

На правах рукописи

САВЧЕНКОВ

Дмитрий Константинович

ОБОСНОВАНИЕ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ТАКТИКИ ПРИ ОПУХОЛЯХ
ГЕПАТОПАНКРЕАТОДУОДЕНАЛЬНОЙ ЗОНЫ У ПАЦИЕНТОВ СТАРШЕЙ
ВОЗРАСТНОЙ ГРУППЫ

14.01.17 – хирургия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург

2016

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном военном образовательном учреждении высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации.

Научный руководитель:

Соловьёв Иван Анатольевич – доктор медицинских наук доцент, начальник кафедры военно-морской хирургии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации.

Официальные оппоненты:

Асташов Владимир Леонидович – доктор медицинских наук профессор, главный врач государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной онкологический диспансер».

Ханевич Михаил Дмитриевич – заслуженный деятель науки РФ, лауреат премии Правительства РФ в области науки и техники, доктор медицинских наук, профессор, заместитель главного врача по хирургии Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городской клинический онкологический диспансер».

Ведущая организация:

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится _____ 20__ г. в _____ часов на заседании объединенного совета по защите кандидатских и докторских диссертаций Д 999.052.02 на базе ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (105203, г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, д.70).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ИУВ ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (105203, г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, д.70) и на сайте www.pirogov-center.ru.

Автореферат разослан « _____ » _____ 2016 г.

Ученый секретарь объединенного диссертационного совета
доктор медицинских наук профессор

С.А. Матвеев

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

На протяжении последних лет отмечается неуклонный рост частоты возникновения рака органов гепатопанкреатодуоденальной зоны во всем мире [Гальперин Э.И. и соавт., 2011; Каприн А.Д. и соавт., 2016; Boyle P. et al., 2008]. В целом, число регистрируемых случаев опухолей гепатопанкреатодуоденальной зоны составляет всего 4% от всех злокачественных новообразований, однако данная группа опухолей характеризуется высоким уровнем смертности – только на опухоли поджелудочной железы приходится 9,6% всех смертей от злокачественных новообразований в России [Каприн А.Д. и соавт., 2016].

Радикальное хирургическое лечение опухолей гепатопанкреатодуоденальной зоны предусматривает выполнение высокотравматичных операций с высоким риском развития различных послеоперационных осложнений и неблагоприятным отдаленным прогнозом [Шалимов С.А. и соавт. 2007; Makary M.A. et al., 2006; Hatzaras I. et al., 2011; Adham M. et al., 2014]. Пациенты старше 65 лет составляют 60% от общего количества всех диагностирующихся случаев опухолей гепатопанкреатодуоденальной зоны [Rial T.S. et al., 2011]. Сочетание данных факторов приводит к вопросу об оправданности выполнения радикальных операций у пожилых пациентов, нередко отягощенных сопутствующими хроническими заболеваниями.

Более чем в 80% случаев первым проявлением опухолей гепатопанкреатодуоденальной зоны является развитие синдрома механической желтухи, в результате чего больные поступают по экстренным показаниям в тяжелом состоянии, вследствие выраженной интоксикации [Кукушкин В.А. и соавт., 2004; Шулешова А.Г., 2008; Кулезнева Ю.В. и соавт., 2011]. Малоинвазивные способы эндобилиарного дренирования в связи с малотравматичностью и высокой эффективностью становятся все более распространенными при устранении осложнений опухолей гепатопанкреатодуоденальной зоны. Традиционные паллиативные хирургические вмешательства в виде формирования билиодигестивных анастомозов более травматичны, их выполнение грозит развитием осложнений у более чем 20% пациентов [Патютко Ю.И. и соавт., 2007]. Однако в отдалённом периоде частота рецидивов механической желтухи и холангита у пациентов, перенесших операции с формированием билиодигестивных анастомозов, значительно меньше [Гальперин Э.И. и соавт., 2011], в связи с чем, на оправданность выполнения традиционных паллиативных операций влияет ожидаемая продолжительности жизни.

Степень разработанности темы исследования

В многочисленных исследованиях прослежено влияние на выживаемость после операции таких факторов, как размер опухоли [Cameron J. et al., 1991; Bottger T.C. et al., 1999], поражение лимфатических узлов [Bouvet M. et al., 2000; Bathe O. et al., 2001], R-статус (радикальность проведенной операции) [Егоров В.И. и соавт., 2008; Allema J.H. et al., 1995; Benassai G. et al., 1999], гистологический тип опухоли и степень её

злокачественности [Кубышкин В.А. и соавт., 2004; Bouvet M. et al., 2000; Jarufe N. et al., 2004; Kuhlmann K.F. et al., 2004; Hahn S. et al., 2006], плотности паренхимы поджелудочной железы, диаметра главного панкреатического протока, гиперамилаземии в послеоперационном периоде [Беджанян А.Л., 2005; Шатверян Г.А., 2006; Сергеев О.А., 2007; Бруснев Л.А., 2015]. Но в большинстве случаев указанные факторы становятся достоверно известными непосредственно после оперативного лечения, а значит, не могут быть оценены при определении противопоказаний к операции.

Таким образом, при выборе тактики оперативного лечения пациентов старшей возрастной группы с опухолями органов гепатопанкреатодуоденальной зоны ключевое значение имеет ожидаемая послеоперационная продолжительность жизни, однако, в исследованиях большинство выявленных факторов становятся известными после хирургического лечения, в связи с чем, проблема предоперационного прогноза в настоящий момент является актуальной. До настоящего времени показатели предоперационного обследования пациентов старшей возрастной группы с опухолевым поражением органов гепатопанкреатодуоденальной зоны, влияющие на выбор хирургической тактики, изучены недостаточно.

Цель исследования

Улучшение результатов лечения пациентов старшей возрастной группы с опухолевым поражением органов гепатопанкреатодуоденальной зоны за счет дифференцированного выбора хирургической тактики лечения.

Задачи исследования

1. Изучить значимость предоперационных данных обследования пациентов с опухолями органов гепатопанкреатодуоденальной зоны старшей возрастной группы в прогнозе результатов радикального хирургического лечения.

2. Выявить прогностически значимые показатели предоперационного обследования пациентов старшей возрастной группы с опухолевым поражением органов гепатопанкреатодуоденальной зоны, влияющие на результат традиционных паллиативных хирургических операций.

3. Разработать математическую модель индивидуального прогнозирования годичной выживаемости после радикального хирургического лечения и полугодовой выживаемости после паллиативных операций пациентам старшей возрастной группы с опухолевым поражением органов гепатопанкреатодуоденальной зоны.

4. Оценить эффективность разработанных математических моделей индивидуального прогнозирования выживаемости пациентов старшей возрастной группы с опухолевым поражением органов гепатопанкреатодуоденальной зоны на проспективной группе пациентов.

Научная новизна исследования

Впервые произведено сопоставление показателей предоперационного состояния пациентов с опухолевым поражением органов гепатопанкреатодуоденальной зоны с отдаленным результатом хирургического

лечения, что позволило выявить клинические факторы прогноза отдаленных результатов.

Впервые для пациентов старшей возрастной группы с опухолевым поражением органов гепатопанкреатодуоденальной зоны показано статистически достоверное влияние показателей предоперационной коморбидности на выживаемость.

Посредством дискриминантного анализа отобраны лимитирующие признаки с рассчитанными к ним коэффициентами. На основе полученных данных разработаны математические модели индивидуального прогнозирования одногодичной выживаемости после радикальной операции и полугодичной выживаемости после паллиативной операции. Высокая точность моделей индивидуального прогнозирования подтверждена посредством ROC-анализа на независимой от дискриминантного анализа группе пациентов.

Теоретическая и практическая значимость

Уточнено влияние возраста пациента на результат паллиативного и радикального хирургического лечения. Две предложенные математические модели индивидуального прогнозирования исходов операции позволяют улучшить оценку предоперационного состояния пациентов старшей возрастной группы с опухолевым поражением органов гепатопанкреатодуоденальной зоны, дают основу для дальнейшего исследования в области оценки предоперационных факторов прогноза отдаленных результатов хирургического лечения.

Выявленные в работе прогностические критерии выживаемости после хирургического лечения на основе количественно оцененной коморбидности позволяют улучшить предоперационную диагностику, обосновать принятую тактику хирургического лечения, предупредить развитие осложнений послеоперационного периода, производить планирование лечебно-диагностических мероприятий.

Методология и методы исследования

Исследование проводилось в 2013 – 2016 гг. на кафедре военно-морской хирургии Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова. Включало в себя анализ доступной литературы, постановку цели и задач работы, разработку дизайна исследования, сбор, обработку и обобщение результатов, формулировку выводов и практических рекомендаций.

База данных ретроспективной группы пациентов была подвергнута дискриминантному анализу, на основе полученных данных разработаны математические модели прогнозирования выживаемости после оперативного лечения. Модели индивидуального прогнозирования опробированы на проспективной группе, точность прогноза подтверждена посредством ROC-анализа.

Положения, выносимые на защиту

1. У пациентов старшей возрастной группы с опухолями органов гепатопанкреатодуоденальной зоны при рассмотрении значимости противопоказаний к радикальному хирургическому лечению необходимо

руководствоваться уровнем коморбидности, а не хронологическим возрастом пациентов.

2. Разработанная математическая модель прогноза результатов радикальных операций позволяет обосновать оправданность рисков хирургического лечения пациентов старшей возрастной группы с опухолями органов гепатопанкреатодуоденальной зоны относительно долгосрочного прогноза.

3. Предложенная математическая модель прогноза результатов паллиативных операций даёт возможность определить тактику проведения паллиативного лечения пациентов старшей возрастной группы с опухолями органов гепатопанкреатодуоденальной зоны.

Степень достоверности и апробация результатов

Степень достоверности полученных результатов определяется достаточным и репрезентативным объемом выборки, формированием основной группы и группы контроля, использованием современных методов исследований по стандартным методикам. Методы математической обработки полученных результатов адекватны поставленным задачам. На основании анализа изученных и полученных в ходе исследования данных сформулированы аргументированные выводы и практические рекомендации.

Результаты исследования внедрены в клиническую и педагогическую работу кафедры военно-морской хирургии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» и ее клинические базы – результаты работы применяются в лечебном процессе, проводимом в клинике военно-морской хирургии, научные положения используются в лекциях и практических занятиях, проводимых с курсантами и слушателями.

По теме работы опубликовано 9 печатных работ, три из которых размещены в рецензируемых журналах, рекомендуемых для публикации основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Завершена НИР тема № VMA.03.12.25.1416/0034, шифр «Янтарь».

Результаты исследования доложены и обсуждены на Всероссийской научно-практической конференции «Первичные и вторичные опухолевые поражения печени» (Санкт-Петербург, 2014), Всероссийской научно-практической конференции «Новые технологии в хирургии» (Санкт-Петербург, 2014), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Современное состояние диагностики и лечения опухолей панкреатодуоденальной зоны» (Санкт-Петербург, 2015), XII Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы клиники, диагностики и лечения в многопрофильном лечебном учреждении» (Санкт-Петербург, 2016).

Объём и содержание работы

Диссертация изложена на 145 страницах машинописного текста. Состоит из введения, пяти глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, который включает 22 отечественных и 159 зарубежных авторов. Диссертация иллюстрирована 21 рисунком, включает 39 таблиц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

С целью реализации задач исследования анализу подверглись случаи лечения пациентов клиники военно-морской хирургии Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова и Санкт-Петербургского научно-исследовательского института скорой помощи имени И.И. Джанелидзе, находившихся на лечении с января 2009 по декабрь 2015 г.г. включительно. Произведено формирование двух групп пациентов:

I – пациенты, проходившие лечение с 2009 по 2013 г.г. включительно (n=208) – ретроспективная часть исследования;

II – пациенты, проходившие лечение с 2014 по 2015 г.г. включительно (n=118) – проспективная часть исследования.

Исходя из задач исследования, выбраны следующие критерии включения пациентов: 1) наличие первичной опухоли в органе гепатопанкреатодуоденальной зоны (ГПДЗ) как основное заболевание; 2) проведенное хирургическое лечение, направленное либо на ликвидацию осложнений, либо на радикальное лечение; для пациентов II группы применили дополнительные условия: 3) возраст пациента на момент операции не менее 60 лет; 4) отслеженный отдаленный результат для пациентов, перенесших радикальное лечение или формирование билиодигестивного анастомоза (БДА).

На момент начала проспективного исследования в лечебных учреждениях, на базе которых проводилась работа, изменился подход к лечению пациентов с осложнениями опухолей органов ГПДЗ. Основным отличием явилось принятие тактики двухэтапного лечения, при которой первым этапом выполнялась малоинвазивная операция, направленная на устранение осложнений основного заболевания, последующая стабилизация состояния пациента и нормализация функционирования пораженных органов и систем. Вторым этапом лечения выполнялась открытая операция (радикальная или паллиативная). Изменение тактики лечения пациентов было обусловлено как результатом анализа собственных результатов, так и изменением подхода к лечению пациентов с данной патологией в научном мире в целом.

Изменения подхода к лечению пациентов и критерии включения пациентов в проспективную группу обусловили ряд её различий с ретроспективной группой (табл. 1).

Таблица 1 - Сравнение пациентов ретроспективной (I) и проспективной (II) групп

Показатель	Значение	
	I группа	II группа
Всего пациентов	208	118
Мужчины/ Женщины	84 (40,4%) / 124 (59,6%)	47 (39,8%) / 71 (60,2%)
Возраст: менее 60/более 60 лет, количество	55 (27%) / 153 (73%)	все \geq 60
Средний возраст, лет	66 \pm 0,78	71 \pm 0,63

Локализация	опухоль Клацкина	12 (5,8%)	9 (7,6%)
	желчный пузырь	10 (4,8%)	4 (3,4%)
	дистальный отдел холедоха	5 (2,4%)	8 (6,8%)
	большой дуоденальный сосочек	12 (5,8%)	7 (5,9%)
	двенадцатиперстная кишка	6 (2,9%)	2 (1,7%)
	головка поджелудочной железы	149 (71,1%)	78 (66,1%)
	тело и хвост поджелудочной железы	14 (7,2%)	10 (8,5%)
Стадии заболевания TNM	I	3 (1,4%)	1 (0,9%)
	II	48 (23,1%)	23 (19,5%)
	III	51 (24,5%)	39 (33%)
	IV	106 (51%)	55 (46,6%)
Наличие механической желтухи		180 (86,5%)	89 (75,4%)
Средний общий билирубин, мкмоль/л		176,6±9,58	134,2±11,3
Длительность желтухи, сутки		10,8	15,2
Проведенное хирургическое лечение	малоинвазивная операция	109	73
	формирование БДА	71	23
	радикальная операция	28	22

Статистически достоверной разницы между I и II группами пациентов по полу, стадии и локализации заболевания, наличия механической желтухи не выявлено ($p < 0,05$). Разница в длительности гипербилирубинемии до момента операции обусловлена пациентами, к которым применялось двухэтапное лечение (после первого этапа уровень общего билирубина опускался ниже 100 мкмоль/л, но не всегда достигал нормы). Двухэтапное лечение обуславливает так же и снижение уровня среднего общего билирубина на момент окончательного оперативного лечения.

Средний возраст пациентов II группы составил $71 \pm 0,63$ лет (от 60 до 89 лет). Преобладание в I группе пациентов старше 60 лет (73%) обуславливает низкую разницу среднего возраста со II группой.

С целью реализации задач исследования случаи лечения пациентов по объёму и характеру выполненных оперативных вмешательств разделены на три подгруппы:

- пациенты, которым выполнены малоинвазивные вмешательства: 109 пациентов ретроспективной группы – IA группа; 73 пациента проспективной группы – ПА группа;
- пациенты, перенесшие открытую паллиативную операцию в объёме формирования билиодигестивного анастомоза: ретроспективная группа IB, $n=71$; и проспективная группа IB, $n=23$;
- пациенты, оперированные радикально: ретроспективная группа IC, $n=28$; и проспективная группа IC, $n=22$.

При поступлении пациента с подозрением на опухолевое поражение органа ГПДЗ к нему применяли ряд лабораторно-инструментальных исследований, направленных на верификацию и дифференциальную

диагностику основного заболевания. В зависимости от полученных результатов обследования диагностический объём расширяли выполнением компьютерной томографии в ангиорежиме, магнитно-резонансной холангиопанкреатикографией, ультразвуковым эндоскопическим исследованием органов ГПДЗ, эндоскопической ретроградной холангиографии. Выполнялось определение уровня онкомаркеров СА-19-9 и РЭА в сыворотке крови. Пациентам, поступающим с чрескожными дренажами желчных путей, выполняли чресдренажные холангиограммы с использованием растворов водорастворимых контрастных веществ.

В связи с преобладанием пациентов старшей возрастной группы отмечен высокий уровень коморбидности, что потребовало консультаций смежных специалистов (кардиолога, эндокринолога и др.), проведения ультразвукового исследования сердца, исследования функции внешнего дыхания, сканирования вен нижних конечностей, оценки выделительной функции почек, расширенных разнонаправленных анализов крови.

Кратность применения методов обследования была обусловлена проводимым лечебным процессом и течением заболевания.

На основе анализа ретроспективной группы пациентов составлена электронная база данных. Для заполнения граф использовали данные, полученные из анализируемых историй болезней. Перечень учитываемых данных неоднократно менялся во время заполнения базы в связи с промежуточным анализом. В абсолютном большинстве случаев для заполнения граф базы интерпретация данных не требовалась – производилось заполнение количественных показателей, отображенных в стандартных единицах измерений. В случаях учета качественного признака производили кодировку в количественном эквиваленте.

Для объективизации оценки состояния больных и влияния совокупности сопутствующих заболеваний на течение процесса использовали возраст-зависимый индекс коморбидности Чарлсон [Charlson M.E. et al., 1987]. Для оценки значимости и учета послеоперационных осложнений применили шкалу усовершенствованной классификации хирургических осложнений Clavien-Dindo [Dindo D. et al., 2004; Clavien P.A. et al., 2009].

Обработку полученных данных проводили с помощью прикладных программ Microsoft Excel, Statistica for Windows 10.0. Составлена компьютерная база данных в программе Microsoft Office Excel 2010. При необходимости оценки силы и значимости соотношений между исследуемыми показателями использовали корреляционный анализ. Для проверки гипотез о взаимном влиянии переменных использовались критерии Фишера или ХИ-квадрат (в случае исследования качественных переменных), однофакторный дисперсионный анализ или критерии Манна-Уитни и Краскела-Уоллиса (для исследования влияния качественной переменной на количественную). Результат считали значимым при уровне значимости $p < 0,05$.

Для построения прогностической модели использовалась процедура пошагового дискриминантного анализа. Прогностическую оценку полученной

модели проводили при помощи ROC-анализа, вычисляли чувствительность и специфичность для исследуемых показателей.

Результаты проведенных исследований и их обсуждение

При анализе ретроспективной группы пациентов, которым было выполнено малоинвазивное лечение (n=143) подтверждена его высокая эффективность и малотравматичность. Так послеоперационные осложнения развились у 16 пациентов (11,2% случаев), летальность составила 4,8% (умерло 7 пациентов). Однако стоит отметить, что во всех случаях летальный исход был обусловлен развитием полиорганной недостаточности (преимущественно печеночной) на фоне длительно текущей механической желтухи, IV стадией основного заболевания с поражением нескольких органов и декомпенсацией сопутствующих заболеваний. У 109 пациентов малоинвазивные дренирующие операции явились окончательным вариантом хирургического лечения, 34 пациентам после малоинвазивной дренирующей операции выполнили открытую операцию вторым этапом лечения.

Отдаленный результат зависел от вида выполненного вмешательства. Так, в группе пациентов, перенесших чрескожно-чреспеченочную холецистостомию, получены не только наилучшие непосредственные результаты, но и отдаленные: после выполнения дренирования снижение уровня билирубина было клинически не значимым, явления желтухи и печеночной недостаточности сохранялись дольше, чем в группах с чрескожно-чреспеченочными холедохостомами. В отдаленном периоде отмечен рецидив желтухи, наиболее часто обусловленный прогрессированием заболевания с отключением желчного пузыря от холедоха, либо развитием обструкции общего печеночного желчного протока выше его слияния с пузырным желчным протоком. На основании этого считаем целесообразным стремиться избегать выполнение холецистостом. В случае отсутствия расширения внутрипеченочных желчных протоков и невозможности выполнения чрескожно-чреспеченочного дренирования желчных протоков необходимо рассматривать возможность ретроградного эндоскопического стентирования холедоха.

Анализ отдаленных результатов не выявил различий в количестве осложнений у пациентов с вариантом наружной и наружно-внутренней холедохостомы. Однако у пациентов с наружным вариантом дренирования отмечено более выраженное снижение качества жизни, обусловленное наличием желчеприемника и необходимостью употребления желчи с пищей. Промывание наружного дренажа сопровождается болевым синдромом вследствие возникающей интрабилиарной гипертензии, что приводило у ряда пациентов к отказу от выполнения промывания вообще, либо к снижению кратности процедур. В связи с преобладанием среди пациентов лиц старшей возрастной группы, с наличием высокого уровня коморбидности по различным системам органов, рекомендации по уходу за холедохостомой выполнялись недостаточно четко, что приводило к нарушению функционирования дренажей. В связи с чем, считаем целесообразным стремиться выполнить наружно-внутреннее дренирование желчных протоков, что позволяет повысить качество

жизни пациентов на этапе реабилитации (нет необходимости употреблять желчь с пищей, отсутствует желчеприемник), а также облегчает выполнение окончательного варианта хирургического лечения, будь то выполнение радикальной операции с формированием гепатикоеюноанастомоза на чрескожно-чреспеченочном наружно-внутреннем дренаже, либо эндопротезирование и стентирование холедоха.

Наличие запущенного онкологического заболевания, и, в частности, метастатического поражения печени не является абсолютным противопоказанием к антеградным эндобилиарным вмешательствам. Наилучший и стойкий эффект получен при условии полноценного дренирования отключенных сегментов печени, что в ряде случаев требовало постановки двух и более чрескожно-чреспеченочных дренажей в желчное древо.

Анализ ретроспективной группы пациентов, перенесших формирование билиодигестивных анастомозов (n=71), показал актуальность поставленных задач исследования. Так, для открытых операций с формированием БДА характерна большая частота ранних послеоперационных осложнений и госпитальной летальности относительно результатов малоинвазивных операций, которые в свою очередь характеризуются лучшей переносимостью с низкой частотой послеоперационных осложнений и летальности (таблица 2). В отдалённом же периоде результат малоинвазивного лечения хуже, за счет снижения качества жизни пациентов и необходимости повторного стационарного лечения, связанного как с плановой заменой дренажей, так и с нарушением их функционирования и развитием поздних осложнений (холангита, стеноза двенадцатиперстной кишки). Осложнения, характерные для отдаленного периода группы малоинвазивных вмешательств нивелируются при условии адекватно выполненной открытой паллиативной операции (формирование гепатикоеюноанастомоза с профилактическим гастроэнтероанастомозом).

Таблица 2 – Сравнение непосредственных результатов операций по устранению механической желтухи в ретроспективной группе

	Малоинвазивные операции	Операции формирования БДА	p
Всего осложнений	16 из 143 (11,2 %)	19 из 71 (26,6 %)	<0,05
Летальность	7 из 143 (4,8%)	9 из 71 (12,6 %)	0,053

Необходимость формирования профилактического анастомоза обоснована результатами исследования, согласно которым 8% пациентам с развившимся декомпенсированным стенозом двенадцатиперстной кишки

выполнена повторная операция в виде формирования гастроэнтероанастомоза. Стоит отметить, что декомпенсация стеноза была обусловлена прогрессированием основного заболевания, оперативное лечение проводилось пациентам с распространенным опухолевым процессом на фоне интоксикации и тяжелым общим состоянием, что обуславливало высокий риск оперативного лечения. Так же, как и в случае устранения механической желтухи, конкуренцию операциям с формированием гастроэнтероанастомозов составляет стентирование металлическими саморасширяющимися стентами (СМС), однако их применение и в данном случае в настоящий момент ограничено организационно-технической стороной (высокой стоимостью).

При анализе случаев выполнения радикальных операций (n=28), выявлено, что послеоперационные осложнения возникли у 12 (42,8%) больных в 17,8% случаев (у 5 пациентов) приведя к летальному исходу. Анализ распределения пациентов по количеству осложнений и летальности в зависимости от пола, возраста, объёма радикальной операции и локализации первичной опухоли не показал статистически значимой разницы, лишь уровень общего билирубина более 100 мкмоль/л коррелировал с летальным исходом после оперативного лечения. В отдалённом периоде срок более одного года после операции прожило 14 пациентов из 23 (из 28 с учетом послеоперационной летальности), что составило 60,9 % (50 % с учетом послеоперационной летальности).

При проведении анализа случаев лечения пациентов ретроспективной группы данные анализируемых историй болезней вносились в компьютерную базу, составленную в программе Microsoft Office Excel 2010. База данных включила 76 анализируемых показателей для каждого пациента. Для количественных показателей, имеющих референсные значения, вводили дополнительную переменную, количественно отображающую отклонение от нормы. Качественные показатели подвергнуты кодировке, с использованием различных видов матриц (двоичной, третичной и т.д.). В случае отсутствия данных в истории болезни, либо невозможность однозначной трактовки при ретроспективном анализе поле показателя в компьютерной базе не заполнялось.

Исходя из задач исследования и полученных результатов анализа исходов лечения пациентов ретроспективной группы, сформулированы две задачи:

- 1) произвести одногодичный прогноз радикальной операции;
- 2) произвести полугодичный прогноз операции с формированием обходных анастомозов.

С целью определения факторов, максимально влияющих на результат операции, и построения прогнозирующей функции проводилась процедура пошагового дискриминантного анализа. В качестве группирующей (результатирующей) переменной использовалась качественная переменная – одногодичная выживаемость (1 – жив через 365 дней после операции, 0 – наступление смерти в течение 365 дней после операции).

Одногодичная выживаемость выбрана по ряду причин: учитывает как раннюю послеоперационную летальность, так и смерть от осложнений позже 30-суток; отображает результат хирургического лечения, без учета

адъювантной терапии (в отдаленном периоде после операции ряд пациентов получали химиотерапевтическое лечение), также многолетнюю выживаемость значимо лимитирует гистологический тип злокачественного образования; выбор меньшего срока, как условия оправданности радикальной операции неоправдан, т.к. его можно достичь посредством менее травматичной, адекватно выполненной паллиативной операцией.

Дискриминантный анализ заключался в выборе показателей, оказывающих наибольшее влияние на формирование оценки предоперационного состояния пациента, и формирование совокупности признаков, позволяющих построить модель прогнозирования. Причем, анализируются все сочетания показателей, результирующий признак остаётся неизменным - одногодичная выживаемость. При проведении дискриминантного пошагового анализа наибольшее значение на дискриминацию совокупностей оказали переменные, представленные в таблице 3.

Таблица 3 – Показатели переменных, полученные при дискриминантном анализе группы IC

Показатель	Коэффициент
Индекс Чарлсон	-2,0529
Отклонение от нормы мочевины	-0,8544
Отклонение от нормы общего билирубина	-0,0179
Поправочный коэффициент (константа)	11,7988

Вышеуказанные признаки и рассчитанные к ним коэффициенты, описывающие предоперационное состояние пациента с опухолью ГПДЗ, позволяют построить математическую модель индивидуального прогнозирования одногодичной выживаемости после радикальной операции:

$$D_r = 11,7988 - 2,0529 * Char1 - 0,0179 * d_Bil - 0,8544 * d_Urea \quad (1)$$

Значение D_r вычисляется для каждого конкретного пациента, если $D_r > 0$, то прогнозируется дожитие пациента до одного года после операции, в противном случае – нет. Char1 – индекс Чарлсон, d_Bil – отклонение от нормы уровня общего билирубина, d_Urea – отклонение от нормы уровня мочевины.

Эффективность рассчитанного прогноза отображает матрица правильной классификации, представленная в таблице 4, а также на рисунке 1.

Таблица 4 – Распределение пациентов группы IC при рассчитанном прогнозе

Исходные данные	Лечение эффективно (прогноз)	Лечение неэффективно (прогноз)	% правильной классификации
Лечение эффективно	15	0	100
Лечение неэффективно	3	10	76,9
Всего	18	10	89,3

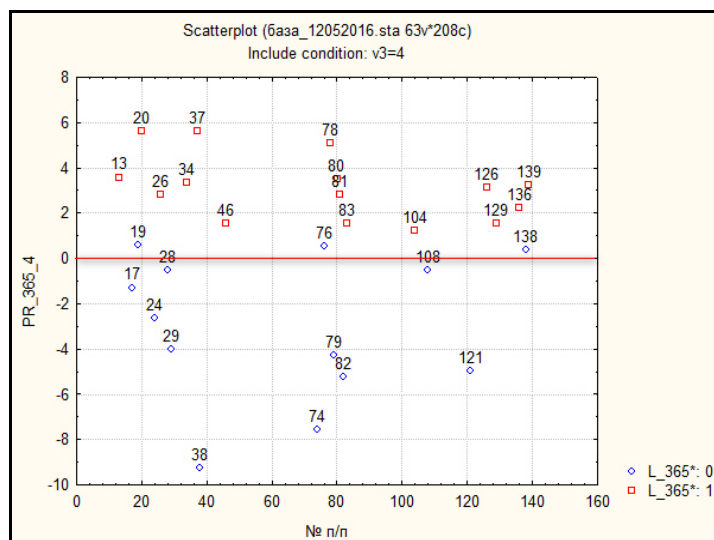


Рисунок 1. Распределение пациентов группы IC при отображении рассчитанного прогноза.

На рисунке 1 по оси Y указано значение D_r , рассчитанное по формуле (1). По оси X – порядковый номер пациента в электронной базе данных. Синим цветом отмечены номера пациентов, которые не дожили до лимитирующего срока, красным – прожившие более одного года после операции. Нахождение трех пациентов (№19, 76, 138), маркированных синим цветом, в зоне положительного значения D_r , говорит о неправильной классификации (табл. 5).

Таблица 5 – Случаи неправильной классификации пациентов группы IC

Номер пациента	Эффективность лечения (реальная)	Вероятность отнесения к эффективной группе	Вероятность отнесения к неэффективной группе
19	G 1:0	0,644782	0,355218
76	G 1:0	0,633921	0,366079
138	G 1:0	0,591455	0,408545

Как видно из таблицы 5, у всех пациентов с ошибочным прогнозом прогнозируемая вероятность отнесения к эффективной группе была менее 65 %. В свою очередь, на одногодичную выживаемость отрицательно влияли развившиеся интра- и послеоперационные осложнения, так у одного из пациентов с ошибочным прогнозом развились послеоперационные осложнения IV степени, которые привели к летальному исходу на 116 сутки с момента операции.

Построение прогнозирующей функции для паллиативных операций производилось по принципу, аналогичному использованному при расчете прогноза радикальных операций, так, факторы, значимо влияющие на изучаемое событие, явились дискриминантными переменными, учтенными в анализе. Однако в качестве группирующей (результатирующей) переменной использовалась иная качественная переменная – полугодичная выживаемость (1 – жив через 180 суток после операции, 0 – наступление смерти в течение 180 суток после операции).

Причиной выбора для построения прогноза результата лечения в виде полугодичной выживаемости явился результат анализа исходов лечения пациентов ретроспективной группы. Так, выбор меньшего срока, как условия обоснованности паллиативной операции, неоправдан, т.к. его можно достичь посредством выполнения малоинвазивной операции.

При проведении дискриминантного пошагового анализа наибольшее значение на дискриминацию совокупностей оказали переменные, представленные в таблице 6.

Таблица 6 – Показатели переменных, полученные при дискриминантном анализе группы IV

Показатель	Коэффициент
Индекс Чарлсон	-1,274
Отклонение от нормы общего белка	-0,386
Отклонение от нормы эритроцитов	-5,862
Отклонение от нормы гематокрита	0,208
Поправочный коэффициент (константа)	7,641

Полученные признаки и рассчитанные к ним коэффициенты, описывающие состояние пациента перед планируемой операцией формирования БДА, образуют математическую модель индивидуального прогнозирования полугодичной выживаемости после паллиативной операции:

$$D_p = 7,641 - 1,274 * Charl - 0,386 * d_Pro - 5,862 * d_Er + 0,208 * d_Ht \quad (2)$$

Значение D_p вычисляется для каждого конкретного пациента, если $D_p > 0$, то прогнозируется прожитие пациентом свыше полугода после операции, в противном случае – нет. Charl – индекс Чарлсон, d_{Pr} – отклонение от нормы уровня общего белка, d_{Er} – отклонение от нормы уровня эритроцитов, d_{Ht} – отклонение от нормы уровня гематокрита.

Эффективность рассчитанного прогноза отображено матрицей правильной классификации, (табл. 7), а также на рисунке 2.

Таблица 7 – Распределение пациентов группы IC при рассчитанном прогнозе

Исходные данные	Лечение эффективно (прогноз)	Лечение неэффективно (прогноз)	% правильной классификации
Лечение эффективно	32	4	88,9
Лечение неэффективно	2	33	94,3
Всего	34	37	91,5

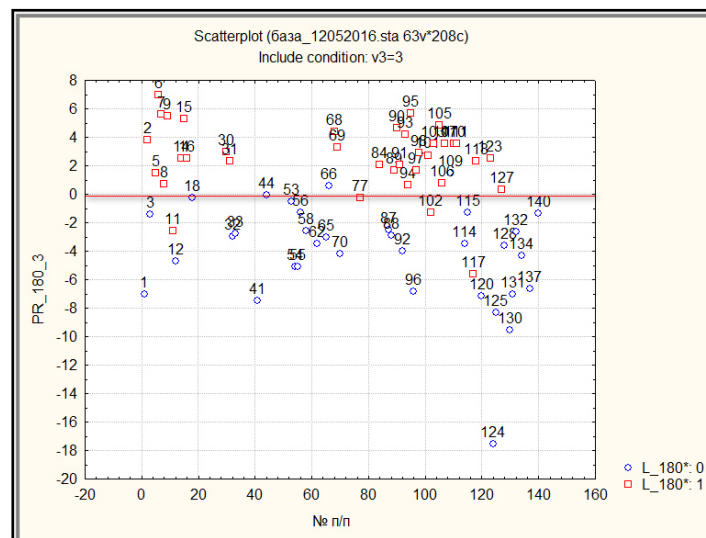


Рисунок 2. Распределение пациентов группы IB при отображении рассчитанного прогноза.

На рисунке 2 по оси Y указано значение D_p , рассчитанное по формуле (2). По оси X – порядковый номер пациента в электронной базе данных. Синим цветом отмечены номера пациентов, которые не дожили до лимитирующего срока, красным – прожившие более полугода после операции. Нахождение двух пациентов (№66 и 109), маркированных синим цветом, в зоне положительного значения D_p и четырёх пациентов (№ 11, 77, 102, 117) в зоне отрицательного значения D_p , говорит о неправильной их классификации (табл. 8).

Таблица 8 – Случаи неправильной классификации пациентов в группе IV

Номер пациента	Эффективность лечения (реальная)	Вероятность отнесения к эффективной группе	Вероятность отнесения к неэффективной группе
11	G 2:1	0,928	0,072
66	G 1:0	0,355	0,645
77	G 2:1	0,558	0,442
102	G 2:1	0,782	0,218
109	G 1:0	0,186	0,814
117	G 2:1	0,996	0,004

Как видно из таблицы 8 в данном случае у пациентов с ошибочным прогнозом прогнозируемая вероятность отнесения к реальной группе варьировала от 55,8% до 99,6%. Изучение данных случаев с клинической стороны не дало явных объяснений. В связи с чем, случаи неправильной классификации трактованы объемом выборки, которая не позволила учесть весь спектр особенностей течения заболевания.

При выведении математических формул, на прогноз не повлияли ни предоперационная оценка размера опухоли, ни поражение лимфатических узлов, что объясняем недостаточной чувствительностью использованных диагностических методов. Гистологический тип опухоли и степень её злокачественности до операции определяли на основе материала, полученного при биопсии во время ЭГДС или дуоденоскопии. В связи с чем, до операции у большей части пациентов данные факторы прогноза были не известны, и, соответственно, не могли оказать статистического влияния.

Следующим этапом исследования явилась проверка прогнозирующих факторов. С этой целью в период с 2014 по 2015 года включительно проводилось проспективное исследование.

Подход к техническому выполнению антеградных и ретроградных эндобилиарных вмешательств, и показания к их выполнению не отличались от ретроспективной группы. После купирования признаков механической желтухи и вызванной ею печеночной недостаточности 7 пациентам выполнено в качестве окончательного варианта хирургического лечения стентирование саморасширяющимся металлическим стентом. Осложнений после стентирования СМС не возникло, что обусловлено выполнением вмешательств после регрессии механической желтухи и её осложнений у отобранных пациентов, а также проведением повторного вмешательства по уже сформированному раневому каналу.

В группе пациентов, перенесших формирование БДА, в отличие от ретроспективной группы, показанием к формированию гастроэнтероанастомоза являлось не только наличие стеноза двенадцатиперстной кишки, но и профилактика его возникновения в дальнейшем.

Из числа пациентов, перенесших формирование билиодигестивных анастомозов, умерло 2 пациента (8,6%). У одного пациента летальный исход

был обусловлен ТЭЛА, у второго – развитием полиорганной недостаточности (преимущественно печеночной) на фоне механической желтухи, прогрессированием злокачественного процесса.

Исходя из задач исследования, отслежена полугодичная выживаемость пациентов группы ПВ. Более полугода с момента операции прожило 13 пациентов, 10 умерло ранее.

Проанализировав результаты лечения ретроспективной группы, пришли к выводу о неоправданности радикального оперативного лечения у пациентов с отдаленными метастазами, в связи с чем, в проспективной группе не выполнялись ПДР, совмещенные с атипичной резекцией печени.

Характер и частота послеоперационных осложнений и летальности значимо не отличалось между группами I и II. Однако II группу составили пациенты от 60 лет и старше, и отсутствие увеличения количества осложнений само по себе является положительным фактором, оправдывающим тактику двухэтапного лечения.

Выведенную математическую модель индивидуального прогнозирования одногодичной выживаемости пациента после радикальной операции (формула 1) применили к группе ПС. Эффективность рассчитанного прогноза отображена на рисунке 3.

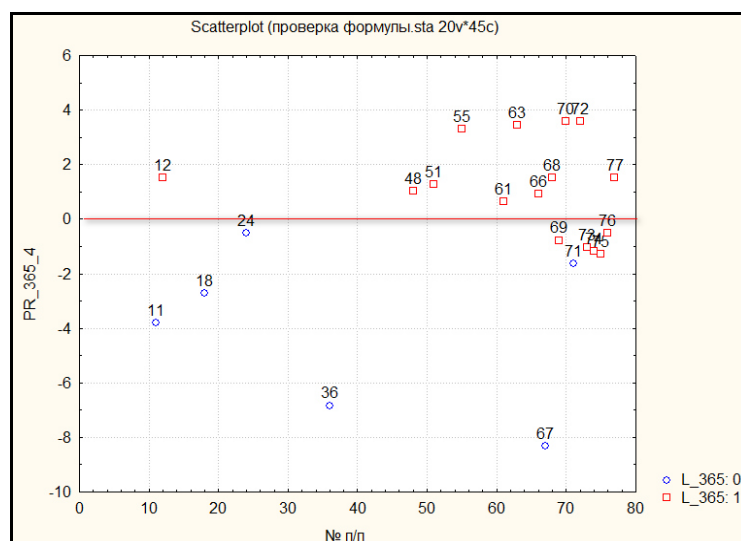


Рисунок 3. Распределение пациентов группы ПС при отображении рассчитанного прогноза.

На рисунке 3 по оси Y указано значение D_r , рассчитанное по формуле (1). По оси X – порядковый номер пациента в электронной базе данных. Синим цветом отмечены номера пациентов, которые не дожили до лимитирующего срока, красным – прожившие более одного года после операции. Нахождение четырех пациентов (№69, 73, 74, 76), маркированных красным цветом, в зоне отрицательного значения D_r , говорит о неправильной классификации. Таким образом, правильное прогнозирование выживших (чувствительность) составило 70%, прогнозирование умерших (специфичность) – 100%.

С целью оценки математической модели индивидуального прогнозирования полугодовой выживаемости пациентов после паллиативной операции формулу 2 применили к группе ПВ. Эффективность рассчитанного прогноза отображена на рисунке 4

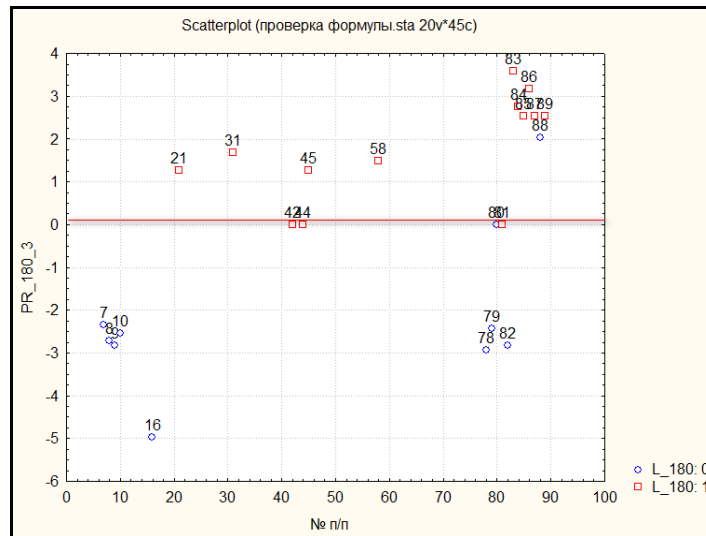


Рисунок 4. Распределение пациентов группы ПВ при отображении рассчитанного прогноза.

Трактовка результатов проводится по сходному принципу: по оси Y указано значение D_p рассчитанное по формуле (2). По оси X – порядковый номер пациента в электронной базе данных. Синим цветом отмечены номера пациентов, которые не дожили до лимитирующего срока, красным – прожившие более полугодя после операции. Нахождение пациента №88, маркированного синим цветом, в зоне положительного значения D_p говорит о неправильной классификации. Номера 42, 44, 80 и 81 находятся практически на нуле, в зоне неопределенности. Когда дискриминантная функция $D_p=0$, то это зона неопределенности, что является недостатком метода. Данный факт преодолевается посредством увеличения объема выборки с целью увеличения пациентов с $D_p=0$, из них формируется отдельная группа и для нее строится свой прогноз, отличный от основного. Правильное прогнозирование выживших (чувствительность) составила 78%, прогнозирование умерших (специфичность) – 90%.

С целью исследования прогностической ценности факторов прогноза выживаемости пациентов после операций был проведен ROC-анализ. Основой данного анализа является построение так называемой ROC-кривой, которая наиболее часто используется для представления результатов бинарной классификации. ROC-кривая показывает зависимость количества верно классифицированных положительных примеров от количества неверно классифицированных отрицательных примеров.

Для получения численного значения клинической значимости теста, а также для сравнения двух тестов, используется показатель AUC (Area Under Curve), который может быть рассчитан при помощи численных методов,

например метода трапеций. Судить о качестве теста можно по экспертной шкале для значений AUC (таб. 9).

Таблица 9 – трактовка значений AUC при ROC -анализе

Интервал AUC	Качество модели
0.9 – 1.0	Отличное
0.8 – 0.9	Очень хорошее
0.7 – 0.8	Хорошее
0.6 – 0.7	Среднее
0.5 – 0.6	Неудовлетворительное

Для показателей прогноза радикальной операции площадь под характеристической кривой равна 0,932, что говорит об «отличном» качестве модели (рис. 5)

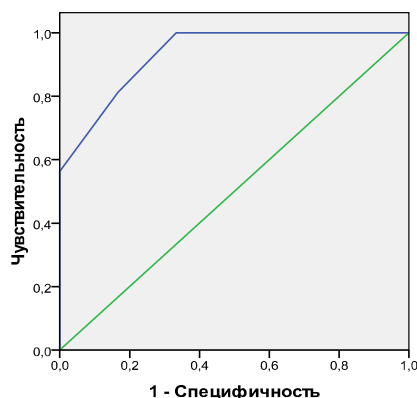


Рисунок 5. ROC-кривая для показателей прогноза радикальной операции.

Для показателей прогноза паллиативных операций значение площади под характеристической кривой было несколько хуже, – 0,758, что позволяет оценить качество данной модели, как «хорошее» (рис. 6)

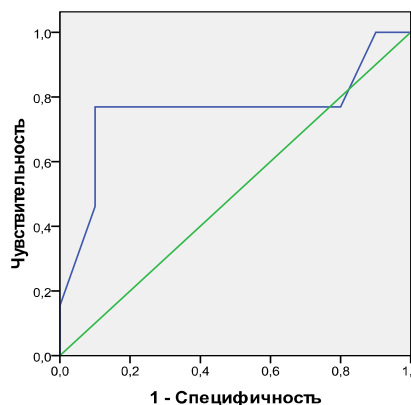


Рисунок 6. ROC-кривая для показателей прогноза паллиативной операции.

Опираясь на полученные выше результаты ROC-анализа можно обоснованно утверждать, что обе разработанные модели индивидуального прогнозирования выживаемости пациентов после изучаемых операций могут быть использованы с высокой точностью.

Таким образом, при анализе результатов лечения пациентов проспективной группы выявлена эффективность тактики двухэтапного лечения. Её применение к пациентам старшей возрастной группы позволило избежать увеличения частоты послеоперационных осложнений и летальности относительно ретроспективной группы (более молодой по среднему возрасту).

Применение разработанных моделей индивидуального прогнозирования к проспективной группе, с последующим исследованием прогностической ценности посредством ROC-анализа, показало их высокую эффективность. Это, в свою очередь, определяет ключевое значение используемых в моделях показателей в выборе хирургической тактики лечения пациентов старшей возрастной группы с опухолями ГПДЗ.

Выводы

1. На основании оценки выживаемости пациентов старшей возрастной группы с опухолями органов ГПДЗ установлено, что в предоперационном обследовании возраст не оказывает значимого влияния на прогноз отдаленного результата. Ведущими прогностическими факторами радикальной операции являются значение индекса коморбидности Чарлсон, уровня общего билирубина и мочевины.

2. При оценке ожидаемой продолжительности жизни более полугода у пациентов с опухолями органов ГПДЗ старшей возрастной группы с предполагаемым нерадикальным лечением следует учитывать совокупность значений индекса Чарлсон, уровня эритроцитов, гематокрита и общего белка.

3. Разработана модель индивидуального прогнозирования результата радикальной операции:

$$D_r = 11,7988 - 2,0529 * \text{Charl} - 0,0179 * d_Bil - 0,8544 * d_Urea$$

Значение D_r вычисляется для каждого конкретного пациента, если $D_r > 0$, то прогнозируется дожитие пациента до одного года после операции, в противном случае – нет. Charl – индекс Чарлсон, d_Bil – отклонение от нормы уровня общего билирубина, d_Urea – отклонение от нормы уровня мочевины.

Так же разработана модель индивидуального прогнозирования результата паллиативной операции:

$$D_p = 7,641 - 1,274 * \text{Charl} - 0,386 * d_Pro - 5,862 * d_Er + 0,208 * d_Ht$$

Значение D_p вычисляется для каждого конкретного пациента, если $D_p > 0$, то прогнозируется прожитие пациентом свыше полугода после операции, в противном случае – нет. Charl – индекс Чарлсон, d_Pro – отклонение от нормы уровня общего белка, d_Er – отклонение от нормы уровня эритроцитов, d_Ht – отклонение от нормы уровня гематокрита.

4. Применение разработанных моделей индивидуального прогнозирования к проспективной группе, с последующим исследованием прогностической ценности посредством ROC-анализа, показало их высокую эффективность, что подтверждает ключевое значение используемых в моделях

показателей в выборе хирургической тактики лечения пациентов старшей возрастной группы с опухолями ГПДЗ. Правильное прогнозирование выживших после радикальных операций составило 70%, прогнозирование умерших – 100%. Прогнозирование выживших после паллиативных операций явилось правильным в 78% случаев, прогнозирование умерших – в 90% случаев.

Практические рекомендации

1. Пациенты старшей возрастной группы с опухолями органов ГПДЗ, рассматриваемые кандидатами к радикальному или паллиативному хирургическому лечению, нуждаются в расширенном диагностическом протоколе, который позволит достоверно оценить степень коморбидности.

2. При выборе тактики лечения пациента старшей возрастной группы с опухолью ГПДЗ, осложненной механической желтухой необходимо применять двухэтапную тактику лечения пациентов. Первым этапом выполняется малоинвазивная операция, направленная на устранение осложнений основного заболевания, последующую стабилизацию состояния пациента и нормализацию функционирования затронутых органов и систем. Вторым этапом лечения рассматривается возможность выполнения открытой операции (радикальной или паллиативной).

3. При выполнении антеградных эндобилиарных вмешательствах следует отдавать предпочтение наружно-внутреннему дренированию, которое обеспечивает лучшее качество жизни пациентов.

4. Выполнение холецистостом неоперабельным пациентам неоправданно в отдалённом периоде. В случае отсутствия расширения внутрипеченочных желчных протоков и невозможности выполнения чрескожно-чреспеченочного дренирования желчных протоков необходимо рассматривать возможность ретроградного эндоскопического стентирования холедоха.

5. При выполнении паллиативного хирургического лечения операцией выбора должно являться формирование гепатикоеюноанастомоза с профилактическим гастроэнтероанастомозом.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Соловьев, И.А. Успешный случай панкреатодуоденальной резекции у пациентки старшей возрастной группы / И.А. Соловьев, М.Ю. Кабанов, М.В. Васильченко, Д.К. Савченков // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2014. – Т.46. - №2 (прилож.). – С. 375-376.

2. **Соловьев, И.А. Возможности чрескожного чреспеченочного дренирования желчных протоков при опухолях органов гепатопанкреатодуоденальной зоны с вторичными поражениями печени у пациентов старшей возрастной группы // И.А. Соловьев, Д.А. Дымников, Д.К. Савченков, М.В. Васильченко // Российский онкологический журнал. – 2014. – Т.19. – №4. – С.45-46.**

3. Соловьев, И.А. Результаты чрескожно-чреспеченочного дренирования желчных протоков при опухолях органов брюшной полости IV стадии / И.А. Соловьев, Д.А. Дымников, Д.К. Савченков, М.В. Васильченко, Р.И. Галиуллин

// Сборник материалов Всероссийской научно-практической конференции «Новые технологии в хирургии» / под ред. В.П. Акимова, Д.А. Творогова–СПб.: ЭФА медика, 2014. – С. 104-105.

4. Соловьев, И.А. Непосредственные результаты чрескожно-чреспеченочного дренирования желчных протоков при лечении механической желтухи опухолевого генеза / И.А. Соловьев, Д.А. Дымников, Д.К. Савченков, Р.И. Галиуллин, О.В. Балюра // Сборник материалов Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Современное состояние диагностики и лечения опухолей панкреатодуоденальной зоны». – СПб.: Аграф+, 2015. – С. 109-110.

5. Соловьев, И.А. Результаты выполнения панкреатодуоденальной резекции пациентам старшей возрастной группы / И.А. Соловьев, Д.А. Суров, Д.К. Савченков, Д.А. Дымников, Р.И. Галиуллин // Сборник материалов XXII Международного конгресса «Актуальные проблемы гепатопанкреатобилиарной хирургии». – Ташкент., 2015. – С. 184.

6. Соловьев, И.А. Значение чрескожно-чреспеченочного дренирования желчных протоков в тактике лечения механической желтухи опухолевого генеза / И.А. Соловьев, Д.А. Дымников, Д.К. Савченков, Т.Е. Кошелев, О.В. Балюра // Сборник материалов научно-практической конференции, посвященной 300-летию 1-го Военно-морского клинического госпиталя «Военно-морская медицина: вчера, сегодня, завтра». – СПб., 2015. – С. 85-86.

7. Соловьев, И.А. Современные подходы к радикальному хирургическому лечению опухолей гепатопанкреатодуоденальной зоны у пациентов старшей возрастной группы // И.А. Соловьев, Д.К. Савченков // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2016. – Т.11. – №1. – С.122-126.

8. Соловьев, И.А. Роль антеградных эндобилиарных вмешательств в лечении пациентов с опухолями гепатопанкреатодуоденальной зоны / И.А. Соловьев, Д.А. Суров, Д.К. Савченков, А.Г. Фрумен, А.В. Осипов, А.В. Святненко // Сборник материалов XII Всероссийской научно-практической конференции на тему «Актуальные вопросы клиники, диагностики и лечения в многопрофильном лечебном учреждении – СПб.: ВМедА., 2016.– С. 413-414.

9. Соловьев, И.А. Значение антеградных эндобилиарных вмешательств в лечении механической желтухи опухолевого генеза // И.А. Соловьев, Д.А. Суров, Н.В. Рухляда, Д.А. Дымников, А.Б. Лычев, Д.К. Савченков, Р.И. Галиуллин // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2016. – Т.11. – №2. – С.44-48.

Список используемых сокращений

БДА – билиодигестивный анастомоз
 ГПДЗ – гепатопанкреатодуоденальная зона
 ПДР – панкреатодуоденальная резекция
 СМС – саморасширяющийся стент
 ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии
 ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия

