

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

ПЕРЕРВА ЛЮДМИЛА ОЛЕКСАНДРІВНА

УДК 616.37-006-089.87

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

14.01.03 «Хірургія»

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора медичних наук

Київ – 2021

Дисертацією є рукопис

Роботу виконано в Державній установі «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова Національної академії медичних наук України»

Науковий консультант доктор медичних наук, старший дослідник
Сидюк Андрій Володимирович,
Державна установа «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова»
НАМН України,
провідний науковий співробітник відділу торако-абдомінальної хірургії

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор
Суходоля Анатолій Іванович,
Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова МОЗ України,
завідувач кафедри хірургії з курсом стоматології факультету післядипломної освіти

доктор медичних наук, професор
Земсков Сергій Володимирович,
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця МОЗ України,
проректор з наукової роботи та інновацій

доктор медичних наук
Лукашенко Андрій Володимирович,
Національний інститут раку МОЗ України,
заступник директора з організаційно-методичної роботи

Захист відбудеться «6» травня 2021 року о 11⁰⁰ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.561.01 у Державній установі «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова» НАМН України за адресою: 03680, м. Київ, вул. Героїв Севастополя, 30

З дисертацією можна ознайомитись у науковій бібліотеці Державної установи «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова» НАМН України за адресою: 03680, м. Київ, вул. Героїв Севастополя, 30.

Автореферат розісланий «5» квітня 2021 року

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради,
доктор медичних наук



О. С. Тивончук

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Незважаючи на покращення рівня діагностики та лікування, злоякісні пухлини підшлункової залози залишаються на четвертому місці серед причин смерті, пов'язаної з раком у Європі, США та в Японії з 5-річною виживаністю, навіть в високоспеціалізованих центрах, від 5 до 20 % (Buchler W., 2019; Hackert T., 2019; Claudio B., 2016; Strobel O., 2019; Takaori K. 2016; Ohtsuka T., 2014; Tanaka M., 2014; Wolfgang Ch., 2014; Zheng Z., 2019). В найближчому майбутньому протокова аденокарцинома підшлункової залози може стати на друге місце по причині смерті, пов'язаної з раком у світі. Згідно з даними Національного канцер-реєстру України в 2016 році зареєстровано 4314 нових випадків, що склало 11,9 на 100 тис. населення, померло 3549 хворих, а в 2018 році діагностовано 4476 випадків, що склало 12,5 на 100 тис. населення, померло 3455. Кількість хворих з часом збільшується (Федоренко З. П. та ін., 2016, 2018). Основними причинами несприятливого прогнозу є агресивна біологія пухлини з раннім її метастазуванням. Комбіноване лікування з хірургічним радикальним видаленням пухлини є єдиною можливістю на одужання або на довгострокове виживання пацієнтів із злоякісними пухлинами підшлункової залози та периампулярної зони (Копчак В. М. та ін., 2018; Cameron J. et al., 2018; Buchler M. W. et al., 2019; Bassi C. et al., 2019).

Нажаль, лише 10–20 % всіх пацієнтів з аденокарциномою підшлункової залози мають локальну пухлину та піддаються хірургічній резекції (Mellon E. A. et al., 2016; Chiaro M. D. et al., 2018; Strobel O. et al., 2019; Grossberg A. J. et al., 2020). За статистикою у більшості (75–90 %) спостережень рак тіла та хвоста підшлункової залози виявляють уже в нерезектабельній стадії (Marchegiani G. Et al., 2016; Salvia R. et al., 2016; Копчак К.В. та ін., 2017). В зв'язку з локорегіонарним ростом та раннім системним розповсюдженням аденокарциноми підшлункової залози локальна інвазія магістральних судин та прилеглих органів, наявність віддалених метастазів часто обмежують резектабельність пухлини. Більшість пацієнтів на момент діагностики мають віддалені метастази, а близько у 30 % хворих діагностують місцеворозповсюджені пухлини (Ferrone C. R. et al., 2015; Grossberg A. J. et al., 2020). Макроскопічна (R1) або, в ідеалі, мікроскопічна (R0) чистота зрізу пухлини вважається необхідною умовою для сприятливого виживання при злоякісних пухлинах підшлункової залози (Strobel O. et al., 2017; Hackert T. et al., 2018). Таким чином розширені резекції місцеворозповсюджених пухлин підшлункової залози є єдиною можливістю на їх радикальне лікування.

Однак, серед хірургів-науковців продовжується дискусія щодо можливостей виконання розширених радикальних резекцій у хворих з пухлинами підшлункової залози та органів периампулярної зони, не визначено їх місце в арсеналі хірургічних методик лікування хворих з місцеворозповсюдженими пухлинами підшлункової залози. Ризик виконання цих оперативних втручань високий, потребує подальшого вивчення проблема ефективності розширених резекцій підшлункової залози при місцеворозповсюджених пухлинах та доцільності їх виконання.

Отже, сучасний стан проблеми виконання розширених резекцій у хворих з місцеворозповсюдженими пухлинами підшлункової залози та периампулярної зони визначає актуальність і доцільність поглибленого її вивчення.

Незважаючи на досягнення в панкреатобілярній хірургії, частота ускладнень після панкреатодуоденальних резекцій, навіть в спеціалізованих панкреатологічних центрах, залишається високою і складає 21–58 % (Marchegiani G., 2016; Begeer H. G., 2018; Cameron J., 2018; Zheng H., 2019). Важливим фактором для аденокарциноми підшлункової залози є те, що післяопераційні ускладнення мають вплив на виживаність, беручи до уваги те, що загальний стан пацієнта в післяопераційному періоді впливає на своєчасне призначення хіміотерапії. Виникнення панкреатичних нориць, кровотеч, інфекційних ускладнень після оперативних втручань на підшлунковій залозі, можуть призводити до фатальних результатів. Таким чином, дуже важливо не тільки розпізнати та вилікувати ускладнення, а й покращити методи направлені на попередження розвитку післяопераційних ускладнень перед оперативним втручанням (Копчак В. М., 2018).

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

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

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

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити наступні завдання:

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

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

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

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

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

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

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

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

Об'єкт дослідження – місцеворозповсюджені пухлини підшлункової залози.

Предмет дослідження – розширені резекції підшлункової залози.

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

Наукова новизна одержаних результатів. В роботі вирішується проблема діагностики та лікування хворих з місцеворозповсюдженими пухлинами підшлункової залози та периампулярної зони. На основі аналізу результатів комплексного обстеження хворих з місцеворозповсюдженими пухлинами підшлункової залози докладно вивчено діагностичні можливості сучасних інструментальних методів дослідження на підставі чого створений діагностичний алгоритм комплексного обстеження даної категорії хворих.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

14th World Congress of the International Hepato-Pancreato-Biliary Association (Melbourne, Australia, 2020).

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

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена на 318 сторінках і складається з анотації, вступу, восьми розділів, висновків, списку використаних джерел та додатків. Основний текст містить 19 таблиць та 65 рисунків. Список цитованої літератури включає 288 джерел (з них 235 латиницею).

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

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

Розглянуті питання діагностики та лікування хворих з місцеворозповсюдженими пухлинами підшлункової залози та периампулярної зони. Здійснено ретельний аналіз досліджень вітчизняних і зарубіжних авторів з питань виконання розширених резекцій підшлункової залози. Розглянуто можливі варіанти виконання розширених резекцій підшлункової залози з виконанням резекцій суміжних органів, резекцій венозних та артеріальних судин. Проаналізовані дослідження зарубіжних авторів та їх результати виконання розширених резекцій підшлункової залози. Освітлено невирішені питання в виконанні розширених резекцій підшлункової залози.

Визначено основні патогенетичні ланки розвитку патологічних процесів у хворих з пухлинами підшлункової залози та периампулярної зони, що лежать в основі розвитку ранніх післяопераційних ускладнень, а також основні види післяопераційних ускладнень після виконання резекційних оперативних втручань. Проаналізовано світові дані щодо факторів ризику виникнення післяопераційних ускладнень, а також щодо метаболічних факторів ризику. Сформульовано проблемні питання, вирішення яких може покращити безпосередні та віддалені результати лікування хворих з місцеворозповсюдженими пухлинами підшлункової залози.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХВОРИХ

В основу роботи покладено результати обстеження та лікування 645 хворих з пухлинами підшлункової залози та органів периампулярної зони, які перебували на лікуванні у відділі хірургії підшлункової залози та жовчовивідних проток ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова» НАМН України з 2009 по 2019 рр.

Серед хворих переважали чоловіки, яких було 358 (55,5 %), жінок – 287 (44,5 %). Вік хворих коливався від 22 до 81 року, складаючи в середньому $(57,7 \pm 10,5)$ років.

Всім 645 хворим були виконані радикальні оперативні втручання. Стандартні резекції підшлункової залози виконані у 496 (76,9 %) хворих: панкреатодуоденальні резекції – у 440 (88,7 %), дистальні резекції підшлункової залози – 48 (9,7 %), тотальні панкреатектомії – у 8 (1,6 %).

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

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

З метою оцінки, розробленого нами діагностично-лікувального алгоритму для хворих з місцеворозповсюдженими пухлинами підшлункової залози, ми проаналізували результати лікування хворих за два періоди. Основна група хворих була розподілена на 2 підгрупи: основна підгрупа – 76 хворих, які були проліковані за період 2015–2019 роки за, розробленим нами, діагностично-лікувальним алгоритмом та підгрупа порівняння – 73 – хворих, за період 2009–2014 роки, які були проліковані за стандартними підходами. Підгрупи хворих були співставні за стадіями захворювання. Стадія ІВ (T2N0M0) була у 20 хворих основної підгрупи та у 15 хворих підгрупи порівняння ($\chi^2=0,7$, $p=0,41$), стадія ІА (T3N0M0) – 42 хворих основної підгрупи та у 51 – підгрупи порівняння ($\chi^2=3,4$, $p=0,06$), стадія ІВ (T1-3N1M0) – 7 хворих основної підгрупи та у 5 – підгрупи порівняння ($\chi^2=0,28$, $p=0,59$), стадія ІІІ (T1-4N2M0) – 7 хворих основної підгрупи та у 2 – підгрупи порівняння ($\chi^2= 2,7$, $p=0,09$).

Пізня діагностика та несвоєчасне звернення хворих по медичну допомогу зумовило той факт, що нерідко хворі звертались із запущеними стадіями при наявності місцеворозповсюдженої пухлини, коли вже була інвазія пухлини в суміжні органи і (або) судини.

Розподіл хворих по тривалості захворювання з моменту появи перших скарг до госпіталізації в спеціалізований стаціонар представлено в таблиці 1.

Таблиця 1

Розподіл хворих по тривалості захворювання до госпіталізації в спеціалізоване відділення

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

В своїй роботі ми користувались міжнародною класифікацією пухлин підшлункової залози American Joint Committee on Cancer (AJCC) для злоякісних пухлин підшлункової залози за системою TNM 7-мого видання 2010 року. Розподіл хворих за стадією захворювання представлено в таблиці 2.

Таблиця 2

Розподіл хворих за стадією захворювання

Стадія захворювання	Кількість спостережень	%
1-ша стадія	98	15,2
2-га стадія	538	83,4
3-тя стадія	9	1,4
Всього	645	100

Із 149 хворих з місцеворозповсюдженими пухлинами підшлункової залози та периапулярної зони аденокарциноми різного ступеня диференціації були діагностовано у 124 (83,2 %) хворих. У 8 (5,4 %) хворих діагностовано злоякісні нейроендокринні пухлини, у 5 (3,36 %) хворих діагностовано злоякісні внутрішньо-протокові папілярно-муцинозні пухлини, у 3 (2,01 %) муцинозну цистаденокарциному, у 2 (1,34 %) недиференційовану злоякісну пухлину, у 1 (0,67 %) метастаз світлоклітинної карциноми, у 1 (0,67 %) гемангіоперицитому, у 3 (2,01 %) залозисто-плоскоклітинний рак, у 1 (0,67 %) – злоякісну шванному, у 1 (0,67 %) – злоякісну пролімфоцитарну лімфому.

Це говорить про те, що всі гістологічні типи пухлин підшлункової залози є дуже агресивними з схильністю до швидкого розповсюдження на суміжні органи та судини.

Методи статистичної обробки даних. Отримані дані було комп'ютеризовано та зведено в загальну базу даних. Для уточнення потенційних факторів ризику виникнення післяопераційних ускладнень застосовували методи математичної обробки даних. Наявність зв'язку між зазначеними факторами і частотою ускладнень вивчали за допомогою аналізу таблиць часток і пропорцій з застосуванням критерію відповідності хі-квадрат. Для оцінки достовірності різниці показників використовували критерій Стюдента. Різницю вважали достовірною при $p < 0,05$.

Для оцінки найближчих результатів хірургічного лікування ми користувались показниками госпітальної летальності, а також відсотком хворих із ускладненим перебігом. Для оцінки віддалених результатів лікування користувались показниками 1-, 3-, та 5-ти річного виживання, які обчислювали за допомогою процедури Каплана-Майєра. Порівняння кривих виживання проводили з використанням лорангового критерію LR. Всі розрахунки проводились за допомогою програми MS Excel, Osirix 9 та GraphPad Prism 7.

Методи передопераційної діагностики хворих з місцеворозповсюдженими підшлункової залози. Всім пацієнтам було проведено планове клініко-лабораторне та інструментальне обстеження. План інструментального обстеження варіював в залежності від характеру основного захворювання та загального стану пацієнта.

В доопераційному періоді пацієнтам виконували обстеження в наступному обсязі: клінічні та лабораторні дослідження з обов'язковим дослідженням крові на онкомаркер СА 19-9, ультразвукова діагностика, дуоденофіброскопія, комп'ютерна томографія.

За показами виконували ендоскопічну ретроградну панкреатохолангіографію, магнітно-резонансну томографію, магнітно-резонансну панкреатохолангіографію, ендоскопічну ультрасонографію, доплерографію судин черевної порожнини, додаткові дослідження з приводу супутньої патології та ускладнень. Показання до виконання всіх вищезазначених методів вирішували індивідуально на основі клінічної симптоматики та даних скринінгових методів обстеження.

Для визначення діагностичної можливості сучасних інструментальних методів діагностики в діагностиці пухлин підшлункової залози та периапулярної зони ми провели статистичне порівняння чутливості, достовірності та специфічності даних методів.

Чутливість комп'ютерної томографії в діагностиці пухлин склала 559 (96,7 %) із 578; чутливість методу ультразвукової діагностики в діагностиці пухлин підшлункової залози була значно меншою і склала лише 477 (74,2 %) з 643. Різниця була статистично достовірною ($\chi^2=124,9$, $P<0,0001$). Достовірність методу склала 96,2 %, специфічність методу склала 86,7 %. Щодо місцеворозповсюджених пухлин, то чутливість комп'ютерної томографії склала 76,4%, достовірність методу склала 92,7 %, специфічність – 97,2 %. Комп'ютерна томографія дозволяє визначити не тільки наявність інвазії пухлини в суміжні органи, але і визначити ступінь судинної інвазії в артеріальні й венозні судини та визначити резектабельність пухлини. Чутливість комп'ютерної томографії при артеріальній інвазії за нашими даними склала 88,9 % (у 8 із 9), достовірність методу склала 85,0 %, специфічність – 90,8 %. Чутливість комп'ютерної томографії при венозній інвазії склала 84,6 %, достовірність методу – 86,4 %, специфічність – 91,7 %. Комп'ютерна томографія дозволяє оцінити лімфатичні вузли та виявити їх метастатичне ураження. Метод комп'ютерної томографії показав себе високочутливим, високоспецифічним та високодостовірним методом в діагностиці як локальних пухлин підшлункової залози та периапулярної зони так і місцеворозповсюджених пухлин.

При підозрі на наявність вогнищевої патології печінки або наявності віддалених метастазів в черевній порожнині додатковим методом дослідження вважаємо магнітно-резонансну томографію. Магнітно-резонансна томографія показала себе менш чутливою, в порівнянні з комп'ютерною томографією, в діагностиці, як локальних, так і місцеворозповсюджених пухлин (чутливість методу склала 80,3 % в діагностиці локальних пухлин, та 26,9 % в діагностиці місцеворозповсюджених пухлин). Достовірність методу в діагностиці локальних пухлин склала 76,9 %, специфічність – 58,3 %. В нашому дослідженні магнітно-резонансна томографія показала себе більш чутливою, в порівнянні з комп'ютерною томографією, в діагностиці вогнищевої патології печінки (чутливість методу 87 %, а комп'ютерної томографії – 76 %) і може

розглядатись як додатковий до комп'ютерної томографії метод діагностики. Слід зазначити і те, що магнітно-резонансна томографія дозволяє виконати магнітно-резонансну панкреатохолангіографію з оцінкою анатомії біліарного дерева та протокової системи підшлункової залози. Чутливість магнітно-резонансної панкреатохолангіографії в діагностиці пухлин голівки підшлункової залози та органів панкреатодуоденальної зони склала 91,5 %.

З метою остаточної верифікації діагнозу, визначення передопераційної стадії процесу у 132 хворих була виконана ендосонографія. За допомогою ендосонографії визначали наявність та локалізацію пухлини, її відношення до сусідніх органів, отримували інформацію щодо структури пухлини, рівня інвазії пухлини в суміжні органи та судини, а також дані щодо ураження регіонарних лімфатичних вузлів. Чутливість ендосонографії склала 95,9 %, достовірність – 93,9 %, специфічність – 62,5 %. Висока чутливість методу була за рахунок виконання біопсій пухлини з верифікацією діагнозу. Ендосонографія забезпечує отримання додаткової інформації про локалізацію та розповсюдженість пухлини, а також дозволяє виконати біопсію пухлини в сумнівних випадках з послідуочим патоморфологічним та імуногістохімічним дослідженням.

Ми розробили діагностичний алгоритм для пухлин підшлункової залози та місцеворозповсюджених пухлин підшлункової залози та периампулярної зони з комплексним використанням візуалізуючих методів дослідження, котрий схематично представлений на рисунку 1.

Із лабораторних методів обстеження обов'язковими вважаємо: виконання загального аналізу крові, коагулограми, визначення СА 19-9, біохімічного аналізу крові з визначенням загального білірубину, печінкових проб (АЛАТ, АСАТ), креатиніну, сечовини, глюкози, рівня загального білка та альбуміну. Слід зазначити, що печінкові проби та СА 19-9 слід виконувати після біліарної декомпресії, безпосередньо перед виконанням оперативного втручання.

Із інструментальних методів дослідження обов'язковими вважаємо: ультразвукову діагностику органів черевної порожнини; мультиспіральну комп'ютерну томографію органів черевної порожнини із внутрішньовенним підсиленням та з виконанням комп'ютерної томографічної ангіографії не пізніше ніж за 4 тижні до операції; комп'ютерну томографію органів грудної порожнини та малого тазу, езофагогастроуденоскопію, колоноскопію.

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

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

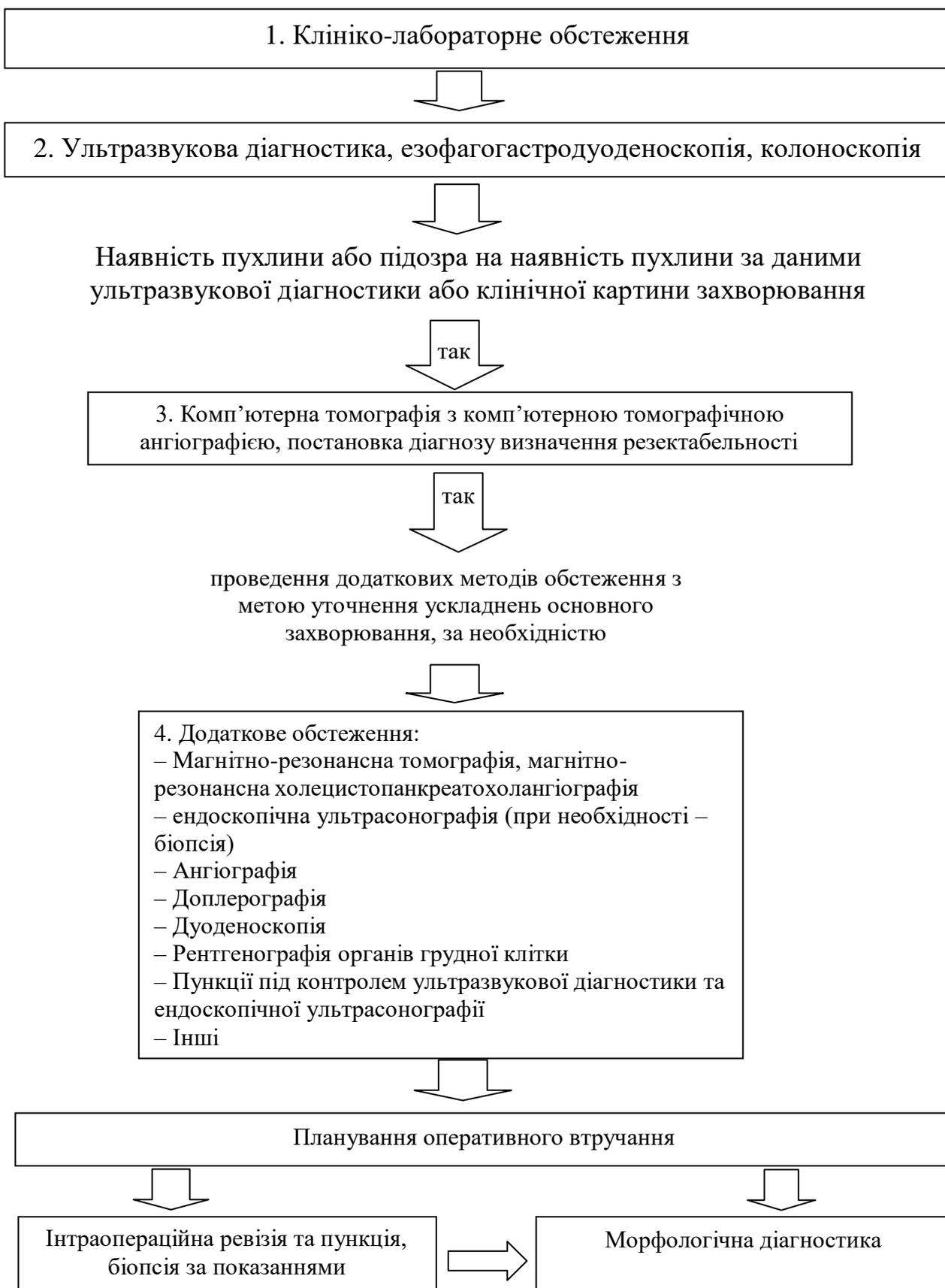


Рис. 1 Схематичне зображення діагностичного алгоритму.

Магнітно-резонансну панкреатохолангіографію слід виконувати для оцінки біліарного дерева та протокової системи підшлункової залози. Ендоскопічну панкреатохолангіографію виконуємо при розгляданні питання про біліарну декомпресію та постановку стенту. При наявності холедохолітіазу необхідно завжди виключати пухлину. Постановка ендобіліарного стенту при холедохолітіазі має виконуватись тільки після виключення наявності пухлини.

Вважаємо, що позитронно-емісійну томографію слід виконувати у пацієнтів з високим ризиком для візуалізації екстрапанкреатичних метастазів, а також тим пацієнтам, яким раніше було проведено лікування з приводу раку (операція, променева терапія або системна терапія). Виконання позитронно-емісійної томографії не виключає виконання комп'ютерної томографії.

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

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

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ

ХІРУРГІЧНЕ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ З МІСЦЕВОРОЗПОВСЮДЖЕНИМИ ПУХЛИНАМИ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ

Радикальне оперативне втручання було виконано у всіх 645 хворих. Стандартні резекції підшлункової залози були виконані у 496 (76,9 %) хворих: панкреатодуоденальні резекції – у 440 (88,7 %), дистальні резекції підшлункової залози – 48 (9,7 %), тотальні панкреатектомії – 8 (1,6 %).

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

Розподіл хворих за локалізацією пухлини при стандартних резекціях підшлункової залози був такий: пухлини голівки підшлункової залози були діагностовані у 260 хворих, пухлини тіла-хвоста підшлункової залози – у 48 хворих, тотальне ураження залози – у 3 хворих, пухлини великого сосочка дванадцятипалої кишки – у 153 хворих та пухлини дистального відділу загальної жовчної протоки – у 32 хворих.

Розподіл хворих з місцеворозповсюдженими пухлинами за локалізацією пухлини був такий: пухлини голівки підшлункової залози були у 77 хворих, пухлини тіла-хвоста підшлункової залози – у 56 хворих, тотальне ураження залози – у 11 хворих, пухлини великого сосочка дванадцятипалої кишки – у 4 хворих та пухлина дистального відділу загальної жовчної протоки – у 1 хворого. Розширені резекції в основному виконувались хворим з пухлинами голівки підшлункової залози та лівого анатомічного сегменту підшлункової залози.

З 2014 року, згідно даних International Study Group for Pancreatic Surgery (ISGPS) існує чітке визначення об'єму розширених резекцій підшлункової залози, які виконуються у пацієнтів з місцеворозповсюдженими пухлинами, та передбачають виконання стандартних резекційних втручань на підшлунковій залозі з додатковою резекцією уражених суміжних органів і (або) судин.

Розширені резекції підшлункової залози з резекцією венозних судин з різними варіантами венозних реконструкцій були виконані у 104 хворих: панкреатодуоденальна резекція – у 72 хворих, дистальна резекція – у 23, тотальна панкреатектомія – у 9 хворих. Із цих 104 хворих у 3-х були виконані додатково і артеріальні резекції, ці хворі були віднесені в групу хворих з артеріальними резекціями.

Ми виділяли типи венозних реконструкцій за класифікацією ISGPS. Крайова венозна резекція була виконана у 61 хворого, із них Type a (з крайовим ушиванням дефекту) – у 58 хворих, Type b (з пластикою дефекту вени ауто латкою) – у 3 хворих. Циркулярна венозна резекція була виконана у 43 хворих: з анастомозом кінець в кінець (Type c) – у 39 хворих, з застосуванням аутовенозного графту (Type d) – у 3 хворих, синтетичний судинний (Type d) був застосований у 1 хворого.

Ми розробили ряд нових методик виконання оперативних втручань на підшлунковій залозі, направлених на зниження кількості післяопераційних ускладнень та дозволяючих виконувати розширені резекції підшлункової залози на більш безпечному рівні.

Для виконання розширених резекцій підшлункової залози при місцеворозповсюджених пухлинах підшлункової залози з пухлинною інвазією верхньої брижової вени на довгому проміжку та для можливості виконання венозних реконструкцій зі збереженням адекватного портального кровотоку нами розроблена методика панкреатодуоденальної резекції з пухлинною інвазією верхньої брижової вени. «Спосіб панкреатодуоденальної резекції з пухлинною інвазією верхньої брижової вени» (на дану методику отримано патент №111847). При лікуванні пухлин голівки підшлункової залози та периампулярної зони з інвазією пухлини в верхню брижову вену на тривалому проміжку до 3–5 см, яка потребує циркулярної резекції вени та формування венозного анастомозу кінець в кінець, нами розроблений спосіб виконання панкреатодуоденальної резекції з мобілізацією верхньої брижової вени, ворітної вени та тонкого кишківника з застосуванням транслатерального ретроперитоніального доступу. Завдяки використанню даного доступу підвищується мобільність проксимального та дистального кінців верхньої брижової вени та з'являється можливість формувати венозний анастомоз кінець в кінець без натягу та без застосування ауто- венозного графту, що дозволяє зменшити травматичність та тривалість операції.

В групі хворих з використанням судинних аллографтів виникли ускладнення у 2 хворих, у 1 розвинувся гострий панкреатит, у 1 хворого також гострий панкреатит з нагноєнням післяопераційної рани.

При місцеворозповсюджених пухлинах голівки підшлункової залози з інвазією в ворітну вену нами розроблений спосіб резекції голівки підшлункової

залози з інвазією у ворітну вену (патент №95976). За даним способом резекцію ворітної вени виконують клиноподібно з розповсюдженням розрізу за гирло селезінкової вени та послідуочим формуванням венозного анастомозу між проксимальним та дистальним сегментами вени. Дана методика дозволяє виконати пластику венозних судин та безпечно сформувати венозний анастомоз без застосування аутовенозного графту.

Резекції підшлункової залози з резекцією артеріальних судин виконані у 9 хворих. Артеріальні резекції виконувались при панкреатодуоденальній резекції – у 2 хворих, при тотальній панкреатектомії – у 1 хворого, при дистальній резекції підшлункової залози – у 6 хворих, в т.ч. у 4 хворих при пухлинах тіла-хвоста підшлункової залози з інвазією пухлини в черевний стовбур була виконана модифікована операція Appleby, яка передбачала виконання дистальної резекції підшлункової залози з резекцією черевного стовбура зі збереженням гастродуоденальної артерії, через яку забезпечувалось кровопостачання печінки. У 1 хворого виконано панкреатодуоденальну резекцію з резекцією ураженої ділянки правої печінкової артерії, у 1 – панкреатодуоденальну резекцію з резекцією лівої печінкової артерії. У 1 хворого тотальну панкреатектомію з резекцією правої печінкової артерії. У 6 хворих виконано дистальні резекції (у 4 – модифіковані операції Appleby, дистальна резекція підшлункової залози з резекцією загальної печінкової артерії – у 1 хворого, дистальна резекція з резекцією лівої шлункової артерії – у 1 хворого). При інвазії пухлини в магістральні артеріальні судини артеріальні резекції можливі у селективних хворих при ураженні таких артерій, як загальна печінкова артерія, права та ліва печінкові артерії, ліва шлункова артерія та черевний стовбур при можливості виконання артеріальної реконструкції з відновленням адекватного артеріального кровопостачання. При виконанні артеріальних реконструкцій вважаємо за необхідне виконувати тотальну панкреатектомію. При інвазії пухлини у верхню брижову артерію пухлину вважаємо нерезектабельною.

Для оцінки резектабельності процесу на першому етапі операції нами розроблена та впроваджена методика панкреатодуоденальної резекції з первинним доступом до верхньої брижової артерії на початковому етапі операції (Superior mesenteric artery first approach). Ми застосовували два варіанти даної методики. Перший варіант з використанням заднього доступу, який передбачає виконання широкої мобілізації дванадцятипалої кишки за Кохером з наступною обробкою зв'язки гачкоподібного відростка підшлункової залози та відокремленням комплексу від верхньої брижової артерії, як першого етапу панкреатодуоденальної резекції та дозволяє на ранніх етапах операції виявити нерезектабельність пухлини.

Другий варіант передбачав доступ до верхньої брижової артерії через брижу кишківника, трансбрижовий доступ – transmesenteric approach (за Nakaо). Ми застосували методику первинного доступу до верхньої брижової артерії у 19 хворих у яких була підозра на наявність інвазії пухлини в верхню брижову артерію при доопераційному обстеженні хворих. У 8 із них операцію не виконували із за наявності інвазії пухлини в дану артерію, яка не була

виявлена при доопераційному обстеженні. У 11 хворих була виконана панкреатодуоденальна резекція. У 8 із них діагностовані місцеворозповсюджені пухлини і хворим були виконані розширені панкреатодуоденальні резекції з резекцією та реконструкцією венозних судин – у 7 хворих та у 1 хворого з венозною резекцією та з резекцією суміжних органів: резекцією та перев'язкою латерального стовбуру верхньої брижової артерії, резекцією брижі ободової кишки та кореня брижі тонкої кишки, регіонарною лімфаденектомією.

Розширені резекції з резекцією суміжних органів були виконані у 39 хворих (у 8 хворих – панкреатодуоденальні резекції, у 29 – дистальні резекції підшлункової залози, та у 2 – тотальні дуоденопанкреатектомії).

При пухлинах лівого анатомічного сегменту підшлункової залози для ліквідування таких недоліків класичної дистальної резекції підшлункової залози зі спленектомією як недостатній, анатомічно необґрунтований об'єм нейродисекції та значна кількість резекцій з позитивним ретроперитоніальним краєм нами була впроваджена методика радикальної антеградної модульної дистальної резекції підшлункової залози зі спленектомією – RAMPS (radical antegrade modular pancreatosplenectomy), яка передбачає моноблочне видалення комплексу в межах фасціального футляру для досягнення негативного ретроперитонеального краю резекції. Ми застосовували дану методику з метою підвищення радикальності виконання оперативних втручань та для збільшення тривалості життя хворих. Дана методика була застосована у 40 хворих і виконувалась у двох варіантах: RAMPS anterior (передня RAMPS) та RAMPS posterior (задня RAMPS). Відмінністю anterior та posterior RAMPS є межі резекції в ретроперитонеумі – для anterior RAMPS це передня поверхня лівого наднирника та фасції Герота, при posterior RAMPS – лівий наднирник видаляється разом з органомкомплексом. При виконанні anterior RAMPS наднирникова вена виділяється до лівого наднирника, при posterior RAMPS вона пересікається в місці впадіння в ліву ниркову вену.

Методика RAMPS posterior відноситься до розширених резекцій підшлункової залози та була виконана у 7 хворих, RAMPS anterior – у 33 хворих. Одним із основних моментів радикального хірургічного лікування хворих є адекватний об'єм лімфаденектомії. Ми вважаємо за необхідне виконувати, розроблену нами, розширену модифіковану лімфаденектомію.

При пухлинах голівки підшлункової залози та периампулярної зони ми видаляли лімфатичні вузли групи 5 – супрапілоричні, групи 6 – інфрапілоричні, гепатодуоденальної зв'язки (група 12: 12a1 та 12a2, 12b1, 12c, 12b2,), вздовж загальної печінкової артерії (група 8: 8a та 8p), вздовж ворітної вени (група 12p: 12p1, 12p2), лімфатичні вузли групи 13a – задньої поверхні верхньої частини голівки підшлункової залози, групи 13b – задньої поверхні голівки підшлункової залози, нижньої частини, групи 14 – лімфатичні вузли вздовж правої латеральної частини верхньої брижової артерії (14a, 14b), лімфатичні вузли групи 17a – передньої поверхні голівки підшлункової залози, верхньої частини, 17b – лімфатичні вузли передньої поверхні голівки підшлункової залози, нижньої частини, а також з видаленням лімфатичних вузлів інтраартокавального простору: 16 a1, 16 a2, 16 b1 з виконанням лімфо- та

нейродисекції навколо правого напівкола верхньої брижової артерії з видаленням екстра панкреатичних нервових сплетінь.

При пухлинах лівого анатомічного сегменту підшлункової залози ми виконували модифіковану розширену лімфаденектомію з видаленням лімфатичних вузлів групи 9 – навколо черевного стовбура, лімфатичних вузлів групи 10 – в воротах селезінки, лімфатичних вузлів групи 11 – вздовж проксимальної та дистальної частини селезінкової артерії; групи 18 – лімфатичних вузлів вздовж нижнього краю підшлункової залози та лімфатичних вузлів групи 14 – вздовж лівої латеральної частини верхньої брижової артерії з виконанням лімфо- та нейродисекції, а також лімфатичні вузли інтраартокавального простору: 16 a1, 16 a2, 16 b1.

ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА СТАНДАРТНИХ ТА РОЗШИРЕНИХ РЕЗЕКЦІЙ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ

Для визначення доцільності виконання розширених резекцій підшлункової залози ми проаналізували різницю в тривалості операції, інтраопераційній крововтраті, частоті післяопераційних ускладнень, тривалості лікування в стаціонарі між стандартними та розширеними оперативними втручаннями.

Результати порівняльної характеристики виконання розширених та стандартних оперативних втручань представлені в таблиці 3.

За нашими даними тривалість оперативного втручання була достовірно меншою при стандартних ніж при розширених панкреатодуоденальних резекціях ($U=6515$, $p=0,03$), а, також, при стандартних дистальних резекціях підшлункової залози в порівнянні із розширеними дистальними резекціями підшлункової залози ($U=343,0$, $p=0,0006$). Ми не знайшли достовірної різниці в рівні крововтрати, в тривалості перебування хворих в стаціонарі та у кількості післяопераційних ускладнень.

Ми проаналізували кількість післяопераційних ускладнень після розширених та стандартних резекцій підшлункової залози. Достовірної різниці між рівнем ускладнень не було. Ускладнення виникли у 36,9 % хворих після стандартних резекцій підшлункової залози та у 42,3 % після розширених резекцій ($\chi^2=1,4$, $p=0,23$).

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

Стосовно артеріальних резекцій, то кількість ускладнень після розширених резекцій з резекцією артеріальних судин виникла у 7 (77,8 %) із 9 хворих, що склало 77,8 % та була достовірно вищою ($\chi^2=6,3$, $p=0,01$) в порівнянні зі стандартними резекціями, при яких ускладнення в післяопераційному періоді виникли у 183 (36,9 %) хворих.

Періопераційні та післяопераційні результати стандартних та розширених резекцій підшлункової залози

Показник	Панкреатодуоденальна резекція		Дистальна резекція		Тотальна панкреатектомія	
	Стандартні резекції n=440	Розширені резекції n=82	Стандартні резекції n=48	Розширені резекції n=56	Стандартні резекції n=8	Розширені резекції n=11
Середня тривалість операції, хв	351,1±83,7	350,3±84,6 <u>U=6515,</u> <u>p=0,03 РД</u>	250,4±71,2	289,8±74,8 <u>U=343,0,</u> <u>p=0,0006 РД</u>	360,6±78,3	395,8±55,9 <u>U=19,</u> <u>p=0,56</u>
Середня крововтрата, мл	419,7±228,5	626,7±555,8 <u>U=6462,</u> <u>p=0,1</u>	512,5±332,8	610,29±330,2 <u>U=476,5,</u> <u>p=0,10</u>	649,4±460,4	950±459,3 <u>U=15,</u> <u>p=0,26</u>
Частота ускладнень, n, %	152 (45,2%)	28 (43,0 %) ($\chi^2=2,63$, p=0,1)	19 (23,4 %)	17 (36,9 %) ($\chi^2=2,63$, p=0,1)	3 (37,5 %)	5 (50,0 %) ($\chi^2=0,03$, p=0,85)
Середня тривалість лікування хворого в стаціонарі, діб	18,5±13,3	19,9±20,7 <u>U=8660,</u> <u>p=0,87</u>	13,6±6,85	20,5±14,4 <u>U=755,0,</u> <u>p=0,25</u>	16±5,34	12±7,4 <u>U=16,5,</u> <u>p=0,19</u>

Щодо летальності, то померло 18 (2,8 %) пацієнтів: 5 (3,4 %) – після розширених резекцій підшлункової залози та 13 (2,6 %) – після стандартних резекцій. Летальність була недостовірно вище в групі хворих з розширеними резекціями підшлункової залози ($\chi^2=0,39$, p=0,53).

Летальність після розширених резекцій підшлункової залози з венозними резекціями склала 3,9 %, померло 4 хворих. Летальність після стандартних резекцій склала 2,6 %, що було недостовірно нижче, тобто, достовірної різниці в рівні летальності не було ($\chi^2=0,54$, p=0,5, p>0,05). Резекція уражених магістральних венозних судин достовірно не впливала на кількість післяопераційних ускладнень та летальність в порівнянні зі стандартними резекціями підшлункової залози.

Летальність в групі хворих з артеріальними резекціями склала 11,1 %: в післяопераційному періоді помер 1 хворий, що було недостовірно вище ($\chi^2=1,68$, p=0,2) ніж при стандартних резекціях, при яких в післяопераційному періоді померло 13 (2,6 %) хворих.

Достовірної різниці в рівні післяопераційних ускладнень та летальності після розширених резекцій підшлункової залози з резекцією венозних судин в порівнянні зі стандартними резекціями не було, при виконанні артеріальних

резекцій достовірно підвищувалась кількість післяопераційних ускладнень без достовірного підвищення летальності.

Таким чином, вважаємо, що результати виконання розширених резекцій підшлункової залози співставні зі стандартними резекціями. Виконання артеріальних резекцій можливе, без достовірного підвищення летальності.

Ми порівняли специфічні ранні післяопераційні ускладнення після стандартних та розширених резекцій підшлункової залози. Щодо характеристики ускладнень, то не було достовірної різниці у виникненні панкреатичної нориці (17,3 та 18,1 %, $\chi^2=0,58$, $p=0,3$), гастростазу (2,2 та 3,4 %, $\chi^2=0,6$, $p=0,43$), а також кровотечі (5,8 та 8,0 %, $\chi^2=0,9$, $p=0,3$) при виконанні стандартних та розширених оперативних втручань.

Вважаємо, що розширені резекції підшлункової залози є можливими, безпечними та онкологічно доцільними.

Таким чином, розширені резекції підшлункової залози є онкологічно доцільними і можуть широко застосовуватись для лікування хворих з місцеворозповсюдженими пухлинами підшлункової залози без достовірного збільшення кількості ускладнень та без збільшення летальності.

За рахунок широкого впровадження розширених резекцій у хворих з місцеворозповсюдженими пухлинами підшлункової залози нам вдалося збільшити число радикально прооперованих хворих.

ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНІ УСКЛАДНЕННЯ, ЇХ ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКА

Післяопераційні ускладнення виникли у 183 (36,9 %) хворих в групі стандартних резекцій і у 63 (42,3 %) хворих – в групі пацієнтів, яким були виконані розширені резекції підшлункової залози.

Часто одне ускладнення спонукало розвиток інших ускладнень. Зокрема, виникнення післяопераційної панкреатичної нориці спонукало розвиток гнійно-септичних ускладнень, кровотечі, гастростазу. В групі хворих з розширеними резекціями всього виникло 115 ускладнень.

Інфекційні ускладнення виникли у 38 хворих (нагноєння післяопераційної рани – у 22 хворих, внутрішньочеревний абсцес – у 3 хворих, перитоніт – у 2 хворих, гнійний панкреатит – у 6 хворих, сепсис – у 5). Ускладнення з боку легеневої системи виникли у 9 хворих (у 4 хворих виник плеврит, у 3 – пневмонія, у 2 – тромбоемболія легеневої артерії). Ускладнення з боку ниркової системи виникли у 3 хворих (токсична нефропатія виникла у 1 хворого, гостра ниркова недостатність – у 1 хворого, гідронефроз – у 1 хворої). Серцево-судинна недостатність виникла у 1 хворого. Гостра печінкова недостатність – у 1 хворого. Поліорганна недостатність виникла у 3 хворих. Гострі виразки шлунково-кишкового тракту виникли у 3 хворих (виразка товстої кишки – у 1 хворого, гостра виразка дванадцятипалої кишки – у 1 хворого, гостра перфоративна виразка шлунку, після панкреатодуоденальної резекції, виникла у 1 хворої). У 2 хворих виникла неспроможність гастроентероанастомозу. Перфорація загальної жовчної протоки виникла у 1 хворого, неспроможність гепатикоєюноанастомозу виникла у 1 хворого. Лімфорейя виникла у 7 хворих,

Chyle leak (хільозний асцит) – у 1 хворого. Тромбоз алопротезу після венозної реконструкції виник у 1 хворого. Постпанкреатрезекційні кровотечі виникли у 12 (8,0 %) хворих, панкреатичні нориці – у 27 (18,1 %) хворих, гастростаз виник у 5 (3,4 %) хворих.

В групі хворих з розширеними резекціями підшлункової залози за класифікацією Clavien-Dindo із 63 (42,3 %) ускладнень, ускладнення I ступеня виникли у 34 хворих, ускладнення II ступеня виникли у 3 хворих, ускладнення III ступеня – у 16 хворих, ускладнення IV ступеня – у 6 хворих, ускладнення V ступеня – у 4 хворих.

В групі хворих зі стандартними резекціями виникло 318 ускладнень. Інфекційних ускладнень було 103 (нагноєння п/о рани – у 69 хворих, внутрішньочеревний абсцес – у 3 хворих, заочеревинна флегмона – у 1 хворого, абсцеси печінки – у 1 хворого, перитоніт – у 13 хворих, гнійний панкреатит – у 8 хворих, сепсис – у 8). З боку легеневої системи було 22 ускладнення (у 8 хворих виник плеврит, у 12 – пневмонія, у 2 – пневмоторакс). Ускладнення з боку ниркової системи виникли у 7 хворих (гостра ниркова недостатність – у 7 хворих), серцево-судинна недостатність була у 9 хворих. Поліорганна недостатність виникла у 8 хворих, у всіх на фоні сепсису. Часткова тонкокишкова спайкова непрохідність виникла у 3 хворих. Гострі виразки шлунково-кишкового тракту виникли у 10 хворих (виразка товстої кишки виникла у 2 хворих, гостра виразка тонкого кишківника виникла у 2 хворих, неспроможність швів відключеної петлі кишки до панкреатоєюноанастомозу – у 2 хворих, неспроможність швів дуоденоєюноанастомозу – у 3 хворих, неспроможність гастроентероанастомозу – у 1 хворої). Неспроможність гепатикоєюноанастомозу виникла у 2 хворих, зовнішня біліарна нориця утворилася у 1 хворого. Післяопераційний холангіт виник у 1 хворого. Лімфорейя виникла у 13 хворих, Chyle leak (хільозний асцит) – у 2 хворих. Тромбоз алопротезу після артеріальної реконструкції виник у 1 хворої. Постпанкреатрезекційні кровотечі виникли у 29 (5,8 %) хворих, панкреатичні нориці – у 86 (17,3 %) хворих, гастростаз виник у 11 (2,2 %) хворих.

В групі хворих зі стандартними резекціями підшлункової залози ускладнення виникли у 183 (36,9 %) хворих. За класифікацією Clavien-Dindo ускладнення I ступеня виникли у 114 хворих, ускладнення II ступеня виникли у 21 хворого, ускладнення III ступеня – у 35 хворих, ускладнення IV ступеня – у 5 хворих, ускладнення V ступеня – у 9 хворих. Слід відмітити, що в групі хворих з розширеними резекціями було більше важких ускладнень за Clavien-Dindo ступеня III–V.

Ми проаналізували віддалені результати лікування і з'ясували, що хворі у котрих виникли післяопераційні ускладнення жили достовірно менше. За нашими даними наявність післяопераційних ускладнень знижує шанс на отримання хіміотерапії і 77,0 % хворих, у котрих виникли післяопераційні ускладнення не отримали ад'ювантну хіміотерапію.

З метою визначення причин розвитку післяопераційних ускладнень та летальності, після виконання резекцій підшлункової залози, а також для розробки заходів щодо їх профілактики були проаналізовані фактори ризику

виникнення післяопераційних ускладнень та вивчено їх вплив на виникнення післяопераційних ускладнень (табл. 4).

Таблиця 4

Вплив потенційних факторів ризику на розвиток післяопераційних ускладнень (за критерієм відповідності χ^2)

Фактор	Значення χ^2	P
Важка супутня патологія	11,9	0,0006 Д
Індекс маси тіла менше 25 кг/м ²	0,39	0,52 НД
Індекс маси тіла більше 25 кг/м ² , але менше 30 кг/м ²	0,76	0,41 НД
Індекс маси тіла більше 30 кг/м ²	0,05	0,8 НД
Саркопенія (ТPI)	30,9	0,0001 Д
Саркопенія (НУАС)	12,1	0,0005 Д
Тривалість жовтяниці більше 1 місяця	4,4	0,03 Д
Наявність холангіта	14,8	0,0002 Д
Загальний білірубін більше 400 мкмоль/л	2,2	0,04 Д
АлАТ більше 300 Од/л	4,5	0,03 Д
АсАТ більше 300 Од/л	0,2	0,6 НД
Гіперглікемія більше 9 мкмоль/л	1,28	0,25 НД
Гіпоальбумінемія менше 30 мкмоль/л	0,03	0,8 НД
Передопераційна біліарна декомпресія	3,9	0,02 Д
Крововтрата більше 400 мл	4,9	0,02 Д

Примітка: НД – вплив фактора на частоту ускладнень не достовірний, Д – вплив фактора на частоту ускладнень достовірний.

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

Нами було проаналізовано вплив метаболічних факторів ризику, а також, вперше в Україні було проаналізовано вплив саркопенії на виникнення післяопераційних ускладнень після резекційних оперативних втручань на підшлунковій залозі у пацієнтів із злоякісними пухлинами підшлункової залози та периампулярної зони.

За нашими даними індекс маси тіла, гіперглікемія, гіпоальбумінемія достовірно не впливали на кількість післяопераційних ускладнень. Однак, наявність у хворого саркопенії достовірно впливала на виникнення післяопераційних ускладнень. За даними міжнародної робочої групи по саркопенії (IWGS), саркопенія – це субклінічна втрата скелетної м'язової тканини, її об'єму та функції, котра часто спостерігається у пацієнтів з пухлинами. Ми в своїй роботі для визначення саркопенії застосовували дані комп'ютерної томографії з застосуванням програми Osirix 9. В саркопенічний

профіль включали площу великого поперекового м'язу з обох боків та його щільність. Площу великого поперекового м'язу вимірювали в см², а щільність м'язової тканини – в Одиницях Хаунсфілда (Hounsfield Units).

Ми визначали наявність саркопенії двома методами з обчисленням індексу тотального об'єму великих поперекових м'язів (ТРІ) та середнього обчислення одиниць Хаунсфілда великих поперекових м'язів (Hounsfield Units Average Calculation – HUAC). Вимірювання проводилися в напівавтоматизованому вигляді з ручним викладом меж великих поперекових м'язів на рівні 3 поперекового хребця та визначенням щільності м'язової тканини між – 30 та 110 за Одиницями Хаунсфілда.

Розрахунок ТРІ враховує сумарний об'єм правого та лівого поперекових м'язів на рівні III поперекового хребця віднесеного до росту пацієнта в м², обчислення HUAC враховує не тільки об'єм великих поперекових м'язів, а і їх щільність з урахуванням, також, росту пацієнта. За даними наших досліджень у хворих з саркопенією, яка була визначена і за ТРІ і за HUAC була достовірно більша кількість загальних післяопераційних ускладнень. Однак, стосовно післяопераційної панкреатичної нориці, то методика ТРІ показала недостовірне підвищення кількості нориць в порівнянні з методикою визначення саркопенії за HUAC. Що стосується важких ускладнень, які потребували виконання оперативного втручання або приводили до смерті хворого, це ускладнення ступеня IV та ступеня V за класифікацією Clavien-Dindo, то саркопенія, визначена за методикою HUAC, показала достовірне збільшення кількості важких післяопераційних ускладнень ($\chi^2=4,3$, $p=0,03$). Методика визначення саркопенії за ТРІ також показала збільшення кількості важких післяопераційних ускладнень, але різниця була недостовірною ($\chi^2=1,9$, $p=0,1$). Характеристика післяопераційних ускладнень представлена в таблиці 5.

Таблиця 5

Характеристика післяопераційних ускладнень

	Саркопенія HUAC (n=66)	Без саркопенії (n=86)	p-value	Саркопенія ТРІ (n=78)	Без саркопенії (n=74)	p-value
Летальність	4 (6,1 %)	2 (2,3 %)	0,2	5 (6,4 %)	1 (1,4 %)	0,41
Ускладнення	41 (62,1 %)	29(33,7%)	0,0005	53 (67,9 %)	17(21,9 %)	0,0001
Інфекційні ускладнення	8	7	0,8	10	5	0,25
Панкреатична нориця	24	10	0,04	26	8	0,4
Гастростаз	3	3	0,6	6	0	0,20
Кровотеча	3	5	0,2	5	3	0,43
Лімфорейя	2	2	0,8	4	0	0,3
Інші	1	2	0,7	2	1	0,5

Примітка: до інших ускладнень відносили Chyle leak, післяопераційний гострий панкреатит без утворення панкреатичної нориці.

Отримані дані свідчать про те, що саркопенія, яка визначена за допомогою HUAC та ТРІ при передопераційному виконанні комп'ютерної

томографії, є достовірно значимим показником хірургічного результату і достовірно впливає на рівень післяопераційних ускладнень. Методика визначення саркопенії за допомогою НУАС, показала достовірне збільшення у хворих загальної кількості ускладнень, важкої категорії ускладнень (ступеня IV та ступеня V), та, безпосередньо, кількості післяопераційної панкреатичної нориці. Вважаємо, що визначення наявності у хворих саркопенії за методикою НУАС є більш точною методикою, так як при розрахунку показника враховується не тільки об'єм великих поперекових м'язів, але їх щільність.

За нашими даними у хворих з саркопенією ми не знайшли достовірної різниці у збільшенні кількості таких ускладнень, як кровотеча, інфекційні ускладнення, гастростаз. Але рівень клінічно значимої панкреатичної нориці ступеня B або ступеня C був достовірно вищим у хворих з саркопенією ($p=0,04$). Ми вивчили фактори ризику виникнення післяопераційної панкреатичної нориці і з'ясували, що у хворих з саркопенією була достовірно більша кількість панкреатичних нориць.

Ми довели, що рівень інтраопераційної крововтрати достовірно впливає як на загальну кількість післяопераційних ускладнень, так і на виникнення післяопераційної нориці. Під час проведення оперативного втручання ретельний гемостаз та мінімізація крововтрати на наш погляд є одним із можливих чинників, за допомогою яких хірурги можуть забезпечити профілактику ускладнень у хворих в післяопераційному періоді.

Ми розробили методику виконання панкреатодуоденальної резекції направлену на зменшення інтраопераційної крововтрати, на яку отримано патент №63531. Даний спосіб виконання панкреатодуоденальної резекції, полягає у послідовній мобілізації панкреатодуоденального комплексу з виділенням і пересіченням кровопостачаючих судин та пересіченням підшлункової залози по перешийку, який відрізняється від стандартної мобілізації тим, що перед оперативним втручанням за допомогою передопераційної тривимірної комп'ютерної томографії з ангіографією виявляємо тих пацієнтів, у яких кукса підшлункової залози кровопостачається лише за рахунок дорзальної панкреатичної артерії, і у цих пацієнтів перешийок підшлункової залози пересікаємо зі збереженням цієї артерії. Ми розробили технологію селективної перев'язки правої гілки дорзальної панкреатичної артерії зі збереженням її основного стовбура, що забезпечує збереження адекватного кровопостачання кукси підшлункової залози і за рахунок цього дозволяє зменшити кількість випадків крайового некрозу культі підшлункової залози. При третьому типі кровопостачання лівого анатомічного сегменту підшлункової залози перев'язка стовбура дорзальної панкреатичної артерії може призвести до післяопераційного панкреатиту та некрозу культі підшлункової залози.

Важким ускладненням після резекційних оперативних втручань на підшлунковій залозі є утворення панкреатичної нориці, яка є пейсмейкером в розвитку важких життєвонебезпечних післяопераційних ускладнень.

Для профілактики виникнення панкреатичної нориці в 2013 році М. Callery розробив шкалу ризику виникнення панкреатичної нориці в якій

оцінював патологію підшлункової залози, текстуру залози (тверда, м'яка), діаметр головної панкреатичної протоки, інтраопераційну крововтрату.

Вважаємо, що визначення щільності залози (тверда, м'яка) пальпаторно є суб'єктивним показником. Дуже часто залоза може бути щільною при її набряку та запаленні. Ми поставили за мету знайти об'єктивний показник щільності залози. Таким показником на наш погляд є ступінь фіброзу залози.

Інтраопераційно при визначенні онкологічного статусу резекції з дослідженням краю зрізу підшлункової залози на «чистоту зрізу», ми додатково визначали ступінь фіброзу залози. За нашими даними відсоток фіброзу корелював з щільністю залози. При наявності фіброзу до 15 % залозу вважали м'якою, при рівні фіброзу від 15–30 % – помірної щільності, при фіброзі вище 30 % залозу вважали щільною.

Нами була розроблена модифікована шкала ризику виникнення панкреатичної нориці, в якій ризик виникнення панкреатичної нориці оцінюється інтраопераційно в залежності від кількості отриманих балів.

Враховуючи те, що, за нашими даними, наявність саркопенії достовірно впливає на кількість післяопераційних ускладнень у хворих після панкреатодуоденальної резекції, та те, що у хворих з саркопенією достовірно більша кількість клінічно значимих панкреатичних нориць, ми включили цей показник в нашу шкалу визначення ризику виникнення панкреатичних нориць.

Таким чином шкала оцінки ризику розвитку панкреатичної нориці за нашими даними виглядає наступним чином (табл. 6). Загальна кількість балів по розробленій нами шкалі від 0 до 11. На основі даної шкали ми розробили заходи, направлені на профілактику виникнення панкреатичної нориці.

Наявність 7 балів або більше свідчить про високий ступінь ризику виникнення панкреатичної нориці і передбачає виконання відповідних профілактичних заходів. В такому випадку ми вважаємо за доцільне при реконструктивному етапі після панкреатодуоденальної резекції виконувати панкреатоєюноанастомоз на зовнішньому дренажі головної панкреатичної протоки. При кількості балів від 4 до 6 вважали наявність середнього ступеня ризику і виконували інвагінаційний дуктоєюнальний анастомоз, цей анастомоз за нашими даними викликає найменшу кількість панкреатогенних ускладнень. При низькому ризику (кількість балів менше 4) виконувати будь-який тип анастомозу на розгляд оперуючого хірурга.

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

Для оцінки результатів лікування хворих з використанням даної шкали та з застосуванням відповідних заходів профілактики виникнення панкреатичної нориці ми порівняли результати лікування хворих за різні періоди.

За запропонованою схемою, з використанням розробленої шкали, ми прооперували 114 хворих, яким була виконана панкреатодуоденальна резекція за період з 2018–2019 рр. з оцінкою ступеня ризику виникнення панкреатичної нориці. Група порівняння склала 104 хворих, які були прооперовані в клініці з

2016 по 2017 рік і у яких не оцінювався ризик виникнення панкреатичної нориці, не враховували наявність саркопенії та панкреатоєюноанастомоз виконувався в залежності від вподобань оперуючого хірурга.

Таблиця 6

Модифікована шкала визначення ризику виникнення панкреатичної нориці після виконання панкреатодуоденальної резекції

Фактор ризику	Параметри	Бали
1. Патологія	Аденокарцинома підшлункової залози або панкреатит	0
	Аденокарцинома великого сосочка дванадцятипалої кишки, дистального відділу загальної жовчної протоки, дванадцятипалої кишки, кістозні пухлини, нейроендокринні пухлини	1
2. Діаметр головної панкреатичної протоки	≥ 5 мм	0
	4 мм	1
	3 мм	2
	2 мм	3
	≤ 1 мм	4
3. Інтраопераційна крововтрата, мл	≤ 400 мл	0
	401–700	1
	701–1000	2
	> 1000 мл	3
4. Наявність саркопенії	Так	1
	Ні	0
5. Фіброз підшлункової залози	< 15 %	2
	15–30 %	1
	> 30 %	0

В основній групі за розробленою нами шкалою високий ризик виникнення панкреатичної нориці був у 26 (22,8 %) хворих, середній ризик – у 57 (50,0 %) та низький – у 31 (27,2 %) хворих.

У всіх 26 хворих з високим ризиком виникнення панкреатичної нориці був виконаний панкреатоєюноанастомоз за розробленою нами методикою на зовнішньому дренажі головної панкреатичної протоки.

В основній групі післяопераційні ускладнення виникли у 35 (30,7 %) хворих. У 9 (7,9 %) хворих було нагноєння післяопераційної рани, у 13 (11,4 %) – панкреатична нориця ступеня В, у 7 (6,1 %) хворих – виникла післяопераційна кровотеча, у 3 (2,6 %) виник гастростаз, у 3 (2,6 %) хворих виникла лімфорей.

В групі порівняння післяопераційні ускладнення виникли у 46 (44,2 %) хворих: панкреатична нориця ступеня В або ступеня С виникла у 23 (22,1 %) хворих, гастростаз виник у 3 (2,9 %) хворих, нагноєння післяопераційної рани – у 8 (7,7 %) хворих, постпанкреатрезекційна кровотеча виникла у 9 (8,6 %

хворих, лімфорей – у 3 (2,9 %). В групі порівняння померло 2 (1,9 %) хворих від септичних ускладнень внаслідок виникнення панкреатичної нориці ступеня С.

Рівень післяопераційних ускладнень був достовірно вищим в групі порівняння, де ускладнення виникли у 46 (44,2 %) хворих із 104 ($\chi^2=4,3$, $p=0,03$), в основній групі ускладнення виникли у 35 (30,7 %) із 114 хворих. Рівень клінічно значимої панкреатичної нориці ступеня В або ступеня С був у 23 (22,1 %) із 104 хворих групи порівняння, що достовірно вище ніж в основній групі, де нориця ступеня В виникла у 13 (11,4 %) пацієнтів із 114 ($\chi^2=4,5$, $p=0,03$).

Отже, за нашими даними, розроблена система заходів, дозволяє достовірно знизити кількість виникнення клінічно значимої панкреатичної нориці з 22,1 до 11,4 % та кількість післяопераційних ускладнень з 44,2 до 30,7 % у хворих із злоякісними пухлинами голівки підшлункової залози та органів периампулярної зони після виконання панкреатодуоденальних резекцій. Широке застосування розробленої нами шкали дозволило покращити результати хірургічного лікування пацієнтів із злоякісними пухлинами голівки підшлункової залози та органів периампулярної зони.

Запропонована діагностично-лікувальна тактика та віддалені результати лікування хворих. Нами був розроблений діагностично-лікувальний алгоритм (рис. 2) з застосуванням комплексного підходу до лікування хворих з місцеворозповсюдженими пухлинами підшлункової залози та периампулярної зони з застосуванням диференційованої лікувальної тактики з урахуванням факторів ризику, з застосуванням профілактичних заходів та нових хірургічних втручань, яку ми застосовували з 2015 року.

Профілактика розвитку ускладнень в післяопераційному періоді повинна зводитись до максимального нівелювання впливу вищезазначених факторів ризику. При поступленні хворого в стаціонар перш за все необхідно предопераційно вірно встановити діагноз для подальшого вирішення тактики лікування. Із лабораторних методів дослідження обов'язковим вважаємо виконання клінічного аналізу крові, біохімічного аналізу крові з дослідженням рівня АЛАТ, АСАТ, загального білірубіну, глюкози, дослідження крові на онкомаркер СА 19-9.

Вважаємо, що хворому перед оперативним втручанням необхідно обов'язково виконувати, окрім ультразвукової діагностики, езофагогастродуоденоскопію, комп'ютерну томографію органів грудної порожнини, органів черевної порожнини та органів малого тазу з внутрішньовенним контрастуванням не раніше ніж за 4 тижні до операції. По комп'ютерній томографії визначаємо анатомічну резектабельність пухлини, а також наявність у хворого саркопенії.

При резектабельних пухлинах підшлункової залози першим етапом комплексного лікування хворого є радикальне видалення пухлини з виконанням резекцій підшлункової залози або тотальної дуоденопанкреатектомії. Наступним етапом лікування є ад'ювантна хімотерапія. Вважаємо, що біліарну декомпресію необхідно проводити при рівні білірубіну вище 400 мкмоль/л, при наявності тривалої жовтяниці більше

1 місяця, розвитку холангіту та печінкової недостатності з підвищенням АЛАТ більше 300 Од/л.



Рис. 2. Діагностично-лікувальний алгоритм лікування хворих з пухлинами підшлункової залози та перипаплярної зони

За нашими даними на рівень ускладнень в післяопераційному періоді впливає, також, наявність важкої супутньої патології, а також саркопенії.

Ми вважаємо, що якщо у хворого наряду з біліарною гіпертензією є саркопенія, то перевагу слід надавати виконанню біліарної декомпресії з послідуочим проведенням терапії по покращенню саркопенічного профілю пацієнта. Враховуючи те, що у хворих з саркопенією достовірно підвищується кількість післяопераційних ускладнень ми змінили підхід до лікування хворих з резектабельними пухлинами і перед визначенням тактики враховуємо наявність у хворого супутньої патології, саркопенії. Ми отримали дані про достовірне збільшення у хворих з саркопенією, не тільки загальної кількості післяопераційних ускладнень, а і такого важкого ускладнення, як панкреатична норія, та важких післяопераційних ускладнень. Вважаємо, що при визначенні

статусу резектабельності необхідно враховувати не тільки анатомічне розповсюдження пухлини з наявністю інвазії в артеріальні або венозні судини, біологічні фактори (CA 19-9), але і враховувати загальний стан пацієнта, з оцінкою загального стану пацієнта як за шкалою ECOG, так і із виявленням наявності саркопенії. Анатомічно резектабельних пацієнтів з діагностовано саркопенією та наявністю супутньої патології відносили до пацієнтів з високим ризиком виникнення післяопераційних ускладнень і вважали за необхідним таких пацієнтів вважати, все ж таки, граничнорезектабельними, за фактором загального стану пацієнта, і їм перед операцією вважали необхідним проводити неоад'ювантну хіміотерапію з паралельним призначенням терапії для покращення саркопенічного профілю пацієнта. Через 4 тижні після закінчення курсу неоад'ювантної хіміотерапії, виконували оперативне лікування.

При гранично-резектабельних пухлинах вважаємо необхідним проводити неоад'ювантну хіміотерапію з послідуєчим, виконанням рестадіювання та радикальної резекції підшлункової залози, якщо виконання останньої є можливим.

Вважаємо, що серед хворих з місцеворозповсюдженими пухлинами необхідно визначати пацієнтів з високим ступенем ризику для виконання розширених резекцій підшлункової залози, у яких ризик операційного втручання перевищує потенційну користь. Змінивши тактику лікування хворих з місцево-розповсюдженими пухлинами, вважаємо, що у хворих з саркопенією обов'язковим є призначення терапії для покращення саркопенічного профілю в передопераційному періоді.

Перед тим, як приймати рішення щодо виконання розширених резекцій підшлункової залози з артеріальними резекціями необхідно, також, враховувати наявність саркопенії та інших факторів ризику. У хворих з саркопенією виконання артеріальних резекцій є вкрай небезпечним. Ризик виникнення клінічно значимої панкреатичної нориці та інших ускладнень у цих хворих високий. Вважаємо за необхідне їм проводити передопераційну підготовку з неоад'ювантною терапією та з терапією, направленою на корекцію саркопенічного профілю, в послідуєчому проводити рестадіювання пухлини з оцінкою загального стану пацієнта та можливості виконання оперативного втручання. При пухлинах голівки підшлункової залози та периапулярної зони у хворих з наявністю саркопенії, при виконанні розширеної панкреатодуоденальної резекції з артеріальною реконструкцією вважаємо, що слід операцію завершувати виконанням тотальної панкреатектомії.

Щодо віддалених результатів, то найбільш несприятливою в плані віддаленого виживання є аденокарцинома підшлункової залози. В зв'язку з чим ми вивчали віддалену виживаність хворих з аденокарциномою підшлункової залози.

Ми оцінили виживаність хворих з аденокарциномою голівки підшлункової залози після виконання розширених та стандартних панкреатодуоденальних резекцій.

Всього було виконано 334 панкреатодуоденальні резекції у хворих із злякисними пухлинами підшлункової залози. Із них аденокарцинома

діагностована у 292 (87,4 %) хворих. Віддалені результати були проаналізовані у 152 (52 %) хворих із 292. Із 152 хворих ми порівняли віддалену виживаність у хворих з аденокарциномою голівки підшлункової залози при виконанні стандартних та розширених резекцій підшлункової залози: стандартні резекції виконані у 103 хворих, розширені у 49.

При порівнянні віддалених результатів лікування хворих з аденокарциномою голівки підшлункової залози за допомогою критерію Log-rank, медіана виживаності у хворих з аденокарциномою голівки підшлункової залози була недостовірно менше у пацієнтів, яким були виконані розширені панкреатодуоденальні резекції в порівнянні з пацієнтами після виконання стандартних панкреатодуоденальних резекцій (19 місяців та 28 місяці відповідно ($\chi^2=1,7$, $p=0,18$, $p>0,05$).

Актуаріальна 5-річна виживаність після розширених резекцій підшлункової залози з приводу аденокарциноми голівки склала 20,0 %, після стандартних резекцій 25,5 %.

Актуаріальна 3-річна виживаність після розширених резекцій підшлункової залози з приводу аденокарциноми голівки склала 27,5 %, після стандартних резекцій 39,2 %.

Актуаріальна 1-річна виживаність після розширених резекцій підшлункової залози з приводу аденокарциноми голівки склала після стандартних резекцій 74,1 та 78,3 %.

Отже, стосовно онкологічного результату лікування хворих з місцеворозповсюдженими пухлинами голівки підшлункової залози, то достовірної різниці у медіані виживаності та 5-річній виживаності між стандартними панкреатодуоденальними резекціями та розширеними резекціями не було ($\chi^2=1,7$, $p=0,18$, $p>0,05$).

Ми порівняли результати лікування хворих з аденокарциномою підшлункової залози після виконання розширених та стандартних дистальних резекцій підшлункової залози.

Всього було виконано 104 дистальні резекції у хворих із злоякісними пухлинами підшлункової залози із них у із них віддалені результати проаналізовані у 65 (62,5 %).

Із аденокарциномою підшлункової залози було 69 хворих, віддалені результати були проаналізовані у 52 (75,4 %) хворих: 32 хворих з розширеними дистальними резекціями, та 20 хворих з стандартними дистальними резекціями. За нашими даними при порівнянні віддалених результатів лікування хворих з аденокарциномою лівого анатомічного сегменту підшлункової залози за допомогою критерію Log-rank, медіана виживаності була достовірно менше у пацієнтів, яким були виконані розширені дистальні резекції підшлункової залози в порівнянні з пацієнтами після виконання стандартних дистальних резекцій підшлункової залози (14 місяців та 36 місяців відповідно ($\chi^2=5,3$, $p=0,02$).

Актуаріальна 5-річна виживаність після розширених дистальних резекцій підшлункової залози з приводу аденокарциноми склала 14,2 %, після стандартних резекцій 39,0 %. Актуаріальна 3-річна виживаність склала: 24,7 %

та 60,0 %. Актуаріальна 1 річна виживаність склала: 68,3 та 83,0 %. Щодо виконання розширених дистальних резекцій, то медіана виживаності та 5-річна виживаність були достовірно менше при виконанні розширених дистальних резекцій. Хочемо зазначити той факт, що із 32 хворих з розширеними резекціями у 6 хворих були виконані артеріальні резекції.

Ми проаналізували медіану виживаності хворих при розширених резекціях підшлункової залози, але без артеріальних резекцій (27 хворих). Медіана виживаності у таких хворих була 21 місяць. Отже, можемо припустити, що така низька виживаність у хворих після розширених резекцій підшлункової залози була пов'язана з тим, що основні артеріальні резекції виконувались при виконанні дистальних резекцій підшлункової залози (6 із 9 хворих). Можемо припустити, що і достовірна різниця в виживаності хворих між стандартними дистальними резекціями та між розширеними дистальними резекціями була пов'язана з виконанням артеріальних резекцій в цій групі хворих.

Ми порівняли віддалені результати лікування хворих з аденокарциномою лівого анатомічного сегменту підшлункової залози після виконання розширених дистальних резекцій підшлункової залози, без виконання резекцій артеріальних судин, зі стандартними дистальними резекціями підшлункової залози. Медіана виживаності була недостовірно менше у пацієнтів, яким були виконані розширені дистальні резекції підшлункової залози, без артеріальних резекцій, в порівнянні з пацієнтами після виконання стандартних дистальних резекцій підшлункової залози (21 місяць та 36 місяців відповідно ($\chi^2=1,78$, $p=0,18$). Актуаріальна 5-річна виживаність склала 24 та 34 % відповідно.

Для аналізу виживання хворих після тотальних панкреатектомій ми аналізували всі типи злоякісних пухлин в зв'язку з невеликою кількістю хворих (19). Із 19 хворих, віддалені результати були проаналізовані у 15 (78,9 %).

За нашими даними при порівнянні віддалених результатів лікування хворих із злоякісними пухлинами підшлункової залози при її тотальному ураженні за допомогою критерію Log-rank, медіана виживаності була недостовірно менше у пацієнтів, яким були виконані розширені тотальні панкреатектомії в порівнянні з пацієнтами після виконання стандартних тотальних панкреатектомій (17 місяців та 32 місяці відповідно ($\chi^2=1,78$, $p=0,18$). Отже, достовірної різниці в виживанні хворих після тотальних дуоденопанкреатектомій не було.

Таким чином, найближчі та віддалені результати виконання розширених резекцій підшлункової залози співставні зі стандартними резекціями. Вважаємо, що розширені резекції підшлункової залози є онкологічно доцільними та можуть безпечно виконуватись без достовірного збільшення кількості післяопераційних ускладнень та без збільшення летальності.

Одержані нами дані показали, що розширені резекції підшлункової залози співставні по своїх результатах зі стандартними, а їх широке застосування забезпечило збільшення загальної кількості радикальних оперативних втручань на 23,0 %, без достовірного збільшення кількості ускладнень та летальності.

Починаючи з 2015 року ми стали активно виконувати розроблені нами та впроваджені в клінічну практику лікувальний алгоритм та нові методики виконання розширених резекцій підшлункової залози.

Для визначення результатів застосування розробленого комплексного підходу до лікування хворих з місцеворозповсюдженими пухлинами підшлункової залози та периампулярної зони ми порівняли найближчі та віддалені результати лікування хворих після виконання розширених резекцій підшлункової залози за період 2015–2019 рр., які склали основну групу, з результатами лікування хворих за період 2009–2014 рр., які склали групу порівняння, де застосовувались стандартні методики оперативних втручань та стандартна діагностично-лікувальна тактика.

Для хворих з пухлинами лівого анатомічного сегменту підшлункової залози з 2015 року ми активно виконували методику RAMPS, для пухлин правого анатомічного сегменту – нові методики панкреатодуоденальних резекцій з виконанням розширеної модифікованої лімфаденектомії), з 2018 року нами стала активно застосовуватись шкала ризику виникнення панкреатичної нориці з застосуванням всіх профілактичних заходів по виникненню панкреатичної нориці та розвитку післяопераційних ускладнень, а також широко стали застосовувати методи сучасної хіміотерапії.

В основну групу увійшло 76 хворих з пухлинами підшлункової залози та периампулярної зони, яким були виконані радикальні оперативні втручання з застосуванням, розробленого нами, комплексного підходу та диференційованої лікувальної тактики.

Групу порівняння склали 73 хворих, які були проліковані за загальностандартними підходами. Групи були співставні за кількістю хворих та основною патологією. Із 76 хворих післяопераційні ускладнення виникли у 24 (31,6 %), в групі порівняння післяопераційні ускладнення виникли у 35 (47,9 %) хворих. Нам вдалося достовірно знизити кількість післяопераційних ускладнень в основній групі ($\chi^2=4,1$; $p=0,04$, $p<0,05$). Ми, також, знизили летальність в основній групі. В основній групі помер 1 (1,3 %) хворий із 76, в групі порівняння померло 4 (5,5 %) хворих, різниця була недостовірною ($\chi^2=1,99$; $p=0,15$).

При порівнянні віддалених результатів лікування хворих з аденокарциномою голівки підшлункової залози за допомогою критерію Log-rank. Ми отримали такі результати:

За період 2009–2014 рр. медіана виживаності була 15 місяців, за період 2015–2019 рр. медіана виживаності склала 22 місяці.

Актуаріальна виживаність після розширених панкреатодуоденальних резекцій з приводу аденокарциноми голівки за період 2009–2014 рр. склала: 5 річна – 20,0 %, 3 річна – 17,5 %, 1 – річна – 70,2 %.

Актуаріальна виживаність після розширених панкреатодуоденальних резекцій з приводу аденокарциноми голівки за період 2014–2019 рр. склала: 5-річна – 25,5 %, 3 річна – 34,5 %, 1 – річна – 80,0 %.

При порівнянні віддалених результатів лікування хворих з аденокарциномою підшлункової залози за допомогою критерію Log-rank, медіана виживаності у хворих з аденокарциномою підшлункової залози була більшою у пацієнтів, яким були виконані розширені панкреатодуоденальні резекції за період 2014–2019 роки ніж за 2009–2014 рр. (22 місяці та 15 місяців відповідно ($\chi^2=2,5$, $p=0,1$) (рис. 3).

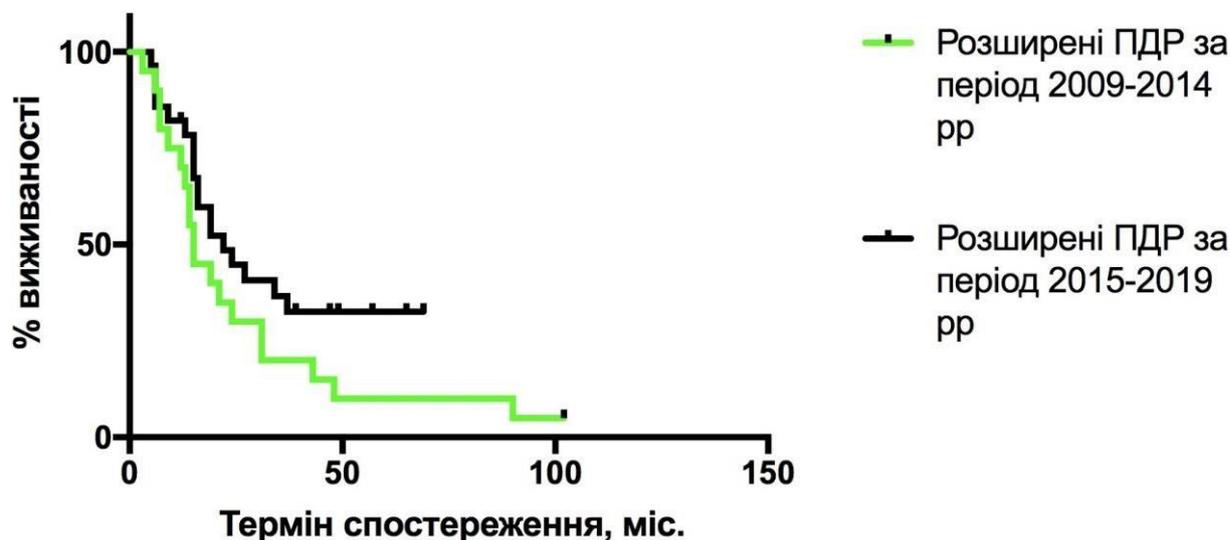


Рис. 3. Виживаність хворих після розширених панкреатодуоденальних резекцій за різні періоди.

Отже, завдяки впровадження розробленої нами діагностично-лікувальної тактики нам вдалось підвищити загальну виживаність хворих з місцево розповсюдженими пухлинами підшлункової залози при виконанні розширених панкреатодуоденальних резекцій.

Ми також порівняли результати виконання розширених дистальних резекцій підшлункової залози у хворих з аденокарциномою лівого латерального сегменту підшлункової залози за період спостереження 2009–2014 рр. та 2015–2019 роки.

За період 2009–2014 рр медіана виживаності була 15,5 місяців, за період 2015–2019 рр. медіана виживаності склала 25 місяців.

Актуаріальна виживаність після розширених дистальних резекцій підшлункової залози з приводу аденокарциноми підшлункової залози за період 2009–2014 рр. склала: 5 річна – 16,4 %, 3 річна – 30,7 %, 1 річна – 64,2 %.

Актуаріальна виживаність після розширених дистальних резекцій з приводу аденокарциноми підшлункової залози за період 2014–2019 рр. склала: 5-річна – 24,5 %, 3 річна – 38,6 %, 1 річна – 78,5 %.

При порівнянні віддалених результатів лікування хворих з аденокарциномою підшлункової залози за допомогою критерію Log-rank, медіана виживаності у хворих з аденокарциномою підшлункової залози була більше у пацієнтів, яким були виконані розширені дистальні резекції за період 2014–2019 роки ніж за 2009–2014 рр. (25 місяців та 15,5 місяці відповідно ($\chi^2=0,2$, $p=0,6$) (рис. 4).

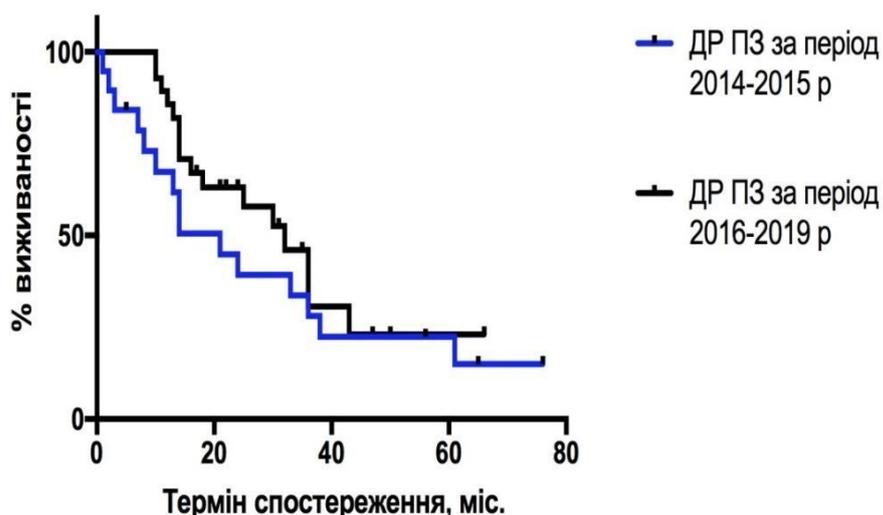


Рис. 4. Виживаність хворих після дистальних резекцій підшлункової залози за різні періоди.

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

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі представлено теоретичне обґрунтування та новий підхід до практичного розв'язання актуальної наукової проблеми – покращення результатів діагностики та лікування хворих з місцеворозповсюдженими пухлинами підшлункової залози та периампулярної зони шляхом застосування розробленого діагностично-лікувального алгоритму та впровадження нових методів хірургічних втручань.

1. Розроблений комплекс візуалізуючих методів дослідження з обов'язковим застосуванням ультразвукової діагностики, комп'ютерної томографії з комп'ютерною томографічною ангіографією, з додатковим застосуванням за необхідністю ендосонографії та магнітно-резонансної панкреатохолангіографії, у хворих з місцеворозповсюдженими пухлинами підшлункової залози, дозволяє отримати співпадіння радіологічного та патоморфологічного діагнозів у 98,8 % хворих та стадій онкологічного процесу у 89 % хворих.

2. Результати виконання розширених резекцій підшлункової залози за нашими даними співставні з результатами стандартних резекцій. Післяопераційні ускладнення виникли у 36,9 % хворих після стандартних резекцій та у 42,3 % після розширених резекцій ($\chi^2=1,4$, $p=0,23$), без достовірної різниці. Летальність склала 3,4 % після розширених резекцій та 2,6 % після

стандартних резекцій підшлункової залози ($\chi^2=0,39$, $p=0,53$), достовірної різниці не було.

3. Розширені резекції підшлункової залози є єдиною можливістю радикального лікування хворих з місцеворозповсюдженими пухлинами підшлункової залози, а їх широке застосування забезпечило збільшення загальної кількості радикально прооперованих хворих на 23,0 %, без достовірного збільшення кількості ускладнень та летальності.

4. Післяопераційні ускладнення та летальність після розширених резекцій підшлункової залози з резекцією венозних судин та після стандартних резекцій підшлункової залози, достовірно не відрізнялись 46,5 і 36,9 % та 3,9 і 2,6 % відповідно ($\chi^2=3,3$, $p=0,07$ НД), ($\chi^2=0,54$, $p=0,5$, $p>0,05$). Достовірне підвищення кількості післяопераційних ускладнень виявлялось у хворих з артеріальними резекціями в порівнянні зі стандартними – 77,8 та 36,9 % відповідно ($\chi^2=6,3$, $p=0,01$), без достовірного підвищення летальності, яка склала 11,1 % ($\chi^2=1,68$, $p=0,2$).

5. Розроблені нові та удосконалені існуючі методики виконання розширених резекцій підшлункової залози та діагностично-лікувальний алгоритм дозволили достовірно знизити рівень післяопераційних ускладнень після виконання розширених резекцій підшлункової залози з 47,9 до 31,6 % ($\chi^2=4,1$; $p=0,04$, $p<0,05$) та знизити летальність з 5,5 до 1,3 % ($\chi^2=1,99$; $p=0,15$, $p>0,05$).

6. Факторами, які впливають на розвиток післяопераційних ускладнень є механічна жовтяниця тривалістю більше 1 місяця, холангіт, підвищення загального білірубіну вище 400 мкмоль/л, підвищення АЛАТ вище 300 Од/л, передопераційна біліарна декомпресія, інтраопераційна крововтрата більше 400 мл, наявність важкої супутньої патології, а, також, саркопенія, як метаболічний фактор ризику, яка достовірно ($\chi^2=12,1$, $p=0,0005$) впливає на виникнення післяопераційних ускладнень.

7. Наявність саркопенії достовірно ($\chi^2=12,1$, $p=0,0005$) збільшує кількість післяопераційних ускладнень на 28,4 % та достовірно впливає на виникнення післяопераційної панкреатичної нориці ($\chi^2=9,9$, $p=0,0017$).

8. Розроблена нами шкала оцінки ризику виникнення післяопераційної панкреатичної нориці дозволяє вибрати адекватну лікувальну тактику та знизити кількість виникнення панкреатичної нориці з 22,1 до 11,4 % та кількість післяопераційних ускладнень з 44,2 до 30,7 %.

9. Протипоказом до виконання оперативного втручання є наявність віддалених метастазів та інвазія пухлини в верхню брижову артерію. Відносним протипоказом до виконання, як стандартних резекцій так і розширених резекцій підшлункової залози, є діагностика саркопенії, наявність якої потребує відтермінування оперативного втручання та корекції саркопенічного профілю, згідно розробленого алгоритму. Дані групи хворих підлягають неoad'ювантній хіміотерапії з наступним рестадіюванням.

10. Достовірної різниці у віддаленій виживаності хворих після виконання розширених та стандартних оперативних втручань не було. Виконання

розширених резекцій у хворих з аденокарциномою голівки підшлункової залози, забезпечує медіану виживаності 19 місяців з 5-річною виживаністю 20,0 %, що була недостовірно нижчою ніж у хворих після виконання стандартних панкреатодуоденальних резекцій (28 місяців та 25,5 % відповідно $\chi^2=1,7$, $p=0,18$). Медіана виживаності та 5-річна виживаність були достовірно нижчими після виконання розширених дистальних резекцій підшлункової залози в порівнянні зі стандартними дистальними резекціями (14 місяців з 5-річною виживаністю 14,2 % та 36 місяців з 5-річною виживаністю 24,7 % ($\chi^2=5,3$, $p=0,02$) за рахунок більшої кількості артеріальних резекцій в даній групі хворих.

11. Розроблений нами персоніфікований діагностично-лікувальний алгоритм, який базується на урахуванні характеру кровопостачання підшлункової залози, нутритивного статусу пацієнта, особливостях структури панкреатичної паренхіми та протокової системи підшлункової залози; застосування методів прогнозування розвитку післяопераційних ускладнень, заходів, направлених на їх попередження; удосконалення тактики лікування дозволили досягти збільшення медіани виживаності пацієнтів з місцеворозповсюдженими пухлинами голівки підшлункової залози з 15 до 22 місяців ($\chi^2=2,5$, $p=0,1$) та п'ятирічну виживаність з 20,0 до 25,5 %, медіану виживаності у хворих з пухлинами тіла-хвоста підшлункової залози з 15,5 до 25 місяців ($\chi^2=0,2$, $p=0,6$) та п'ятирічну виживаність з 16,4 до 24,5 %.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ РОБІТ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Статті у наукових фахових виданнях України:

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

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

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

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

5. Копчак В. М., Копчак К. В., **Перерва Л. О.**, Дувалко О. В., Ханенко В. В., Давиденко Н. Г. Розширені резекції в лікуванні хворих із місцеворозповсюдженими пухлинами підшлункової залози та фактори ризику виникнення післяопераційних ускладнень. Науковий вісник Ужгородського університету. 2018. Вип. 1(57). С. 75–82. *(Здобувачці належить ідея дослідження, здобувачем проаналізовано фактори ризику виникнення п/о ускладнень, виконано узагальнення матеріалу та написання статті).*

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

Статті у наукових фахових виданнях України,

включених до міжнародних наукометричних баз даних:

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

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

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

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

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

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

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

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

15. Копчак В. М., Копчак К. В., Хомяк И. В., Дувалко А. В., Андроник С. В., **Перерва Л. А.** Хирургическое лечение кистозных опухолей поджелудочной железы. Український журнал хірургії. 2013. №3 (22). С. 116–120. *(Здобувачкою проведено аналіз безпосередніх та віддалених результатів лікування хворих з кістозними пухлинами підшлункової залози).*

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

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

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

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

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

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

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

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

Статті у наукових виданнях інших держав:

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

25. Korchak V., Korchak K., Ratushniuk A., Davidenko N., **Pererva L.**, Andronik S., Kvasivka O. Pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer in Jehovah's Witness using inferior pancreatoduodenal artery first approach. International research journal of surgery. 2014. Vol. 1(2). P. 005–008. *(Здобувачкою*

проведено огляд літератури, узагальнено та проаналізовано результати лікування хворих, написано статтю).

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

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

Статті у інших наукових виданнях України:

28. Копчак В. М., Хомяк І. В., Дувалко О. В., Копчак К. В., **Перерва Л. О.** Можливості лапароскопічної хірургії псевдокіст підшлункової залози. *Хірургія України*. 2010. №1(33). С. 68–72. *(Здобувачкою виконано аналіз та обробка клінічного матеріалу, оформлена стаття).*

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

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

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

Стаття у іншому науковому виданні інших держав:

32. Копчак К. В., Копчак В. М., Хомяк І. В., Дувалко А. В., Андроник С. В., **Перерва Л. А.**, Квасівка А. А., Копецкий В. І. Лапароскопические оперативные вмешательства при опухолях поджелудочной железы. Международный научно-практический журнал Хирургия. Восточная

Европа. 2017. Т. 6. №3. С. 382–393. (Здобувачкою проаналізовано результати виконання лапароскопічних оперативних втручань на підшлунковій залозі, підготовлено статтю до друку).

Тези наукових доповідей:

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

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

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

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

37. Kopchak K., Kopchak V., Khomyak I., Duvalko O., **Pererva L.**, Andronic S., Khomyak A. Laparoscopic pancreatic resections. 46th Combined EPC & IAP Meeting, Southampton, Great Britain, June 24–28, 2014: abstracts book. Pancreatology. 2014. №14 (3). P. S114. (Здобувачкою проаналізовано клінічний матеріал, написано тези до друку).

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

39. **Pererva L.**, Kopchak V., Kopchak K., Khomyak I., Duvalko A., Skrypnychuk I. Minimally invasive techniques in treatment of cystic lesions of the pancreas. 48th Annual Meeting of the European Pancreatic Club, Liverpool, UK, July 6–9, 2016: abstracts book. *Pancreatology*. 2016. Vol. 16(3). P. S93. *(Здобувачкою проаналізовано клінічний матеріал, написано тези до друку)*.

40. Kopchak V. M., Kopchak K. V., **Pererva L. A.**, Khomyak I. V., Duvalko A. V., Khanenko V. V., Kvasivka A. A., Andronik S. V. Laparoscopic no-touch pancreaticoduodenectomy. 24 th UEG Week. Vienna, Austria, October, 15–19 2016: abstracts book. *United European Gastroenterology Journal*. 2016. Vol. 4. P. A1–A156. *(Здобувачкою проаналізовано результати виконання лапароскопічних оперативних втручань, підготовлено тези до друку)*.

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

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

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

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

45. Kopchak V. M., Kopchak K. V., **Pererva L. A.**, Khomyak I. V., Duvalko A.V., Andronik S.V. Extended Surgery in treatment of patients with pancreatic cancer. Abstract of the 13th World Congress of IHPBA, Geneva, Switzerland, September 4–7, 2018: abstracts book. Geneva, 2018. P. 00.

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

46. **Pererva L.**, Korpchak V., Khomyak I., Duvalko A., Davydenko N., Korpchak K. Sarcopenia as a predictor of complications after pancreatic resections in patients with pancreatic adenocarcinoma. UEG Journal of 26th UEG Week, Vienna, October 24–26, 2018: abstracts book. Vienna, 2018. P. A 581. *(Здобувачкою узагальнено та проаналізовано результати виконання оперативних втручань, підготовлено тези до друку).*

47. **Pererva L.**, Korpchak V., Khomiak I., Duvalko O., Khanenko V., Shevkolenko H., Andronik S. Extended pancreatectomy in patients with pancreatic cancer. 51th Annual Meeting of the European Pancreatic Club, Bergen, Norway, June 26–29, 2019: abstracts book. Pancreatology. 2019. Vol. 19ю P. S126–127. *(Здобувачкою узагальнено та проаналізовано результати виконання оперативних втручань, підготовлено тези до друку).*

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

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

50. Копчак В. М., Копчак К. В., Хомяк І. В., Дувалко О. В., **Перерва Л. О.** Можливості лапароскопічної хірургії в лікуванні кістозної патології підшлункової залози. Актуальні питання невідкладної хірургії: Ювілейна науково-практична конференція з міжнародною участю присвячена 80-річчю зі дня заснування Інституту загальної та невідкладної хірургії АМН України та 80-річчю зі дня народження Заслуженого діяча науки і техніки України, Лауреата Державної премії України Володимира Терентійовича Зайцева, м. Харків, 1–2 квітня 2010 року: тези доповіді. Хірургічна перспектива. Всеукраїнський збірник наукових праць. 2010. №1. С. 93–97. *(Здобувачкою узагальнено та проаналізовано результати виконання оперативних втручань, підготовлено тези до друку).*

51. Копчак В. М., Хомяк І. В., Копчак К. В., Дувалко А. В., Шевколенко Г. Г., **Перерва Л. О.**, Симонов О. М., Борисов Б. В. Профілактика ранніх послеопераційних ускладнень прямих оперативних втручань на підшлунковій залозі. Актуальні проблеми клінічної хірургії: Щорічна науково-практична конференція з міжнародною участю, м. Київ, 26–27 травня 2011 року: тези доповіді. Клінічна хірургія. 2011. № 5. С. 26. *(Здобувачкою проаналізовано результати виконання оперативних втручань, підготовлено тези до друку).*

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

Патенти на корисну модель:

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

54. Копчак В. М., Дувалко О. В., Хомяк І. В., Копчак К. В., Зелінський А. І., **Перерва Л. О.** Патент на корисну модель №59729 Україна, МПК А61В 17/00. Спосіб хірургічного лікування злоякісних периампулярних новоутворень; власник ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова НАМН України»; № u201013676; заявлено 18.11.2010; опубліковано 25.05.2011. Бюл. №10. *(Здобувачкою запропоновано та виконано спосіб хірургічного лікування злоякісних периампулярних новоутворень).*

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

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

57. Копчак В. М., Копчак К. В., Ратушнюк А. В., Хомяк І. В., Дувалко О. В., **Перерва Л. О.**, Квасівка О. О. Патент на корисну модель №95976 Україна, МПК А61В 17/00. Спосіб резекції пухлини голівки підшлункової залози з інвазією в ворітну вену; власник ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова НАМН України»;

№ u201408808; заявлено 04.08.2014; опубліковано 12.01.2015. Бюл. №1. *(Здобувачкою запропонована методика, зібрано клінічний матеріал, проведено його аналіз, оформлено патент).*

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

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

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

61. Копчак В. М., Копчак К. В., Дувалко О. В., **Перерва Л. О.**, Ханенко В. В., Трачук В. І., Мотельчук С. О., Азадов П. А. Патент на корисну модель №142802 Україна, МПК А61В 10/00 А61В 17/00. Спосіб прогнозування ризику виникнення панкреатичної нориці після панкреатодуоденальної резекції; власник ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова НАМН України»; № u202000601; заявлено 03.02.2020; опубліковано 25.06.2020. Бюл. №12. *(Здобувачкою запропоновано спосіб прогнозування ризику виникнення панкреатичної нориці після панкреатодуоденальної резекції, зібрано клінічний матеріал, проведено його аналіз, оформлено патент).*

АНОТАЦІЯ

Перерва Л. О. Розширені резекції в лікуванні хворих з місцеворозповсюдженими пухлинами підшлункової залози. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук зі спеціальності 14.01.03 «Хірургія». – Державна установа «Національний

інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова НАМН України», Київ, 2021.

В роботі на великій кількості клінічного матеріалу, що охоплює 645 хворих зі злоякісними пухлинами підшлункової залози та периапулярної зони яким були виконані радикальні оперативні втручання: 149 розширених резекцій та 496 стандартних резекцій підшлункової залози, вивчені можливості виконання розширених резекцій підшлункової залози при місцево розповсюджених пухлинах. Вивчено діагностичні можливості сучасних методів обстеження хворих, розроблено діагностичний алгоритм. Проаналізовано найближчі та віддалені результати виконання стандартних та розширених оперативних втручань. Вивчені та виділені основні фактори ризику виникнення післяопераційних ускладнень, розроблені заходи по їх попередженню. З'ясовано, що наявність саркопенії достовірно ($\chi^2=12,1$, $p=0,0005$) збільшує кількість післяопераційних ускладнень на 28,4 % та достовірно впливає на виникнення післяопераційної панкреатичної нориці ($\chi^2=9,9$, $p=0,0017$) та на важкі післяопераційні ускладнення ступеня 4–5 за класифікацією Clavien Dindo. Розроблені нові та удосконалені існуючі методики виконання розширених резекцій підшлункової залози. Доведено, що розширені резекції підшлункової залози співставні по своїх результатах зі стандартними, а їх широке застосування забезпечило збільшення загальної кількості радикально оперованих хворих на 23,0 %, без достовірного збільшення кількості ускладнень та летальності.

Розроблена діагностично-лікувальна тактика, яка дозволила достовірно знизити рівень післяопераційних ускладнень після виконання розширених резекцій підшлункової залози з 47,9 до 31,6 % ($\chi^2=4,1$; $p=0,04$, $p<0,05$) та знизити летальність з 5,5 до 1,3 % ($\chi^2=1,99$; $p=0,15$, $p>0,05$).

За рахунок збільшення кількості розширених резекцій підшлункової залози, удосконалення тактики лікування, застосування методів прогнозування та заходів попередження виникнення післяопераційних ускладнень та летальності, ми досягли збільшення медіани виживаності пацієнтів з місцеворозповсюдженими пухлинами голівки підшлункової залози з 15 до 22 місяців ($\chi^2=2,5$, $p=0,1$) та п'ятирічну виживаність з 20,0 до 25,5 % та медіану виживаності у хворих з пухлинами тіла-хвоста підшлункової залози з 15,5 до 25 місяців ($\chi^2=0,2$, $p=0,6$) та п'ятирічну виживаність з 16,4 до 24,5 %.

Ключові слова: розширені резекції підшлункової залози, місцеворозповсюджені пухлини, саркопенія, післяопераційні ускладнення.

АННОТАЦІЯ

Перерва Л. А. Расширенные резекции в лечении больных с местнораспространенного опухольями поджелудочной железы. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.03 «Хирургия». – Государственное учреждение «Национальный институт хирургии и трансплантологии имени А. А. Шалимова НАМН Украины», Киев, 2021.

В работе на большом количестве клинического материала, охватывающим 645 больных со злокачественными опухолями поджелудочной железы и периампулярной зоны, которым были выполнены радикальные оперативные вмешательства: 149 расширенных резекций и 496 стандартных резекций, изучены возможности выполнения расширенных резекций поджелудочной железы при местнораспространенных злокачественных опухолях поджелудочной железы и периампулярной зоны. Изучены диагностические возможности современных методов обследования больных, разработан диагностический алгоритм. Проанализированы ближайшие и отдаленные результаты выполнения стандартных и расширенных оперативных вмешательств. Доказано, что расширенные резекции поджелудочной железы сопоставимы по своим результатам со стандартными. Послеоперационные осложнения и летальность после расширенных резекций поджелудочной железы с резекцией венозных сосудов и после стандартных резекций поджелудочной железы достоверно не отличались 46,5 и 36,9 % ($\chi^2=3,3$, $p=0,07$ НД), а также 3,9 и 2,6 % ($\chi^2=0,54$, $p=0,5$, $p>0,05$), соответственно. Достоверное повышение количества послеоперационных осложнений было отмечено у пациентов с артериальными резекциями – 77,8 % ($\chi^2=6,3$, $p=0,01$), по сравнению со стандартными резекциями, без достоверного повышения летальности, которая составила 11,1 % ($\chi^2=1,68$, $p=0,2$).

Изучены факторы риска возникновения послеоперационных осложнений и выделены факторы, которые достоверно влияют на возникновение послеоперационных осложнений: наличие сопутствующей патологии, механическая желтуха длительностью больше 1 месяца, холангит, повышение общего билирубина выше 400 мкмоль/л, повышение АЛАТ выше 300 Ед/л, предоперационная билиарная декомпрессия, кровопотеря более 400 мл. Выявлено, что наличие саркопениии достоверно ($\chi^2=12,1$, $p=0,0005$) увеличивает количество послеоперационных осложнений на 28,4 % и достоверно влияет на возникновение послеоперационного панкреатического свища ($\chi^2=9,9$, $p=0,0017$), а также на возникновение тяжелых послеоперационных осложнений степени 4–5 по классификации Clavien Dindo. Разработаны методы и тактические подходы, направленные на профилактику возникновения послеоперационных осложнений.

Разработаны новые и усовершенствованы существующие методики выполнения расширенных резекций поджелудочной железы. Доказано, что расширенные резекции поджелудочной железы сопоставимы по своим результатам со стандартными. Послеоперационные осложнения и летальность после расширенных резекций поджелудочной железы с резекцией венозных сосудов и после стандартных резекций поджелудочной железы достоверно не отличались 46,5 и 36,9, а также 3,9 и 2,6 % соответственно ($\chi^2=3,3$, $p=0,07$ НД), ($\chi^2=0,54$, $p=0,5$, $p>0,05$).

Широкое применение расширенных резекций поджелудочной железы обеспечило увеличение количества радикально прооперированных больных на 23,0 %, без достоверного увеличения количества осложнений и летальности.

З 2015 года мы стали применять, разработанную нами диагностическо-лечебную тактику у больных с местнораспространенными опухолями поджелудочной железы. Для больных с опухолями левого анатомического сегмента поджелудочной железы мы активно применяли методику RAMPS для выполнения дистальной резекции поджелудочной железы. Для больных с опухолями правого анатомического сегмента поджелудочной железы – новые методики панкреатодуоденальных резекций с выполнением расширенной модифицированной лимфаденектомии, а с 2018 года мы стали активно использовать шкалу риска возникновения панкреатического свища с применением всех профилактических мер для профилактики образования панкреатического свища и развития послеоперационных осложнений, а также широко стали применять методы современной химиотерапии.

Разработанная нами диагностично-лечебная тактика позволила достоверно снизить количество послеоперационных осложнений после выполнения расширенных резекций поджелудочной железы с 47,9 до 31,6 % ($\chi^2=4,1$; $p=0,04$, $p<0,05$) и снизить летальность с 5,5 до 1,3 % ($\chi^2=1,99$; $p=0,15$, $p>0,05$).

За счет увеличения количества расширенных резекций поджелудочной железы, усовершенствования тактики лечения, использования методов прогнозирования и предупреждения возникновения послеоперационных осложнений и летальности, мы достигли увеличения медианы выживаемости пациентов с местнораспространенными опухолями головки поджелудочной железы с 15 до 22 месяцев ($\chi^2=2,5$, $p=0,1$) и пятилетнюю выживаемость с 20,0 до 25,5 %, а также медиану выживаемости у больных с опухолями тела-хвоста поджелудочной железы с 15,5 до 25 месяцев ($\chi^2= 0,2$, $p=0,6$) и пятилетнюю выживаемость с 16,4 до 24,5 %.

Ключевые слова: расширенные резекции поджелудочной железы, местнораспространенные опухоли, саркопения, послеоперационные осложнения.

ANNOTATION

Pererva L. O. Extended resections in treatment of patients with locally advanced pancreatic cancer. – The Manuscript.

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

In our work on a large amount of clinical material, covering 645 patients with malignant tumors of the pancreas and periampullary region who underwent radical surgery: 149 extended resections and 496 standard resections of the pancreas, studied the possibility of performing extended pancreatic resections in patients with locally advanced pancreatic cancer.

The diagnostic possibilities of modern methods of examination of patients was studied, the diagnostic algorithm was developed. The immediate and long-term results of standard and extended surgical interventions were analyzed. The main risk

factors for postoperative complications were studied and identified, and measures to prevent them were developed.

It was found that the presence of sarcopenia significantly ($\chi^2=12,1$, $p=0,0005$) increases the number of postoperative complications by 28,4 % and significantly affects the occurrence of postoperative pancreatic fistula ($\chi^2=9,9$, $p=0,0017$) and severe postoperative complications of grade 4–5 according to the Clavien Dindo classification. New methods and improved existing methods of performing extended pancreatic resections have been developed. It is proved that extended pancreatic resections are comparable in their results with standard pancreatic resections, and their wide application provided an increase in the total number of radically operated patients by 23,0 %, without a significant increase in the number of complications and mortality.

Developed diagnostic and treatment tactics allowed to reduce significantly the level of postoperative complications after extended pancreatectomy from 47,9 to 31,6 % ($\chi^2=4,1$; $p=0,04$, $p<0,05$) and reduce mortality from 5,5 to 1,3 % ($\chi^2=1,99$; $p=0,15$, $p>0,05$).

By increasing the number of extended pancreatic resections, improving treatment tactics, predictive techniques and measures to prevent postoperative complications and mortality, we achieved an increase in the median survival of patients with locally advanced pancreatic tumors from 15 to 22 months ($\chi^2=2,5$, $p=0,1$) and five-year survival from 20,0 to 25,5 % and the median survival in patients with tumors of the body-tail of the pancreas from 15,5 to 25,0 months ($\chi^2=0,2$, $p=0,6$) and a five-year survival rate from 16,4 to 24,5 %.

Key words: extended pancreatic resections, locally advanced pancreatic cancer, sarcopenia, postoperative complications.

