоту, блювоту, втрату апетиту, здуття живота, діарею, тенезми. Ще, з метою корекції порушень моторної функції кишечника, застосовують маніт, сірчанокислу магnezію.

З антибіотиків, що пригнічують амонієпродукуючу кишкову мікрофлору використовують препарати з мінімальною побічною дією, зокрема - фторхінолони (норфлоксацин, ципрофлоксацин), тривалість курсу – 5-6 діб. Доведена клінічна ефективність застосування рифаксиміну в добовій дозі 1200 мг з тривалістю курсу 1-2 тижні і метронідазолу в дозі 250 мг 4 рази на добу, 5-6 діб.

При розвитку синдрому поліорганної недостатності, септичного шоку використовують карбапенеми. Зокрема комбінацію 500 мг іміпенему із 500 мг циластатину натрію, добова доза яких становить 2 г. При інфекціях,

спричинених менш чутливими організмами, добова доза може бути збільшена до максимальної 50 мг на 1 кг маси тіла на добу, але не перевищувати 4 г на добу. Препарати у дозі 500 мг вводять внутрішньовенно протягом 20-30 хв, дозу 1000 мг – протягом 40-60 хв.

5. Наявність підвищеного рівня бензодіазепінів (стимуляторів ГАМК-рецепторів) в тканині мозку стало підставою для використання в терапії ПЕ антагоніста бензодіазепінових рецепторів - флумазеніла внутрішньовенно, струменево, в дозі 0,2-0,3 мг, потім крапельно 5 мг/добу з наступний переходом на пероральний прийом. На тлі прийому препарату відзначають зменшення патологічних змін церебральної дисфункції у пацієнтів.

6. Позитивно зарекомендувало себе призначення амінокислот з розгалуженим ланцюгом (лейцин, ізолейцин і валін) для запобігання надходження хибних нейромедіаторів до ЦНС. Зокрема, встановлено позитивний клінічний ефект від інфузій вищезгаданих амінокислот пов'язаний із зменшенням білкового катаболізму в печінці і м'язах та поліпшенням обмінних процесів у головному мозку. Амінокислоти з розгалуженим ланцюгом є важливим джерелом білка для пацієнтів з ПЕ, в умовах обмеження в вживанні харчових білків. Дані трьох багатоцентрових досліджень, що включають 530 пацієнтів з печінковою недостатністю, що знаходились в критичному стані, показали зниження ризику смерті завдяки вмісту в інфузійних розчинах глютамінової кислоти. Позитивний ефект останньої полягає у знешкодженні зазначених токсичних речовин (особливо аміаку).

7. Застосовують препарати, що перешкоджають руйнуванню клітинних мембран і стимулюють регенерацію гепатоцитів (гепатопротектори), тим самим позитивно впливаючи на функції печінки. Ними є лікарські засоби природного (рослинного, тваринного) і синтетичного походження з різними механізмами дії, ефект яких полягає у підвищенні стійкості печінки до впливу патогенних факторів. Посиленням процесів регенерації і нормалізації функціональної активності. Препарати розторопші плямистої (*Silybum marianum*) містять комплекс флавоноїдів силімарин, кому властивий виражений антиоксидантний ефект. Препарати артишоку теж проявляють захисний ефект завдяки антиоксидантній активності флавоноїдів и органічних кислот. Мають холеретичну дію, знижують рівень холестерину, нормалізують ліпідний обмін, а також завдяки діуретичного ефекту, сприяють виділенню з організму сечовини, токсинів.

Позитивний ефект глутаргіну обумовлений зв'язуванням ендogenous аміаку, підвищенням активності цитохрому P-450, препарат покращує мікроциркуляцію, усуває гіпоксію, підвищує резистентність гепатоцитів и сприяє усунення венозного стазу в портальній системі при цирозі печінки.

Глутамінова кислота підвищує стійкість до гіпоксії. Це дозволяє попередити розвиток печінкової прекоми і коми при ГПН.

Активатором ендogenous синтезу сечовини є препарат L-орнітин L-аспартат. Препарат призначають по 20-40 г/добу, внутрішньовенно, крапельно на фізіологічному розчині зі швидкістю 5 г/год.

8. Обґрунтоване застосування внутрішньовенного введення глюкозо-новокаїнової суміші, розчинів розгалужених амінокислот, замісна інфузія 5% розчину альбуміну. Контроль рівня глюкози проводять кожні 1-4 години. Якщо рівень глюкози знижується до 3,5 ммоль/л, проводиться корекція кіпоглікемії.

9. Стабілізація гемодинаміки включає інфузійну терапію та вазопрепсорну підтримку за необхідністю.

10. Паралельно проводиться інтенсивна терапія синдрому поліорганної дисфункції (недостатності).

11. Методи детоксикації (екстракорпоральна підтримка печінки, часткова заміщення функцій печінки) здійснюється за допомогою біологічних (біопечінка, застосування гепатоцитів свині, мавп, або суспензій стовбурових клітин людини шляхом прямого контакту з плазмою, кров'ю, через напівпроникну мембрану, введення їх до черевної порожнини, у портальну систему, під капсулу селезінки, підшкірно), або небіологічних (діаліз, фільтрація, сорбція) методів.

При розвитку печінковій недостатності в організмі відбувається накопичення як водорозчинних, так і водонерозчинних, пов'язаних з альбуміном токсичних речовин. Класичні методи екстракорпорального очищення крові (гемодіаліз і гемофільтрація) видаляють тільки водорозчинні молекули. Для видалення ліпофільних речовин і молекул, пов'язаних з альбуміном, потрібні зовсім інші технології. Цю проблему покликано вирішувати такі системи, як MARS (Molecular Adsorbents Recirculating System) і Prometheus. В сучасних умовах найбільш перспективним є використання технології Prometheus (фракціоноване сепарування плазми і адсорбція), білкового діалізу-MARS (видалення токсинів шляхом перенесення з альбуміну плазми до альбуміну діалізату), система ELAD Extracorporeal Liver Assist Device. Подібні процедури супроводжуються зниженням летальності зі 100 до 75%.

12. Для збереження життя надзвичайно важливим є своєчасне визначення показань до трансплантації печінки, яка може знадобитися як при гострій, так і при хронічній печінковій недостатності.

Показаннями до трансплантації печінки є такі стани.

Гостра (фульмінантна) печінкова недостатність внаслідок вірусних гепатитів, отруєння грибами. Цироз печінки вірусної етіології та в результаті холестатичних і автоімунних захворювань печінки. Біліарна

атрезія. Первинні злоякісні пухлини печінки. Метастатичний рак печінки. Альвеококоз.

Протипоказання (абсолютні): вірусній гепатит в активній формі, туберкульоз, сифіліс, злоякісні новоутворення інших органів; важкі супутні системні захворювання; Гострий респіраторній дистрес-синдром; важка необоротна легенева гіпертензія; дифузне ураження коронарних артерій (хірургічне лікування або ангіопластика нездійсненні); застійна серцево недостатність.

Протипоказання (відносні): похилий вік (60-70 років). тромбоз ворітної вени, стійка легенева гіпертензія. Хронічний гепатит В.

Види операцій: трансплантація частин печінки - зменшеної - reduced size або розділеної печінки (спліт-трансплантація), трансплантація печінки від живого родинного донора, ортотопічна трансплантація печінки - пересадка донорської печінки на місце віддаленої печінки реципієнта, гетеротопічна трансплантація печінки - донорська тканина печінки пересаджується реципієнту і при цьому зберігається його власна печінка.

У середньому всі форми цирозів печінки є причиною виконання біля 70% трансплантацій печінки у світі. У розвинених країнах цироз печінки стоїть на третьому місці серед основних причин смерті пацієнтів у віці 45-65 років (після серцево-судинних захворювань і раку), а найчастішою причиною, яка обумовлює цироз, є зловживання алкоголем.

Література

1. Lee W.M., Stravitz R.T., Larson A.M. Introduction to the revised American Association for the Study of Liver Diseases Position Paper on acute liver failure 2011. *Hepatology*. 2012;55(3):965-967. DOI: 10.1002/hep.25551
2. Eddy D.M. A Manual for Assessing Health Practices and Designing Practice Guidelines. Philadelphia: American College of Physicians, 1992.
3. Bernal W., Wendon J. Acute liver failure. *New Engl J Med*. 2013;369:2525-2534. DOI: 10.1056/NEJMr1208937
4. Lee W.M. Etiologies of acute liver failure. *Semin Liver Dis*. 2008;28(2):142-152. DOI: 10.1055/s-2008-1073114
5. Lee W.M., Squires R.H. Jr., Nyberg S.L., et al. Acute liver failure: Summary of a workshop. *Hepatology*. 2008;47(4):1401-1415. DOI: 10.1002/hep.22177
6. O'Grady J.G., Portmann B., Williams R. Fulminant hepatic failure. In: *Diseases of the Liver*, Schiff L, Schiff R (Eds), Lippincott, Philadelphia 1993.

7. Oketani M., Ido A., Tsubouchi H. Changing etiologies and outcomes of acute liver failure: A perspective from Japan. *J Gastroenterol Hepatol.* 2011;26(1):65-71. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2010.06574.x
8. Bernal W., Auzinger G., Dhawan A., et al. Acute liver failure. *Lancet.* 2010;376:190-201. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60274-7
9. Schiodt F.V., Davern T.A., Shakil O., et al. Viral hepatitis-related acute liver failure. *Am J Gastroenterol.* 2003;98:448-453. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2003.t01-1-07223.x
10. Manka P., Bechmann L.P., Coombes J.D. Hepatitis E virus infection as a possible cause of acute liver failure in Europe. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13:1836-1842. DOI: 10.1016/j.cgh.2015.04.014
11. Canbay A., Jochum C., Bechmann L.P. Acute liver failure in a metropolitan area in Germany: a retrospective study (2002-2008). *Z Gastroenterol.* 2009;47:807-813. DOI: 10.1055/s-0028-1109058
12. Peters D.J., Greene W.H., Ruggiero F., et al. Herpes simplex induced fulminant hepatitis in adults: a call for empiric therapy. *Dig Dis Sci.* 2000;45:2399-2404. DOI: 10.1023/A:1005699210816
13. Ronan B.A., Agrwal N., Carey E.J., et al. Fulminant hepatitis due to human adenovirus. *Infection.* 2014;42(1):105-111. DOI: 10.1007/s15010-013-0527-7
14. Polson J., Lee M.W. AASLD Position Paper: The Management of Acute Liver Failure. *Hepatology.* 2005;36:1179-1197. DOI: 10.1002/hep.20703
15. Vaquero J., Chung C., Cahill M.E., et al. Pathogenesis of hepatic encephalopathy in acute liver failure. *Semin Liver Dis.* 2003;23:259-269. DOI: 10.1055/s-2003-42644
16. Alba L., Hay J.E., Angulo P., et al. Lactulose therapy in acute liver failure. *J Hepatol.* 2002;36:33A. DOI: 10.1016/S0168-8278(02)80097-6
17. Bernal W., Cross T.J., Auzinger G., et al. Outcome after wait-listing for emergency liver transplantation in acute liver failure: a single centre experience. *J Hepatol.* 2009;50:306-313. DOI: 10.1016/j.jhep.2008.09.012
18. Craig D.G., Zafar S., Reid T.W., et al. The sequential organ failure 63. EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis E virus infection. *J Hepatol.* 2018;68:1256-1271. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.03.005
19. McGregor A.H., More L.J., Simpson K.J., Harrison D.J. Liver death and regeneration in paracetamol toxicity. *Hum Exp Toxicol.* 2003;22:221-227. DOI: 10.1191/0960327103ht325oa
20. Dechene A., Sowa J.P., Gieseler R.K., et al. Acute liver failure is associated with elevated liver stiffness and hepatic stellate cell activation. *Hepatology.* 2010;52:1008-1016. DOI: 10.1002/hep.23754

21. Bechmann L.P., Jochum C., Kocabayoglu P., et al. Cytokeratin 18-based modification of the MELD score improves prediction of spontaneous survival after acute liver injury. *J Hepatol.* 2010;53:639-647. DOI: 10.1016/j.jhep.2010.04.029
22. Andrade R.J., Lucena M.I., Fernandez M.C., et al. Drug-induced liver injury: an analysis of 461 incidences submitted to the Spanish registry over a 10-year period. *Gastroenterology.* 2005;129:512-521. DOI: 10.1053/j.gastro.2005.05.006
23. Carrascosa M.F., Salcines-Caviedes J.R., Lucena M.I., Andrade R.J. Acute liver failure following atorvastatin dose escalation: is there a threshold dose for idiosyncratic hepatotoxicity? *J Hepatol.* 2015;62:751-752. DOI: 10.1016/j.jhep.2014.11.019
24. Lucena M.I., Kaplowitz N., Hallal H., et al. Recurrent drug-induced liver injury (DILI) with different drugs in the Spanish Registry: the dilemma of the relationship to autoimmune hepatitis. *J Hepatol.* 2011;55:820-827. DOI: 10.1016/j.jhep.2010.12.041
25. Sgro C., Clinard F., Ouazir K., et al. Incidence of drug-induced hepatic injuries: a French population-based study. *Hepatology.* 2002;36:451-455. DOI: 10.1053/jhep.2002.34857
26. Reuben A., Koch D.G., Lee W.M. Drug-induced acute liver failure: results of a U.S. multicenter, prospective study. *Hepatology* 2010;52:2065-2076. DOI: 10.1002/hep.23937
27. Roales-Gomez V., Molero A.I., Perez-Amarilla I., et al. DRESS syndrome secondary to ibuprofen as a cause of hyperacute liver failure. *Rev Esp Enferm Dig.* 2014;106:482-486.
28. Bosdure E., Cano A., Roquelaure B., et al. Oxcarbazepine and DRESS syndrome: a paediatric cause of acute liver failure. *Arch Pediatr.* 2004;11:1073-1077. DOI: 10.1016/j.arcped.2004.05.018
29. Syn W.K., Naisbitt D.J., Holt A.P., Pirmohamed M., Mutimer D.J. Carbamazepine-induced acute liver failure as part of the DRESS syndrome. *Int J Clin Pract.* 2005;59:988-991. DOI: 10.1111/j.1368-5031.2005.00550.x
30. Kocaoglu C., Cilasun C., Solak E.S., Kurtipek G.S., Arslan S. Successful Treatment of antiepileptic drug-Induced DRESS syndrome with pulse methylprednisolone. *Case Rep Pediatr.* 2013;2013:928910. DOI: 10.1155/2013/928910
31. Devarbhavi H., Singh R., Patil M., et al. Outcome and determinants of mortality in 269 patients with combination antituberculosis drug-induced liver injury. *J Gastroenterol Hepatol.* 2013;28:161-167. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2012.07279.x

32. Wai C.T., Tan B.H., Chan C.L., et al. Drug-induced liver injury at an Asian center: a prospective study. *Liver Int.* 2007;27:465-474. DOI: 10.1111/j.1478-3231.2007.01461.x
33. Ramappa V., Aithal G.P. Hepatotoxicity Related to Anti-tuberculosis Drugs: Mechanisms and Management. *J Clin Exp Hepatol.* 2013;3:37-49. DOI: 10.1016/j.jceh.2012.12.001
34. Hosseinnezhad A., Vijayakrishnan R., Farmer M.J. Acute renal failure, thrombocytopenia, and elevated liver enzymes after concurrent abuse of alcohol and cocaine. *Clin Pract.* 2011;1:e35. DOI: 10.4081/cp.2011.e35
35. Nakamoto S., Kanda T., Nakaseko C., et al. Reactivation of hepatitis B virus in hematopoietic stem cell transplant recipients in Japan: efficacy of nucleos(t)ide analogues for prevention and treatment. *Int J Mol Sci.* 2014;15:21455-21467. DOI: 10.3390/ijms151121455
36. Chang M.L., Liaw Y.F. Hepatitis B flares in chronic hepatitis B: pathogenesis, natural course, and management. *J Hepatol.* 2014;61:1407-1417. DOI: 10.1016/j.jhep.2014.08.033
37. Campos Franco J., Martinez Rey C., Perez Becerra E., Gonzalez Quintela A. Cocaine related fulminant liver failure. *An Med Interna.* 2002;19:365-367.
38. Lange-Brock N., Berg T., Muller A.R., et al. Acute liver failure following the use of ecstasy (MDMA). *Z Gastroenterol.* 2002;40:581-586. DOI: 10.1055/s-2002-33416
39. Kaufmann P. Mushroom poisonings: syndromic diagnosis and treatment. *Wien Med Wochenschr.* 2007;157:493-502. DOI: 10.1590/S1807-59322010000500006
40. Sherlock S. *Diseases of the Liver and Biliary System*, 12th edition. Ed By Dooley J., Look A.S.F., Burroughs A.K., Heathcote E.J., Wiley-Blackwell., 2011, 771p.
41. EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease. *J Hepatol.* 2012;56(3):671-685. DOI: 10.1016/j.jhep.2011.11.007
42. Roberts E.A., Schilsky M.L. AASLD Practice guidelines: A practice guideline on Wilson disease. *Hepatology.* 2003;37:1475-1492. DOI: 10.1053/jhep.2003.50252
43. Korman J.D., Volenberg I., Balko J., et al. Pediatric and Adult Acute Liver Failure Study Groups. Screening for Wilson disease in acute liver failure: a comparison of currently available diagnostic tests. *Hepatology.* 2008;48(4):1167-1174. DOI: 10.1002/hep.22446
44. Darwish M. S., Plessier A., Hernandez-Guerra M., et al. (European Network for Vascular Disorders of the Liver). Etiology, management,

- and outcome of the Budd-Chiari syndrome. *Ann Intern Med.* 2009;151(3):167. DOI: 10.7326/0003-4819-151-3-200908040-00004
45. Amitrano L., Guardascione M.A., Ames P.R., et al. Thrombophilic genotypes, natural anticoagulants, and plasma homocysteine in myeloproliferative disorders: relationship with splanchnic vein thrombosis and arterial disease. *Am J Hematol.* 2003;72(2):75. DOI: 10.1002/ajh.10254
 46. Fuhrmann V., Ager B., Zubkova A., et al. Hypoxic hepatitis – epidemiology, pathophysiology and clinical management. *Wien Klin. Wochenschr.* 2010;122:129-139. DOI: 10.1007/s00508-010-1357-6
 47. Dalton T.A., Berry R.S. Hepatotoxicity associated with sustained-release niacin. *Am J Med.* 1992;93:102-104. DOI: 10.1016/0002-9343(92)90689-9
 48. Silva M.O., Roth D., Reddy K.R., et al. Hepatic dysfunction accompanying acute cocaine intoxication. *J. Hepatol.* 1991;12:312-315. DOI: 10.1016/0168-8278(91)90832-V
 49. Kamijo Y., Soma K., Nishida M., et al. Acute liver failure following intravenous methamphetamine. *Vet Hum Toxicol.* 2002;44:216-217.
 50. Hoffman B.J., Pate M.B., Marsh W.H., et al. Cardiomyopathy unrecognized as a cause of hepatic failure. *J Clin Gastroenterol.* 1990;12:306-309. DOI: 10.1097/00004836-199006000-00015
 51. Hay J.E. Liver disease in pregnancy. A review. *Hepatology.* 2008;47:1067-1076. DOI: 10.1002/hep.22130
 52. Rahman T.M., Wendon J. Severe hepatic dysfunction in pregnancy. *QJM.* 2002;95:343-357. DOI: 10.1093/qjmed/95.6.343
 53. Lowenthal A., Tur-Kaspa R., Brower R.G. Acute liver failure complicating ductal breast carcinoma: two cases and literature review. *Scand J Gastroenterol.* 2003;38:1095-1096. DOI: 10.1080/00365520310005370
 54. Montero J.L., Muntane J., de las Heras S., et al. Acute liver failure caused by hepatic melanoma infiltration. *J. Hepatol.* 2002;37:540-541. DOI: 10.1016/S0168-8278(02)00219-2
 55. Agarwal K., Jones D.E., Burt A.D., et al. Metastatic breast carcinoma presenting as acute liver failure and portal hypertension. *Am J Gastroenterol.* 2002;97:750-751. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2002.05559.x
 56. Borregaard L., Lyngsoe B.K., Fenger-Eriksen C., Gronbaek H., Brandsborg B. Acute liver failure following heat stroke after participating in a running event. *Ugeskr Laeger.* 2014;176:V01130075.
 57. Jenniskens M., Langouche L., Vanwijngaerden Y.M., Mesotten D., Van den Berghe G. Cholestatic liver (dys)function during sepsis and

- other critical illnesses. *Intensive Care Med.* 2016;42:16-27. DOI: 10.1007/s00134-015-4054-0
58. Price B., Lines J., Lewis D., Holland N. Haemophagocytic lymphohistiocytosis: A fulminant syndrome associated with multiorgan failure and high mortality that frequently masquerades as sepsis and shock. *S Afr Med J.* 2014;104:401-406. DOI: 10.7196/samj.7810
 59. Somasundaram A., Loganathan N., Varghese J., Shivakumar S., Jayanthi V. Does leptospirosis behave adversely in cirrhosis of the liver? *Indian J Gastroenterol.* 2014;33:512-516. DOI: 10.1007/s12664-014-0500-0
 60. Berry P.A., Bernal W., Pagliuca A., et al. Multiple organ failure and severe bone marrow dysfunction in two 18 year-old Caucasian patients: Epstein-Barr virus and the haemophagocytic syndrome. *Anaesthesia.* 2008;63:1249-1254. DOI: 10.1111/j.1365-2044.2008.05584.x
 61. Maharaj R., Pingitore A., Menon K., et al. MDMA-induced acute liver failure and transient abdominal pneumatosis. *Am J Gastroenterol.* 2015;110:963. DOI: 10.1038/ajg.2014.399
 62. Peron J.M., Dalton H.R., Izopet J., Kamar N. Acute autochthonous hepatitis E in western patients with underlying chronic liver disease: a role for ribavirin? *J Hepatol.* 2011;54:1323-1324, [Author reply 1324-1325]. DOI: 10.1016/j.jhep.2011.01.009
 63. EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis E virus infection. *J Hepatol.* 2018;68:1256-1271. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.03.005
 64. Yu J.W., Sun L.J., Zhao Y.H., et al. The study of efficacy of lamivudine in patients with severe acute hepatitis B. *Dig Dis Sci.* 2010;55:775-783. DOI: 10.1007/s10620-009-1060-5
 65. Tillmann H.L., Hadem J., Leifeld L. Safety and efficacy of lamivudine in patients with severe acute or fulminant hepatitis B, a multicenter experience. *J Viral Hepat.* 2006;13:256-263. DOI: 10.1111/j.1365-2893.2005.00695.x
 66. Miyake Y., Iwasaki Y., Takaki A. Lamivudine treatment improves the prognosis of fulminant hepatitis B. *Intern Med.* 2008;47:1293-1299. DOI: 10.2169/internalmedicine.47.10
 67. Yu J.W., Sun L.J., Yan B.Z., et al. Lamivudine treatment is associated with improved survival in fulminant hepatitis B. *Liver Int.* 2011;31(4):499-506. DOI: 10.1111/j.1478-3231.2011.02450.x
 68. Jochum C., Gieseler R.K., Gawlista I. Hepatitis B associated acute liver failure: immediate treatment with entecavir inhibits hepatitis B virus replication and potentially its sequelae. *Digestion.* 2009;80:235-240. DOI: 10.1159/000236009

69. Casals-Seoane F., Arberas-Díez B., García-Buey L. Tenofovir treatment of the severe acute hepatitis B. *Rev Esp Enferm Dig.* 2013;105(1):57-58. DOI: 10.4321/s1130-01082013000100015
70. Lisotti A., Eusebi L.H., Festi D., et al. Treatment with telbivudine for fulminant hepatitis B. *J Dig Dis.* 2013;14(11):619-621. DOI: 10.1111/1751-2980.12067
71. Sato R.L., Wong J.J., Sumida S.M. Efficacy of superactivated charcoal administration late (3 hours) after acetaminophen overdose. *Am J Emerg Med.* 2003;21:189-191. DOI: 10.1016/S0735-6757(02)42251-6
72. Keays R., Harrison P.M., Wendon J.A. A prospective controlled trial of intravenous N-acetylcysteine in paracetamol-induced fulminant hepatic failure. *BMJ.* 1991;303:1024-1029. DOI: 10.1136/bmj.303.6809.1026
73. Lee W.M., Hynan L.S., Rossaro L., et al. Acute Liver Failure Study Group. Intravenous N-acetylcysteine improves transplant-free survival in early stage non-acetaminophen acute liver failure. *Gastroenterology.* 2009;37(3):856. DOI: 10.1053/j.gastro.2009.06.006
74. Rengstorff D.S., Osorio R.W., Bonacini M. Recovery from severe hepatitis caused by mushroom poisoning without liver transplantation. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2003;1:392-396. DOI: 10.1053/S1542-3565(03)00179-4
75. Hruby K., Csomos G., Fuhrmann M. Chemotherapy of Amanita phalloides poisoning with intravenous silibinin. *Human Toxicol.* 1983;2:183-195. DOI: 10.1177/096032718300200203
76. Montanini S., Sinardi D., Pratico C. Use of acetylsysteine as the lifesaving antidote in Amanita phalloides (death cap) poisoning. Case report on 11 patients. *Arzneimittelforschung.* 1999;49:1044-1047.
77. Acharya S.K., Bhatia V., Sreenivas V., et al. Efficacy of L-ornithine L-aspartate in acute liver failure: a double-blind, randomized, placebocontrolled study. *Gastroenterology.* 2009;136:2159-2168. DOI: 10.1053/j.gastro.2009.02.050
78. Durward Q.J., Amacher A.L., Del Maestro R.F., et al. Cerebral and cardiovascular responses to changes in head elevation in patients with intracranial hypertension. *J. Neurosurg.* 1983;59:938. DOI: 10.3171/jns.1983.59.6.0938
79. Ellis A.J., Wendon J.A., Williams R. Subclinical seizure activity and prophylactic phenytoin infusion in acute liver failure: a controlled clinical trial. *Hepatology.* 2000;32(3):536-541. DOI: 10.1053/jhep.2000.9775

80. Bhatia V., Batra Y., Acharya S.K. Prophylactic phenytoin does not improve cerebral edema or survival in acute liver failure – a controlled clinical trial. *J Hepatol.* 2004;41:89-96. DOI: 10.1016/j.jhep.2004.03.017
81. Nielsen H.B., Tofteng F., Wang L.P. Cerebral oxygenation determined by near-infrared spectrophotometry in patients with fulminant hepatic failure. *J Hepatol.* 2003;38:188-192. DOI: 10.1016/S0168-8278(02)00377-X
82. Strauss G., Christiansen M., Moller K., et al. S-100b and neuron-specific enolase in patients with fulminant hepatic failure. *Liver Transpl.* 2001;7:964-970. DOI: 10.1053/jlts.2001.28742
83. Tofteng F., Jorgensen L., Hansen B.A., et al. Cerebral microdialysis in patients with fulminant hepatic failure. *Hepatology.* 2002;36:1333-1340. DOI: 10.1053/jhep.2002.36944
84. Larsen F.S., Hansen B.A., Ejlersen E., et al. Cerebral blood flow, oxygen metabolism and transcranial doppler sonography during high-volume plasmapheresis in fulminant hepatic failure. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1996;8:261-265. DOI: 10.1097/00042737-199603000-00014
85. McCashland T.M., Shaw B.W., Tape E. The American experience with transplantation for acute liver failure. *Semin Liver Dis.* 1996;16:427-433. DOI: 10.1055/s-2007-1007255
86. Davies M.H., Mutimer D., Lowes J., et al. Recovery despite impaired cerebral perfusion in fulminant hepatic failure. *Lancet.* 1994;343:1329-1330. DOI: 10.1016/S0140-6736(94)92471-6
87. Blei A.T., Olafsson S., Webster S., et al. Complications of intracranial pressure monitoring in fulminant hepatic failure. *Lancet.* 1993;341:157-158. DOI: 10.1016/0140-6736(93)90016-A
88. Shami V.M., Caldwell S.H., Hespenheide E.E., et al. Recombinant activated factor VII for coagulopathy in fulminant hepatic failure compared with conventional therapy. *Liver Transpl.* 2003;9:138-143. DOI: 10.1053/jlts.2003.50017
89. Nath F., Galbraith S. The effect of mannitol on cerebral white matter water content. *J Neurosurg.* 1986;65:41-43. DOI: 10.3171/jns.1986.65.1.0041
90. Strauss G., Hansen B.A., Knudsen G.M., et al. Hyperventilation restores cerebral blood flow autoregulation in patients with acute liver failure. *J Hepatol.* 1998;28:199-203. DOI: 10.1016/0168-8278(88)80006-0
91. Circulatory, respiratory, cerebral and renal derangements in acute liver failure: Pathophysiology and management. *Semin Liver Dis.* 1996;16:379-387. DOI: 10.1055/s-2007-1007251

92. Forbes A., Alexander G.J., O'Grady J.G., et al. Thiopental infusion in the treatment of intracranial hypertension complicating fulminant hepatic failure. *Hepatology*. 1989;10;306-310. DOI: 10.1002/hep.1840100309
93. Rakela J., Mosley J.W., Edwards V.M., et al. A double-blind randomized trial of hydrocortisone in acute hepatic failure. *Dig Dis Sci*. 1991;36:1223-1228. DOI: 10.1007/bf01307513
94. Chatauret N., Rose C., Therien G., et al. Mild hypothermia prevents cerebral edema and CSF lactate accumulation in acute liver failure. *Metab Brain Dis*. 2001;16:95-102. DOI: 10.1023/A:1011622830569
95. Rose C., Michalak A., Pannunzio M., et al. Mild hypothermia delays the onset of coma and prevents brain edema and extracellular brain glutamate accumulation in rats with acute liver failure. *Hepatology*. 2000;31:872-877. DOI: 10.1053/he.2000.5923
96. Jalan R., Damink S., Deutz N.E. Moderate hypothermia prevents cerebral hyperemia and increase in intracranial pressure in patients undergoing liver transplantation for acute liver failure. *Transplantation*. 2003;75:2034-2039. DOI: 10.1097/01.TP.0000066240.42113.FF
97. Schubert A. Side effects of mild hypothermia. *J Neurosurg Anesthesiol*. 1995;7:139-147. DOI: 10.1097/00008506-199504000-00021
98. Rolando N., Gimson A., Wade J., et al. Prospective controlled trial of selective parenteral and enteral antimicrobial regimen in fulminant liver failure. *Hepatology*. 1993;17:196-201. DOI: 10.1002/hep.1840170206
99. Karvellas C.J., Cavazos J, Battenhouse H., et al. US Acute Liver Failure Study Group Effects of antimicrobial prophylaxis and blood stream infections in patients with acute liver failure: a retrospective cohort study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12(11):1942. DOI: 10.1016/j.cgh.2014.03.011
- 100 Heckman K.D., Weiner G.J., Davis C.S., et al. Randomized study of prophylactic platelet transfusion threshold during induction therapy for adult leukemia; 10,000/mm³ versus 20,000/mm³. *J Clin Oncol*. 1997.15:1143-1149. DOI: 10.1200/JCO.1997.15.3.1143
- 101 Munoz S.J., Stravitz R.T., Gabriel D. Coagulopathy of acute liver failure. *Clin Liver Dis*. 2009;13:95-107. DOI: 10.1016/j.cld.2008.10.001
- 102 Drews R., Weinberger S. Thrombocytopenic disorders in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162:347-351. DOI: 10.1164/ajrcm.162.2.ncc3-00
- 103 Gazzard B.G., Henderson J.M., Williams R. Early changes in coagulation following a paracetamol overdose and a controlled trial

- of fresh frozen plasma therapy. *Gut*. 1975;16(8):617-620. DOI: 10.1136/gut.16.8.617
- 104 Cobden I., Record C.O., Ward M.K. Paracetamol-induced acute renal failure in the absence of fulminant liver damage. *BMJ*. 1982;284:21-22. DOI: 10.1136/bmj.284.6314.505-d
- 105 Jain S., Pendyala P., Varma S., et al. Effect of renal dysfunction in fulminant hepatic failure. *Trop Gastroenterol*. 2000;21(3):118-120.
- 106 Ruiz-Santana S., Ortiz E., Gonzales B., et al. Stress-induced gastrointestinal lesions and total parenteral nutrition in critically ill patients: Frequency, complications, and the value of prophylactic treatment. A prospective, randomized study. *Crit. Care Med*. 1991;19:887-891. DOI: 10.1097/00003246-199107000-00011
- 107 Martin L.F., Booth F.V.M., Reines D., et al. Stress ulcers and organ failure in intubated patients in surgical intensive care units. *Ann Surg*. 1992;215:332-337. DOI: 10.1097/00000658-199204000-00005
- 108 EASL Clinical Practical Guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure. European Association for the Study of the Liver // *Journal of Hepatology* 2017 , vol. 66 p. 1047-1081
- 109 William Bernal, Roger Williams, Review: Acute Liver Failure// An Official Learning Resource of AASLD, USA, *Clinical Liver Disease*, vol. 16, no s1, October, 2020
- 110 Alexandra Shingina, Nizar Mukhtar, Acute Liver Failure Guidelines// *Am J Gastroenterol*, 2023;118:1128–1153
- 111 Greenfield's surgery: scientific principles and practice. /Editors M.W. Mulholland, K.D. Lillemoe// Sixth Edition, 2017, Wolters Kluwer, 5916 p.

РОЗДІЛ 9
ЛІКУВАННЯ БОЛЬОВОГО СИНДРОМУ ПРИ РАКУ
ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ
Кучин Ю.Л.

Багато пацієнтів із прогресуючим раком підшлункової залози страждають від болю, що локалізується у верхній частині живота та спині внаслідок невральної інвазії та нейрогенного запалення, що різко погіршує якість життя. Сильний біль у верхній частині живота є домінуючим та тривожним симптомом раку підшлункової залози. Понад 50% хворих відчуватимуть біль на ранній стадії захворювання, але практично всі пацієнти страждають від сильного болю на пізніх стадіях захворювання [1,2].

Характер больового синдрому часто змінюється від помірного вісцерального болю у верхній частині живота на початку хвороби до нестерпного соматичного болю на пізніх стадіях раку. Оскільки лише 15–20% пацієнтам з раком ПЗ можна провести радикальне хірургічне лікування, яке на певний термін усуває біль, рецидив ракового процесу супроводжується і рецидивом болю. Вважається, що хіміотерапія та/або променева терапія зменшують больовий синдром [3, 4], хоча онкологи та променеві терапевти зазвичай переоцінюють цей ефект, у той час як пацієнти продовжують страждати від болю. Повний контроль болю разом із паліативною допомогою визначено пріоритетом у глобальній програмі боротьби з раком Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ). Однак інтегрований підхід до пацієнтів з раком підшлункової залози ще не повністю розроблений, тому біль часто ефективно не лікується. Таким чином, адекватне лікування болю є обов'язковим у більшості хворих на рак підшлункової залози.

Фармакотерапія болю препаратами першої лінії передбачає пероральне призначення анальгетиків (відповідно до рекомендацій ВООЗ). Подальшими кроками при лікуванні сильного болю є нейролітичні втручання, що призводять до зменшення болю шляхом невролізу відповідних нервових утворень. Подібні процедури можна виконувати на різних рівнях (наприклад, на торакальному рівні за допомогою торакоскопічної спланхніктомії, або на абдомінальному рівні шляхом невролізу чревного сплетення), що забезпечує більш надійний контроль болю. З іншого боку, ці втручання можуть спричинити супутні ускладнення через денервацію, такі як діарея, ортостатична гіпотензія, або обумовити найсерйозніше ускладнення - параплегію.

9.1. Анатомічні та фізіологічні передумови розвитку больового синдрому у хворих на рак підшлункової залози

Анатомічно у підшлунковій залозі виділяють чотири частини: головка (включаючи гачкоподібний відросток), перешийок, тіло та хвіст. Клінічними спостереженнями встановлено, що больовий синдром при раковому враженні ПЗ залежить від локалізації пухлини [1, 2], поширення неопластичного процесу [3] та стадії розвитку раку [4]. Пацієнтами больовий синдром описується як абдомінальний, що локалізується в епігастральній області, верхніх квадрантах живота, рідше – нижче пупка або має дифузний характер [5]. Виникнення болю в спині, в ділянці іннервації T10-12, особливо у осіб похилого віку часто помилково пояснюють патологією хребта, неврологічними тунельними синдромами, а не раковим враженням підшлункової залози [6,7].

Вісцеральні ноцицептивні сигнали, що генеруються пошкодженими тканинами ПЗ, перилокальним запаленням, обструкцією панкреатичної протоки та периневральною раковою інфільтрацією передаються по аферентним симпатичним волокнам до черевного сплетення (T12-L2), де вони синапсують із спланхнічними нервами на шляху до дорсальних корінців T5-T12 [8]. Слід пам'ятати, що ноцицептивні сигнали больового синдрому при раковому ураженні інших органів верхньої частини черевної порожнини мають подібні шляхи. Розповсюдження пухлини на навколишні тканини і органи, такі як очеревина, заочеревинний простір та кістки, призводить до формування локалізованого соматичного болю [9].

Нейрогенний біль також може бути наслідком периневральної інвазії (PNI) ракових клітин у попереково-крижові нервові сплетення, руйнування інтрапанкреатичних нервових волокон та епідуральної компресії спинного мозку [10,11].

Деякі патофізіологічні та патоморфологічні фактори сприяють виникненню та посиленню болю при раку підшлункової залози. Так за даними гістологічних досліджень ракова пухлина ПЗ характеризується вираженою інфільтрацією запальними клітинами [12,13]. Цей стан, зокрема підвищена присутність макрофагів, обумовлює стимуляцію фактора росту нервів (NGF), надмірна експресія якого корелює із ступенем периневральної інвазії та інтенсивністю болю [14,15]. Крім того, на ранніх стадіях розвитку пухлини NGF індукує проростання секреторних волокон що експресують пептид, пов'язаний із геном кальцитоніну (CGRP), який стимулює розвиток сенсорних волокон, кількість яких збільшується по мірі прогресування хвороби [16]. На пізніх стадіях захворювання підшлункова залоза стає щільно іннервованою новими сенсорними волокнами та поступово змінює свою морфологічну структуру [17]. Це супроводжується

руйнацією дистальних кінців чутливих і симпатичних нервових волокон, що призводить до значного нейропатичного болю [2].

9.2. Походження та характеристики болю

Частина хворих на рак підшлункової залози, що страждають від больового синдрому який вимагає фармакологічної корекції складає 50–97% [2]. Зазвичай біль у животі імітує біль при інших захворюваннях (табл. 9.1), а його характер може змінюватися з розвитком хвороби та при застосуванні різних методах лікування. Початковою характерною картиною є тупий біль у епігастрії, який іррадіює в спину, більше вліво. Інтенсивність болю коливається протягом дня, часто посилюється при лежачому положенні та після прийому їжі. Біль посилюється вночі і може носити спазматичний характер. Тяжкість болю прогресує із розвитком захворювання і ніколи не залишає пацієнтів повністю. На відміну від хронічного панкреатиту, який може мати подібні характеристики болю, коливання інтенсивності болю при раку підшлункової залози значно менші, а на їх інтенсивність менший вплив має прийом їжі та пиття. Диференціальна діагностика є обов'язковою, щоб виключити супутнє екстрапанкреатичне захворювання. З прогресуванням хвороби виникають проблеми зі спорожненням шлунку, розвиваються явища мальдигестії, порушення кишкового транзиту та асцит, як наслідок карциноматозу. При цьому треба пам'ятати, що пацієнти мають різний больовий поріг, однак тривалий біль змінює психічний стан пацієнта, роблячи нестерпним навіть легкий біль [5].

Біль, депресія та втома

Хоча прийнято вважати, що ці симптоми пов'язані, існують суперечки щодо того, чи розглядати їх окремо чи разом. Інструменти багатовимірної оцінки цих синдромів не можуть бути застосовані при рутинному лікуванні хворих, але існує достатньо доказів ефективності коротких шкал оцінки симптомів болю, депресії та втоми, щоб рекомендувати їх для використання в клінічній практиці [9].

Шкали вимірювання болю

Потреба в дійсних методах оцінки болю в онкології загальноновизнана. Документування інтенсивності болю в медичних записах вважається обов'язковою [11]. Однак використання шкал для оцінки болю рідко застосовується в клінічній практиці. Вимірювання болю для клінічних цілей вимагає, щоби обраний інструмент був ефективним і простим у використанні. Одновимірні методики оцінки болю, такі як візуальні аналогові шкали (VAS), вербальні шкали оцінки (VRS) і числові шкали оцінки (NRS), можна вважати еквівалентними.

Таблиця 9.1. Больові синдроми при раку підшлункової залози

<p>Больові синдроми внаслідок прямого ураження ПЗ пухлиною</p> <p>Невропатичний</p> <p>Інфільтрація або запалення нервового сплетення Радикулопатія внаслідок заочеревинного поширення пухлини, або розвиток метастазів у хребті Епідуральна компресія спинного мозку</p> <p>Вісцеральний</p> <p>Обструкція жовчної та Вірсунгової протоки, непохідність кишечника Ураження пограничних структур (шлунку, дванадцятипалої кишки) Розтягнення капсули Гліссона, розвиток метастазів у печінці Тромбози нижньої брижової, ворітної вен та верхньої брижової артерії</p> <p>Соматичний</p> <p>Розповсюдження до заочеревинного простору Ураження парієтальної очеревини Здуття живота або розвиток асцити Метастази у хребет</p>
<p>Больові синдроми, пов'язані з хірургічним лікуванням</p> <p>Післяопераційний Затримка випорожнення кишечника Нагноєння післяопераційних ран Післяопераційні ускладнення (панкреатичні, жовчні, кишкові нориці)</p>
<p>Внаслідок наявності біліарного протезу</p> <p>Розвиток холангіту Транслокація протезу</p>
<p>Хіміотерапія</p> <p>Мукозит Ускладнення пов'язані з катетером для хіміотерапії</p>
<p>Радіотерапія</p> <p>Радіаційний ентерит</p>

Досвід свідчить про те, що NRS легше застосовувати, що пов'язано із більшої відповідністю, ніж VAS. Багатовимірні інструменти оцінки болю, такі як опитувальник болю McGill Pain Questionnaire, Brief Pain Inventory, Memorial Pain Assessment card більше підходять при проведенні клінічних випробувань, оскільки є надто складними для рутинної клінічної практики [11]. Вимірювання болю є важливим для запобігання недостатньої

ефективності надання паліативної допомоги пацієнтам з раком підшлункової залози.

Депресія

Розвиток депресії передує іншим клінічним проявам раку підшлункової залози, зокрема болю, і розвивається частіше, ніж при всіх інших злоякісних захворюваннях шлунково-кишкового тракту. Психологічні розлади, зокрема депресія і тривога, виникають приблизно у половини хворих на рак підшлункової залози [7], однак поширеність великих депресивних розладів коливається від 10 до 25% [8]. Депресія, пов'язана з раком, суттєво не відрізняється від депресії при інших захворюваннях, але лікування може потребувати адаптації для хворих на рак ПЗ. При оцінці депресії використовуються два типи інструментів: структуровані інструменти для встановлення діагнозу великої депресії та шкали симптомів для оцінки тяжкості в певний час, або протягом конкретних термінів перебігу хвороби.

Зараз для вимірювання симптомів депресії використовується багато інструментів різного ступеня складності, що ускладнює проведення порівняльного аналізу результатів різних досліджень. Крім того, не існує жодного спеціального дослідження щодо поширеності депресії у хворих під час лікування раку підшлункової залози [8,9]. Враховуючи, що всі антидепресанти мають подібну дію, а практичний досвід показує, що їх призначення є корисними для лікування симптомів депресії у хворих на рак [8], застосування препаратів при лікуванні хворих на рак ПЗ не викликає заперечень.

Втома

Втома є найпоширенішим симптомом у хворих на рак ПЗ і симптомом, який суттєво знижує їм якість повсякденного життя та разом із депресією передують больовому синдрому. Нажаль нема єдиної думки щодо критеріїв визначення втоми та оптимального методу щодо її оцінки при лікуванні онкологічних пацієнтів [10]. Опубліковані дані результатів фармакотерапії втоми у онкохворих демонструють, що епоетин-альфа може бути ефективним засобом для лікування анемії, обумовленої хіміотерапією, і пов'язаної з нею втоми [10]. Психостимулюючі препарати, які, як було показано, зменшують прояви втоми у хворих на СНІД, зараз проходять клінічні випробування при лікуванні онкологічних хворих [10].

Фармакологічне лікування болю

Основна філософія лікування хронічного болю при раку зосереджена на максимальному знеболюванні при мінімізації непотрібного ризику та побічних ефектів для пацієнта. Щоб досягти цього балансу, рекомендується поступовий, поетапний підхід, починаючи з ескалації фармакотерапевтичного лікування перед переходом до інвазивних

втручань. Послідовність таких дій призупиняється, коли буде досягнуто задовільний контроль над болем. Оскільки 70–80% онкологічних хворих можна успішно лікувати лише фармакотерапією з використанням знеболювальних препаратів - нестероїдних протизапальних засобів (НПЗП) та опіоїдів, ці препарати вважаються першою лінією лікування хронічного болю при раку [18–20].

У 1987 році Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) опублікувала рекомендації щодо фармакологічного лікування болю при раку [21]. Ці рекомендації, оновлені у 1997 році [22] і підтверджені численними проспективними дослідженнями [23–26], послужили основою, на якій базується фармакотерапія болю при раку протягом майже чотирьох десятиліть. Рекомендації окреслюють стратегію лікування, яка ґрунтується на п'яти принципах (рис. 9.2).

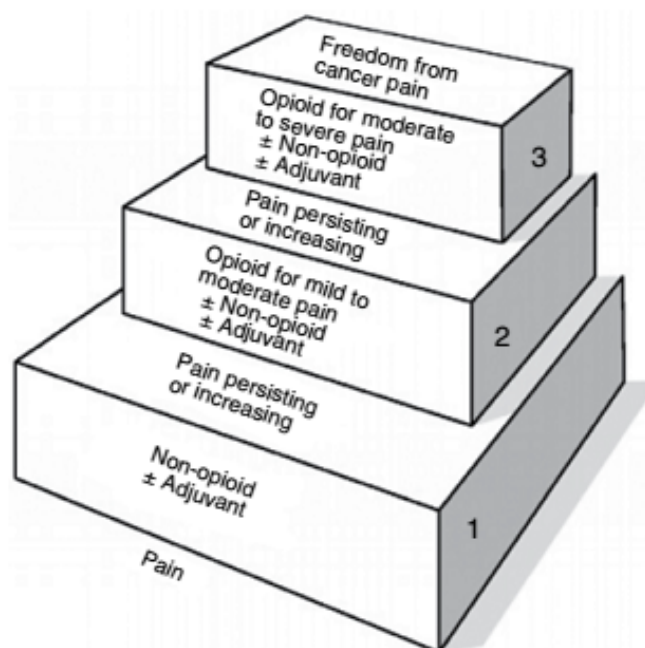


Рис. 9.2. Треступінчаста аналгетична драбина ВООЗ (World Health Organization, 1997)

1) “By mouth: пероральне (найменш інвазивне) введення знеболюючих препаратів. Слід обирати завжди, коли це можливо.

2) “By the clock”(за годинником): анальгетики призначають через регулярні проміжки часу, щоби біль полегшувався при прийнятті дози і не повертався до терміну вживання наступної дози. Додаткова, екстрена доза може бути призначена для вгамування випадкового або гострого болю.

3) “By the ladder” (по драбині): анальгетики призначають відповідно до інтенсивності болю, оціненого за стандартизованою шкалою.

4) “For the individual” (для індивідуума): для медичних препаратів існують обмеження дози обумовлені токсичністю, а для препаратів класу

опіоїдів має бути врахована ще й індивідуальна чутливість кожного пацієнта.

5) “Attention to detail” (увага до деталей): режим прийому ліків для кожного хворого має бути ретельно спланований протягом 24 годин і ретельно розписаний і зрозумілий для пацієнта і його родини.

Принцип руху «по сходах» пропонує, щоб першим препаратом, який використовується для лікування ракового болю, був неопіоїдний [22]. Термін «неопіоїдний» трактується як НПЗЗ, ацетомінофен або ацетилсаліцилова кислота. Перевагою цих ліків є те, що вони широкодоступні, знайомі пацієнтам, ефективні при різних етіологіях болю і прості в застосуванні. Недоліками цих препаратів є несприятливі побічні ефекти, такі як гепатотоксичність ацетамінофену, ниркова токсичність НПЗЗ та небезпека розвитку шлунково-кишкових кровотеч. Цих ускладнень значною мірою можна уникнути за допомогою селективних інгібіторів циклооксигенази (ЦОГ-2). Якщо біль не вдається адекватно контролювати одним з цих препаратів, додають опіоїд для зменшення больового синдрому від легкого до помірного. Такий крок вважається суперечливим, оскільки існують розбіжності щодо думки, чи додавання «слабкого» опіоїду (з ефектом «стелі») до НПЗЗ зменшує необхідну дозу анальгетика. Однак вважається, що корисність цього кроку існує у випадках, коли досягається максимальний знеболюючий ефект при використанні безпечної дози неопіоїдного препарату. Якщо за допомогою додавання слабкого опіоїду не вдалося досягти задовільного контролю болю, на третьому кроці рекомендується додати сильний опіоїд (морфін, гідроморфон, оксикодон). У рекомендаціях ВООЗ зазначено, що одночасно слід використовувати тільки один препарат з кожної групи. Оскільки ідеального знеболюючого препарату для онкохворих не існує, анальгетична драбина ВООЗ є джерелом багатьох дискусій [56]. Було запропоновано багато уточнень, які включають усунення другого рівня [57,58], адаптацію шкали знеболень для врахування гострого та хронічного болю [59,60,61] та включення четвертого рівня, що передбачає інтервенційні підходи до лікування болю. [32] (рис. 9.3) [62].

У поєднанні із клінічними даними, ця настанова є основою для розробки індивідуальної програми лікування болю у хворих на рак підшлункової залози.

Подальшими кроками в лікуванні сильного болю є нейролітичні втручання, що призводять до зменшення болю шляхом нейролізу нервових утворень. Подібні процедури можна виконувати на різних рівнях (наприклад, на торакальному рівні за допомогою спланхніктомії, або на абдомінальному рівні шляхом нейролізу чревного сплетення), що забезпечує більш надійний контроль над больовим синдромом.

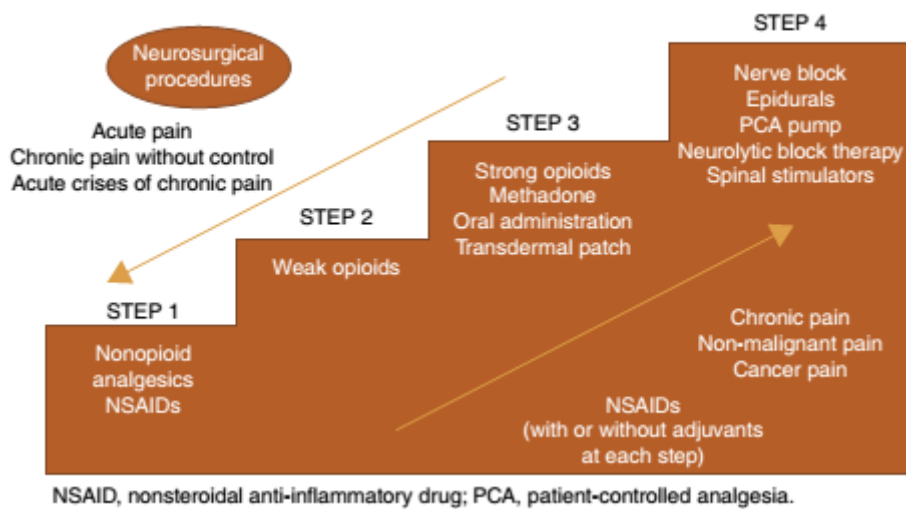


Рис. 9.3. Нова редакція аналгетичної драбини (Vargas-Schaffer 2010) [62]

9.3. Хімічна абляція нервів (nervus splanhnicus) або черевного сплетення (plexus coeliacus)

Системна аналгетична терапія, згідно з рекомендаціями ВООЗ, вважається стандартом лікування больового синдрому при раку. На жаль, не у всіх пацієнтів з онкологічним болем вдається досягти задовільного результату [34]. Деякі пацієнти з неоперабельним раком ПЗ страждають від болю, який не піддається фармакологічній корекції. Або при використанні опіоїдів у хворих розвиваються побічні ефекти які виключають їхнє використання [22]. Для цих пацієнтів на початку двадцятого століття було розроблено різноманітні мінімально-інвазивні методики, більшість із яких передбачає абляцію nervus splanhnicus або plexus coeliacus, оскільки ці структури відіграють ключову роль у передачі вісцерального болю від підшлункової залози. Ці процедури можна розділити на ендоскопічні та черезшкірні методики, причому останні можуть виконуватися з переднього, або заднього доступу. Технічною особливістю всіх цих підходів є розміщення однієї або кількох голок у безпосередній близькості до цільових нервів під контролем зображення при УЗД та введення нейролітичного розчину – 10% фенолу, або концентрованого етилового спирту (рис. 9.4).



Рис 9.4. Стрілками показано поширення 10% фенолу з контрастом навколо аорти (A), N (голки), згідно Abdelghaffar N.A., 2019 [63]

В результаті відбувається руйнація нерву внаслідок денатурації білка, або розвивається валлерівська дегенерація нерву. При використанні цих методик можливе відновлення нервів, але цей процес займає кілька місяців [35]. Тим часом пацієнти можуть відчувати глибоке полегшення болю та помітне зменшення побічних ефектів від застосування системних опіоїдів. Незалежно від технічного підходу, хімічна абляція цих нервів є досить ефективною процедурою при злоякісних пухлинах підшлункової залози. У останньому систематичному аналізі літератури, проведеному Кокранівською групою, об'єднані експериментальні дані щодо невролізу *plexus coeliacus* показують статистично значуще зниження інтенсивності болю протягом принаймні 8 тижнів після процедури. Паралельно зменшується споживання опіоїдів та побічних ефектів їх застосування. Слід зазначити, що ймовірність успішного невролізу коливаються від 70% до 90%.

Проте в літературі точиться дискусія щодо вибору найбільш безпечного доступу для виконання процедури. Зокрема аналізується ефективність черезшкірної радіочастотної абляції *nervus splanchnicus* (RFSN) та перспективність ендovasкулярної абляції спланхнічних нервів.

Хімічну спланхніктомію запровадили Bridenbaugh et al. у 1964 році [34]. У проспективному рандомізованому дослідженні було показано, що інтраопераційна блокада целіакії сплетення з ін'єкцією 50% спирту може помітно зменшити біль у пацієнтів з попереднім болем або без нього, які перенесли паліативну операцію [35]. Хоча ці результати не були підтверджені ретроспективним нерандомізованим дослідженням [3], інтраопераційна хімічна спланхніктомія під час паліативної операції залишається найпростішим і найкращим методом полегшення болю. Існує лише кілька легких тимчасових ускладнень (ортостатична гіпотензія та транзиторна діарея), пов'язаних із процедурою. Основні ускладнення надзвичайно рідкісні і зазвичай включають тимчасову або постійну параплегію.

Трансхіатальна двостороння спланхнікектомія

Техніка трансхіатальної двосторонньої спланхнікектомії була описана Dubois у 1977 році. Методика особливо корисна, коли plexus coeliacus вражено патологією підшлункової залози, оскільки піддіафрагмальний простір середостіння легко мобілізується та препарується. Значне зниження показника болю спостерігається у понад 80% пацієнтів без будь-якої пов'язаної захворюваності чи смертності [36,37]. Процедура широко використовується і в теперішній час.

Трансперитонеальна спланхнікектомія

Процедуру правої спланхнікектомії описав Gosset у 1948 році. Доступ до правого чревного ганглія здійснюється за допомогою маневру Kocher. Правий великий спланхнічний нерв знаходиться між правою ніжкою діафрагми, порожнистою веною та верхньою межею лівої ниркової вени.

Процедуру лівої спланхнікектомії описав Malafosse у 1963 році. Після мобілізації лівої долі печінки вправо та виділення лівої шлункової артерії малу кривизну шлунка зміщують вниз і вліво. Після розтину очеревини над стравоходом можна ідентифікувати лівий спланхнічний нерв, що йде від лівої ніжки діафрагми у краніокаудальному напрямку вздовж аорти. Обидві процедури можуть бути ускладнені через великий розмір пухлини підшлункової залози. Дискусії щодо техніки невролізу спланхнічних нервів або plexus coeliacus загострились з появою ендоскопічних підходів до plexus coeliacus (рис. 9.5) під ендоскопічним ультразвуковим контролем (EUS-CPN) [34,36,38–41].



Рис. 9.5. Невроліз plexus coeliacus під ендоскопічним ультразвуковим контролем (EUS-CPN) згідно з Arcidiacono P.G., 2005[55]

Ендоскопічний невроліз під ЕУЗД контролем *plexus coeliacus* (EUS-CPN) вважається безпечнішим, ніж задній черезшкірний підхід, оскільки методика дозволяє дуже точно ввести нейролітичний розчин поблизу целіакальних гангліїв (рис. 9.6).

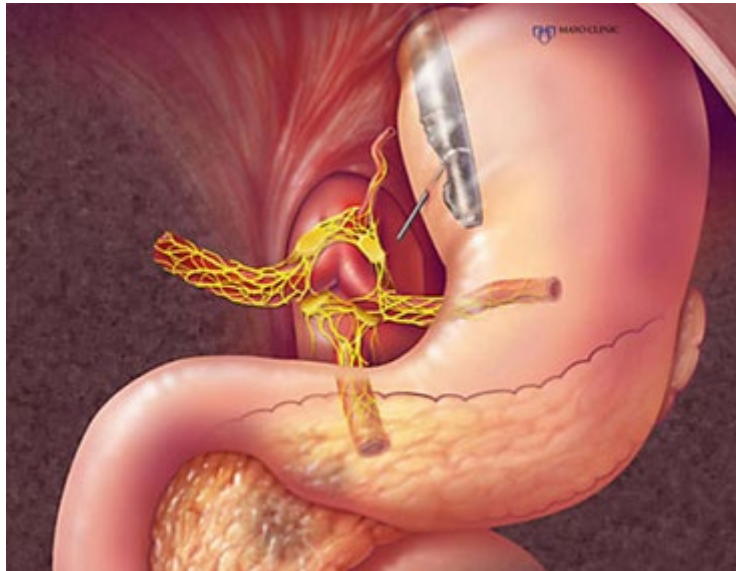


Рис. 9.6. Невроліз *plexus coeliacus* під ендоскопічним ультразвуковим контролем, Gleeson F.C., Levy M. J., 2019

Крім того, за допомогою доплерівського дослідження забезпечується візуалізація артеріальної судинної системи у режимі реального часу, що знижує ризик розвитку синдрому передньої спинномозкової артерії. Однак ще потрібні рандомізовані контрольовані дослідження для остаточного визначення ефективності та безпечності ендоскопічних і черезшкірних підходів при лікуванні больового синдрому у хворих на рак підшлункової залози [40,42].

Хімічна абляція *plexus coeliacus* (або спланхнічних нервів) при больовому синдромі у хворих на рак підшлункової залози виконується неоперабельним пацієнтам, коли біль не усувається знеболюючими препаратами, або розвиваються побічні ефекти, спричинені опіоїдами [43–45]. Абсолютними протипоказами до процедури є: коагулопатія, що не піддається корекції; відсутність належних ресурсів для реанімації пацієнта; локальна інфекція в проекції траєкторії голки та сепсис. Відносними протипоказаннями вважаються серцева та дихальна недостатність в стадії декомпенсації та наявність порушень анатомічних співвідношень внаслідок розвитку злоякісної пухлини підшлункової залози [46,47]. З цієї причини перед самою процедурою рекомендується проведення КТ.

Існують різноманітні ускладнення, пов'язані з невролізом спланхнічних нервів або чревного сплетення, але серйозні ускладнення від цих процедур зустрічаються рідко. Тимчасовий біль у спині, болі в животі,

артеріальна гіпотензія та діарея є досить поширеними явищами, але, як правило, вони проходять самостійно та добре корегуються фармакологічними засобами [48–50]. Найбільш тяжким ускладненням невролізу plexus coeliacus є незворотні неврологічне пошкодження. Частота розвитку параплегії при використанні задніх доступів становить 0,15%. Також може виникнути нетримання кала та сечі [50–55].

Крім блокади plexus coeliacus, полегшення болю можна досягти за допомогою торакоскопічної спланхнікектомії, яка виконується двосторонньо або односторонньо. При дослідженні ефекту двосторонньої торакоскопічної спланхнікектомії шляхом пересічення нерва у пацієнтів, які страждають на рак підшлункової залози (n=23) або хронічний панкреатит (n=21) у період спостереження (3 місяці для раку, 43 місяці для хронічного панкреатиту), було продемонстровано тривале полегшення болю на 50% (шкала візуальної аналогової шкали (VAS), 0–10), починаючи з першого післяопераційного тижня. Це було пов'язано зі зниженням споживання анальгетиків, тоді як екзокринна (тест на секретин) та ендокринна функції підшлункової залози (базальний рівень глюкози в сироватці крові, інсулін у плазмі крові, С-пептид) не впливали. Не було жодної смерті, пов'язаної з процедурою, але дев'ятьом пацієнтам потрібна була торакотомія через кровотечу [64]. Значного полегшення болю також можна досягти за допомогою лівосторонньої торакоскопічної спланхнікектомії шляхом пересічення нерва. Достатній ефект знеболювання при торакоскопічній спланхнікектомії підтверджено у 26 пацієнтів із поширеним раком підшлункової залози, де у всіх пацієнтів було досягнуто суттєве зменшення болю. Через 1 тиждень показники болю були значно знижені (8,54 проти 1,77, шкала: 0–10, $p < 0,001$) порівняно з показниками до операції. Крім того, вплив на загальну активність значно зменшився після втручання (8,42 проти 2,38, $p < 0,0001$). Одночасно покращувався режим анальгетичної терапії, пацієнти не залежали від споживання опіоїдів [65].

Таким чином, торакоскопічна спланхнікектомія є корисним втручанням для полегшення болю без шкоди для екзокринної та ендокринної функції підшлункової залози. При вивченні ефекту інтраопераційної спланхнікектомії з використанням 50% спирту (n=65) проти фізіологічного розчину 0,9% (n=72) (подвійне сліпе дослідження) у неоперабельних пацієнтів з раком підшлункової залози частота післяопераційних ускладнень (35% проти 34%) і тривалість перебування в стаціонарі (13,8 днів проти 13,9 днів) достовірно не відрізнялися. Важливо, що значне зменшення болю спостерігалось в групі застосування алкоголю через 2, 4 і 6 місяців спостереження ($p < 0,05$). Цікаво, що ін'єкція алкоголю значно зменшувала характер болю як у пацієнтів, які мали біль до

втручання, так і у пацієнтів без болю до втручання ($p < 0,05$). Під час тривалого спостереження 10% пацієнтів у групі невролізу алкоголем потребували подальшого втручання шляхом черезшкірної блокади сонячного сплетення порівняно із 12% у групі введення фізіологічного розчину. Зокрема, час до повторного втручання був значно довшим після лікування алкоголем порівняно з фізіологічним розчином ($11,8 \pm 3,2$ місяця проти $4,0 \pm 1,1$ місяця, $p < 0,05$) [66].

Коли в рандомізованому дослідженні порівняли аналгетичний ефект у хворих, які страждали на рак тіла або хвоста підшлункової залози після невролізу plexus coeliacus ($n=19$) і невролізу спланхнічного нерва ($n=20$) встановили достовірно більше зниження болю після невролізу спланхнічного нерву ($p < 0,001$). Крім того, пацієнти з блокадою спланхнічного нерва мали значно більше зниження споживання опіоїдів і більш тривале виживання, ніж пацієнти, які отримували блокаду plexus coeliacus ($68,85 \pm 7,3$ дня проти $45,37 \pm 5,82$ дня, $p = 0,0072$) [67].

Важливим аспектом інтервенційного лікування болю є правильний вибір термінів застосування фармакологічного аналгетичного лікування. Показано, що показники болю були значно нижчими у пацієнтів, які отримували фармакологічне лікування болю до блокади сплетення ($p < 0,0001$) разом із покращенням якості життя (QLQ-C30) ($p < 0,0001$). Таким чином, фармакологічне лікування болю перед блокадою сплетення видається більш ефективним, ніж навпаки [68]. Таким чином, у пацієнтів з неоперабельним раком підшлункової залози слід розглядати ранній невроліз сплетення під час діагностики або визначення стадії раку ПЗ [69].

9.4. Сучасні хірургічні методи лікування болю при раку підшлункової залози

Сучасне хірургічне лікування рефрактерного болю при раку підшлункової залози включає торакоскопичну спланхнікектомію, невроліз plexus coeliacus (CPN) під ендоскопічним ультразвуковим контролем (EUS-CPN), а також інтратекальне введення медикаментів. Інтратекальне введення ліків є способом лікарської терапії шляхом ін'єкції препаратів до спинномозкового каналу або субарахноїдального простору. Введені таким чином препарати досягають спинномозкової рідини і використовуються для проведення спинномозковій анестезії, хіміотерапії або знеболювання.

Торакоскопична спланхнікектомія

Ця процедура полягає в хірургічному перериванні симпатичного ланцюга за допомогою торакоскопичного доступу. Kang С.М. у 2007 році описав 21 пацієнта з неоперабельною злоякісною пухлиною верхньої частини черевної порожнини та болем, стійким до опіоїдних анальгетиків, яким було виконано двосторонню торакоскопичну спланхнікектомію.

Вихідні дані за шкалою за Karnofsky були більші за 60, а 71% пацієнтів страждали від нерезектабельного раку підшлункової залози. Показники болю за NRS зменшилися з середнього перед операцією 8,5 до 1,7. Johnson C.D., 2009 повідомив про 65 пацієнтів із неоперабельною злоякісною пухлиною верхньої частини черевної порожнини, які потребували опіоїдної анальгезії (з них 58 з раком підшлункової залози) і були рандомізовані для медикаментозного лікування шляхом блокади або plexus coeliacus, або торакаоскопічної спланхнікектомії. Через 2 місяці суттєвих відмінностей між групами в показниках болю чи споживанні опіоїдів не встановлено.

Системи інтратекальної доставки ліків

IDDS (Intrathecal Drug Delivery Systems, i.e., Intrathecal pumps), тобто інтратекальні системи доставки ліків, або інтратекальні насоси є варіантом лікування пацієнтів із помірним і сильним хронічним рефрактерним болем. Доведено, що їх використання призводить до покращення якості життя, зменшення болю у порівнянні з відомими терапевтичними процедурами.

У рандомізованому дослідженні показано, що IDDS забезпечує значне полегшення болю та статистично значущий контроль токсичності анальгетиків у хворих на рак у порівнянні зі стандартною терапією анальгетиками, а також тенденцію до збільшення виживаності через 6 місяців [70]. Консенсусна конференція поліанальгетиків (РАСС) востаннє видавала рекомендації щодо використання інтратекальної (ІТ) анальгезії у 2012 році [71]. Було опубліковано алгоритми як для ноцицептивного, так і для нейропатичного болю (біль при раку може включати обидва види болю), а також рекомендовані діапазони початкових доз, діапазони пробних болюсів і діапазони максимальної добової дози та концентрації лікарських препаратів. Доступні ІТ анальгетики для інфузії включають опіоїди, місцеві анестетики, клонідин і зиконотид. ІТ-терапію наприкінці життя найкраще порівнювати із хірургічним та інфекційним ризиком, а також із доглядом вдома або у хоспісі. Обмеження концентрації та щоденної дози є важливими для запобігання розвитку інтратекальної гранульоми на кінці катетера. Додаткові можливі ускладнення ІТ-терапії включають пригнічення дихання та периферичний набряк. Випробування ІТ-анальгетиків було вивчено як за допомогою болюсного введення, так і для безперервної інфузії [72], хоча деякі дослідження демонстрували, що болюсне випробування є менш репрезентативним для довгострокових ефектів ІТ-терапії. Зменшення оцінки болю понад 50% є доведеним ефектом методики. Точаться дебати щодо того, чи слід продовжувати, зменшувати або виключати використання системних опіоїдів перед застосуванням ІТ. Частіше всього застосовуються виключно опіоїди, однак існує практика додавання допоміжних засобів, таких як бупівакаїн та/або клонідин. Можуть виникати ускладнення з імплантацією або керуванням

насосом, а також реакціями на ліки, або побічні ефекти [73]. Використання високих концентрацій опіоїдів, або висока добова доза сприяють ризику виникнення інтратекальної гранульоми, тоді як додавання допоміжних засобів може зменшити ризик розвитку подібних ускладнень. Додаткові ризики включають інфекцію, пригнічення дихання, периферичний набряк, несправність насоса та обструкцію чи міграцію катетера.

Нейроліз plexus coeliacus (CPN) під ендоскопічним ультразвуковим контролем (EUS-CPN)

Біль, спричинений інвазією раку ПЗ до plexus coeliacus (чревного сплетення), є основним проявом раку підшлункової залози, що виникає у 70% пацієнтів із неоперабельним раком підшлункової залози [75]. В теперішній час біль відносно добре контролюється внутрішньовенним введенням опіоїдних анальгетиків. Нейроліз Plexus coeliacus (CPN) виконується шляхом ін'єкції анестетика з подальшим введенням спирту в ганглії целиакального сплетення з метою руйнації нервових клітин, що передають біль від підшлункової залози (та суміжних вісцеральних органів) до ЦНС. На даний момент існує два підходи до CPN, а саме: EUS-CPN та черезшкірна CPN.

Стандартна процедура - Celiac Plexus Neurolysis (EUS-CPN) виконується із використанням спеціальної аспіраційної голки (EUS-FNA) розміром від 19 до 25 калібру [76]. Під ендоскопічним ультразвуковим контролем чревного стовбура голку просувають до латеральної поверхні аорти. Потім, після підтвердження відсутності зворотного току крові, та ін'єкції місцевого анестетика вводять 50% спирт або 10% фенол. Мета-аналіз продемонстрував, що після EUS-CPN біль зменшився у 80% хворих на рак підшлункової залози [77]. Більшість побічних ефектів EUS-CPN є легкими та включають транзиторну артеріальну гіпотензію, діарею, запор, іноді загострення болю. Однак, можуть виникати і серйозні ускладнення - параплегія [77].

Односторонній нейроліз проводять однобічною ін'єкцією, двобічний - шляхом ін'єкцій з обох сторін plexus coeliacus. Двосторонній нейроліз є більш ефективним, оскільки забезпечує зменшення болю у 86% пацієнтів, проти 46% у групі порівняння [78]. Дослідження, у якому порівнювали ефективність анальгетичного ефекту шляхом нейролізу celiac ganglia або plexus coeliacus під ендоскопічним ультразвуковим контролем EUS-CGN (celiac ganglia neurolysis), коли алкоголь вводили безпосередньо у ганглії або у plexus coeliacus (рівень візуалізації складав 80–90%), показали більше полегшення болю у групі EUS-CGN, ніж у групі EUS-CPN (celiac plexus neurolysis) (73,5% проти 45,5% відповідно) [79].

Черезшкірний CPN (celiac plexus neurolysis)

Черезшкірний CPN, що виконується за допомогою голки 22-го калібру переважно анестезіологами та радіологами під трансабдомінальним ультразвуковим контролем, флюороскопією або комп'ютерною томографією (КТ) також є варіантом лікування болю [80]. Мета-аналіз показав, що черезшкірний невrolіз plexus celiacus зменшує біль у пацієнтів із раком верхніх відділів черевної порожнини зі зменшенням споживання опіоїдів і побічних ефектів [80,81].

Протиракова терапія

Хоча внутрішньо пухлинне введення біологічного препарату TNFerade з 5-фторурацилом і променевою терапією можливе як лікування першої лінії при місцево поширеному раку підшлункової залози, воно неефективне з точки зору анальгезії [82]. Інтерстиціальна імплантація гранул I^{125} під контролем EUS може зменшити біль, але без позитивного ефекту щодо виживання пацієнтів [83]. Радіочастотна абляція неоперабельного раку підшлункової залози під контролем УЗД також є ефективною та технічно безпечною процедурою, але без доведеної анальгетичної ефективності. Також оцінювалась кріотермічна абляційна терапія під контролем EUS та ін'єкція дендритних клітин під контролем EUS. Достовірних анальгетичних ефектів у цих дослідженнях досягнуто не було [84,85,86].

Інші методики

Встановлення після ендоскопічної ретроградної панкреатографії транспапілярного стента до Вірсунгової протоки з метою полегшення болю, спричиненого обструкцією головної панкреатичної протоки підшлункової залози (PD), або встановлення PD-стента під контролем EUS забезпечує зменшення больового синдрому в епігастрії, обумовленого панкреатичною гіпертензією. Установка стента до панкреатичного протоку під контролем EUS також може бути використано для симптоматичної терапії болю у випадках рубцевих стриктур панкреатодигестивних анастомозів, або панкреатодигестивного співустя після панкреатодуоденектомії. Гострий канцероматозний панкреатит внаслідок раку ПЗ зустрічається рідко, але теж може вимагати стентування Вірсунгової протоки. Скупчення рідини навколо підшлункової залози, у випадках панкреонекрозу з формуванням постнекротичної кісти також потребують черезшкірного дренивання. Крім того, можлива ендоскопічна некрсеквестректомія у випадках канцероматозного панкреонекрозу.

Таким чином, біль необхідно контролювати, дотримуючись стандартних рекомендацій ESMO щодо лікування болю. Часто обов'язковою є участь фахівця з контролю за болем. Блокада черевного сплетіння (CPB) може ефективно полегшити біль і, як наслідок, часто призводить до зменшення загальної кількості наркотичних препаратів та пов'язаних з ними побічних ефектів. Найкращим способом проведення

блокади черевного сплетення (СРВ) є виконання процедури під контролем ендоскопічного УЗД (EUS). Блокаду черевного сплетення слід застосовувати при стійкому болю і тільки за умови адекватного рівню функціонального стану пацієнта, який визначається згідно до настанов Performance Status Scale (PS), розроблених міжнародною дослідницькою організацією Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG).

Крім того, лівобічна торакаоскопічна спланхнікектомія яка є малоінвазивним оперативним втручанням, теж дозволяє зменшити інтенсивність больового синдрому і, таким чином, покращити якість життя хворих з поширеним раком підшлункової залози.

Література

1. Eyigor C et al. Does the tumor localization in advanced pancreatic cancer have an influence on the management of symptoms and pain? *J Balkan Union Oncol* 2010;15:543–546.
2. Erdek MA, King LM, Ellsworth SG. Pain management and palliative care in pancreatic cancer. *Current Prob Cancer* 2013;37:266–272.
3. Chari ST et al. Early detection of sporadic pancreatic cancer: summative review. *Pancreas* 2015;44:693–712.
4. Burris HA III, Moore MJ, Andersen J et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 1997;15:2403–13.
5. Alter CL. Palliative and supportive care of patients with pancreatic cancer. *Semin Oncol* 1996;23:229–40.
6. Corli O, Pizzuto M. Breakthrough pain. *Riv Ital Cure Pall* 2004; 3/4:31–8.
7. Zilakis N, Dervenis C. Psychosomatic aspects of pancreatic cancer. *Pancreatology* 2003;3:273–5.
8. Pirl WF. Evidence report on the occurrence, assessment, and treatment of depression in cancer patients. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2004;32:32–9.
9. Patrick DL, Ferketich SL, Frame PS et al. National Institutes of Health State-of-the-Science Conference Statement: symptom management in cancer: pain, depression, and fatigue. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2004;32:9–16.
10. Lawrence DP, Kupelnick B, Miller K, Devine D, Lau J. Evidence report on the occurrence, assessment, and treatment of fatigue in cancer patients. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2004;32:40–50.
11. Caraceni A, Brunelli C, Martini C, Zecca E, De Conno F. Cancer pain assessment in clinical trials. A review of the literature (1999–2002). *J Pain Symptom Manage* 2005;29:507–19.

12. Takeda F. Japanese field-testing of WHO guidelines. *PRN Forum* 1985;4:4–5.
13. Ventafridda V, Tamburini M, Caraceni A, De Conno F, Naldi F. A validation study of the WHO method for cancer pain relief. *Cancer* 1987;59:850–6.
14. Walker VA, Hoskin PJ, Hanks GW, White ID. Evaluation of WHO analgesic guidelines for cancer pain in a hospital-based palliative care unit. *J Pain Symptom Manage* 1988;3:145–9.
15. Zech DF, Grond S, Lynch J, Hertel D, Lehmann KA. Validation of World Health Organization Guidelines for cancer pain relief: a 10-year prospective study. *Pain* 1995;63:65–76.
16. Carr DB, Goudas LC, Balk EM, Bloch R, Ioannidis JP, Lau J. Evidence report on the treatment of pain in cancer patients. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2004;32:23–31.
17. McNicol E, Strassels S, Goudas L, Lau J, Carr D. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, alone or combined with opioids, for cancer pain: a systematic review. *J Clin Oncol* 2004;22:1975–92.
18. Krakowski I, Theobald S, Balp L et al. Summary version of the standards, options and recommendations for the use of analgesia for the treatment of nociceptive pain in adults with cancer (update 2002). *Br J Cancer* 2003;89(suppl 1):S67–S72.
19. Mystakidou K, Parpa E, Tsilika E et al. Pain management of cancer patients with transdermal fentanyl: a study of 1828 step I, II, and III transfers. *J Pain* 2004;5:119–32.
20. Mercadante S, Fulfaro F, Casuccio A. A randomised controlled study on the use of anti-inflammatory drugs in patients with cancer pain on morphine therapy: effects on dose-escalation and a pharmacoeconomic analysis. *Eur J Cancer* 2002;38:1358–63.
21. Rao A, Cohen HJ. Symptom management in the elderly cancer patient: fatigue, pain, and depression. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2004;32:150–7.
22. Enting RH, Oldenmenger WH, van der Rijt CC et al. A prospective study evaluating the response of patients with unrelieved cancer pain to parenteral opioids. *Cancer* 2002;94:3049–56.
23. Gilmer-Hill HS, Boggan JE, Smith KA, Wagner FC Jr. Intrathecal morphine delivered via subcutaneous pump for intractable cancer pain: a review of the literature. *Surg Neurol* 1999;51:12–15.
24. Dickson D. Risks and benefits of long-term intrathecal analgesia. *Anaesthesia* 2004;59:633–5.
25. Williams JE, Louw G, Towlerton G. Intrathecal pumps for giving opioids in chronic pain: a systematic review. *Health Technol Assess* 2000;4:1–65.

26. Bang SM, Park SH, Kang HG et al. Changes in quality of life during palliative chemotherapy for solid cancer. *Support Care Cancer* 2005;13:515–21.
27. Conroy T, Paillot B, Francois E et al. Irinotecan plus oxaliplatin and leucovorin-modulated fluorouracil in advanced pancreatic cancer: a Groupe Tumeurs Digestives of the Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer study. *J Clin Oncol* 2005;23:1228–36.
28. Cherny NI. How to deal with difficult pain problems. *Ann Oncol* 2005;16(suppl 2):79–87.
29. Morganti AG, Trodella L, Valentini V et al. Pain relief with shortterm irradiation in locally advanced carcinoma of the pancreas. *J Palliat Care* 2003;19:258–62.
30. Wagner M, Redaelli C, Lietz M, Seiler CA, Friess H, Buchler MW. Curative resection is the single most important factor determining outcome in patients with pancreatic adenocarcinoma. *Br J Surg* 2004;91:586–94.
31. Lillemoe KD, Cameron JL, Yeo CJ et al. Pancreaticoduodenectomy. Does it have a role in the palliation of pancreatic cancer? *Ann Surg* 1996;223:718–25.
32. Gouma DJ, Nieveen van Dijkum EJ, van Geenen RC, van Gulik TM, Obertop H. Are there indications for palliative resection in pancreatic cancer? *World J Surg* 1999;23:954–9.
33. Pancreatic Section, British Society of Gastroenterology; Pancreatic Society of Great Britain and Ireland; Association of Upper Gastrointestinal Surgeons of Great Britain and Ireland; Royal College of Pathologists; Special Interest Group for Gastro-Intestinal Radiology. Guidelines for the management of patients with pancreatic cancer: periampullary and ampullary carcinomas. *Gut* 2005;54(suppl 5):v1–v16.
34. Bridenbaugh LD, Moore DC, Campbell DD. Management of upper abdominal cancer pain: treatment with celiac plexus block with alcohol. *JAMA* 1964;190:377–81.
35. Lillemoe KD, Cameron JL, Kaufman HS, Yeo CJ, Pitt HA, Sauter PK. Chemical splanchnicectomy in patients with unresectable pancreatic cancer. A prospective randomized trial. *Ann Surg* 1993;217: 447–55; discussion 456–7.
36. Sastre B, Carabalona B, Crespy B, Delpero JR, Sielezneff I, Michotey G. Transhiatal bilateral splanchnicotomy for pain control in pancreatic cancer: basic anatomy, surgical technique, and immediate results in fifty-one cases. *Surgery* 1992;111:640–6.
37. Shimada S, Okamoto M, Hirota M, Tashima S, Yamaguchi K, Ogawa M. Clinical evaluation of transhiatal bilateral splanchnicotomy for patients with intractable supramesenteric pain. *Surg Today* 1999;29:1136–40.

38. Costamagna G, Mutignani M. Pancreatic stenting for malignant ductal obstruction. *Dig Liver Dis* 2004;36:635–8.
39. Gunaratnam NT, Sarma AV, Norton ID, Wiersema MJ. A prospective study of EUS-guided celiac plexus neurolysis for pancreatic cancer pain. *Gastrointest Endosc* 2001;54:316–24.
40. Eisenberg E, Carr DB, Chalmers TC. Neurolytic celiac plexus block for treatment of cancer pain: a meta-analysis. *Anesth Analg* 1995;80:290–5.
41. de Oliveira R, dos Reis MP, Prado WA. The effects of early or late neurolytic sympathetic plexus block on the management of abdominal or pelvic cancer pain. *Pain* 2004;110:400–8.
42. Vranken JH, Zuurmond WW, de Lange JJ. Increasing the efficacy of a celiac plexus block in patients with severe pancreatic cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 2001;22:966–77.
43. Wong GY, Schroeder DR, Carns PE et al. Effect of neurolytic celiac plexus block on pain relief, quality of life, and survival in patients with unresectable pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:1092–9.
44. Akhan O, Altinok D, Ozmen MN, Oguzkurt L, Besim A. Correlation between the grade of tumoral invasion and pain relief in patients with celiac ganglia block. *Am J Roentgenol* 1997; 168:1565–7.
45. De Cicco M, Matovic M, Bortolussi R et al. Celiac plexus block: injectate spread and pain relief in patients with regional anatomic distortions. *Anesthesiology* 2001;94:561–5.
46. Akhan O, Ozmen MN, Basgun N et al. Long-term results of celiac ganglia block: correlation of grade of tumoral invasion and pain relief. *Am J Roentgenol* 2004;182:891–6.
47. Abdalla EK, Schell SR. Paraplegia following intraoperative celiac plexus injection. *J Gastrointest Surg* 1999;3:668–71.
48. Plancarte-Sanchez R, Mayer-Rivera F, del Rocio Guillen Nunez M, Guajardo-Rosas J, Acosta-Quiroz CO. Transdiscal percutaneous approach of splanchnic nerves. *Cir Cir* 2003;71: 192–203.
49. Worsey J, Ferson PF, Keenan RJ, Julian TB, Landreneau RJ. Thoracoscopic pancreatic denervation for pain control in irresectable pancreatic cancer. *Br J Surg* 1993;80:1051–2.
50. Melki J, Riviere J, Roullee N, Soury P, Peillon C, Testart J. Thoracic splanchnectomy under video-thoracoscopy. *Presse Med* 1993;22:1095–7.
51. Giraud G, Kazemier G, Van Eijck CH, Bonjer HJ. Endoscopic palliative treatment of advanced pancreatic cancer: thoracoscopic splanchnicectomy and laparoscopic gastrojejunostomy. *Ann Oncol* 1999;10(suppl 4):278–80.

52. Selzer DJ, Howard TJ, Kesler KA. Management of chylothorax after thoroscopic splanchnicectomy. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 1999;9:273–6.
53. Stefaniak T, Basinski A, Vingerhoets A et al. A comparison of two invasive techniques in the management of intractable pain due to inoperable pancreatic cancer: neurolytic celiac plexus block and videothoroscopic splanchnicectomy. *Eur J Surg Oncol* 2005;31:768–73.
54. Gress F, Schmitt C, Sherman S, Ciaccia D, Ikenberry S, Lehman G. Endoscopic ultrasound-guided celiac plexus block for managing abdominal pain associated with chronic pancreatitis: a prospective single center experience. *Am J Gastroenterol* 2001;96:409–16.
55. Arcidiacono PG, Rossi M. Celiac plexus neurolysis. *J Pancreas* 2005;5:31521
56. Jadad AR, Browman GP. The WHO analgesic ladder for cancer pain management. Stepping up the quality of its evaluation. *JAMA* 1995;274(23):1870–1873
57. Vadalouca A, Moka E, Argyra E, Sikioti P, Siafaka I. Opioid rotation in patients with cancer: a review of the literature. *J Opioid Manag* 2008;4(4):213–250.
58. Eisenberg E, Marinangeli F, Birkhahm J, Paladín A, Varrassi G. Time to modify the WHO analgesic ladder? *Pain Clin Update* 2005;13(5):1–4
59. Gómez-Cortéz MD, Rodríguez-Huertas F. Reevaluación del segundo escalón de la escalera analgésica de la OMS. *Rev Soc Esp Dolor* 2000;7(6):343–344.
60. Araujo AM, Gomez M, Pascual J, Castañeda M, Pezonaga L, Borque JL. [Treatment of pain in oncology patients.] *An Sist Sanit Navar* 2004;27(suppl 3):63–75
61. Miguel R. Interventional treatment of cancer pain: the fourth step in the world Health Organization analgesic ladder? *Cancer Control* 2000;7(2):149–156.
62. Vargas-Schaffer G. Is the WHO analgesic ladder still valid? Twenty-four years of experience. *Can Fam Physician* 2010;56(6):514–517
63. Nevert A, Abdelghaffar, Ghada F. El-Rahmawy Single needle versus double needle celiac trunk neurolysis in abdominal malignancy pain management: a randomized controlled trial. *Rev Bras Anesthesiol*. 2019;69(3):284-290
64. Ihse I, Zoucas E, Gyllstedt E, Lillo-Gil R, Andren-Sandberg A. Bilateral thoroscopic splanchnicectomy: effects on pancreatic pain and function. *Ann Surg*. 1999;230(6):785–90;
65. Leksowski K. Thoroscopic splanchnicectomy for control of intractable pain due to advanced pancreatic cancer. *Surg Endosc*. 2001;15:129.

66. Lillemoe KD, Cameron JL, Kaufman HS, Yeo CJ, Pitt HA, Sauter PK. Chemical splanchnicectomy in patients with unresectable pancreatic cancer. A prospective randomized trial. *Ann Surg.* 1993;217(5):447–55; discussion 56–7.
67. Staats PS, Hekmat H, Sauter P, Lillemoe K. The effects of alcohol celiac plexus block, pain, and mood on longevity in patients with unresectable pancreatic cancer: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Pain Med.* 2001;2(1):28–34.
68. Suleyman Ozyalcin N, Talu GK, Camlica H, Erdine S. Efficacy of coeliac plexus and splanchnic nerve blockades in body and tail located pancreatic cancer pain. *Eur J Pain.* 2004;8(6):539–45.
69. Amr YM, Makharita MY. Comparative study between 2 protocols for management of severe pain in patients with unresectable pancreatic cancer: one-year follow-up. *Clin J Pain.* 2013;29 (9):807–13
70. Smith TJ, Staats PS, Deer T et al. Randomized clinical trial of an implantable drug delivery system compared with comprehensive medical management for refractory cancer pain: impact on pain, drug-related toxicity, and survival. *J Clin Oncol* 2002;20:4040–4049.
71. Deer TR, Prager J, Levy R et al. Polyanalgesic Consensus Conference 2012: Recommendations for the management of pain by intrathecal (intraspinal) drug delivery: report of an interdisciplinary expert panel. *Neuromodulation* 2012;15:436–466.
72. Deer TR, Prager J, Levy R et al. Polyanalgesic Consensus Conference 2012: recommendations on trialing for intrathecal (intraspinal) drug delivery: report of an interdisciplinary expert panel. *Neuromodulation* 2012;15:420–435.
73. Deer TR, Levy R, Prager J et al. Polyanalgesic Consensus Conference 2012: recommendations to reduce morbidity and mortality in intrathecal drug delivery in the treatment of chronic pain. *Neuromodulation* 2012;15:467–48
74. Puli SR, Reddy JB, Bechtold ML et al. EUS-guided celiac plexus neurolysis for pain due to chronic pancreatitis or pancreatic cancer pain: a meta-analysis and systematic review. *Dig Dis Sci* 2009;54:2330–2337.
75. Le Blanc JK, Al-Haddad M, McHenry L et al. A prospective, randomized study of EUS-guided celiac plexus neurolysis for pancreatic cancer: one injection or two? *Gastrointest Endosc* 2011;74:1300–1307.
76. Doi S, Yasuda I, Kawakami H et al. Endoscopic ultrasound-guided celiac ganglia neurolysis vs. celiac plexus neurolysis: a randomized multicenter trial. *Endoscopy* 2013;45:362–369.

77. Nagels W, Pease N, Bekkering G et al. Celiac plexus neurolysis for abdominal cancer pain: a systematic review. *Pain Medicine* 2013;14:1140–1163.
78. Bhatnagar S, Joshi S, Rana SP et al. Bedside ultrasound-guided celiac plexus neurolysis in upper abdominal cancer patients: a randomized, prospective study for comparison of percutaneous bilateral paramedian vs. unilateral paramedian needle-insertion technique. *Pain Pract* 2014;14:E63–68.
79. Johnson CD, Berry DP, Harris S et al. An open randomized comparison of clinical effectiveness of protocol-driven opioid analgesia, celiac plexus block or thoracoscopic splanchnicectomy for pain management in patients with pancreatic and other abdominal malignancies. *Pancreatology* 2010;9(6):755–763
80. Wyse JM, Chen, YI, Sahai AV. Celiac plexus neurolysis in the management of unresectable pancreatic cancer: When and how? *World J Gastroenterol* 2014;20:2186–2192.
81. Puli SR, Reddy JB, Bechtold ML et al. EUS-guided celiac plexus neurolysis for pain due to chronic pancreatitis or pancreatic cancer pain: a meta-analysis and systematic review. *Dig Dis Sci* 2009;54:2330–2337.
82. Herman JM, Wild AT, Wang H et al. Randomized phase III multi-institutional study of TNFerade biologic with fluorouracil and radiotherapy for locally advanced pancreatic cancer: final results. *J Clin Oncol* 2013;31:886–894
83. Jin Z, Du Y, Li Z et al. Endoscopic ultrasonography-guided interstitial implantation of iodine 125-seeds combined with chemotherapy in the treatment of unresectable pancreatic carcinoma: a prospective pilot study. *Endoscopy* 2008;40:314–320
84. Song TJ, Seo DW, Lakhtakia S et al. Initial experience of EUS-guided radiofrequency ablation of unresectable pancreatic cancer. *Gastrointest Endosc* 2016;83:440–443.
85. Arcidiacono PG, Carrara S, Reni M et al. Feasibility and safety of EUS-guided cryothermal ablation in patients with locally advanced pancreatic cancer. *Gastrointest Endosc* 2012;76:1142–1151.
86. Hirooka Y, Itoh A, Kawashima H et al. A combination therapy of gemcitabine with immunotherapy for patients with inoperable locally advanced pancreatic cancer. *Pancreas* 2009;38:e69–74

РОЗДІЛ 10

СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ВИБОРУ ТАКТИКИ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА РАК ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ

Безродний Б.Г.

10.1. Значення патоморфологічних та молекулярно-біологічних змін при виборі тактики лікування хворих

В умовах організації і проведення лікування хворих на засадах доказової медицини велике значення набувають клінічні настанови міжнародних медичних організацій що накопичують, узагальнюють і публікують перевірені на практиці технології лікування хворих. Для організації лікувального процесу у онкологічних хворих такі практичні керівництва регулярно видаються за участю Національної мережі комплексної діагностики раку США (National Comprehensive Cancer Network, Guidelines - NCCN Guidelines, 2015-2023 pp.) та Європейським товариством медичної онкології (European Society For Medical Oncology (ESMO), Guidelines 2015, 2019, 2023). Саме матеріали цих міжнародних організацій і були використані при підготовці цього розділу.

Приблизно 70-75% ракових пухлин ПЗ розвиваються у головці підшлункової залози, 17–25 % - у тілі та хвості, ще 5–8 % - розвиваються мультилокально.

Пухлини, що розташовані в тілі та хвості, діагностуються на більш пізній стадії, порівняно з пухлинами головки органу, оскільки в цих випадках розвиваються симптоми, пов'язані з обструкцією загальної жовчної протоки, ДПК, та/або протоки підшлункової залози. Загальні симптоми раку ПЗ включають жовтяницю (пухлини головки), біль у животі, втрату ваги, стеаторею та розвиток або загострення вже існуючого діабету. Пухлини можуть локально проростати до дванадцятипалої кишки (проксимальної частини для пухлин головки та дистальної - для пухлин тіла/хвоста) і призводити до дуоденальної непрохідності.

Візуалізація. Метою візуалізації є визначення розташування та розміру пухлини; характер ураження крупних перипанкреатичних венозних і артеріальних судин; а також місцево-регіонарне поширення та наявність метастазування (печінка, лімфатичні вузли, очеревина та легені). Мультидетекторна комп'ютерна томографія (МКТ) є основним методом діагностики РПЗ. КТ-сканування має включати грудну клітку, черевну порожнину та таз. У разі жовтяниці, спричиненої обструктивним раком головки ПЗ, наявність розширених жовчних проток є важливим діагностичним критерієм локалізації ракового вузла у головці ПЗ. Технічні деталі методики мають важливе значення. Ключовими факторами високоякісної візуалізації ПЗ є отримання (і) багатофазних зображень

тонкого зрізу підшлункової залози та навколишніх анатомічних структур, з артеріальною та портальною венозною фазами контрастування та (ii) внутрішньовенне введення йодовмісного неіонного контрастного препарату зі швидкістю 4-5 мл/с у дозі 1,5 мл/кг. Діагностичні критерії наявності новоутворення включають прямі ознаки, такі як гіповаскулярне новоутворення у ПЗ і непрямі ознаки, такі як розширення головної панкреатичної протоки та/або загальної жовчної протоки, сегментарна атрофія паренхіми та нечіткість контуру підшлункової залози. Градієнт ослаблення між пухлиною та прилеглою підшлунковою залозою найбільший у панкреатичній фазі, ніж у наступних фазах, і цей факт має велике діагностичне значення для визначення пухлини. КТ із відстроченою фазою підвищує чутливість при виявленні невеликих первинних пухлин.

МРТ підшлункової залози виконують, коли КТ не дозволяє визначитись із результатом, наприклад, при пухлинах, щільність яких не відрізняється від навколишніх тканин, або коли КТ із контрастуванням протипоказана. У таких випадках обстеження має включати і МРТ грудної клітини. Частка ізоаттенуюючих раків ПЗ коливається від 5% до 17%. Імпульсні послідовності при МРТ повинні включати T2-, пригнічені жиром T1- та дифузійно-зважені послідовності. Та ще двовимірну та/або тривимірну магнітно-резонансну холангіопанкреатографію з подальшим багатозонним контрастним підсиленням. Вважається, що МРТ, включаючи дифузійно-зважені послідовності, більш чутливе дослідження, ніж КТ, для виявлення невеликих метастазів у печінці. Стандартизовані шаблони звітів про МКТ або МРТ мають детально описувати характеристики пухлини, контакт пухлини із судинами для кожної перипанкреатичної судини, локальне ураження (печінка, лімфаденопатія, сальник) і наявність/відсутність віддалених метастазів.

ЕРХПГ має невелику діагностичну цінність у порівнянні із МКТ або МРТ. Патогномонічною ознакою захворювання є наявність розширеної загальної жовчної та панкреатичної проток.

Позитронно-емісійна томографія (ПЕТ КТ) не рекомендується для рутинної діагностики раку ПЗ, зважаючи на можливість отримання хибнопозитивних результатів при аутоімунному або хронічному панкреатиті.

Ендоскопічне УЗД є високоінформативною методикою діагностики раку ПЗ і показане для стадіювання пухлини в окремих випадках, наприклад, при ізоденситивній пухлині на МКТ. ЕУЗД також може бути використано для біопсії підшлункової залози, лімфатичних вузлів та уражень лівої долі печінки, або для дослідження асцити. Біопсія показана пацієнтам, які потребують диференціальної діагностики із доброякісним

хронічним панкреатитом або гістологічного діагнозу пацієнтам, які починають хіміотерапію (ХТ).

При локалізованому захворюванні перевага надається тонкогілкової біопсії під контролем ЕУЗД, яка дозволяє підтвердити наявність злоякісної пухлини і є більш ефективною за КТ-біопсію. Рекомендується проводити принаймні одну спробу, якщо це не є небезпечним для пацієнта. Після двох безрезультатних спроб хіміотерапевтичне лікування можна розпочинати без гістологічного підтвердження, за умови прийняття рішення на мультидисциплінарній раді, з урахуванням результатів візуалізації пухлини та високих показників антигена СА 19-9, що в сукупності підтверджує діагноз злоякісності новоутворення ПЗ.

Використання лапароскопії для постановки діагнозу та оцінки перитонеальних метастазів має обмежене значення, особливо при резектабельному або погранично резектабельному РПЗ. Цитологія після перитонеального лаважу має низьку чутливість, але все ще використовується, особливо в Японії і Кореї.

Патоморфологія

Рак ПЗ розвивається як із екзокринної, так і з ендокринної паренхіми; однак у 95% випадків розвивається із екзокринних клітин органу, із епітелію панкреатичних проток, ацинарних клітин або сполучної тканини. Лише 2% пухлини екзокринної частини підшлункової залози є доброякісними. Найпоширенішим типом раку ПЗ є протокова аденокарцинома підшлункової залози (PDAC), на яку припадає понад 85% усіх раків ПЗ. Мікроскопічно ці новоутворення варіюються від добре диференційованих карцином, що утворюють протоки (можуть імітувати непухлинні залози), до низько диференційованих карцином, з епітеліальною диференціацією, що діагностуються лише за допомогою імунологічного маркування. PDAC зазвичай викликає інтенсивну стромальну реакцію. Інші варіанти раку ПЗ, такі як аденосквамозна карцинома та недиференційовані карциноми з остеокластоподібними гігантськими клітинами, асоціюються з гіршим прогнозом. І навпаки, ацинарно-клітинний рак підшлункової залози має дещо кращий прогноз, ніж PDAC. Нейроендокринні пухлини підшлункової залози та нейроендокринні карциноми є другими за поширеністю. Кістозні новоутворення становлять 10%-15% від кістозних уражень підшлункової залози. Найбільш поширені кістозні новоутворення включають серозну цистаденому, внутрішньопротокове папілярне муцинозне новоутворення (IPMN) і муцинозне кістозне новоутворення (цистаденому або цистаденокарциному). Муцинозні ураження мають потенціал для злоякісної прогресії та/або можуть мати ознаки злоякісності на момент діагностики. Немучинозні ураження не мають злоякісного потенціалу.

Найчастішими ураженнями-попередниками панкреатичного раку є інтраепітеліальна неоплазія підшлункової залози (PanIN), за якою слідує IPMN і муцинозно-кістозна неоплазія. PanIN — це мікроскопічні (<5 мм) муцинозні папілярні ураження, які призводять до інвазивної карциноми. Подібним чином IPMN і муцинозна цистаденома шляхом поступових генних змін стають неопластичними новоутвореннями.

Молекулярна біологія. Генетичні мутації.

Множинні комбінації генетичних мутацій зазвичай спостерігаються при раку ПЗК і їх класифікують наступним чином:

- Мутаційна активація онкогенів, переважно KRAS, виявляється у >90% панкреатичного раку;
- Інактивація генів-супресорів пухлин, таких як TP53, p16/CDKN2A і SMAD4;
- Інактивація генів підтримки генома, таких як MLH1 і MSH2, які контролюють відновлення пошкоджень ДНК (DDR). Більшість цих мутацій є соматичними абераціями;
- Зміни в генах, які спеціально беруть участь у шляху репарації гомологічної рекомбінації (HRR), таких як BRCA1 і BRCA2. Більшість цих мутацій є зародковими.

Структурні зміни в хромосомах класифікують рак ПЗ на чотири підтипи. Підтипи називаються «стабільними», «локально перебудованими», «розсіяними» та «нестабільними». У нестабільній групі пов'язана висока швидкість варіацій DNA зі значними дефектами в DDR, зокрема в системі HRR. Крім того, геномна нестабільність поєднується з інактивацією генів підтримки DNA (BRCA1, BRCA2 або PALB2) і мутаційною ознакою дефіциту DDR. Загалом зміни в шляхах DDR/HRR спостерігаються у 24% пацієнтів.

Рак ПЗ також класифікується за допомогою транскрипційних мереж. Було визначено два основні клінічно значущі підтипи. Плоскоклітинний і «базальний» фенотипи мають спільні важливі аспекти, включаючи високий ступінь диференціації пухлини, метастатичне захворювання, резистентність до хіміотерапії та поганий прогноз. «Класичний» підтип має більш сприятливий результат. Дослідження COMPASS, кероване геномікою, надало перші докази того, що показники відповіді на ХТ відрізняються у пацієнтів із прогресуючим PDAC відповідно до транскриптомного профілю.

Геномні біомаркери. Метастатичний PDAC типу KRAS (wt) був створений як унікальна молекулярна сутність, для якої існують терапевтичні можливості, що виходять за межі подій злиття генів. Мультигенне секвенування є корисним інструментом для виявлення рідкісних, потенційно активних зразків.

Сироваткові біомаркери. СА 19-9 не є високоінформативним для скринінгу раку ПЗ. Однак підвищення його сироваткових рівнів виявляється майже у 80% пацієнтів із прогресуючим раком ПЗ, що робить СА 19-9 значущим прогностичним фактором. Слід пам'ятати, що СА 19-9 не виявляється у пацієнтів з антигеннегативним фенотипом Льюїса. Передопераційний рівень СА 19-9 у сироватці крові 500 МО/мл вказує на гірший прогноз після операції.

Алгоритм діагностичного обстеження підозрілого ПК наведено на рис. 10.1.

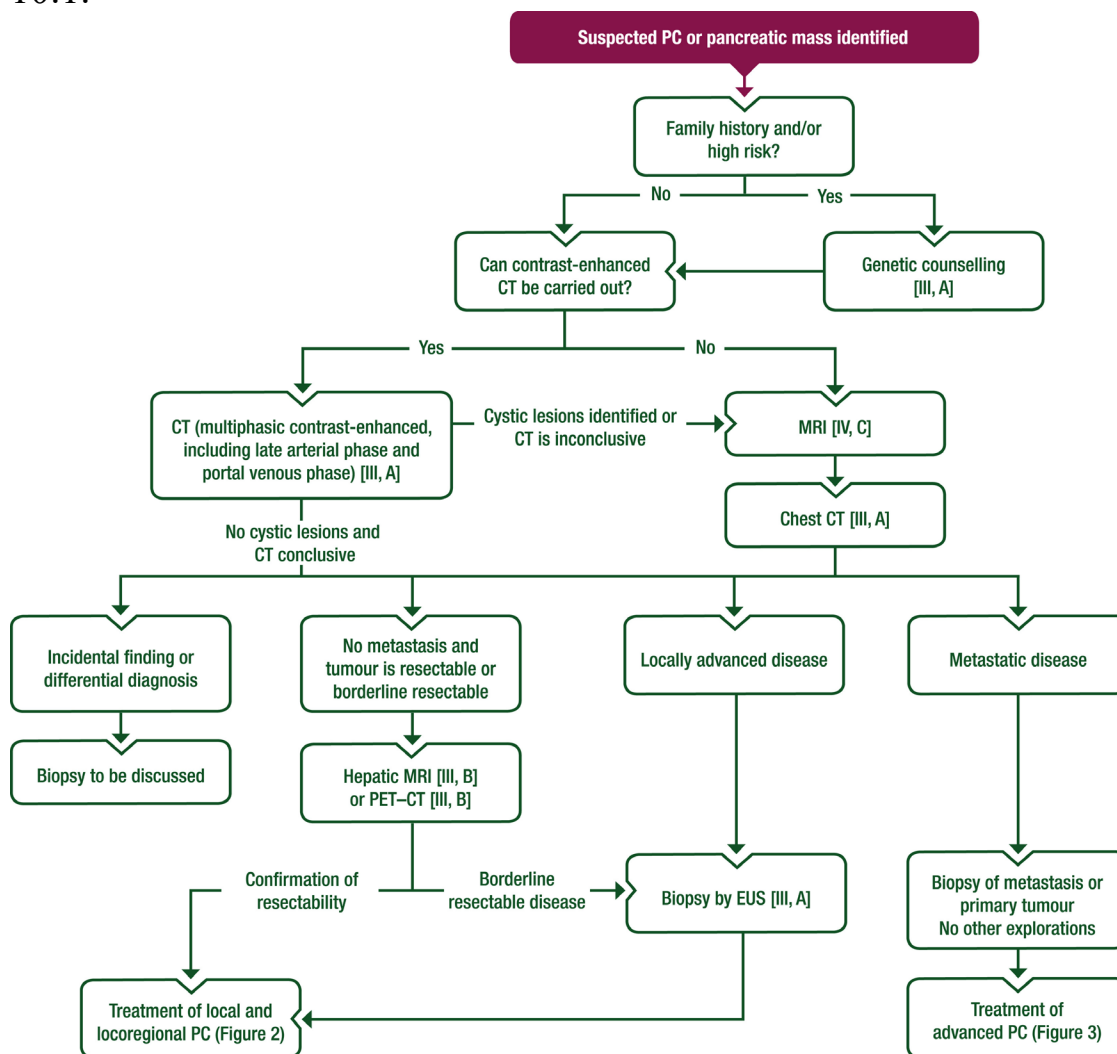


Рис. 10.1. Алгоритм діагностичного обстеження при підозрі на рак підшлункової залози, згідно настанов NCCN та ESMO, 2023 р.

СТ - комп'ютерна томографія; EUS - ендоскопічне ультразвукове дослідження; MRI - магнітно-резонансна томографія; PC - рак підшлункової залози; PET-СТ - позитронно-емісійна томографія

Практичні рекомендації

Візуалізація

- Мультидетекторна контрастна КТ органів черевної порожнини, грудної клітки та малого тазу, включаючи пізню артеріальну та портальну венозну фази, повинна використовуватися як метод візуалізації першої лінії раку підшлункової залози або при підозрі на рак ПЗ [III, A].
- Рекомендується, щоб у випадку жовтяниці, спричиненої обструктивним раком головки ПЗ, візуалізацію проводити перед дренуванням жовчних шляхів або стентуванням [IV, A].
- Візуалізацію патології ПЗ слід проводити до початку лікування [III, A].
- МРТ органів черевної порожнини може використовуватися, коли МКТ не може бути виконана, або є малоінформативною, або при наявності кістозних ураженнях підшлункової залози [IV, C]; в цьому випадку обов'язковим є проведення МКТ органів грудної клітки [III, A].
- Результати обстеження заносяться до спеціальних протоколів візуалізації [IV, B]. Аналіз результатів візуалізації повинен бути проведений у стандартизованому шаблоні звітності [IV, A].
- PET-СТ не рекомендується для діагностики первинних пухлин ПЗ [III, D], але може бути корисною для стадіювання локалізованих пухлин та у випадках, коли наявність віддалених метастазів є невизначеною (сумнівна візуалізація або високий рівень СА 19-9) [III, B].
- МРТ печінки рекомендується перед операцією для підтвердження відсутності малих метастазів у печінці [III, B].
- Перед початком ХТ при локалізованому захворюванні слід отримати цитологічне або біопсійне підтвердження раку ПЗ (за результатами EUS біопсії) [III, A].
- Усім пацієнтам із локалізованим захворюванням ПЗ слід проводити аналіз матеріалів виявленої патології фахівцями MDTB (Multidisciplinary Tumor Board) із залученням експертів із візуалізації підшлункової залози, хірургії підшлункової залози та онкології [III, A].

Молекулярна біологія

- Пацієнти із обтяженим сімейним анамнезом та особи із високим ризиком рака ПЗ повинні пройти генетичне консультування [III, A].
- Зазвичай рекомендується тестування на KRAS та BRCA [IV, B].
- Якщо за допомогою секвенування виявлено пухлину KRAS-wt, можна провести додаткове профілювання для оцінки рідкісних, потенційно корисних для вибору хіміотерапевтичного лікування результатів [IV, B].

- У пацієнтів з метастатичним раком ПЗ і пухлинами KRAS-wt слід оцінити статус мікросателітної нестабільності (MSI), статус злиття NTRK та інші рідкісні статуси злиття [III, B].
- Якщо мультигенне секвенування не проводиться, MSI та NTRK-злиття можна виявити за допомогою стандартних методів [IV, B].
 - СА 19-9 може бути використаний як сироватковий маркер для вимірювання тяжкості захворювання і потенційно для прийняття рішень щодо лікування [III, B].

10.2. Визначення статусу локального та локально-поширеного раку підшлункової залози. Стадіювання, резектабельність, оцінка ризиків

Прогноз при раку ПЗ визначається особливостями ракової пухлин, які документуються системою стадіювання та метастазуванням раку tumour-node-metastasis (TNM). Для раку ПЗ ця система розроблена та моніторується Міжнародним союзом боротьби з раком (Union for International Cancer Control, UICC) з 2017 року. У восьмому виданні стадія Т визначається за розмірами новоутворення (за винятком пухлин pT4). Стадія N підрозділяється на N1 і N2 відповідно до кількості позитивних (вражених метастазами) регіонарних лімфатичних вузлів. Крім критеріїв UICC TNM і критеріїв NCCN-ESMO, вважається важливим враховувати особливості біології пухлин та ряд факторів, пов'язаних з самим пацієнтом. У 2017 році Міжнародна асоціація панкреатології (International Association of Pancreatology, IAP) опублікувала визначення погранично-резектабельного раку ПЗ (BRPC) на основі трьох критеріїв: **(i) анатомічних**, що включають контакт пухлини з верхньою брижовою артерією та/або брижовою артерією менше 180 без ознак стенозу або деформації, контакт пухлини з загальною печінковою артерією без ознак контакту пухлини з власною печінковою артерією та/або брижовою артерією, а також контакт пухлини з верхньою брижовою веною та/або ворітною веною, включаючи двостороннє звуження або оклюзію, що не виходить за нижню межу дванадцятипалої кишки; **(ii) біологічних**, що включають рівень СА 19-9 у сироватці крові >500 МО/мл та наявність метастазів у регіональних лімфатичних вузлах, діагностованих при МКТ, МРТ, біопсії або PET-СТ; **(iii) статусу працездатності** (ECOG Performance Status) PS \geq 2 згідно пропозицій Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). Група експертів вважає, що такі фактори також важливі для оцінки резектабельності пухлини.

Ще одним важливим фактором, що визначає прогноз пацієнтів з видаленими пухлинами, є можливість отримати завершене ад'ювантне хіміотерапевтичне лікування.

Прогресуюча хвороба. При прогресуючому захворюванні фактори, що визначають гірший прогноз, визначаються з урахуванням наступних критеріїв. Погіршення загального стану (ECOG PS=2), вік >65 років, альбумін <35 г/л, наявність регіональних метастазів, метастази у печінці, кількість метастатичних осередків і високий сироватковий рівень СА 19-9 прогноують незадовільні віддалені результати.

Вибір технології лікування. Після завершення процедур визначення стадії захворювання, пухлини слід класифікувати як резектабельні, погранично-резектабельні, місцево-поширені або поширені/метастатичні. Рішення про лікування має прийматися відповідно до оцінки цих факторів, додатково враховуючи ще й такі показники, як нутритивний статус, ECOG Performance Status та супутні захворювання.

Рекомендації

- Пухлини доцільно стадіювати відповідно до системи стадіювання UICC TNM 8-го видання [III, A].

- Резектабельність можна оцінювати як за анатомічними критеріями NCCN, так і за біологічними та умовними ознаками відповідно до консенсусу International Association of Pancreatology [III, B].

- Для визначення рекомендованої стратегії лікування хворих на рак підшлункової залози необхідне обговорення на експертних радах спеціалізованих центрів [III, A].

Лікування резектабельного та місцево-поширеного раку підшлункової залози. Алгоритм лікування резектабельного (локального) та місцево-поширеного раку підшлункової залози представлено на рис. 10.2.

10.3. Тактика лікування резектабельного раку підшлункової залози

Хірургічна резекція є єдиним потенційно виліковним методом лікування раку підшлункової залози. Після виконання комплексу діагностичних, візуалізаційних процедур, проводиться оцінка резектабельності пухлини, оскільки пацієнти лише із хірургічною резекцією рівня R0 (R0 визначається як відсутність ракових клітин в межах 1 мм від усіх країв резектованої ПЗ) є хорошими кандидатом на задовільні віддалені результати.

Анатомічні критерії резектабельності.

Консенсусна група експертів розробила критерії для визначення резектабельності пухлини, щоб покращити відбір пацієнтів і збільшити частоту резекцій рівня R0. За ступенем контакту між пухлиною та крупними перипанкреатичними судинами - верхня брижова вена (SMV) або ворітна вена (PV), верхня брижова артерія (SMA), чревний стовбур і загальна печінкова артерія, пухлини ПЗ класифікуються як резектабельні, погранично-резектабельні, місцево-поширені і поширені/метастатичні. Для

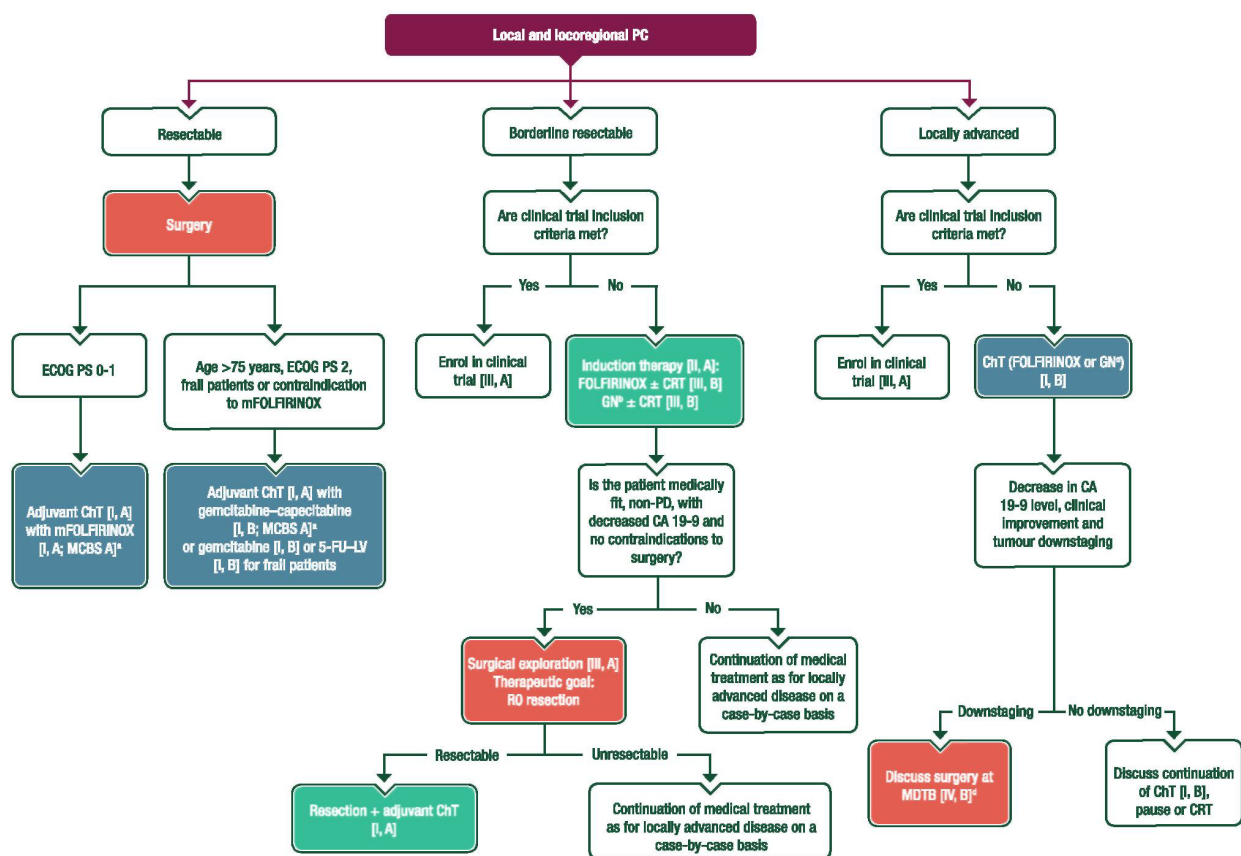


Рис. 10.2. Алгоритм лікування локального та локально-поширеного раку підшлункової залози згідно настанов ESMO, 2023.

Кольори: Фіолетовий: загальні категорії або стратифікація; червоний: операція; синій: системна протипухлинна терапія; бірюзовий: поєднання обробки; білий: інші аспекти менеджменту.

5-ФУ, 5-фторурацил; СА 19-9, карбогідратний антиген 19-9; ХТ, хіміотерапія; CRT, хіміопроменева терапія; ECOG, Східна кооперативна онкологічна група; ЕМА, Європейське агентство з лікарських засобів; FDA, Управління з харчових продуктів і медикаментів; ФОЛФІРИНОКС, лейковорин-5-фторурацил іринотекан оксаліплатин; GN, гемцитабіненаб-паклітаксел; ЛВ, лейковорін; MCBS, ESMO-шкала клінічної користі; MDTB, багатопрофільна онкологія; mFOLFIRINOX, модифікований лейковорин-5-фторурацил іринотекан оксаліплатин; ПК, рак підшлункової залози; ХП, прогресуюче захворювання; PS, стан продуктивності; R0, відсутність пухлини на краю (визначається як відсутність ракових клітин у межах 1 мм від усіх країв резекції).

операбельних пухлин хірургічна резекція залишається стандартом лікування. Критерії виконання хірургічної резекції визначені у рекомендаціях NCCN (2015-2023). Сьогодні існує декілька систем класифікації резектабельності пухлин ПЗ, але тільки критерії NCCN успішно пройшли випробування часом, оскільки достовірно прогнозують післяопераційну виживаність пацієнтів. Перевагами критеріїв NCCN є: (i) найбільш популярні серед лікарів; (ii) щорічно оновлюються; (iii) пройшли перевірку часом і останнє оновлення завжди точніше, ніж попередні версії.

Резекції підшлункової залози рівня R0.

Розташування і розмір пухлини ПЗ визначають тип резекційної операції. Пацієнтам з пухлинами в головці підшлункової залози проводять панкреатодуоденектомію (Whipple procedure). Дисекція правого півкола SMA, праворуч від чревного стовбура рекомендується виконувати для отримання широкого медіального зазору і підвищення швидкості виконання резекції R0.

У разі ураження венозних магістралей, можлива повна венозна резекція PV або SMV з подальшою реконструкцією судин для отримання резекції рівня R0. Однак резекція PV або SMV пов'язана із нижчою частотою резекції R0 і нижчою виживаністю, ймовірно, через притаманну пухлині агресивність.

Артеріальні резекції в ході ПДР пов'язані з підвищенням частоти післяопераційних ускладнень і летальності.

The International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS) рекомендує дотримуватися вказівок British Royal College of Pathologists (Британського королівського коледжу патоморфологів) щодо дослідження препаратів і визначення достовірної на мікроскопічному рівні крайової резекції пухлин ПЗ рівня R0 (тобто відсутності ракових клітин в межах 1 мм краю) або рівня R1. Хірургам потрібно ідентифікувати наступні краї (за необхідності): передній, задній, медіальний або верхній брижовий жолобок, SMA, зріз підшлункової залози, жовчну протоку та резектований відділ кишечника.

Для пацієнтів із пухлинами у тілі або хвості ПЗ зазвичай проводять дистальну панкреатектомію, включаючи резекцію тіла і хвоста підшлункової залози та селезінки. Радикальна антероградна модульна панкреатоспленектомія з диссекцією лівого півкола SMA зліва від чревного стовбура забезпечує резекцію рівня R0. Малоінвазивні методики можуть знизити частоту післяопераційних ускладнень після резекцій ПЗ. Однак достовірних даних, щодо результатів цих методик недостатньо, особливо щодо віддалених результатів. Тому відкрита хірургія раку ПЗ все ще залишається стандартом лікування.

Лімфаденектомія.

Стандартна лімфаденектомія передбачає видалення 16 вузлів і представлена на Малюнку 10.3.1. The International Study Group of Pancreatic Surgery при раку ПЗ не рекомендує виконувати розширену лімфаденектомію.

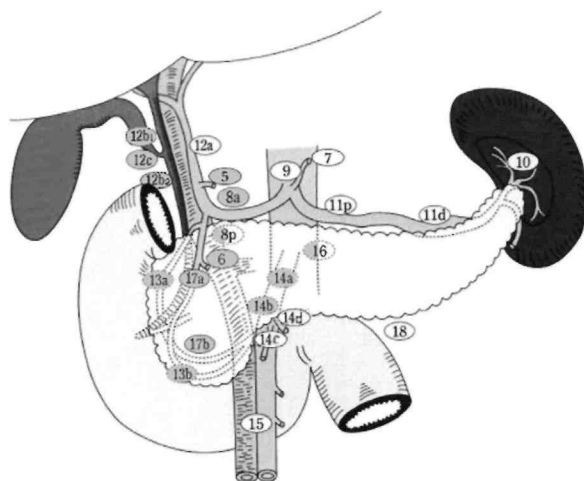


Рис. 10.3. Стандартна лімфаденектомія під час панкреатодуодентектомії у пацієнтів з аденокарциномою підшлункової залози

Пакети лімфовузлів: № 5, супрапілоричні лімфовузли; № 6, інфрапілоричні лімфовузли; № 8а, лімфовузли у передньо-верхній групі вздовж загальної печінкової артерії; № 12б і 12в, лімфовузли вздовж жовчної протоки і навколо жовчної протоки; № 13а, лімфовузли на задньому краї верхньої частини головки підшлункової залози; № 13б, лімфовузли на задньому краї верхньої частини головки підшлункової залози; № 13в, лімфовузли на задньому краї нижньої частини головки підшлункової залози. 13б - лімфовузли задньої поверхні нижньої частини головки підшлункової залози; №14 - лімфовузли по ходу правої латеральної верхньої брижової артерії; №17а - лімфовузли передньої поверхні верхньої частини головки підшлункової залози; №17б - лімфовузли передньої поверхні нижньої частини головки підшлункової залози.

Вік і виконання резекцій підшлункової залози.

Сам по собі вік не є визначальним фактором для відбору пацієнтів для резекцій підшлункової залози. Визначення «літніх пацієнтів» не є стандартизованим, оскільки у сучасній літературі використовуються різні порогові показники (вік 65, 70, 75 або 80 років). Всебічний систематичний огляд і мета-аналіз показали, що хронологічний вік не є протипоказанням для резекції у спеціалізованих центрах. Однак у випадках важких супутніх

захворювань (статус продуктивності ECOG PS >2) або кахексії, незважаючи на оптимальну підтримуючу терапію, уникання хірургічного втручання, навіть якщо це технічно можливо, може бути виправданим. Фахівцями кафедра хірургії Медичної школи Массачусетського університету було запропоновано оцінку результатів панкреатектомії, яка розраховується на основі передопераційних факторів і точно передбачає ризик періопераційних ускладнень і смертності у пацієнтів, які піддаються резекціям підшлункової залози (**A risk score for pancreatotomy to aid surgical decision-making**). Використання цієї або інших прогностичних шкал, дозволяє кваліфікованим фахівцям об'єктивно оцінити наявні ризики хірургічного втручання та прийняти правильне рішення щодо його виконання

Передопераційне дренивання біліарної системи.

Рандомізовані дослідження продемонстрували збільшення частоти ускладнень, пов'язаних з рутинним передопераційним дренажем жовчних проток у пацієнтів із загальним рівнем білірубіну <200-250 ммоль/л (146 мг/л). Однак було показано, що у випадках, коли рівень загального білірубіну >250 ммоль/л, при плануванні неoad'ювантного хіміотерапевтичне лікування, або резекції ПЗ доцільно відкласти хірургічне втручання приблизно на 2 тижні та провести ендоскопічне дренивання біліарної системи. Розвиток у пацієнтів на фоні тривалої обструктивної жовтяниці печінково-ниркової дисфункції, геморагічного синдрому також вказує на доцільність двоетапної технології лікування. Остаточні рішення приймаються індивідуально у кожному конкретному випадку.

Неoad'ювантне лікування хворих на рак підшлункової залози.

У настановах ESMO автори визначають неoad'ювантну терапію як передопераційне лікування пацієнтів з резектабельним раком ПЗ (подібне передопераційне лікування проводять у пацієнтів із погранично-резектабельним раком (BRPC) або місцево-поширеним раком ПЗ (LAPC). У цій настанові неoad'ювантну терапію називають індукційною терапією. ESMO розглядає три основні підходи використання методики: 1). неoad'ювантна хіміотерапія (ChT); 2). неoad'ювантна хіміопроменева терапія (CRT); 3). неoad'ювантна хіміотерапія (ChT) з подальшою неoad'ювантною хіміопроменевою терапією (CRT). Докази високого рівня, хоча і обмежені, підтримують неoad'ювантну терапію. Метааналізи, на основі літературних даних, порівнювали неoad'ювантне лікування із хірургічним втручанням та подальшою ад'ювантною ХТ. Однак опубліковані дані часто мають суперечливий характер щодо частоти резекцій R0 та тривалості виживаності. Тому потрібен час для накопичення і аналізу клінічного матеріалу.

Невелика кількість рандомізованих досліджень, в яких порівнювали неоад'ювантну терапію з первинним хірургічним втручанням і ад'ювантною терапією, була завершена у пацієнтів із резектабельним раком ПЗ або погранично-резектабельним раком (BRPC). Отримано позитивні результати. Але користь ад'ювантної ХТ після неоад'ювантної терапії у пацієнтів що перенесли резекції ПЗ ще належить остаточно з'ясувати.

Критерії для резекції після неоад'ювантної (індукційної) хіміотерапії.

Після неоад'ювантної хіміотерапії інформативність мультидетекторної КТ, ЕУЗД та МРТ для оцінки резектабельності пухлини ПЗ стає нижчою, порівняно з періодом до лікування. Найпоширенішими причинами цього феномену є переоцінка розміру пухлини та ступеня інвазії крупних судин. Зокрема, персистенція периваскулярних м'яких тканин не є синонімом «збереженої пухлини» і, як правило, пов'язана із постхіміотерапевтичними змінами тканин. В об'єднаному аналізі 17 досліджень і 2242 пацієнтів, зниження СА 19-9 на >50% або нормалізація СА 19-9 після неоад'ювантного лікування були достовірно пов'язані з кращою загальною виживаністю (OS; $P < 0,0001$). Рішення про статус резектабельності після ХТ повинно прийматися консенсусом на консиліумі MDTB на основі даних візуалізації (МКТ, ЕУЗД, МРТ), сироваткового рівня СА 19-9, рівня PS та клінічної відповіді на хіміотерапевтичне лікування. Для BRPC і місцево-поширеному раку ПЗ резекція артерій після неоад'ювантної терапії не рекомендується, але може бути розглянута у спеціалізованих центрах, в індивідуальному порядку у спеціально відібраних пацієнтів. В таких випадках найчастішою процедурою є резекція загальної або власної печінкової артерії з прямою або трансплантаційною реконструкцією. Якщо це технічно можливо, загальна печінкова артерія та черевний стовбур можуть бути резектовані та реконструйовані в ході хірургічного втручання. Резекцію та реконструкцію SMA виконують зрідка, і це є прийнятним варіантом, якщо вдається досягти радикального видалення пухлини.

Ад'ювантна хіміотерапія після хірургічних резекцій.

Рандомізоване дослідження ESPAC-1 (Neoptolemos J.P., 2004) надало перші докази того, що ад'ювантна ХТ забезпечує позитивний ефект після резекції ПЗ. Рандомізоване дослідження III фази CONKO-001 (Oettle H., 2013) продемонструвало клінічну ефективність гемцитабіну. Дослідження ESPAC-3 показало подібні результати щодо виживаності пацієнтів при застосуванні гемцитабіну, або 5-фторурацилу (5-FU) і лейковорину (LV). Дослідження ESPAC-4 підтвердило ефективність комбінації гемцитабіну та капецитабіну в умовах прогресуючого захворювання, хоча тепер ця комбінація зарезервована для пацієнтів, які не підходять для модифікованого режиму лікування LVe5-FUeirinotecanexaliplatin (mFOLFIRINOX). За результатами дослідження PRODIGE 24/CCTG PA.6

ад'ювантна терапія mFOLFIRINOX визнана як еталонний стандарт ад'ювантної хіміотерапії для пацієнтів, які перенесли операцію з приводу раку підшлункової залози. Крім того, дослідження ESPAC-3, і PRODIGE 24/CCTG PA.6 визначили, що завершення циклів ад'ювантної хіміотерапії є сприятливим прогностичним фактором для OS. Результати дослідження АРАСТ (2023) в якому порівнювалася ефективність наб-паклітаксел+гемцитабін з ефективністю тільки гемцитабіну, дозволило краще зрозуміти роль комбінації гемцитабін-наб-паклітаксел (GN) у ад'ювантній хіміотерапії раку ПЗ. Однак дослідження не досягло своєї основної кінцевої точки (незалежної оцінки безрецидивного виживання (DFS), незважаючи на сприятливу OS, що спостерігалась при застосуванні комбінації наб-паклітаксел+гемцитабін.

Ад'ювантна хіміорадіотерапія

У трьох рандомізованих дослідженнях оцінювали ад'ювантну хіміорадіотерапію (CRT) після резекції підшлункової залози у порівнянні з лише спостереженням. Перше дослідження, проведене Gastrointestinal Tumour Study Group, яке оцінювало CRT (40 Гр і 5-FU), було передчасно зупинено після включення 40 пацієнтів. Проміжний аналіз матеріалів виявив значну різницю у виживаності на користь CRT. Європейська організація з дослідження та лікування раку (European Organisation for Research and Treatment of Cancer), виконала власне дослідження, що включало 114 пацієнтів, і не підтвердила переваг виживаності пацієнтів що отримували ад'ювантну хіміорадіотерапію. Рандомізоване дослідження ESPAC-1 також свідчить не на користь ад'ювантної CRT (P=0,05). При цьому, у пацієнтів що перенести R1 резекцію ПЗ не спостерігалось жодної користі від ад'ювантної CRT. Тому варіанти ад'ювантної хіміорадіотерапії у хворих на рак ПЗ вимагають більш детального вивчення і узагальнення набутих матеріалів.

10.4. Тактика лікування погранично-резектабельного раку підшлункової залози

У випадку BRPC існують докази, що підтверджують ефективність використання індукційного (неoad'ювантного) хіміотерапевтичного лікування перед виконанням хірургічного втручання. У нещодавньому мета-аналізі п'яти досліджень індукційного лікування при BRPC встановлено достовірне покращення результатів OS [співвідношення ризиків (HR) 0,61, 95% довірчий інтервал (CI) 0,44-0,85; P=0,004] при використанні неoad'ювантної хіміотерапії. Дослідження PREOPANC-1 фази III повідомило про результати лікування 113 пацієнтів з погранично-резектабельним панкреатичним раком і продемонструвало суттєве покращення OS, DFS, показників безподійного виживання на користь

індукційної CRT порівняно із хірургічним втручанням. Зокрема встановлено, що індукційне лікування у випадках BRPC забезпечує збільшення частоти резекцій R0 чим і забезпечує позитивні результати лікування хворих. Застосування стратегій неoad'ювантного хіміотерапевтичного лікування (ChT) та/або радіо-хіміотерапевтичного лікування (CRT), є проблематичним, через відсутність результатів порівняльного аналізу ефективності цих методик у дослідженнях III фази. Таким чином, пацієнтам із погранично-резектабельним раком підшлункової залози проведення неoad'ювантного хіміотерапевтичного лікування є кращим варіантом лікування, однак застосування методики треба вирішувати індивідуально. Багатокомпонентні схеми ChT, яким сьогодні часто віддають перевагу, це терапія LVe5-FUeirinotecaneoxaliplatin (FOLFIRINOX), або гемцитабін, в іншому випадку можна використовувати гемцитабін у комбінації з оксаліплатином або капецитабіном. Щодо стратегій CRT, більшість досліджень використовували повну дозу RT у поєднанні з капецитабіном, 5-FU або гемцитабіном. Додавання стереотаксичної променевої терапії після семи циклів mFOLFIRINOX не продемонструвало переваг порівняно з монотерапією mFOLFIRINOX. Невеликої кількості рандомізованих досліджень, у яких порівнюють неoad'ювантну терапію з первинним хірургічним втручанням і ад'ювантною терапією, недостатньо для здійснення остаточних висновків.

10.5. Тактика лікування локально-поширеного раку підшлункової залози

Лікування локально-поширеного раку підшлункової залоз (LAPC) залежить від характеру уражень навколишніх органів. Зокрема у 30-40% пацієнтів пухлина вважається неоперабельною через ураження крупних судин. Метою неoad'ювантною (конверсійною або індукційною) терапії є індукція зменшення розміру пухлини для полегшення резекції у пацієнтів із початковою неоперабельною хворобою. Метою процедури є забезпечення «чистоти» (R0) циркулярного зрізу резектованих органів та радикальності оперативного втручання. Огляди літератури показали, що індукційна терапія збільшує можливість резекції R0 і збільшує OS. Однак існує лише кілька рандомізованих досліджень, які підтверджують таку думку.

У дослідженні LAP-07 порівняно клінічну ефективність CRT або підтримуючої ChT у 449 пацієнтів без прогресуючого захворювання після тільки ChT. Пацієнти отримували лікування гемцитабіном-ерлотинібом, або лише гемцитабіном протягом 4 місяців (перша рандомізація). Потім 269 пацієнтів рандомізували щоб продовжити ще на 2 місяці ChT або CRT. Медіана OS (mOS) не покращилася у групі CRT, але застосування CRT було

пов'язане із уповільненням регіонального прогресування. Дослідження CONKO-007 дало подібні результати, використовуючи, переважно, FOLFIRINOX як індукційне лікування. Використання хіміорадіотерапії збільшило частоту патологічної відповіді, але без впливу на виживаність або OS.

Системна терапія.

У мета-аналізі 13 досліджень, переважно ретроспективних, які оцінювали ефективність FOLFIRINOX±RT у 315 пацієнтів із LAPC, об'єднаний mOS від початку лікування FOLFIRINOX становив 24 місяці. Частина пацієнтів, яким виконано резекції ПЗ, становила 26% (діапазон 0%-43%). У нещодавньому огляді оптимального лікування LAPC резекцію було проведено у приблизно 30% пацієнтів після лікування FOLFIRINOX і у 20% після лікування GN. Мета аналіз показав, що конверсійна хірургія покращувала тривалість виживання пацієнтів із початково неоперабельним раком ПЗ, але за умови позитивної відповіді на індукційну хіміотерапію.

Рекомендації

Лікування резектабельного раку підшлункової залози

- Проводити мікроскопічний аналіз замороженого зрізу периметру культі підшлункової залози та країв пересіченої загальної жовчної протоки для підтвердження резекції R0 [IV, B].
- Диссекція пухлини має бути виконана в кордонах інвазії навколишніх тканин і країв всіх органів, визначених хірургом при ревізії [III, B].
- Пацієнтам із пухлинами в тілі або хвості ПЗ рекомендується радикальна антероградна модульна панкреатоспленектомія з розсіченням лівого півкола SMA зліва від черевного стовбура [IV, A].
- Для класифікації анатомічного поширення пухлини слід використовувати систему стадіювання UICC TNM восьмого видання [III, A].
- Рекомендується стандартна лімфаденектомія, яка повинна включати видалення >16 лімфатичних вузлів, щоб забезпечити адекватне патологічне стадіювання захворювання [IV, A].
- Загальна кількість видалених і досліджених лімфатичних вузлів і їх співвідношення (кількість вражених метастазами лімфатичних вузлів у відсотковому відношенні до кількості досліджених лімфатичних вузлів) повинні бути вказані в патогістологічному аналізі [IV, A].
- Пацієнтам, які підлягають хірургічному втручання, слід проводити періопераційну тромбопрофілактику нефракціонованим гепарином або низькомолекулярним гепарином, якщо немає протипоказань [I, A].
- Якщо рівень білірубіну >250 ммоль/л, рекомендується ендоскопічне дренування біліарної системи хворим з холангітом, тим, кому планується

неoad'ювантне лікування, або тим, у кого хірургічне втручання буде відкладено більш ніж на 2 тижні [I, B].

- Неoad'ювантна терапія не рекомендується при резектабельному раку ПЗ через обмеженість доказів досліджень III фази (за винятком клінічних досліджень) [II, E].

- Після резекції ПЗ настійно рекомендується проведення 6-місячного курсу ад'ювантної хіміотерапії [I, A].

- Adjuvant mFOLFIRINOX є відповідним для пацієнтів з вилученим РС і ECOG PS 0-1 [I, A; European Society for Medical Oncology-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) v1.1 score: A].

- Ад'ювантна хіміотерапія mFOLFIRINOX рекомендується пацієнтам із резектованим раком ПЗ та ECOG ступенем PS 0-1 [I, A; European Society for Medical Oncology-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) v1.1 score: A].

- Пацієнтів, яким хіміотерапія mFOLFIRINOX протипоказана (вік >75 років, ECOG PS 2 або індивідуальні протипоказання до mFOLFIRINOX), хіміотерапія gemcitabine-capecitabine є альтернативною опцією [I, B; ESMO-MCBS v1.1 score: A].

- Ад'ювантна терапія gemcitabine або 5-FU-LV має бути обмеженою у немічних пацієнтів [I, B].

- Ад'ювантна хіміорадіотерапія не рекомендується і не повинна призначатися пацієнтам після хірургічних втручання поза рамками спеціальних клінічних досліджень [I, E].

Лікування погранично-резектабельного раку підшлункової залози

- Пацієнти з погранично-резектабельним раком ПЗ (BRPC) мають високу ймовірність резекції R1 і тому повинні розглядатися як кандидати для проведення індукційного лікування [III, A].

- Пацієнтів слід включати в спеціальні клінічні дослідження, коли це можливо [III, A].

- Пацієнтам рекомендується проведення курсу індукційна терапія, замість первинної операції, з наступним стадіюванням пухлини і вибором тактики лікування [II, A].

- рекомендується проведення курсу індукційної хіміотерапії (FOLFIRINOX або GN) з подальшим проведенням МКТ (показання вирішуються в кожному індивідуальному випадку) і наступним хірургічним втручанням. Хоча GN не схвалений Європейським агентством з лікарських засобів (European Medicines Agency, EMA) або Управлінням з контролю за продуктами і ліками, США (Food and Drug Administration, FDA) для застосування в таких випадках [III, B].

- Гемцитабін у поєднанні з оксаліплатином або капецитабіном може бути розглянутий, якщо застосування ФОЛФІРИНОКСу або GN неможливе [II, C].

- СРТ з капецитабіном може бути розглянута після індукційної хіміотерапії [III, C].

- Після індукційної терапії, придатним за станом здоров'я пацієнтам без прогресуючого захворювання і зі зниженням СА 19-9 слід провести хірургічне втручання, якщо немає протипоказань [III, A].

Лікування місцево-поширеного раку підшлункової залози

- Усі подібні пацієнти повинні оцінюватися місцевим MDTB на предмет резектабельності кожні 2-3 місяці [III, A].

- Пацієнтів з місцево-поширеним раком ПЗ слід включати в спеціальні клінічні дослідження, коли це можливо [III, A].

- Може бути обрана стратегія конверсійної хірургії що включає стандартний курс лікування (до 6 місяців) з використанням комбінованої ХТ (FOLFIRINOX або GN) [I, B]; при цьому слід пам'ятати, що GN не схвалений ЕМА і FDA для лікування даної категорії хворих.

- Вивчення можливості резекції може бути обговорено при значному зниженні рівня СА 19-9, клінічному покращенні та зниженні стадії пухлини [IV, B].

- радикальне хірургічне втручання із резекцією крупних судин (артерій) після індукційної терапії не рекомендується, але може розглядатися як можливість у спеціалізованих центрах, у індивідуальному порядку та у окремих пацієнтів [IV, D].

10.6. Тактика лікування поширеного раку підшлункової залози

Лікування першої лінії

У 1997 році монотерапія гемцитабіном стала стандартом лікування після того, як було продемонстровано певні клінічні переваги порівняно з терапією 5-ФУ. Комбіновані схеми хіміотерапії на основі гемцитабіну, капецитабіну і цисплатину дали обмежені переваги, а додавання таргетних препаратів до гемцитабіну, нажаль, виявилось невдалим. Значне покращення результатів лікуванні метастатичного захворювання відбулося завдяки продемонстрованій вищій ефективності препарату FOLFIRINOX порівняно з гемцитабіном у пацієнтів з PS 0-1 за шкалою ECOG та рівнем білірубіну, що в 1,5 рази перевищував верхню межу норми (ULN). Інше дослідження продемонструвало, що GN має перевагу над гемцитабіном у пацієнтів із метастатичним захворюванням. Немає проспективних рандомізованих даних, які б порівнювали FOLFIRINOX і GN при метастатичних захворюваннях. Численні центри опублікували ретроспективні перевірені дані, які свідчать про більшу активність, але й вищу токсичність протоколу FOLFIRINOX.

Нещодавно NALIRIFOX (liposomal irinotecane-5-FU-LV-oxaliplatin) [ліпосомальний іринотекан-5-FU-LV-оксаліплатин] порівняли із GN в рандомізованому дослідженні NAPOLI-3 фази III, що включало 770 пацієнтів. Показники PFS та OS були значно покращені в групі NALIRIFOX [mOS: 11,1 місяця проти 9,2 місяця у групі GN (HR 0,83, 95% CI 0,70e0,99, P¼0,04)]. Алгоритм лікування поширеного раку ПЗ представлений на рис. 10.4.

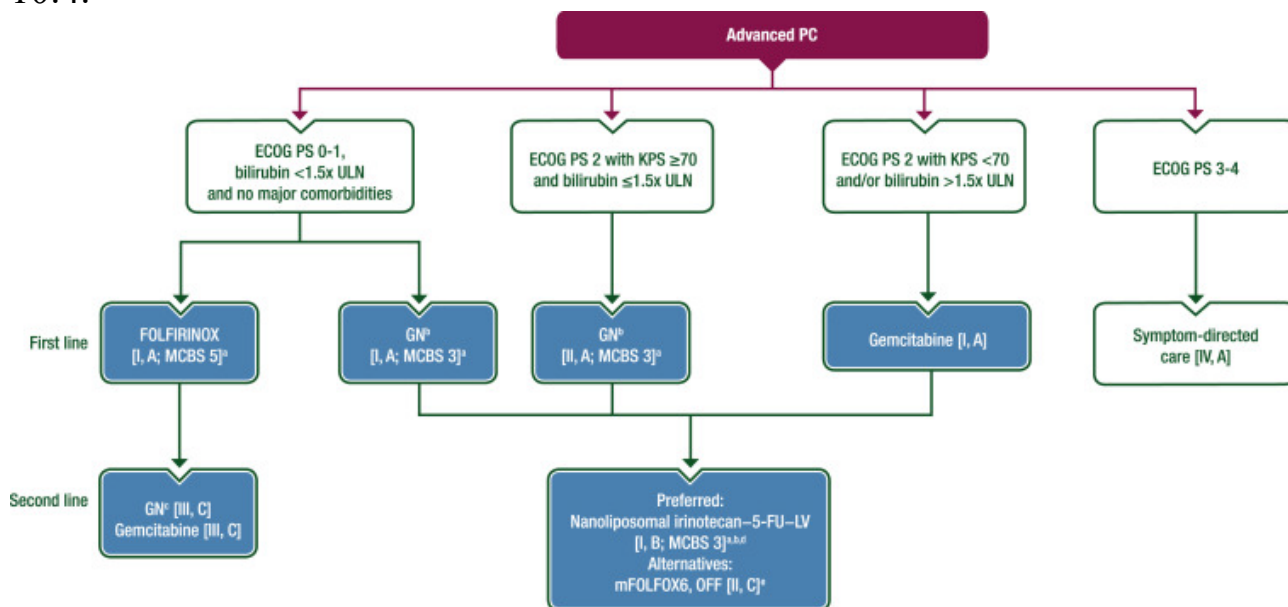


Рис. 10.4. Системне лікування поширеного раку підшлункової залози

Фіолетовий: загальні категорії або стратифікація; синій: системна протипухлинна терапія; білий: інші аспекти лікування. 5-ФУ, 5-фторурацил; ECOG, Східна кооперативна онкологічна група; ЕМА, Європейське агентство з лікарських засобів; FDA, Управління з харчових продуктів і медикаментів; FOLFIRINOX, лейковорин-5-фторурацил-іринотекан-оксаліплатин; GN, гемцитабінаб-паклітаксел; KPS - стан продуктивності Karnofsky; MCBS, ESMO-шкала клінічної користі; LV, лейковорин; mFOLFOX6, модифікований лейковорин-5-фторурацил-оксаліплатин; OFF, оксаліплатин-фторурацил-еуковорин; PC, рак підшлункової залози; PS, стан продуктивності; ULN, верхня межа норми.

Лікування другої лінії

У пацієнтів, які отримували попереднє лікування гемцитабіном, комбінація наноліпосомального іринотекану з 5-FU-LV продемонструвала покращення виживаності (6,1 місяця проти 4,2 місяці; HR 0,67, P¼0,012), PFS та об'єктивної частоти відповіді (ORR) порівняно з 5-FU-LV у рандомізованому дослідженні III фази NAPOLI-1. Для пацієнтів із метастатичним захворюванням ця комбінація є активним і задовільно переносимим варіантом лікування другої лінії. У пацієнтів з поширеним,

гемцитабін-рефрактерним раком ПЗ рандомізовані дослідження комбінацій оксаліплатину з 5-FU-LV дали суперечливі дані. У дослідженні CONKO-003 додавання оксаліплатину до 5-FU-LV (OFF) призвело до покращення OS порівняно з 5-FU-LV. Модифікований режим LV-5-FU оксаліплатин (mFOLFOX6) мав негативний вплив на OS порівняно з 5-FU-LV.

Додавання оксаліплатину до тегафурегімерацилеотерацилу (S-1) порівняно з одним S-1 не покращувало OS. Група авторів не досягла консенсусу щодо переваг оксаліплатину і 5-FU-LV у схемі другої лінії. Немає рандомізованих даних щодо оптимального вибору терапії другої лінії після схем першої лінії на основі фторпіримідинів. Результати рандомізованого дослідження III фази PRODIGE 65 - UCGI 36-GEMPAH UNICANCER показали, що паклітаксел-гемцитабін не мав переваг щодо виживаності порівняно з гемцитабіном як терапією другої лінії у пацієнтів з метастатичним раком ПЗ, але ця комбінація значно покращувала як PFS, так і ORR.

Лікування третьої лінії

Більшість пацієнтів вважаються непридатними для лікування препаратами третьої лінії через поганий нутритивний статус та/або поганого загального статусу, і жодна стандартна схема лікування не може бути рекомендована. У таких випадках найкращим вибором лікування є Best Supportive Care (BSC) (найкраща підтримуюча терапія). У пацієнтів із задовільним рівнем PS першим варіантом лікування є включення до спеціального клінічного дослідження, якщо воно доступне.

10.7. Можливості прецизійної медицини при раку підшлункової залози

За останні кілька років молекулярні аналізи виявили пацієнтів з панкреатичним раком що мають мутації BRCA1/2, або нестабільність мікросателітів. Однак, у більшості хворих ці "активні" мутації не виявляються. Враховуючи, що більшість хворих мають прогресуючу хворобу із низькою виживаністю, необхідно вдосконалювати лікування хворих, використовуючи молекулярні особливості пухлини пацієнта. Секвенування протокової аденокарциноми ПЗ виявило ключові мутації в аберантних молекулярних програмах, що керують канцерогенезом підшлункової залози, а також окремі молекулярні підтипи та епігенетичну пластичність, які можуть сприяти терапевтичній резистентності. Дослідження також виявили терапевтичну вразливість, зумовлену порушенням механізмів репарації ДНК. Тому одним із завдань сучасної медицини є накопичення клінічного матеріалу та впровадження досягнень прецизійної медицини в медичну практику.

Мутації BRCA.

Близько 5-7% пацієнтів європейської раси мають патогенний варіант зародкової лінії BRCA (gBRCA), який можна виявити за допомогою генетичного тестування. Соматичне тестування теж може виявити додаткові BRCA-мутації. Пухлини таких пацієнтів більш чутливі до лікування препаратами, що зшивають ДНК, такими як сполуки платини та інгібітори полімерази (ADP-ribose) (PARP). Рандомізоване дослідження II фази за участю пацієнтів з gBRCA-мутаціями продемонструвало високу частоту відповіді на лікування гемцитабін-цисплатином, але не виявило переваг додавання веліпарибу. У дослідженні POLO вивчали ефективність підтримуючого лікування олапарибом порівняно із плацебо у пацієнтів з метастатичним раком ПЗ та gBRCA-варіантами. У дослідженні було включено 154 пацієнти із захворюванням, яке не прогресувало після 16-тижневої платиновмісної схеми лікування. Первинна кінцева точка медіанного PFS (mPFS) була значно покращена при застосуванні олапарибу порівняно з плацебо (7,4 місяця проти 3,8 місяця відповідно; HR 0,53, P¹/_{40,004}). mOS, однак, не відрізнялася між групами лікування. Частота небажаних явищ 3-го ступеня була вдвічі вищою в групі олапарибу (49% порівняно з 25%). Немає прямих порівняльних даних, які б дозволили визначити, чи є FOLFIRINOX або цисплатин-гемцитабін кращою стратегією лікування у пацієнтів з BRCA-мутацією, тому вибір повинен ґрунтуватися на доцільності, потенційній токсичності та перевагах для конкретного пацієнта.

Висока мікросателітна нестабільність

Частота високого рівня мікросателітної нестабільності (MSI-H)/недостатності репарації розбіжностей (dMMR) при панкреатичному раку становить 0,8%, причому у більшість випадків це є синдромом Лінча (іноді трапляються і спорадичні випадки). У випадку dMMR лікування інгібіторами контрольних точок продемонструвало певну користь від їх застосування. У проспективному нерандомізованому дослідженні 22 пацієнти з MSI-H/dMMR отримували лікування пембролізумабом. Був один пацієнт з повною відповіддю і три з частковою (ORR 18,2%). mPFS становила 2,1 місяця, а mOS - 3,7 місяця. Ацинарно-клітинні карциноми підшлункової залози містять RAF-злиття та високу часту інактивацію генів репарації ДНК, які можуть бути потенційною мішенню для лікування. NTRK-злиття зустрічається у пухлинах, що містять KRAS-wt (>1% всіх раків ПЗ). Вони є мішенню для специфічних інгібіторів, наприклад, ларотректинібу або ентректинібу. Алгоритм лікування з використанням прецизійної медицини при метастатичному захворюванні представлено на рис. 10.5.

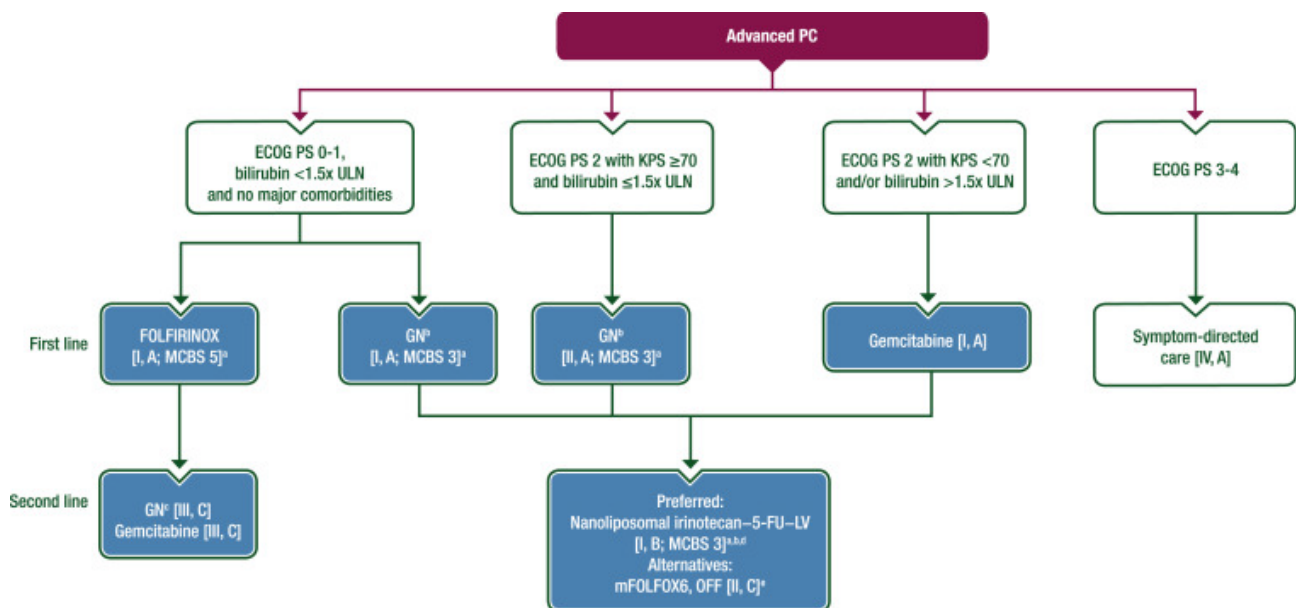


Рис. 10.5. Лікування метастатичного раку ПЗ з використанням прецизійної медицина

Фіолетовий: загальні категорії або стратифікація; синій: системна протипухлинна терапія; білий: інші аспекти менеджменту. ХТ, хіміотерапія; dMMR, недостатня репарація невідповідності; ЕМА, Європейське агентство з лікарських засобів; ESCAT, шкала ESMO для клінічної дії молекулярних мішеней; FDA, Управління з харчових продуктів і медикаментів; g - зародкова лінія; MCBS, ESMO-шкала клінічної користі; MSI-H, мікросателітна нестабільність високого рівня; m, мутований; PC, рак підшлункової залози.

а. схвалений ЕМА та FDA для пацієнтів із метастатичним РПЗ та мутаціями gBRCA.

б Для пацієнтів, чиє захворювання є стабільним або реагує на ХТ на основі платини.

с ESMO-MCBS v1.1 використовувався для розрахунку балів для нових методів лікування/показань, схвалених ЕМА або FDA.

д Оцінки ESCAT застосовуються лише до змін за результатами геномного аналізу.

е Схвалено FDA; не затверджено ЕМА як показання для діагностики пухлини dMMR/MSI-H, але для конкретних типів пухлин (за винятком PC)

Лікування препаратами першої лінії

Варіанти лікування пацієнтів з метастатичним раком ПЗ залежать від ступеня PS:

- У пацієнтів з PS 0-1 за шкалою ECOG та рівнем білірубіну <1,5 ULN слід розглянути дві схеми лікування: FOLFIRINOX [I, A; оцінка ESMO-MCBS v1.1: 5] або GN [I, A; оцінка ESMO-MCBS v1.1: 3].

- Пацієнтам з ECOG PS 2, або PS за Karnofsky PS (KPS)70 і рівнем білірубіну в 1,5 рази вище ULN можна розглянути можливість проведення GN [II, A; оцінка за шкалою ESMO-MCBS v1.1: 3].

- Пацієнтам з ECOG PS 2, KPS <70 та/або рівнем білірубіну >1,5 ULN слід розглянути можливість монотерапії гемцитабіном [I, A].

- Для пацієнтів з ECOG PS 3-4 слід розглянути можливість лікування, орієнтованого на симптоми, оскільки ризики будь-якої ХТ, ймовірно, переважають будь-яку користь у цій ситуації [IV, A]. Ефективність лікування, як правило, слід оцінювати кожні 8-12 тижнів і ґрунтуватися на клінічному статусі, змін показників СА 19-9 та даних візуалізації новоутворення [III, A]. Пацієнтам з BRCA-мутаціями слід проводити хіміотерапію на основі платина містких препаратів [III, A].

Лікування препаратами другої лінії

- Після лікування препаратом FOLFIRINOX, пацієнтам зі статусом ECOG PS 0-1 та сприятливим профілем супутньої патології може бути запропонована терапія GN (не схвалена EMA або FDA як терапія другої лінії) або тільки гемцитабін [III, C].

- У пацієнтів після одужання (виконано хірургічну резекцію), або зі статусом ECOG PS 0-1, які отримували попереднє лікування гемцитабіном, можна розглянути можливість застосування наноліпосомального іринотекану5-FU-LV (схвалений EMA та FDA при метастатичному раку ПЗ) [I, B; оцінка за ESMO-MCBS v1.1: 3].

- Лікування другої лінії на основі оксаліплатину (mFOLFOX6 або OFF) залишається суперечливим, але може розглядатися як альтернатива у пацієнтів із статусом ECOG PS 0-2, якщо подібна терапія не проводилася раніше [II, C].

- Пацієнтам із статусом ECOG PS 3-4 рекомендується симптоматичне лікування, оскільки ризики будь-якої ХТ, ймовірно, переважатимуть будь-яку користь [IV, A].

Лікування препаратами третьої лінії

Більшість пацієнтів вважаються непридатними для лікування хіміопрепаратами третьої лінії через поганий нутритивний статус та/або незадовільний загальний стан здоров'я, коморбідну патологію.

- У таких випадках не слід рекомендувати жодної стандартної схеми лікування, і оптимальним вибором стратегії надання медичної допомоги є застосування Best Supportive Care (Найкращої підтримуючої терапії).

- Для пацієнтів із задовільним станом здоров'я і рівнем ECOG PS І включення до клінічного дослідження є першим варіантом, коли це можливо.

Лікування метастатичного раку підшлункової залози

- Генетичне тестування на BRCA слід пропонувати всім пацієнтам з метастатичним панкреатичним раком ПЗ для визначення відповідності критеріям вибору ХТ на основі платини з подальшою підтримуючою терапією олапарибом [I, B; olaparib ESMO-MCBS v1.1 score: 2].

- Підтримуюче лікування олапарибом є варіантом для пацієнтів із варіантом gBRCA1/2, захворювання яких стабільне або відповідає на ХТ на основі платини [I, B; ESMOMCBS v1.1 score: 2; ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets (ESCAT) score: I-A].

- У пацієнтів із MSI-H/dMMR пухлинами підшлункової залози, пембролізумаб може бути запропонований в якості препарату другої або пізньої лінії лікування [II, B; ESMO-MCBS v1.1 score: 3; ESCAT score: I-C; FDA approved; not EMA approved as a dMMR/MSI-H tumour-agnostic indication but for specific tumour types (excludes PC)].

- Пацієнтам із злиттям NTRK рекомендується ларотретиніб або ентректиніб [III, A; оцінка за ESMO-MCBS v1.1: 3; оцінка за ESCAT: I-C].

Хворим на рак підшлункової залози рекомендується регулярне спостереження у лікарів-онкологів із забезпеченням підтримуючої і паліативної допомоги [IV, B]. Крім клінічного обстеження, стан пацієнтів контролюється за допомогою: УЗД органів черевної порожнини; МКТ та МРТ органів черевної порожнини; рентгенографічного дослідження органів грудної клітки; загального клінічного та біохімічний аналізів крові; визначення у крові рівня онкомаркера СА-19.9.

Підтримуюча та паліативна допомога

- Первинну тромбопрофілактику слід проводити у пацієнтів із пізніми стадіями раку ПЗ, які отримують хіміотерапію [I, B].

- У разі розвитку біліарної обструкції рекомендується ендоскопічна установка саморозширювального металевого біліарного стенту [II, B].

- Дуоденальну непрохідність можна усунути шляхом ендоскопічної установки саморозширювального металевого стенту, замість хірургічного втручання [IV, B].

- Замісна терапія ферментами підшлункової залози допоможе впоратися з такими симптомами екзокринної недостатності, як втрата ваги, дискомфорт у животі та стеаторея.

- Рекомендується ефективний контроль болю, за необхідності слід залучати спеціаліста з контролю за болем [III, A].

Біль необхідно контролювати, дотримуючись стандартних рекомендацій ESMO щодо лікування болю. Часто обов'язковою є участь

фахівця з контролю болю. Блокада черевного сплетіння (CPB) може ефективно полегшити біль і, як наслідок, часто призводить до зменшення загальної кількості наркотичних препаратів та пов'язаних з ними побічних ефектів. Найкращим способом проведення блокади черевного сплетення (CPB) є виконання процедури під контролем ендоскопічного УЗД (EUS). Блокаду черевного сплетення слід застосовувати при стійкому болю і тільки за умови адекватного рівню функціонального стану пацієнта, який визначається згідно до настанов Performance Status Scale (PS), розроблених міжнародною дослідницькою організацією Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG).

10.8. Майбутні напрямки в ад'ювантній хіміотерапії

Окрім спроб використовувати все більш активні схеми хіміотерапевтичного лікування, розробка методик допоміжної терапії демонструє свою ефективність. Секвенування повного генома великої кількості пухлин дозволило виявити часто мутовані гени при раку підшлункової залози, а також виділити їх окремі молекулярні підтипи [36,37]. На жаль, чотири найбільш часто мутовані гени (KRAS, CDKN3A, TP53 і SMAD4) наразі не піддаються лікуванню, а ті мутації, що піддаються лікуванню, трапляються зі значно меншою частотою. Хоча здешевлення повногеномного секвенування означає, що прецизійна терапія, яка базується на ідентифікованих мутаціях які в певних випадках піддаються корекції, її широке застосування можливе лише в майбутньому. Щоб подолати деякі з цих обмежень, досліджуються таргетні агенти з ширшими механізмами дії.

Ерлотиніб є пероральним інгібітором тирозинкінази, який продемонстрував покращення загальної виживаності при додаванні до гемцитабіну при паліативному лікуванні хворих. [38]. При виконанні дослідження CONKO-005 було рандомізованого 436 пацієнтів після резекцій ПЗ для прийому гемцитабіну або гемцитабіну/ерлотинібу. Однак не було виявлено різниці у виживаності пацієнтів обох груп (11,6 місяців в обох групах), або загальній виживаності (24,6 місяців для комбінованої терапії проти 26,5 місяців для монотерапії гемцитабіном) [39].

Імунотерапія показала позитивні перспективи в лікуванні деяких видів раку. Близько 90% випадків раку підшлункової залози містять активуючу мутацію KRAS. Тому в невеликому дослідженні II фази оцінювалося використання нової KRAS-вакцини при ад'ювантному лікуванні 23 пацієнтів з резекційним раком підшлункової залози. Дослідники виявили імунну відповідь у 85% пацієнтів із середньою виживаністю 28 місяців [40].

Однак ці результати не були відтворені при лікуванні хворих інших груп [41]. Під час повторних раундів реплікації ДНК, теломерні кінці ДНК

прогресивно вкорочуються, що призводить до апоптозу клітин. Реактивація теломерази, ферменту репарації теломер, є вирішальною подією в онкогенній трансформації і відбувається майже у всіх випадках раку підшлункової залози. Тому в дослідженні TELOVAC порівнювали гемцитабін/капецитабін з новою пептидною вакциною проти теломерази (GV1001) або без неї, при паліативному лікуванні хворих. Але не виявили значного поліпшення виживаності, що свідчить про те, що для досягнення клінічної ефективності необхідні подальші шляхи модифікації імунної відповіді [42].

Крім випробувань нових препаратів, все більше зусиль докладається для покращення стратифікації пацієнтів для існуючих методів лікування. Проникнення гемцитабіну в щільну строму підшлункової залози дуже варіабельне. Коау та інші продемонстрували широку варіабельність включення гемцитабіну в ДНК пухлини, незважаючи на стабільну фармакокінетику в сироватці крові. Вони також визначили та перевірили серію нових радіоактивних маркерів, які дозволили б передопераційно оцінити ефективність гемцитабіну.

Це питання було додатково заплутане демонстрацією широко варіативного включення гемцитабіну навіть в окремі пухлини, що свідчить про те, що внутрішньопухлинна гетерогенність може становити проблему не тільки для нових цільових агентів, але й для існуючих цитотоксичних схем [43,44].

Окрім випробування нових препаратів, все більше зусиль докладається для покращення стратифікації пацієнтів для існуючих методів лікування. Проникнення гемцитабіну в щільну строму підшлункової залози є дуже варіабельним. Коау et al. продемонстрували широку варіабельність включення гемцитабіну в ДНК пухлини, незважаючи на послідовну фармакокінетику в сироватці крові. Вони також ідентифікували та валідували низку нових радіомних маркерів, які дозволяють на передопераційному етапі прогнозувати ефективність гемцитабіну. Це питання ще більше ускладнилося після встановлення широкого розномаїття включення гемцитабіну в межах окремих пухлин, що свідчить про те, що внутрішньопухлинна гетерогенність може становити проблему не тільки для нових таргетних агентів, але й для існуючих цитотоксичних режимів [43,44].

Біомаркери для прогнозування відповіді на лікування також пропонують значний потенціал для покращення стратифікації лікування. Рівноважний нуклеозидний транспортер людини 1 (hENT1) - це білок клітинної поверхні, який двонаправлено транспортує гемцитабін через мембрани клітин підшлункової залози. Greenhalf et al. оцінили експресію hENT1 у 434 пацієнтів в дослідженні ESPAC-3, 176 з яких отримували

гемцитабін. Середня виживаність пацієнтів, які отримували гемцитабін, становила 17,1 місяця для пацієнтів з низьким рівнем експресії hENT1 порівняно з 26,2 місяця для пацієнтів з високим рівнем експресії hENT1 ($P=0,002$), що свідчить про те, що hENT1 може прогнозувати відповідь на хіміотерапію гемцитабіном [45]. Однак цей висновок не був підтверджений у проспективному дослідженні LEAP (Low hENT1 Adenocarcinoma of the Pancreas) у пацієнтів з метастатичним захворюванням, де не було виявлено різниці в загальній виживаності після лікування гемцитабіном у групах з високим і низьким рівнем hENT1 [46].

Подальші публікації групи Greenhalf показали, що визначення hENT1 не може ідентифікувати пацієнтів, які отримують користь від гемцитабіну; потрібно ідентифікувати інші маркери змін метаболізму що можуть разом із hENT1 персоніфікувати режими хіміотерапії. Високий рівень дигідропіримідиндегідрогенази (DPD) виявився негативним прогностичним маркером у поєднанні з низькою експресією hENT1 у пацієнтів в дослідженні ESPAC-3, які отримували 5-ФУ, а не гемцитабін [47]. Аналогічні результати були отримані при дослідженні рівня транскрипту цитидиндезамінази (CDA) в тій же групі пацієнтів, де низький рівень мРНК асоціювався з покращенням загальної виживаності при застосуванні гемцитабіну або 5-фторурацилу.

Пацієнти з низьким рівнем hENT1 мали кращі результати їх лікування 5-ФУ, якщо рівень CDA був низьким (при порівняно з високим встановлено відношення 29,3 проти 14,2). Також відмінності були менш вираженими при застосуванні гемцитабіну (18,3 проти 14,6) [48]. Використання одного біомаркера не виявилось успішним при виборі схеми лікування раку підшлункової залози, хоча використання комбінації прогностичних факторів може персоналізувати пацієнтів під ефективні схеми хіміотерапії. Група ESPAC розробила специфічну стратифікаційну ознаку для рандомізації пацієнтів у групі хіміотерапії на основі оксаліплатину або гемцитабіну. Фаза III дослідження має на меті набрати 394 пацієнти, а основним показником результату є виживання без рецидиву захворювання [49].

Таким чином, за останні 20 років відбулася зміна парадигми лікування раку підшлункової залози. Рутинне застосування ад'ювантного лікування призвело до суттєвого збільшення медіани виживаності та п'ятирічної загальної виживаності. Результати досліджень ESPAC-4 і PRODIGE визначають стандарти лікування, при цьому зростає визнання важливості отримання пацієнтами повного запланованого курсу лікування. Прогнозується, що майбутні напрямки ад'ювантної хіміотерапії включатимуть використання більш активних схем, а також кращу стратифікацію пацієнтів до застосування існуючих методів лікування.

РОЗДІЛ 11
ТАКТИКА ПАЛІАТИВНОГО ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ
ХВОРИХ НА НЕРЕЗЕКТАБЕЛЬНИЙ РАК ГОЛОВКИ
ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ, УСКЛАДНЕНИЙ ОБСТРУКТИВНОЮ
ЖОВТЯНИЦЕЮ

Безродний Б.Г., Колосович І.В.

Рак головки підшлункової залози є однією із найагресивніших ракових пухлин органів черевної порожнини, яка входить до десяти найбільш розповсюджених ракових новоутворень, що зустрічаються в Україні і світі (Beger H., 2023, Neoptolemos J.P., 2019, Siegel R., 2018; Шалімов С.О., 2007). Однак, у зв'язку із пізньою діагностикою, радикальне хірургічне лікування можливо лише у 20% хворих (Schuster G. T., Friess H., Kleeff J. 2012, Millis J. M., Matthews J. B., 2016, Beger H. Warshaw A., 2018), а 80% пацієнтів виконують паліативні хірургічні втручання. Оскільки, у 92-98% випадків розвиток пухлини у головці підшлункової залози супроводжується обструкцією загальної жовчної протоки і механічною жовтяницею, традиційним способом хірургічного лікування таких хворих є виконання білідигестивного шунтування. Ще у 5-6% хворих, крім механічної жовтяниці, розвиваються ознаки дуоденальної непрохідності тому, таким пацієнтам одночасно із білідигестивним, здійснюють гастродигестивне шунтування. Невирішеною проблемою лікування хворих є наслідки обструкцій головної панкреатичної протоки з формуванням обструктивного канцероматозного панкреатиту, який розвивається у 8% хворих і у 2-3% має важкий перебіг, що вимагає панкреатодигестивного шунтування. Загалом, проблема паліативного хірургічного лікування хворих на нерезектабельний рак головки підшлункової залози полягає в забезпеченні (за показаннями) біліо-, гастро- і панкреатодигестивного шунтування. Або, в залежності від комбінації ускладнень, виконання симультивних хірургічних втручань, спрямованих на відновлення фізіологічного дренажу протокових систем печінки, підшлункової залози та шлунку (Kudo Y., Sato N., 2017) але, після подібних втручань, частота післяопераційних ускладнень сягає 25%, а летальність - до 20%. Тому, цілком актуальним залишається розробка нових технологічних рішень паліативного хірургічного лікування хворих на нерезектабельний рак головки підшлункової залози з метою покращення безпосередніх та віддалених результатів.

Оскільки відновлення фізіологічного пасажу жовчі, їжі та панкреатичного соку, усунення печінкової недостатності та холангіту є головними передумовами дотримання протоколів хіміотерапевтичного лікування раку, нами було виконано власне дослідження, спрямоване на

покращення безпосередніх результатів паліативного хірургічного лікування хворих на нерезектабельний рак головки підшлункової залози, ускладнений обструктивною жовтяницею з порушеннями евакуації зі шлунку, канцероматозним панкреатитом шляхом впровадження малоінвазивних і превентивних технологій.

Дизайн нашої наукової роботи передбачав виконання 4 окремих досліджень. Перше з них, присвячено ретроспективному аналізу медичних карт пацієнтів, яким було проведено паліативне хірургічне з приводу раку головки підшлункової залози за період 1997 - 2006 рр. (І група, 159 пацієнтів). Після аналізу отриманих результатів та даних літератури, визначено проблемні питання лікування хворих та сформульовані положення щодо удосконалення традиційної технології. Апробація розробленої технології проведена при лікуванні хворих ІІ (дослідної) групи за період 2007 - 2020 рр. (112 пацієнтів).

Детальний аналіз ускладнень раку головки підшлункової залози та ефективність окремих методик, спрямованих на їх хірургічну корекцію, представлено у попередніх розділах роботи. В поточному розділі поставлена задача оцінити ефективність запропонованої технології в цілому.

Аналіз хворих І групи (159 осіб) засвідчив, що всі вони були госпіталізовані до загально хірургічних стаціонарів в ургентному порядку з приводу обструктивних ускладнень раку головки підшлункової залози: механічної жовтяниці – 135 хворих, механічної жовтяниці + обструкції ДПК – 10 хворих, механічної жовтяниці + канцероматозного панкреатиту - 14 хворих. Тому, об'єктом наших досліджень були обструктивні ускладнення раку головки підшлункової залози: механічна жовтяниця, порушення евакуації зі шлунку внаслідок обструкції ДПК, обструктивний канцероматозний панкреатит. А пошук шляхів удосконалення методів хірургічного лікування хворих велись у напрямку удосконалення відомих, або впровадження малоінвазивних технологій декомпресії протокової системи печінки, ПЗ, відновлення або покращання евакуації шлункового вмісту. При цьому, при відкритих операціях, важливим було проведення знеболення із застосуванням севоранового (севофлураном) наркозу у комбінації (за показаннями) із перидуральною анестезією у виконанні висококваліфікованого анестезіолога.

У таблицях 11.1. та 11.2. представлено безпосередні результати хірургічного лікування хворих першої групи. Метою хірургічного лікування була корекція обструктивної жовтяниці та непрохідності ДПК. Проблемам канцероматозного панкреатиту, прогнозу та механізмам профілактики рецидивів обструкції біліарної системи та ДПК у віддаленому післяопераційному періоді уваги не приділялось.

Стосовно вибору типу декомпресійних операцій, із представлених матеріалів можна зробити висновок, що основним способом хірургічної корекції були холецистодигестивні анастомози – 86,8% (138 із 159). Перевагами такого вибору були відсутність неспроможності швів співусть, внаслідок технічної нескладності операції, і наявність, всього у 9 випадках, ознак декомпресійного синдрому. В той же час, при накладанні холедоходуоденоанастомозів (з причини холецистектомій в анамнезі), ознаки декомпресійного синдрому були діагностовані у всіх 4 хворих. Виявлено наступні недоліки холецистодигестивних співусть. У 11 випадках, через 6-7 місяців після хірургічних втручань у хворих розвивався рецидив механічної жовтяниці внаслідок обструкції протоки жовчного міхура пухлиною, що потребувало виконання повторної реконструктивної операції.

Гепатикоєюноанастомози зарекомендували себе позитивно, оскільки суттєвих ускладнень після їх накладання не було, але техніка виконання цих операцій значно складніша.

Таблиця 11.1. Безпосередні результати паліативного хірургічного лікування хворих першої групи (n=159)

Вид оперативного втручання	Хворих	Ускладнення	Померло
Позадободова холецистоеюностомія	117	2 пневмонія 2 ТЕЛА 2 інфаркт міокарду 4 гостра печінкова недостатність	2 ТЕЛА 1 інфаркт 3 ГПН (кровотеча)
Попередободова холецистоеюностомія	4	1 пневмонія 1 гостра печінкова недостатність	1 пневмонія
Позадободова холецистоеюностомія + гастроєюностомія	10	1 гостра печінкова недостатність 1 пневмонія	1 ГПН (кровотеча)
Холедоходуоденостомія	4	1 інфаркт міокарду	1 інфаркт міокарду
Позадободова гепатикоєюностомія	14	1 пневмонія	1 пневмонія

Зовнішня холецистостомія; холецистоєюностомія (у 2 етапи)	7	-	-
Черезшкірна черезпечінкова зовнішня холангіостомія; гепатикоєюностомія (у 2 етапи)	2	-	-
Черезшкірна, черезпечінкова, черезпухлинна холангіодуоденостомія	1	1 пневмонія	-
Разом:	159	17 (10,7%)	10 (6,3%)

Ще одним недоліком тактики хірургічної лікування хворих контрольної групи була спрямованість хірургічної допомоги на усунення тільки синдрому механічної жовтяниці. Білідигестивне шунтування у хворих з тяжкою формою механічної жовтяниці виконували у 2 етапи – зовнішня холангіостомія на першому та білідигестивне шунтування на другому. За явних ознак дуоденальної непрохідності 10 пацієнтам одночасно із холецистоєюностомією було виконано гастроєюностомію. Однак при розвитку хвороби з «малими» клінічними ознаками обструктивних ускладнень (частковою обструкції ДПК, обструктивним канцероматозним панкреатитом) уваги приділялось мало. Тому, в межах 6-7 місяців після коригуючої жовтяниці операції було виконано 29 реконструктивних втручань (11 білідигестивних шунтів для корекції рецидиву жовтяниці та холангіту та 18 гастродигестивних анастомозів, через прогресуючу обструкцію ДПК).

Таблиця 11.2. Післяопераційні ускладнення та летальність у хворих першої групи (n=159)

№	Ускладнення		Померло (кількість хворих)
	Нозологічна форма	Кількість хворих	
1	Пневмонія	6	2
2	ТЕЛА	2	2
3	Інфаркт міокарду	3	2
4	Гостра печінкова недостатність, ШКК.	6	4
Разом		17 (10,7%)	10 (6,3%)

Випадки канцероматозного панкреатиту легкого ступеня тяжкості діагностували у 11 (6,91%) хворих. Ці пацієнти, крім загальноприйнятої інтенсивної терапії, спеціальних методів лікування не вимагали. Обструктивний канцероматозний панкреатит середнього ступеню тяжкості діагностували у 3 (1,88%) пацієнтів. Виникнення цього ускладнення провокувало розвиток холангіту, печінково-ниркового синдрому і поліорганної дисфункції. Ці пацієнти вимагали спеціальної програми лікування з інтенсивною терапією в умовах ВРІТ та застосування двоетапної технології хірургічного лікування. Але, навіть етапна методика лікування хворих виявилась недостатньо ефективною. Виконання цим 3 пацієнтам через 10-12 днів внутрішнього білідигестивного шунтування виявилось ефективним у 2 випадках. У 1 пацієнта, через рецидивуючий перебіг обструктивного панкреатиту з больовим і інтоксикаційним синдромами, було виконано реконструктивне втручання – повздожню панкреатоєюностомію, яка забезпечила позитивний ефект лікування.

Питома вага післяопераційних ускладнень при хірургічному лікуванні всіх хворих першої групи склала 10,7%, летальність - 6,3%. Зокрема у 6 (3,77%) пацієнтів розвинулась пневмонія, у 2 (1,26%) - ТЕЛА, у 3 (1,89%) - інфаркт міокарда, у 6 (3,77%) – шлунково-кишкові кровотечі та тлі гострої печінкової недостатності у пацієнтів з довготривалою механічною жовтяницею. Летальні випадки мали місце у 10 пацієнтів і були обумовлені ускладненнями післяопераційного періоду: пневмонією (2 пацієнти), інфарктом міокарда (2 пацієнти), ТЕЛА (2 пацієнти) та гострою печінковою недостатністю з геморагічним синдромом (4 пацієнти). Суттєво, що із 17 пацієнтів, у яких розвинулись післяопераційні ускладнення, у 11 осіб ускладнення були прямо пов'язані із печінковою дисфункцією, яка розвивалась внаслідок довготривалої механічної жовтяниці. Всі летальні випадки зафіксовані у хворих з тяжкою формою механічної жовтяниці, у яких білідигестивне шунтування проводилось одноетапно. При використанні тактики двоетапного лікування з попередньою декомпресією біліарної системи, а після корекції гомеостазу - шунтуючих втручань, летальних випадків не було, серед ускладнень діагностована тільки 1 пневмонія.

Вважаємо, що важливим компонентом вибору правильної лікувальної тактики має бути об'єктивна оцінка початкової тяжкості стану здоров'я хворих. В дослідженні, для оцінки тяжкості механічної жовтяниці, нами була використана класифікація Galperin E.I. (2014), а для оцінки загального фізичного статусу пацієнтів – класифікація ASA (American Society of Anaesthesiologists, Physical Status Classification System 2014, 2019). Оцінка

тяжкості гострого холангіту проводилась згідно критеріїв TG18 (Tokyo Guidelines, 2014, 2018).

З огляду на класифікацію Galperin E.I., при госпіталізації із 159 хворих I групи 63 (39,62%) страждали механічною жовтяницею легкого, 58 (36,48%) - середнього, 38 (23,90%) – важкого ступеня тяжкості. Проведено порівняльний аналіз результатів хірургічного лікування пацієнтів в залежності від тяжкості механічної жовтяниці. При цьому звертаємо увагу на те, що всі хворі підлягали наданню хірургічної допомоги за терміновими показаннями, а жовтяниці у всіх пацієнтів визначалась як довготривала. У таблицях 11.3. та 11.4. представлено безпосередні результати хірургічного лікування хворих першої групи, що страждали на обструктивну жовтяницю важкого ступеню.

Таблиця 11.3. Безпосередні результати хірургічного лікування хворих I групи, що страждали на механічну жовтяницю важкого ступеню (n=38)

Вид хірургічного втручання	Кількість хворих (n=38)	Післяопераційні ускладнення (n=10)	Померло (n=6)
Позадободова холецистоеюностомія з ізольованою по Брауну петлею порожньої кишки	29 (4 холангіт)	2 пневмонія 2 ТЕЛА 4 ГПН 2 інфаркт міокарда	2 ТЕЛА 3 ГПН 1 інфаркт міокарда
Зовнішня холецистостомія (I етап); Позадободова холецистоеюностомія з ізольованою по Брауну петлею порожньої кишки (II етап)	7 (5 холангіт)	-	-
Черезшкірна черезпечінкова зовнішня холангіостомія (I етап); гепатикоеюностомія (II етап)	2	-	-
Разом:	38	10 (26,31%)	6 (15,79%)

Як слідує із таблиць 8.3. та 8.4., серед хворих I групи механічна жовтяниця важкого ступеню діагностована у 38 (23,9%) пацієнтів. У цих хворих, питома вага післяопераційних ускладнень складала 26,31% (10 із 38), а летальність – 15,79% (6 із 38). При цьому, важливим фактором впливу

на результати хірургічного лікування був вибір тактики. Зокрема, одноетапні операції з накладанням обхідних холецистодигестивних анастомозів супроводжувались високою частотою ускладнень - 76,31% при летальності 13,15%. В той же час, виконання білідигестивного шунтування у два етапи (9 хворих) обійшлося без ускладнень і летальності. Із наведених даних можна зробити висновок, що у хворих, які страждають на обструктивну жовтяницю тяжкого ступеню, доцільно використовувати тактику двоетапного хірургічного лікування з декомпресією біліарної системи та проведенням інтенсивної коригуючої терапії на першому, та виконанням внутрішнього білідигестивного шунтування на другому етапі.

Таблиця 11.4. Післяопераційні ускладнення та летальність у хворих І групи, що страждали на механічну жовтяницю тяжкого ступеню (n=38)

№	Ускладнення		Померло (кількість хворих)
	Нозологічна форма	Кількість хворих	
1	Пневмонія	2	-
2	ТЕЛА	2	2
3	ГПН, ШКК	4	3
4	Інфаркт міокарду	2	1
Разом		10 (26,31%)	6 (15,79%)

Звертає на себе увагу характер післяопераційних ускладнень у хворих І групи. Фактично, 11 ускладнень із 17 були обумовлені порушеннями гемостатичного гомеостазу внаслідок гострої печінкової недостатності, яка розвивалась внаслідок довготривалої жовтяниці, холангіту, поліорганної дисфункції. Тактика двоетапного хірургічного лікування здатна покращити безпосередні результати хірургічних втручань. Але, з урахуванням отриманого досвіду та даних літератури можна вважати, що використання двоетапної технології дає кращі результати у випадках відмови на першому етапі лікування від зовнішнього дренивання біліарної системи на внутрішнє, шляхом ендоскопічного стентування.

Матеріали таблиць 11.5., 11.6. та 11.7. демонструють результати хірургічного лікування хворих І групи, що страждали на механічну жовтяницю середнього та легкого ступенів тяжкості.

Таблиця 11.5. Безпосередні результати хірургічного лікування хворих І групи, що страждали на механічну жовтяницю середнього ступеню тяжкості (n=58)

Вид хірургічного втручання	Кількість хворих	Післяопераційні ускладнення	Померло
Позадободова холецистоеюностомія з ізольованою по Брауну петлею порожньої кишки	39	-	-
Попередободова холецистоеюностомія	4	1 пневмонія 1 ГПН	1 пневмонія
Позадободова холецистоеюностомія + гастроеюностомія	10	1 пневмонія 1 ГПН	1 ШКК
Холедоходуоденостомія	4	1 інфаркт міокарду	1 інфаркт міокарду
Черезшкірна, черезпечінкова, черезпухлинна холангіодуоденостомія	1	1 пневмонія	-
Разом:	58	6 (10,34%)	3 (5,17%)

Проведений аналіз дозволяє зробити висновок, що зменшення ступеню тяжкості жовтяниці супроводжується зменшенням питомої ваги ускладнень з 26,31% при тяжкій, до 10,34% ($p \leq 0,05$) при жовтяниці середнього ступеню тяжкості, і до 1,58% при легкому ступеню тяжкості жовтяниці. Подібну динаміку демонструє і летальність, яка знижується із 15,79% при тяжкій до 5,17% при середній і до 1,58% при легкій ступені тяжкості жовтяниці. Оскільки головним патофізіологічним механізмом переважної кількості діагностованих ускладнень була поліорганна дисфункція, як результат довготривалої обструкцію жовчних шляхів та холангіту, стає вочевидь, що шляхи до зниження кількості ускладнень і летальності знаходяться у сфері впровадження нових технологічних рішень щодо декомпресії біліарної системи, та більш ефективного лікування поліорганної дисфункції та коморбідної патології, які провокують розвиток гострої печінковою недостатності і смерті.

Таблиця 11.6. Післяопераційні ускладнення та летальність у хворих І групи, що страждали на механічну жовтяницю середнього ступеню тяжкості (n=58)

№	Ускладнення		Померло (кількість хворих)
	Нозологічна форма	Кількість хворих	
1	Пневмонія	3	1
3	ГПН, ШКК	2	1
4	Інфаркт міокарду	1	1
Разом		6 (10,34%)	3 (5,17%)

Таблиця 11.7. Безпосередні результати хірургічного лікування хворих І групи, що страждали на механічну жовтяницю легкого ступеню тяжкості (n=63)

Вид хірургічного втручання	Кількість хворих	Післяопераційні ускладнення	Померло
Позадободова холецистоєюностомія з ізольованою по Брауну петлею порожньої кишки	49	-	-
Позадободова гепатикоєюностомія з ізольованою по Ру петлею порожньої кишки	14	1 пневмонія	1 пневмонія
Разом:	63	1 (1,58%)	1 (1,58%)

Із аналізу наведених матеріалів можна зробити висновки, що результати паліативного хірургічного лікування хворих на нерезектабельний рак головки підшлункової залози, ускладнений обструктивною жовтяницею, можна покращити шляхом:

1. накладення профілактичного гастродигестивного анастомозу при виконанні білідигестивного шунтування;

2. впровадження діагностичних процедур щодо верифікації канцероматозного панкреатиту та виконувати разом із білідигестивним панкреатодигестивного шунтування у випадках встановлення інтрапанкреатичної гіпертензії з розширенням головної панкреатичної протоки;

3. при двоетапному лікуванні хворих з обструктивною жовтяницею на першому етапі замість зовнішньої декомпресії виконувати транспапільярне стентування біліарної системи;

4. замість відкритих хірургічних операцій виконувати ендоскопічне стентування біліарної системи та ДПК металевими саморозширювальними стентами при лікуванні обструктивної жовтяниці із порушеннями евакуації зі шлунку та фізичним статусом пацієнтів рівня ASA III.

З урахуванням вищезазначених висновків нами внесені уточнення до відомої тактики лікування хворих. Як відомо, загальноприйнята тактика паліативного хірургічного лікування хворих на рак головки підшлункової залози, ускладнений механічною жовтяницею передбачає діагностичний етап, який виконувався згідно рекомендацій ESMO (2015, 2019,2021) та NCCN Guidelines (2015-2022), і спрямований на діагностику (локалізацію) первинної пухлини підшлункової залози та її ускладнень. За результатами обстеження проводять стадіювання захворювання за системою TNM згідно рекомендацій AJCC (American Joint Committee on Cancer, сьоме або восьме видання); визначають тяжкість печінкової дисфункції, обумовленої холестатичним синдромом; діагностують стан евакуаторної функції шлунку та прохідності ДПК; оцінюють стан невраженої пухлиною частину підшлункової залози (з метою виявлення ознак канцероматозного панкреатиту і гіпертензії у головній панкреатичній протоці); визначаються з наявністю тромбозів у системі ворітної вени та оцінюють коморбідну патологію. За результатами аналізу цієї інформації проводять стадіювання раку ПЗ та вирішують питання щодо резектабельності пухлини (резектабельна, погранично-резектабельна, нерезектабельна). За умови діагностики погранично-резектабельного раку ПЗ, неoad'ювантну хіміотерапію розглядають як процедуру, що передує хірургічному втручанню і може зробити пухлину резектабельною. У таких випадках, після проведення курсу неoad'ювантної хіміотерапії, проводять повторне обстеження із повторним стадіюванням раку та визначаються із резектабельністю пухлини.

При визначенні резектабельності пухлини – виконують радикальне хірургічне лікування – панкреатодуоденальну резекцію (ПДР) при раку головки ПЗ, або дистальну резекцію органу при раку його тіла чи хвоста. В подальшому проводять ад'ювантне хіміотерапевтичне лікування.

При діагностиці нерезектабельності пухлини ПЗ виконують паліативні, тобто симптоматичні хірургічні втручання та призначають хіміотерапевтичне, а в деяких випадках і променеве лікування.

В нашому дослідженні, загалом, дотримувались вищезгаданої тактики. Зокрема при встановленні показань до паліативного хірургічного лікування, виконували паліативні хірургічні втручання, з метою шунтування obtурованих раковою пухлиною пограничних анатомічних структур – загальної жовчної протоки, ДПК, протокової системи підшлункової залози. Однак, спираючись на отриманий досвід, внесено ряд

уточнень щодо етапності і технології хірургічного лікування хворих. Так, білідигестивне шунтування поєднували із профілактичним гастродигестивним анастомозом. При діагностиці обструктивного канцероматозного панкреатиту із розширенням головної панкреатичної протоки одномоментно із білідигестивним виконували панкреатодигестивне шунтування. Передопераційну підготовку проводили із урахуванням діагностики у пацієнтів коморбідної патології та ступеня тяжкості поліорганної дисфункції, що визначало етапність, об'єми та способи хірургічної корекції.

Зокрема у випадках розвитку у пацієнтів холангіту, печінкової та поліорганної дисфункції з печінково-нирковим, геморагічним синдромами, енцефалопатії, тяжких форм канцероматозного панкреатиту, необхідну хірургічну корекцію виконували у два етапи. На першому з них, здійснюють внутрішнє дренивання біліарної системи шляхом ендоскопічного транспапілярного стентування, на другому (після інтенсивної терапії поліорганної дисфункції) – основний етап хірургічної корекції.

Пацієнтам із високим хірургічним і анестезіологічним ризиками (рівня ASA III), відновлення відтоку жовчі до кишечника та пасажу їжі через шлунок і ДПК здійснювали не відкритими хірургічними операціями, а шляхом ендоскопічного транспапілярного стентування біліарної системи та ДПК саморозширювальними металевими стентами.

Згідно класифікації Galperin E., 2014, 2018 при госпіталізації із 112 хворих II групи - 10 (8,93%) страждали на рак головки підшлункової залози, ускладнений механічною жовтяницею легкого; 75 (66,96%) – середнього; 27 (24,10%) – тяжкого ступеню тяжкості. Проведено порівняльний аналіз результатів хірургічного лікування пацієнтів II групи в залежності від тяжкості механічної жовтяниці.

Як слідує із таблиць 11.1., 11.2. та 11.8., 11.9. у хворих II групи, у порівнянні із пацієнтами I групи, частота післяопераційних ускладнень достовірно не відрізнялась і складала 9,82% проти 10,7% ($p>0,05$), відповідно, при достовірному зменшенні летальності з 6,3% до 3,57% ($p<0,05$). Зокрема для визначення змін в структурі післяопераційних ускладнень і летальності, проаналізуємо ці показники у пацієнтів обох груп, в залежності від ступеню тяжкості механічної жовтяниці.

Як свідчать дані наведені у таблицях 9.3., 9.4. та 9.10., 9.11. у хворих II групи, що страждали на механічну жовтяницю тяжкого ступеню, у порівнянні з аналогічними пацієнтами I групи, питома вага післяопераційних ускладнень достовірно знизилась з 26,31% до 14,81% ($p<0,05$), а летальність з 15,79% до 0,0%. Чим це обумовлено? Перш за все, кардинально зміненою тактикою лікування хворих та використанням

малоінвазивних технологій виконання хірургічних втручань. Пацієнтам з тяжким ступенем механічної жовтяниці та серйозною супутньою патологією, традиційні одноетапні відкриті хірургічні операції не виконувались зовсім. Із 27 випадків надання хірургічної допомоги хворим на механічну жовтяницю тяжкого ступеню, 22 пацієнтам було виконано ендоскопічне транспапілярне стентування біліарної системи, а за показаннями - ще і стентування ДПК.

Таблиця 11.8. Безпосередні результати паліативного хірургічного лікування хворих II групи (n=112)

Вид оперативного втручання	Підгрупи	n	Ускладнення	Померло
Позадободова гепатикоєюностомія	Підгрупа А	29	1 пневмонія 1 нагноєння	1 пневмонія
Ендоскопічне транспапілярне стентування гепатікохоледоха; гепатикоєюностомія (у 2 етапи)		8	1 ГПН, ШКК	1 ШКК
Позадободова гепатикоєюностомія + гастроєюноанастомоз	Підгрупа В	32	1 інфаркт 1 ТЕЛА	1 інфаркт 1 ТЕЛА
Ендоскопічне транспапілярне стентування гепатікохоледоха; гепатикоєюностомія + гастроєюноанастомоз (у 2 етапи)		6	1 тромбофлебіт	0
Ендоскопічне трансдуоденальне, транспапілярне стентування гепатікохоледоха та ДПК нітіноловими стентами (у 2 етапи)	Підгрупа із використанням стентування	19	1 пневмонія 1 холангіт	0
Ендоскопічне трансдуоденальне, транспапілярне стентування гепатікохоледоха та ДПК нітіноловими стентами		3	2 холангіт	0
Позадободова холецистоєюностомія	Канцероматозний панкреатит	6	1 нагноєння	0
Зовнішня холецистостомія (I етап); позадободова гепатикоєюностомія		4	0	0

(II етап)			
Зовнішня холецистостомія (I етап); гепатикоєюностомія + панкреатоєюноанастомоз (II етап)		2	0
Ендоскопічне транспапілярне стенування гепатикохоледоха (I етап); гепатикоєюностомія + панкреатоєюноанастомоз (II етап)		3	0
Всього:	112	11 (9,82%)	4 (3,57%)

Таблиця 11.9. Післяопераційні ускладнення та летальність у хворих II групи (n=112)

№	Ускладнення		Померло (кількість хворих)
	Нозологічна форма	Кількість хворих	
1	Пневмонія	2	1
2	ГПН, ШКК	1	1
3	Інфаркт міокарда	1	1
4	ТЕЛА	1	1
5	Гострий тромбофлебіт підшкірних вен	1	0
6	Холангіт	3	0
7	Нагноєння післяопераційної рани	2	0
Разом		11 (9,82%)	4 (3,57%)

Таблиця 11.10. Безпосередні результати хірургічного лікування хворих II групи, що страждали на механічною жовтяницею тяжкого ступеню (n=27)

Вид хірургічного втручання	Кількість хворих	Післяопераційні ускладнення	Померло
Ендоскопічне трансдуоденальне, транспапілярне стентування гепатикохоледоха та ДПК нітіноловими стентами (у 2 етапи)	19	1 пневмонія 1 холангіт	-
Ендоскопічне трансдуоденальне, транспапілярне стентування гепатикохоледоха та ДПК нітіноловими стентами	3	2 холангіт	-
Зовнішня холецистостомія (I етап); гепатикоєюностомія + панкреатоєюноанастомоз (II етап)	2	-	-
Ендоскопічне транспапілярне стентування гепатикохоледоха (I етап); Гепатикоєюностомія + панкреатоєюноанастомоз (II етап)	3	-	-
Разом:	27	4 (14,81%)	0

Таблиця 11.11. Післяопераційні ускладнення та летальність у хворих II групи, що страждали на механічною жовтяницею тяжкого ступеню (n=27)

№	Ускладнення		Померло (кількість хворих)
	Нозологічна форма	Кількість хворих	
1	Пневмонія	1	-
2	Холангіт	3	-
Разом		4 (14,81%)	0

Ще 5 пацієнтам, хірургічне лікування проведено у 2 етапи з використанням малоінвазивних, високотехнологічних методик. Зокрема, 2 хворим на I етапі під контролем УЗД, виконана черезшкірна черезпечінкова зовнішня холецистостомія катетером типу «Pig tail» із курсом лікування

поліорганної дисфункції та канцероматозного панкреатиту у ВРІТ протягом 12 днів. Після відповідної підготовки, в якості II етапу, виконана операція одномоментного білідигестивного і панкреатигестивного шунтування.

Ще 3 хворим, на першому етапі декомпресію біліарної системи виконали шляхом ендоскопічного встановлення до гепатікохоледоха транспапілярного стенту. Після курсу інтенсивної коригуючої терапії, через 11 днів була виконана відкрита операція одномоментного білідигестивного і панкреатодигестивного шунтування. Вищезгадані оперативні втручання пройшли без післяопераційних ускладнень і летальності.

Зміна технологій лікування хворих призвела і до інших типів післяопераційних ускладнень. Найбільш частим ускладненням стає не поліорганна дисфункція і печінкова недостатність, а рецидивуючий холангіт. Гострий холангіт є серйозним ускладненням післяопераційного періоду, та у хворих після ендобіліарного протезування, вимагає спеціальних санаційних заходів: рентгенендоскопічної ревізії просвіту стента та гепатікохоледоха, санації прохідності цих трубчатих структур, а в окремих випадках - рестентування. Ці процедури можуть виконуватись лише у спеціалізованих стаціонарах з висококваліфікованим персоналом.

Низька питома вага розвитку післяопераційної пневмонії, на відміну від групи порівняння, пояснюється повноцінним виконанням протоколу підготовки пацієнтів з порушеннями функції зовнішнього дихання до хірургічних втручань, правильним вибором препаратів та методики проведення інгалаційного наркозу, профілактикою, відповідно до Національних протоколів та методичних рекомендацій, респіраторних ускладнень у післяопераційному періоді.

Ще одним важливим компонентом технології надання хірургічної допомоги подібним хворим, є наявність у лікарні ВРІТ з високопрофесійним колективом співробітників. В нашому дослідженні брав участь колектив кафедри анестезіології і реанімації Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, зокрема член кореспондент НАМН України, професор Ю.Л. Кучин. Участь висококваліфікованих фахівців у передопераційній підготовці, анестезіологічному забезпеченні хірургічних втручань та інтенсивній терапії хворих у післяопераційному періоді, сприяла забезпеченню покращення результатів хірургічного лікування хворих.

Досить інформативним виявився порівняльний аналіз безпосередніх результатів хірургічного лікування тематичних хворих I та II груп з обструктивною жовтяницею середнього та легкого ступенів тяжкості. Необхідні для аналізу матеріали, наведено у таблицях 11.5., 11.6., 11.7. а

також 11.12., 11.13., 11.14. Зокрема, у хворих I групи, при порівнянні з хворими II групи, при жовтяниці середнього ступеня тяжкості, ускладнення розвинулись, відповідно, у 10,34% проти 8,00% ($p < 0,5$), та летальності, 5,17% і 5,33% ($p > 0,5$). Серед пацієнтів I групи, з жовтяницею легкого ступеню тяжкості, ускладнення діагностовано у 1,58% хворих (у 1 із 63) та летальності теж у 1,58% хворих (1 із 63). Серед пацієнтів II групи, з жовтяницею легкого ступеню тяжкості, частота ускладнень констатована у 1 хворого із десяти, при відсутності летальності.

Таблиця 11.12. Безпосередні результати хірургічного лікування хворих II групи, що страждали на механічну жовтяницю легкого ступеня тяжкості (n=10)

Вид хірургічного втручання	Кількість хворих	Післяопераційні ускладнення	Померло
Позадободова холецистостомія	6	1 нагноєння	-
Зовнішня холецистостомія (I етап); позадободова гепатикоєюностомія (II етап)	4	-	-
Разом:	10	1(10,00%)	0

Таблиця 11.13. Післяопераційні ускладнення та летальність у хворих II групи, що страждали на механічну жовтяницю середнього ступеня тяжкості (n=75)

№	Ускладнення		Померло
	Нозологічна форма	Кількість хворих	
1	Пневмонія	1	1
2	Нагноєння післяопераційної рани	1	-
3	ГПН ШКК	1	1
4	Інфаркт міокарда	1	1
5	ТЕЛА	1	1
6	Тромбофлебіт підшкірних вен нижньої кінцівки	1	-
Разом		6 (8,00%)	4 (5,33%)

Таблиця 11.14. Безпосередні результати хірургічного лікування хворих II групи, що страждали на механічну жовтяницю середнього ступеню тяжкості (n=75)

Вид хірургічного втручання	Кількість хворих	Післяопераційні ускладнення	Померло
Позадободова гепатикоєюностомія	29	1 пневмонія 1 нагноєння	1 пневмонія
Ендоскопічне транспапілярне стентування гепатикохоледоха; гепатикоєюностомія (у 2 етапи)	8	1ГПН ШКК	1 ШКК
Позадободова гепатикоєюностомія + гастроєюноанастомоз	32	1 інфаркт 1 ТЕЛА	1 інфаркт 1 ТЕЛА
Ендоскопічне транспапілярне стентування гепатикохоледоха; гепатикоєюностомія + гастроєюноанастомоз (у 2 етапи)	6	1 тромбофлебіт	-
Разом:	75	6 (8,0%)	4 (5,33%)

Суттєво, що всі хворі I групи були прооперовані одноетапно з накладанням обхідних біліодигестивних анастомозів. У 4 з них, у ранньому післяопераційному періоді, розвинулась пневмонія, у 2 – шлунково-кишкові кровотечі на фоні гострої печінкової недостатності, у 1 – інфаркт міокарда. Аналіз історій хвороби засвідчив, що у всіх пацієнтів, що мали вищезгадані ускладнення, спостерігали декомпресійний синдром різного ступеню тяжкості, на фоні якого і розвинулись ускладнення, які прямо пов'язані із печінковою дисфункцією.

З огляду на рекомендації Європейської та Американської асоціації з вивчення захворювань печінки (EASL Clinical Practice Guidelines, 2017, 2018; Guidelines American Association for the Study of Liver Diseases, 2011, 2014, 2018), нами післяопераційні ускладнення (пневмонії, печінково-нирковий синдром, шлунково-кишкові кровотечі, інфаркт міокарду) розцінено як наслідки органоспецифічного ураження життязабезпечуючих органів, незбалансованого гемостатичного гомеостазу, які є ланками поліорганної дисфункції у хворих із ускладненим раком ПЗ.

Висновком з наведених матеріалів є те, що тяжкість хворих слід визначати перш за все за ступенем вираженості поліорганної дисфункції, а тактика їх хірургічного лікування має бути етапною, малоінвазивною, з використанням індивідуально обраних методів знеболення. У період

передопераційної підготовки та післяопераційному періоді, пацієнти повинні лікуватись у відділенні реанімації та інтенсивної терапії.

Аналогічна ситуація з характером та кількістю післяопераційних ускладнень і летальністю складалась у пацієнтів II групи. Зокрема, після усіх типів оперативних втручань, пневмонія розвинулась у 1 хворого, гостра печінкова недостатність із ШКК - у 1 хворого, інфаркт міокарда - у 1, ТЕЛА- у 1, гострий тромбофлебіт підшкірних вен нижньої кінцівки – у 1 та нагноєння післяопераційної рани - у 2 хворих. Якщо винести за дужки обговорення 2-х пацієнтів з нагноєнням післяопераційної рани, оскільки це ускладнення прямо не відносилось до проявів поліорганної дисфункції, то відсоток післяопераційних ускладнень у хворих підгруп порівняння першої та другої груп складав відповідно 5,78% та 5,88%, тобто достовірно не відрізнявся. При цьому, летальність у пацієнтів обох підгруп також достовірно не відрізнялись. Однак слід зауважити, що застосування у пацієнтів II групи у 14 випадках, двоетапної тактики хірургічного лікування з декомпресією біліарної системи шляхом внутрішнього транспапілярного стентування гепатікохоледоха (на першому етапі), забезпечило відсутність у хворих постдекомпресійного синдрому і сприяло більш швидкому усуненню проявів печінкової дисфункції у післяопераційному періоді.

Із проведеного співставлення показників частоти післяопераційних ускладнень і летальності у підгрупах хворих, що були прооперовані з приводу раку головки підшлункової залози, ускладненого механічною жовтяницею легкого та середнього ступеню тяжкості, можна зробити висновок про відсутність достовірних відмінностей безпосередніх результатів їх хірургічного лікування. Разом з тим, нами встановлено, що причиною покращення безпосередніх результатів хірургічного лікування хворих дослідної групи було зниження питомої ваги післяопераційних ускладнень і летальності у пацієнтів, що страждали на обструктивну жовтяницю тяжкого ступеню з 26,31% до 14,81% ($p < 0,05$), а летальності з 15,79% до її відсутності (0,0%) у групах порівняння. Механізмом, що забезпечив позитивну динаміку наведених результатів, була технологія транспапілярного стентування біліарної системи і ДПК металевими саморозширювальними стентами замість традиційних відкритих операцій. Тактичною новацією було удосконалення відомої тактики двоетапного лікування хворих, шляхом виконання замість зовнішнього дренивання біліарної системи внутрішнього дренивання шляхом ендоскопічного трансдуоденального стентування

Загалом, оцінюючи клінічну ефективність застосування профілактичних та малоінвазивних технологій у порівнянні із традиційними хірургічними втручаннями, можна зробити наступні висновки.

1. Здійснення одномоментно з білідигестивним профілактичного гастродигестивного шунтування, є безпечною та ефективною процедурою запобігання порушень евакуації жовчі та шлункового вмісту до кишечника у пізньому післяопераційному періоді;

2. Діагностика у хворих на нерезектабельний рак головки підшлункової залози обструктивної жовтяниці і канцероматозного панкреатиту із розширенням головної панкреатичної протоки, є показанням для виконання одномоментного із білідигестивним панкреатодигестивного шунтування;

3. У пацієнтів з тяжким ступенем механічної жовтяниці доцільно дотримуватись тактики двоетапного лікування із внутрішнім ендоскопічним стентуванням біліарної системи саморозширювальними металевими стентами на першому етапі, та хірургічною корекцією патології на другому етапі.

4. У хворих на нерезектабельний рак головки підшлункової залози, ускладнений тяжким ступенем механічної жовтяниці, порушеннями евакуації зі шлунку, загальним фізичним статусом рівня ASA III, відновлення пасажу жовчі та евакуації зі шлунку доцільно виконувати шляхом ендоскопічного стентування біліарної системи та дванадцятипалої кишки металевими саморозширювальними стентами.

ЗАКЛЮЧЕННЯ

Актуальність теми раку підшлункової залози пов'язана як з поліетиологічністю даного захворювання, так і з незадовільними результатами лікування хворих. За даними Американського онкологічного товариства (American Cancer Society Trusted Source), на рак підшлункової залози припадає близько 3% випадків раку в США та 7% випадків смерті від раку. Середній ризик розвитку раку підшлункової залози протягом життя становить приблизно 1 із 64.

Більше 90% хворих на рак підшлункової залози помирають впродовж року з моменту встановлення діагнозу, тільки 1% доживає до 5-річного терміну після операції. Променева терапія до цього часу не забезпечила подовження життя даної категорії хворих.

За останні десятиліття хірургія раку підшлункової залози зазнала значного прогресу, що було обумовлено розробкою та впровадженням новітніх методик ранньої діагностики, зокрема мультидетекторної спіральної КТ із ангіографією та тонкими аксіальними зрізами, магнітно-резонансної холангіопанкреатографії, ендоскопічного ультразвукового дослідження. Застосування інноваційних діагностичних технологій дозволило стандартизувати процедуру стадіювання раку підшлункової залози та запровадити у практичну медицину стандартизованих протоколів лікування хворих, заснованих на засадах доказової медицини. Провідну роль у цьому відіграють експертні групи фахівців NCCN та ESMO, які на регулярній основі видають обґрунтовані рекомендації стосовно покращення результатів лікування пацієнтів. Удосконалення передопераційної діагностики, періопераційного лікування хворих та впровадження прогресивних хірургічних технологій зробило радикальні та паліативні оперативні втручання при новоутвореннях підшлункової залози стандартизованими та прогнозованими за своїми результатами та процедурами. Централізація хірургії підшлункової залози у спеціалізованих хірургічних відділеннях в значній мірі сприяла цьому прогресу. Розвиток інтервенційної радіології, лапароскопічної, ендоскопічної та роботизованої хірургії відкриває нові горизонти для подальшого прогресу хірургії раку підшлункової залози. Важливою віхою в покращенні результатів лікування хворих стали дослідження групи ESPAC, які продемонстрували, що новітні протоколи неoad'ювантної та ад'ювантної хіміотерапія (Folfirinox, комбінація гемцитабіну та наб-паклітакселу) є ефективними для всіх пацієнтів з раком підшлункової залози незалежно від стадії пухлини. Позитивні результати було досягнуто також і при лікуванні погранично-резектабельного раку підшлункової залози.

Майбутні досягнення будуть ґрунтуватися на розробці нових діагностичних біомаркерів пухлин підшлункової залози та біомаркерів терапевтичної відповіді, діагностиці циркулюючих ракових клітини, результатах вивчення фенотипів раку підшлункової залози за допомогою метаболоміки та процесів метастазування, розробці вакцинотерапії та імунотерапії раку, застосуванні розробок епігенетичної фармакології та прецизійної медицини на основі секвенування нового покоління. І всі ці дуже складні, але обнадійливі за своїми результатами багатопараметричні методи обстеження і лікування пацієнтів сприятимуть розвитку персоналізації підходів до лікування хворих на рак підшлункової залози та покращення його результатів.

АВТОРИ МОНОГРАФІЇ

КУЧИН ЮРІЙ ЛЕОНІДОВИЧ – член-кореспондент НАМН України, Заслужений лікар України, лауреат Державної премії України імені Бориса Патона, доктор медичних наук, професор, ректор Національного медичного університету імені О.О. Богомольця

БЕЗРОДНИЙ БОРИС ГАВРИЛОВИЧ – доктор медичних наук, професор, професор кафедри хірургії №2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця

КОЛОСОВИЧ ІГОР ВОЛОДИМИРОВИЧ – академік Української академії наук, лауреат премії НАН України в галузі клінічної медицини, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри хірургії №2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця

СЛОБОДЯНИК ВІКТОР ПЕТРОВИЧ – кандидат медичних наук, доцент, доцент кафедри хірургії №2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, начальник відділення малоінвазивної хірургії та ендоскопії НВМКЦ «Головний військовий клінічний госпіталь» МО України, полковник медичної служби

Наукове видання

Кучин Юрій Леонідович
Безродний Борис Гаврилович
Колосович Ігор Володимирович
Слободяник Віктор Петрович

**Паліативне хірургічне лікування раку
підшлункової залози**

Монографія

Підп. до друку 22.07.2024 р. Формат 60x90/16. Папір офс.
Ум. друк. арк 28,50. Тираж 500 прим. Зам. № 24-8.

Видавець Бихун В.Ю.
вул. Леонтовича, 9, к. 18, м. Київ, 01601
Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи до
Державного реєстру видавців, виготівників і розповсюджувачів
видавничої продукції ДК 5366 від 26.06.2017 р.
Тел.: (044) 235 75 28, (044) 235 00 09
E-mail: printquick@ukr.net