

МАТЕМАТИЧНІ МОДЕЛІ ДИФЕРЕНЦІЙНОЇ ДІАГНОСТИКИ І ПРОГНОЗУ ПРИ ХРОНІЧНОМУ ПАНКРЕАТИТІ І РАКУ З ПЕРЕВАЖНИМ УРАЖЕННЯМ ГОЛОВКИ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ

I. A. Криворучко, М. М.Тесленко, С. А. Андреєщев, С. М. Тесленко, А. В. Арсен'єв
Харківський національний медичний університет МОЗ України

PROGNOSIS IN CHRONIC PANCREATITIS AND CANCER WITH A PRIMARY LESION OF THE PANCREATIC HEAD

I. A. Kryvoruchko, M. M. Teslenko, S. A. Andreyeshchev, C. M. Teslenko, A. V. Arsenyev
Kharkiv National Medical University

Одним з завдань сучасної хірургічної гастроентерології є не тільки забезпечення хороших і відмінних безпосередніх результатів, а й створення умов для ефективної реабілітації пацієнтів у ранньому післяопераційному періоді, запобігання післяопераційних ускладнень після радикальних операцій на ПЗ з приводу ХП і раку з переважним ураженням головки ПЗ. Стандартна тактика ведення таких хворих не завжди відповідає вимогам хірургів. Необхідне не тільки вдосконалення існуючих методів діагностики, лікування та профілактики післяопераційних ускладнень, а й впровадження нових методів, основаних, насамперед, на вивченні патогенезу та прогнозу цих захворювань. Диференційна діагностика ХП і раку ПЗ з переважним ураженням її головки є однією з складних і важливих проблем хірургічної панкреатології [1 – 3]. Особлива важливість проблеми пов'язана з тим, що рак ПЖ часто виявляють у хворих на ХП, який розцінюють сьогодні як передракове захворювання [1, 2]. Низька частота виявлення раку ПЗ на тлі ХП у резектабельній фазі свідчить про незадовільність існуючих алгоритмів і програм диференційної діагностики захворювань. В останні десятиліття широко впроваджують в клінічну практику такі сучасні методи діагностики, як ультразвукове дослідження (УЗД), ендосонографію, мультиспіральну комп'ютерну томографію (МСКТ), магніторезонансну томографію

Реферат

Проаналізовані результати хірургічного лікування 132 хворих, в тому числі 68 — з приводу раку головки підшлункової залози (ПЗ) (у 46 — з жовтяницею) і 64 — хронічного панкреатиту (ХП) з переважним ураженням головки ПЗ (у 16 — з жовтяницею). Розподіл хворих по групах здійснювали за максимальним значенням класифікаційних функцій, що обчислювали за спеціальними формулами. Далі вивчали показники ендотеліальної дисфункції для проведення диференційної діагностики. Визначений поріг VEGF = 346 пг/мл, за яким хворі розподілені на групи: ХП і рак головки ПЗ. Ще більш точним був поріг за показником VEGF=248 пг/мл. Для прогнозування тяжкості перебігу патологічного процесу, поряд з використанням діагностичних даних, застосовували метод дерев класифікації. Панкреатодуоденальна резекція за Whipple виконана у 23 хворих, за Traverso—Longmire — у 8, субтотальна правобічна панкреатектомія за Fortner — у 3, гепатикоєюностомія за Roux — у 8, дуоденозберігальна резекція за Бегером — у 6, її Бернський варіант — у 7, операція за Фреєм — у 51. У 26 (19,7%) хворих мініінвазивні втручання для відведення жовчі були остаточними через поширення основного патологічного процесу та тяжкий загальний стан. Післяопераційні ускладнення виникли у 18 (13,6%) хворих, померли 3 (2,3%).

Ключові слова: хронічний панкреатит; рак головки підшлункової залози; диференційна діагностика; математичні моделі.

Abstract

Analyzed the results of surgical treatment of 132 patients, including 68 — for cancer of the pancreatic head (in 46 — with jaundice) and 64 — chronic pancreatitis (CP) with a primary lesion of the pancreatic head (16 — with jaundice). The distribution of patients into groups was carried out with a maximum value of classification functions calculated by special formulas. Next studied indicators of endothelial dysfunction for differential diagnosis. A certain threshold of VEGF = 346 pg / ml, in which the patients were divided into groups: CP and cancer on the pancreatic head. It was even more accurate indicator threshold VEGF = 248 pg / ml. To predict the severity of the pathological process, along with the use of diagnostic data, using the method of classification trees. Pancreatoduodenal resection for Whipple was performed in 23 patients, for Traverso—Longmire — in 8, subtotal right sided pancreatectomy for Fortner — in 3, hepaticojejunostomy by Roux — in 8, duodenopreserving resection for Beger — in 6, her Bernese option — in 7, operation Frey — in 51. In 26 (19.7%) patients, minimally invasive intervention for removal of bile were spread through the final primary pathological process and severe general state. Postoperative complications occurred in 18 (13.6%) patients, died 3 (2.3%).

Keywords: chronic pancreatitis; cancer of the pancreatic head; differential diagnosis; mathematical models.

(МРТ), ендоскопічну ретроградну холангіопанкреатографію (ЕРХПГ), черезшкірну пункцію ПЗ під контролем УЗД чи КТ з подальшим дослідженням тканини, аспірацію

панкреатичного соку, використання пухлинних маркерів тощо.

Ендотеліальна дисфункція є патологічним станом, що виникає на тлі порушення продукції ендо-

теліальних факторів. Це зумовлює порушення функції органів і систем організму на тлі дисбалансу між продукцією судинорозширювальних, ангіопротекторних, ангіопрولیферативних чинників, з одного боку, і вмістом судинозвужувальних, протромботичних, проліферативних чинників, з іншого. Ендотелій бере участь у регуляції тонуусу судин, проникності їх стінки, адгезії тромбоцитів і лейкоцитів, ангіогенезі, тромборезистентності, імунній відповіді, синтезі медіаторів запалення та їх інгібіторів, а також здійснює бар'єрну функцію. Важливою функцією ендотелію є продукція оксиду азоту (NO), що підтримує базальний тонус судин і бере участь у вазодилатації у відповідь на дію різноманітних стимулів. В останні роки у науковій літературі з'явилися дослідження, що свідчать про важливу роль NO як поліфункціонального регулятора структурних і метаболічних процесів [1, 2]. За сучасними уявленнями, хімічний медіатор NO відіграє універсальну роль модулятора фізіологічних функцій серцево-судинної, нервової, імунної, м'язової, дихальної, травної та інших систем організму. Цей месенджер має відношення до багатьох патологічних процесів, відповідає за тонус судин, міжклітинну комунікацію, модуляцію нейротрансмісії, імунну цитотоксичність, секрецію медіаторів і гормонів тощо. NO, поряд з тим, є потенційно токсичною молеку-

лою, що відіграє негативну роль при артеріальній гіпертензії, цукровому діабеті, новоутвореннях, нейродегенеративних процесах, атеросклерозі, цирозі печінки, захворюваннях нирок і інших патологічних станах організму [3]. Ця молекула може бути згубною як для клітин, включаючи ракові, так і для внутрішньоклітинних патогенних мікроорганізмів. В останні роки отримані численні дані про метаболізм NO в живій клітині і структурі NO-синтази. Встановлено, що NO діє як важливий регулятор таких загальноклітинних процесів, як експресія генів, функціональна активність мітохондрій. В організмі NO синтезується з амінокислоти L-аргініну. Цей процес представляє комплексну окиснювальну реакцію, що каталізується ферментом NO-синтазою (NOS), яка є поліфункціональною оксидоредуктазою та нагадує за деякими властивостями систему цитохром—P450—редуктазу [3]. У теперішній час ідентифіковані три ізоферменти NOS, названі відповідно з типами клітин, в яких вони були вперше виявлені [1 — 3]: нейрональна (nNOS), індукбельна (iNOS), або макрофагальна (mNOS), і ендотеліальна (eNOS). Всі ізоформи NOS каталізують утворення NO у відповідь на рецепторну, хімічну, біологічну або фізичну стимуляцію.

Метою дослідження було вивчення ролі ендотеліальної дисфункції у механізмі формування ХП і раку ПЗ

з переважним ураженням її головки, розробка й впровадження математичних моделей диференційної діагностики і прогнозу при цих захворюваннях.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Проаналізовані результати хірургічного лікування 132 хворих, основні клініко-лабораторні характеристики яких представлені у *табл. 1*. Хворі розподілені на 5 груп: 1—ша група — контрольна (умовно здорові, n=17), 2—га група — хворі на ХП без жовтяниці (n=48), 3—тя група — хворі на ХП з жовтяницею (n=16), 4—та група — хворі на рак ПЗ без жовтяниці (n=12), 5—та група — хворі на рак ПЗ з жовтяницею (n=56).

Всім пацієнтам проводили загальноклінічні дослідження крові та сечі, біохімічні дослідження крові; у більшості з них досліджували вміст онкомаркери СА 19—9. Програма дослідження стану ендотеліальної дисфункції у хворих на ХП і рак ПЗ передбачала: визначення у сироватці крові вмісту продуктів окиснення NO — нітритів (NO₂), нітратів (NO₃), S—нітрозотіолу, eNOS та iNOS, а також одного з токсичних продуктів окиснювального дезамінування амінокислот (L—глутаміну і L—аспарагіну), пуринових азотистих основ — аміаку (NH₃). Вміст у сироватці крові NO₂, NO₃, S—нітрозотіолу, активність eNOS та iNOS виз-

Таблиця 1. Клініко-лабораторна характеристика хворих, Ме (Q₁–Q₃)

Показник	ХП з переважним ураженням головки ПЗ (n=64)	Рак ПЗ (n=68)	Достовірність відмінностей
Вік, років (x ± m)	52,2 ± 2	61,5 ± 1,4	p=0,00024
Стать Ч/Ж	53/11	48/20	p=0,206
ІМТ, кг/м ²	21 (20 – 26)	24 (21 – 28)	p=0,537
Біль	64	12	N
Жовтяниця	18	68	N
Недостатність зовнішньосекреторної функції ПЗ	58	32	N
Асцит	8	14	N
Симптоми ураження ЦНС	4	8	N
Лейкоцити крові, × 10 ⁹ в 1 л	9,8 (5,4 – 11,6)	8,4 (5,5 – 10,2)	p=0,234
Загальний білірубін, мкмоль/л	27,4 (16,3 – 44,8)	87,7(66,4 – 311,3)	p=0,0001
АЛТ крові, Од/л	78,6 (57,9 – 96,4)	154,6 (68,6 – 211,2)	p=0,001
АСТ крові, Од/л	67,3 (44,5 – 88,5)	148,5 (53,2 – 189,4)	p=0,001
Глюкоза крові, моль/л	5,34 (5,3 – 12,1)	7,05 (5,9 – 12,3)	N
Креатинін крові, мкмоль/л	85,4 (76,4 – 111,5)	97,2 (81,8 – 123,9)	p=0,043

начали відповідно до рекомендацій [4]; аміаку в сироватці крові — методом іонообмінної хроматографії на іонітах. Після розподілу амінокислот на іонітах реєстрацію їх кількості та аміаку здійснювали на автоматичному аналізаторі амінокислот T-339 (Чеська республіка). Для дослідження концентрації фактору росту ендотелію судин (VEGF) кров у пацієнтів забирали ранком, до їди з ліктьової вени для отримання плазми без добавок, протягом 1 год пробірки з кров'ю доставляли в лабораторію. Концентрацію VEGF в плазмі крові визначали з застосуванням набору реактивів для твердофазного імуоферментного аналізу "Human VEGF Quantikine ELISA" ("R&D Systems", США).

Використовували інструментальні методи дослідження: УЗД, МСКТ з контрастуванням і без такого, ендоскопічну езофагогастродуоденоскопію (ЕЕГДС), ЕРХПГ, МРТ та відеолапароскопію — за показаннями.

Статистичне опрацювання отриманих результатів дослідження проведене з використанням методів варіаційної статистики за програмою "Біостатистика". Відмінності між виборками вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

Розробку математичної моделі диференційної діагностики об'єм-

них утворень головки ПЗ здійснювали в декілька етапів. Першим етапом для виділення хворих на рак ПЗ використовували 31 клініко—лабораторний та інструментальний показник, отриманий в перші дні після госпіталізації хворого в клініку. Другим етапом (до операції) вивчали показники ендотеліальної дисфункції. Третім етапом, поряд з використанням діагностичних даних, для вирішення завдань прогнозу використовували метод дерев класифікації.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Прогнозування діагнозу (рак ПЗ — ХП) може бути здійснене різними методами багатовимірного статистичного аналізу, вибір яких буде визначатися шкалою вимірювання, законом розподілу використаних показників, наявністю статистичних зв'язків між ними. Тому першим етапом проведений аналіз з використанням методів описової статистики. При порівнянні достовірності відмінностей центральних тенденцій показників у хворих на ХП та рак ПЗ встановлено, що вони не однорідні за віковим складом. Так, при раку ПЗ вік хворих ($61,5 \pm 1,4$) року був значимо більшим, ніж при ХП — ($52,2 \pm 2$) роки, відмінності достовірні за критерієм Манна—Уїтні ($p =$

$0,00024$). Тому були сформовані однорідні за віком групи, що включали 47 хворих на ХП і 53 — на рак ПЗ. Значущі ($p < 0,05$) відмінності виявлені (за критерієм Манна—Уїтні) тільки для 9 показників: кількість сегментоядерних нейтрофілів, гранулоцитів, лімфоцитів, вміст фібриногену А, загального білірубину та його фракцій, глюкози крові, білка в сечі, діаметр спільної жовчної протоки (СЖП). Для графічної ілюстрації цих співвідношень використані пелюсткові діаграми, побудовані для стандартизованих значень

$$x_{cm} = \frac{x - \bar{x}}{\sigma}$$

показників за формулою:

Застосування стандартизованих показників та їх середніх дозволило представити результати в одному масштабі (від -1 до $+1$), зберігаючи співвідношення між ними.

При побудові системи прогнозування наявності у хворого раку ПЗ розглядали різні статистичні методи: дискримінантний аналіз, дерева класифікації, логит—регресію тощо. Найбільш відповідним методом для такої структури даних був дискримінантний аналіз. При цьому досягнута висока точність апостеріорної класифікації (табл. 2) навіть при використанні тільки трьох показників: вміст прямого білірубину, кількість лімфоцитів і вік хворих. Зменшення кількості предикторних показників до трьох зумовлене їх мультиколінеарністю (високим рівнем кореляційних зв'язків), наприклад, загальний білірубін — прямий білірубін — непрямий білірубін — діаметр СЖП, і прагненням зменшити кількість предикторів при збереженні точності прогнозу.

Таблиця 2. Точність апостеріорної класифікації методом дискримінантного аналізу

Захворювання	Матриця класифікації: ряди – групи, що спостерігали; стовпці - прогнозовані групи		
	Частота правильних збігів, %	ХП (кількість хворих)	Рак ПЗ (кількість хворих)
ХП	74,5	38	13
Рак ПЗ	82,1	12	55
Разом ...	78,8	50	68

Таблиця 3. Стан ендотеліальної дисфункції у хворих на ХП і рак ПЗ

Показник	Величина показника в групах ($\bar{x} \pm m$)				
	1-й (n=17)	2-й (n=48)	3-й (n=16)	4-й (n=12)	5-й (n=46)
NH ₃ , нмоль/л	23,1 ± 1,6	36,2 ± 2,6*	38,2 ± 3,4*	47,8 ± 3,2*	59,3 ± 4,2*
NO ₂ , мкмоль/л	14,7 ± 1,2	21,4 ± 1,3*	25,8 ± 1,7*	28,4 ± 1,6*	35,7 ± 2,1*
NO ₃ , мкмоль/л	24,6 ± 1,5	31,8 ± 1,5*	40,6 ± 2,3*	46,3 ± 2,2*	57,4 ± 3,7*
S-нітрозотіол, мкмоль/л	0,23 ± 0,02	0,32 ± 0,03*	0,80 ± 0,07*	0,38 ± 0,04*	0,89 ± 0,07*
eNOS, пмоль/(хв × мг білка)	0,58 ± 0,04	0,77 ± 0,06*	0,95 ± 0,08*	1,04 ± 0,09*	1,23 ± 0,11*
iNOS, пмоль/(хв × мг білка)	0,38 ± 0,03	0,63 ± 0,05*	0,75 ± 0,06*	0,27 ± 0,03*	0,21 ± 0,02*
VEGF, пг/мл	125,9 ± 10,6	212,2 ± 9,5*	268,1 ± 16,04*	431,9 ± 22,03*	872,6 ± 76,55*
Примітка.	* - різниця показників вірогідна у порівнянні з такими у контролі ($p < 0,05$).				

Прогнозування наявності у хворого раку ПЗ здійснювали після обчислення класифікаційних функцій. Вибір групи (ХП чи рак ПЗ) попередньо визначали, виходячи з встановлення максимального значення класифікаційних функцій, які обчислювали за формулами:

$$Y_{\text{ХП}} = -16,75 - 0,0035 \times \text{білірубін} \\ \text{прямий} + 0,42 - \text{лімфоцити} + 0,4 \times \text{вік};$$

$$Y_{\text{рак ПЗ}} = -18 - 0,0083 \times \text{білірубін} \\ \text{прямий} + 0,36 - \text{лімфоцити} + 0,44 \times \text{вік}.$$

Порядок показників у класифікаційних функціях відповідав внеску кожного предиктора в процес класифікації. Точність отриманої моделі прогнозу перевірена на тестовій вибірці з 20 хворих (у 8 — рак ПЗ, у 12 — ХП), точність моделі прогнозування у яких становила 74%.

Таким чином, з огляду на те, що хворі на ХП становлять групу ризику виникнення раку ПЗ, проблема диференційної діагностики за наявності об'ємного утворення переважно в головці ПЗ є актуальною для вибору лікувальної тактики. Для виключення раку ПЗ у хворих на ХП першим етапом доцільно використовувати доступну математичну модель диференційної діагностики (загальна точність 78,8%), розроблену на основі доступних клініко—лабораторних та інструментальних критеріїв.

За результатами дослідження стану ендотеліальної дисфункції у хворих на ХП і рак ПЗ виявлене підвищення в плазмі крові рівня нітритів, нітратів, S—нітрозотіолу, активності eNOS. Поряд з цим, перебіг ХП супроводжувався підвищенням активності iNOS, тоді як при раку ПЗ цей показник був значно меншим, ніж у контролі (табл. 3). Оцінка показників ендотеліальної дисфункції при ХП характеризувалась збільшенням вмісту нітритів — на 45,5 і 75,5%; нітратів — на 29,2 і 65,0%; S—нітрозотіолу — на 39,1 і 247,8%; активності eNOS — на 32,7% і 65,5%; iNOS — на 63,7 і 97,3%, відповідно в умовах перебігу хвороби без жовтяниці та за наявності такої.

При аналізі показників ендотеліальної дисфункції у хворих 4—ї

та 5—ї груп виявлене збільшення рівня у сироватці крові нітратів — на 93,1 і 142,8%, нітритів — на 88,2 і 133,3%, S—нітрозотіолу — на 65 і 286,9%, eNOS — на 79,3 і 112% на тлі пригнічення активності iNOS — на 29 і 44,8%. При дослідженні активності окиснювальної системи NO—синтази виявлене збільшення концентрації аміаку у сироватці крові хворих на рак ПЗ більш ніж удвічі. Це свідчило про виникнення ендогенної інтоксикації та порушення механізмів знешкодження аміаку, високий рівень якого може бути прогностично значущим критерієм при оцінці тяжкості перебігу хвороби. В усіх хворих рак ПЗ супроводжувався більш високою концентрацією в сироватці крові нітритів, нітратів, S—нітрозотіолу у порівнянні з такою у хворих на ХП ($p < 0,05$).

Особливістю перебігу ХП і раку ПЗ було значне підвищення рівня S—нітрозотіолу при ускладнених формах, що супроводжувались жовтяницею. Так, у хворих 2—ї групи він становив ($0,32 \pm 0,03$) ммоль/л, 3—ї групи — підвищувався до ($0,80 \pm 0,07$) ммоль/л. Аналогічну динаміку вмісту у сироватці крові S—нітрозотіолу спостерігали у хворих на рак ПЗ. Ці результати свідчили, що S—нітрозотіол може бути прогностичним критерієм виникнення ускладнень у вигляді жовтяниці, як при ХП, так і раку ПЗ. Активність iNOS підвищувалася при ХП і суттєво знижувалася при раку ПЗ, що може бути важливим критерієм в диференційній діагностиці цих захворювань.

Рівень у сироватці крові VEGF як маркера пошкодження ендотелію був на 26,3% вищим у хворих 3—ї групи у порівнянні з таким у хворих 2—ї групи ($p < 0,05$). Подібну тенденцію спостерігали у хворих на рак ПЗ (відповідно на 102%, $p < 0,05$), у них середній рівень VEGF у сироватці крові був значно вище, ніж у хворих на ХП.

ХП і рак ПЗ поєднані з формуванням ендотеліальної дисфункції, що проявляється накопиченням токсичних продуктів обміну нітритів, нітратів, аміаку та інших, це корелює з тяжкістю перебігу хвороби і на-

явністю обтураційної жовтяниці. Можна припустити, що прогностично значущим показником в диференційній діагностиці ХП і раку ПЗ може бути не тільки активність iNOS, а й рівень S—нітрозотіолів та VEGF у крові. Найбільш інформативним показником у диференційній діагностиці ХП і раку ПЗ є вміст VEGF. При порівнянні середніх показників у хворих на ХП і рак ПЗ встановлений пороговий рівень VEGF, що дорівнював у середньому 346 пг/мл, це дозволяло розділяти ці дві групи хворих та провести диференційну діагностику. Для оцінки адекватності запропонованої моделі використовували величину площі під ROC—кривою (AUC — Area under the ROC curve) з її 95% довірчим інтервалом (ДІ). Модель вважали адекватною, якщо AUC достовірно перевищувала значення 0,5.

При цьому вибирали оптимальне значення рівня (порогу) показника прогнозування моделі, виходячи з співвідношення чутливості й специфічності.

При визначенні чутливості і специфічності моделі прогнозування на основі показника ендотеліальної дисфункції VEGF у 132 хворих (рак головки ПЗ — у 68; ХП з переважним ураженням головки ПЗ — у 64) площа під ROC—кривою (AUC) становила 0,764 (0,95 ДІ 0,683 — 0,845). Поріг VEGF, який у середньому становив 346 пг/мл, та дозволив розділяти хворих на групи, визначали за критерієм Парето. Чутливість моделі становила 72,1%, специфічність — 75%, загальна точність — 72,7%.

Ще більш точним поріг за показником VEGF, який у середньому становив 248 пг/мл, був при порівнянні груп хворих на рак ПЗ і умовно здорових осіб: площа під ROC—кривою (AUC) становила 0,943 (0,95 ДІ 0,892 — 0,994); чутливість становила 86,8%, специфічність — 82,4%, загальна точність — 82,3%.

Приблизно таким саме точним був цей критерій і при порівнянні хворих на ХП і умовно здорових осіб: площа під ROC—кривою (AUC) становила 0,866 (0,95 ДІ 0,764 — 0,968); чутливість становила 84,4%, специфічність — 76,5%, загальна

Таблиця 4. Способи відведення жовчі у хворих при обтураційній жовтяниці пухлинного та непухлинного генезу

Спосіб дренування жовчних проток	Кількість хворих	
	абс.	%
ЕРХПГ, ЕПСТ, стентування	21	53,9
Холецистостомія під контролем УЗД	3	7,7
Холецистостомія під контролем відеолапароскопії	10	25,6
Холецистостомія з використанням лапаротомного мінідоступу	5	12,8
Разом ...	39	100

точність — 81,5% за порогового середнього значення VEGF 155 пг/мл.

Наступним етапом для прогнозування перебігу основного патологічного процесу, поряд з використанням даних діагностичних досліджень, було застосування методу дерев класифікації. Модель дерев класифікації організована на основі ієрархічної структури, що складається з вузлів прийняття рішень. У кожному вузлі на підставі оцінки значень показників приймається рішення для віднесення до класу об'єкта (в нашій ситуації про розподіл хворих до 2 — 5-ї груп). На кожному етапі розгалуження, як правило, формується у вузлі, ділить безліч об'єктів (пацієнтів) на дві частини. Ліва частина вузла — це група, в якій правило виконується; права — в якій правило не виконується. Перевагами методу дерев класифікації є наявність графічної інтерпретації отриманих результатів, можливість використання непараметричних показників (тобто, вимірювань з використанням будь-якої шкали) і досить висока точність прогнозування. При вирішенні цього завдання найбільшу точність класифікації, тобто, якість збігу моделі з вихідними даними, показав метод дискримінантного одновимірного розгалуження ($p < 0,05$). Априорі ймовірність приналежності хворих до груп оцінювали за навчальною вибіркою ($n=78$). Ціну помилки класифікації встановлювали однаковою для кожної групи, оскільки кількість пацієнтів в кожній групі майже однакова.

Розроблене дерево класифікації: у кожному вузлі класифікації наведено кількість хворих, яких класифікує даний вузол, і гістограми, що ілюструють якісне співвідношення між

хворими різних груп. Дерево містить три вузли розгалуження і чотири термінальних вершини. Точність класифікації становила 89%, ціна крос—перевірки — 82,6%, що можна вважати хорошими показниками якості моделі. Як впливає з отриманої моделі дерева класифікації, показник VEGF, насамперед, розподіляє хворих за критерієм ПЗ — ХП — рак ПЗ, а відмінності щодо наявності жовтяниці у хворих визначали за вмістом S—нітрозотіолу.

Лікування хворих було комплексним.

За наявності дистального блоку жовчовивідних шляхів та тривалої жовтяниці обмежувались проведенням УЗД, МСКТ та МРТ, ЕРХПГ. Доцільність застосування кожного методу доопераційної декомпресії за наявності обтураційної жовтяниці визначали за основними чинниками: рівень загального білірубину та його фракцій, стан хворого, інформативність діагностичної методики, можливість трансформації діагностичної процедури в ефективне лікувальне втручання, безпека методу (імовірність виникнення ускладнень та їх тяжкість), його технічна складність. На підставі аналізу накопиченого нами досвіду рекомендуємо дотримувати такої схеми виконання лікувально—діагностичних мініінвазивних інструментальних втручань при ХП і раку ПЗ з переважним ураженням її головки: аналіз клініко—лабораторних даних, УЗД (з холецистостомією або без неї), МСКТ, ЕРХПГ (з ЕПСТ та стентуванням жовчних проток чи без таких), лапароскопія чи лапаротомія (з холецистостомією). Якщо можливості мініінвазивних методів декомпресії жовчних проток вичерпані або обмежені, після передопераційної під-

готовки хворому виконували лапаротомію з застосуванням одного з методів інтраопераційного жовчовідведення (табл. 4).

Методи дренування жовчних проток для тимчасового або остаточного відведення жовчі застосовані у 39 хворих при обтураційній жовтяниці. З 62 хворих, оперованих з приводу обтураційної жовтяниці, у 39 (62,9%) — виконані втручання після попередньої декомпресії біліарної системи, у 23 (37,1%) — при гострій жовтяниці (до 10 діб) та рівні загального білірубину не більше 150 мкмоль/л — без декомпресії.

Панкреатодуоденальна резекція за Whipple виконана у 23 хворих, за Traverso—Longmire — у 8, субтотальна правобічна панкреатектомія за Fortner — у 3, гепатикоєюностомія за Roux — у 8, дуоденозберігальна резекція за Бегером — у 6, її Бернський варіант — у 7, операція за Фреєм — у 51. У 26 (19,7%) хворих мініінвазивні втручання для відведення жовчі були остаточними через поширення основного патологічного процесу та тяжкий загальний стан. Після операції ускладнення виникли у 18 (13,6%) хворих, померли 3 (2,3%).

ВИСНОВКИ

1. Використання математичних моделей диференційної діагностики і прогнозу дозволяють з високою точністю виявляти хворих на рак за наявності об'ємного утворення в головці ПЗ. Поряд з використанням даних клініко—лабораторних та інструментальних досліджень, для вирішення питань щодо діагностики раку головки ПЗ та ХП слід застосовувати запропонований метод побудови дерев класифікації, точність якого становила 89%, ціна крос—перевірки 82,6%, що можна вважати хорошими показниками якості моделі.

2. Мініінвазивні ендоскопічні, чезшкірні (під контролем УЗД), відеолапароскопічні та лапаротомні (з використанням мінідоступу) декомпресивні втручання є ефективним способом відновлення жовчовідтоку при обструкції біліарної системи на тлі раку головки ПЗ та ХП. Ці ме-

тодики дозволяють досить швидко й ефективно усунути обтураційну жовтяницю і холангіт, виконати оперативне втручання в найбільш сприятливих умовах, особливо за тривалої жовтяниці, у плановому порядку, а у пацієнтів літнього віку та за тяжких супутніх захворювань вони є альтернативою хірургічному лікуванню.

ЛІТЕРАТУРА

1. Гуревич К. Г. Оксид азота: биосинтез, механизмы действия, функции / К. Г. Гуревич, Н. Л. Шимановский // *Вопр. биологии, медицины и фармакол. химии*. — 2000. — № 4. — С. 16 — 21.
2. Киселик І. О. Особливості визначення нітратів та нітритів у хворих на вірусні гепатити та жовтяниці іншої етіології / І. О. Киселик, М. Д. Луцик, Л. Ю. Шевченко // *Лаб. діагностика*. — 2001. — № 3. — С. 43 — 45.
3. Малышев И. Ю. Введение в биохимию оксида азота. Роль оксида азота в регуляции основных систем организма / И. Ю. Малышев // *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. — 1997. — № 1. — С. 49 — 56.
4. Ковальова О. М. Діагностика ендотеліальної функції — оцінка вазоактивного пулу оксиду азоту: метод. рекомендації / О. М. Ковальова, Г. В. Демиденко, Т. В. Горбач. — К.: МОЗ України, 2007. — 20 с.

