

Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение  
высшего образования

«Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова»

Министерства обороны Российской Федерации

*На правах рукописи*

САВЧЕНКОВ

Дмитрий Константинович

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

14.01.17 – хирургия

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук доцент И.А. Соловьев

Санкт-Петербург

2016

## ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ОПУХОЛЕЙ ГЕПАТОПАНКРЕАТОДУОДЕНАЛЬНОЙ ЗОНЫ У ПАЦИЕНТОВ СТАРШЕЙ ВОЗРАСТНОЙ ГРУППЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	11
1.1. Опухоли гепатопанкреатодуоденальной зоны – актуальная проблема современной хирургии.....	11
1.2. Оперативное лечение опухолей гепатопанкреатодуоденальной зоны у пациентов старшей возрастной группы.....	17
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	37
2.1. Материалы исследования (клиническая характеристика пациентов).....	37
2.1.1. Общая характеристика ретроспективной группы исследования.....	37
2.1.2. Общая характеристика проспективной группы исследования.....	43
2.2. Характеристика хирургических методов лечения.....	47
2.2.1. Малоинвазивные хирургические методы.....	47
2.2.2. Методы формирования билиодигестивных анастомозов.....	49
2.2.3. Методы выполнения радикальных операций.....	50
2.3. Методы исследования.....	51
2.3.1. Лабораторные и клинико-инструментальные методы исследования.....	51
2.3.2. Методы оценки полученных клинических данных.....	53
2.3.3. Методы статистической обработки данных.....	55
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ РЕТРОСПЕКТИВНОЙ ГРУППЫ.....	57
3.1. Результат малоинвазивных операций.....	58
3.2. Результат операций с формированием билиодигестивных анастомозов.....	71
3.3. Результат радикальных операций.....	75
3.4. Анализ результатов хирургического лечения пациентов ретроспективной группы.....	84

ГЛАВА 4. ОБОСНОВАНИЕ ВЫБОРА ОБЪЁМА ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ СТАРШЕЙ ВОЗРАСТНОЙ ГРУППЫ ПРИ ОПУХОЛЕВОМ ПОРАЖЕНИИ ОРГАНОВ ГЕПАТОПАНКРЕАТОДУОДЕНАЛЬНОЙ ЗОНЫ..	87
4.1. Построение прогностической функции радикальных операций. ....	89
4.2. Построение прогностической функции паллиативных операций .....	95
ГЛАВА 5. РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ ПРОСПЕКТИВНОЙ ГРУППЫ.....	101
5.1. Клиническая оценка результатов лечения пациентов проспективной группы .....	101
5.2. Анализ результатов прогноза хирургического лечения пациентов проспективной группы .....	109
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	114
ВЫВОДЫ .....	123
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	125
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	126

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БДА – билиодигестивный анастомоз

БДС – большой дуоденальный сосочек

ГБ – гипертоническая болезнь

ГПДЗ – гепатопанкреатодуоденальная зона

ГПЖ – головка поджелудочной железы

ДПК – двенадцатиперстная кишка

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИБС – ишемическая болезнь сердца

КТ – компьютерная томография

МРТ – магнитно-резонансная томография

ОИМ – острый инфаркт миокарда

ПДР – панкреатодуоденальная резекция

ППДР – пилоросохраняющая панкреатодуоденальная резекция

ПЖ – поджелудочная железа

СМС – саморасширяющийся стент

ТОХ – терминальный отдел холедоха

ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии

УЗИ – ультразвуковое исследование

ЧЧХС – чресочно-чреспеченочная холедохостомия

ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия

ЭПСТ – эндоскопическая папиллосфинктеротомия

ЭРХПГ – эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатикография

ASA – шкала американской ассоциации анестезиологов (American Association of Anaesthetists)

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

На протяжении последних лет отмечается неуклонный рост частоты возникновения рака органов гепатопанкреатодуоденальной зоны во всем мире [4, 10, 145]. 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 [10].

Радикальное хирургическое лечение опухолей гепатопанкреатодуоденальной зоны предусматривает выполнение высокотравматичных операций с высоким риском развития различных послеоперационных осложнений и неблагоприятным отдаленным прогнозом [19, 23, 91, 127]. Пациенты старше 65 лет составляют 60% от общего количества всех диагностирующихся случаев опухолей гепатопанкреатодуоденальной зоны [147]. 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 [13, 14, 21]. 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 [16]. Однако в отдалённом периоде частота рецидивов механической

желтухи и холангита у пациентов, перенесших операции с формированием билиодигестивных анастомозов, значительно меньше [149], 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 [47, 56], поражение лимфатических узлов [35, 50], R-статус (радикальность проведенной операции) [8, 24, 39], гистологический тип опухоли и степень её злокачественности [11, 50, 86, 102, 112], плотности паренхимы поджелудочной железы, диаметра главного панкреатического протока, гиперамилаземии в послеоперационном периоде [2, 3, 18, 20]. 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

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 работы

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 опробованы 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 клиницисту 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 позволяет клиницисту 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 8 печатных работ, две 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).

#### Структура и объем диссертации

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.

# ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ОПУХОЛЕЙ ГЕПАТОПАНКРЕАТОДУОДЕНАЛЬНОЙ ЗОНЫ У ПАЦИЕНТОВ СТАРШЕЙ ВОЗРАСТНОЙ ГРУППЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

## 1.1. Опухоли гепатопанкреатодуоденальной зоны – актуальная проблема современной хирургии

К опухолям гепатопанкреатодуоденальной зоны (ГПДЗ) традиционно относят злокачественные новообразования, поражающие внепеченочные желчные протоки и желчный пузырь, поджелудочную железу (ПЖ), двенадцатиперстную кишку (ДПК) и большой дуоденальный сосочек (БДС) [152]. За последние 50 лет заболеваемость раком органов ГПДЗ в мире выросла в 4 раза [4, 51]. В целом число регистрируемых случаев опухолей ГПДЗ составляет всего 4% от всех злокачественных новообразований. Однако данная группа опухолей характеризуется высоким уровнем смертности – только на опухоли ПЖ приходится 9,6% всех смертей от злокачественных новообразований в России [10]. Большинство опухолей, развивающихся в данной зоне – это карциномы.

Лечение больных раком ГПДЗ до настоящего времени остается наиболее сложной проблемой абдоминальной хирургии. Число таких пациентов составляет 15% среди опухолевого поражения желудочно-кишечного тракта, причем с устойчивой тенденцией к росту [5, 6, 16, 41]. Частота возникновения рака ПЖ преобладает среди опухолей этой группы, встречаясь в 80% случаев опухолевого поражения органов ГПДЗ. Ежегодно в мире от рака поджелудочной железы (РПЖ) умирает более 168 000 пациентов [71].

Современное лечение злокачественных опухолей органов ГПДЗ включает в себя хирургическое воздействие, химиотерапию и лучевую терапию. Несмотря на неутешительные результаты лечения больных раком органов ГПДЗ, радикальное оперативное вмешательство остается ведущим в комплексе необходимых мероприятий. В последнее время распространение получает мультимодальный подход к таким пациентам, включающий предварительную химиотерапию или химио- и лучевое лечение, предшествующие операции [17, 37, 106, 175].

В настоящее время хирургическое лечение признаётся единственным методом радикального лечения пациентов данной группы [132], однако применять его можно лишь у 3,9–22% больных, когда опухоль диагностируют на ранней стадии, тогда как у остальных пациентов выявляют местнораспространенный рак или метастатический процесс [1, 112].

Радикальное лечение опухолей ГПДЗ сопряжено с большим объёмом и высокой травматичностью операционного вмешательства, в связи с чем в 1970 году G. Crile опубликовал результаты исследования, согласно которому оправдывался отказ от радикальных операций в пользу паллиативного формирования билиодигестивных анастомозов, так как данная тактика обеспечивала большую продолжительность жизни [66]. Обсуждение данной концепции с приведением собственных результатов происходило на протяжении нескольких последующих десятилетий [85, 149, 157]. Но со временем в связи с развитием медицины в целом, а также с накоплением опыта в специализированных центрах, произошло снижение послеоперационной летальности и увеличение продолжительности жизни после радикальной операции [61, 67, 83, 170].

Медиана общей продолжительности жизни больных распространенным нерезектабельным РПЖ от момента установления диагноза составляет 3-6 месяцев, а в течение первого года умирает около 85% больных [178]. Столь неудовлетворительные результаты лечения больных со злокачественными опухолями органов ГПДЗ, в основном, объясняются их поздней диагностикой, связанной с особенностями их клинической картины - длительным скрытым течением, поздним проявлением заболевания и сходством с клинической картиной воспалительных заболеваний данных органов, а также низкой информативностью общепринятых методов исследования на ранних стадиях опухолевого процесса. По данным Российского Центра информационных технологий и эпидемиологических исследований в области онкологии в 2012 году в Российской Федерации показатели несвоевременной диагностики (выявления злокачественной опухоли при наличии отдаленных метастазов) были

максимальны для новообразований поджелудочной железы: среднероссийский показатель – 60,3%, в Республике Башкортостан – 88,8%, Кировской области – 84,4%, Чукотском автономном округе – 83,3%, Иркутской области – 83,0%, Калининградской области – 82,9%.

Клинические, лабораторные, инструментальные, дооперационные, а зачастую и интраоперационные, в том числе и морфологические, данные далеко не всегда позволяют достаточно точно определить природу очагового поражения органов ГПДЗ. [12]. Основной задачей на дооперационном этапе является выявление потенциально резектабельных и нерезектабельных опухолей [155]. Компьютерная томография (КТ) с последующей 3D-реконструкцией изображения является наиболее информативным предоперационным методом для установления резектабельности опухоли. Чувствительность и специфичность метода составляют 90 и 99% соответственно [19]. Метод помогает отличать тесную связь опухоли с крупными сосудами и их инвазию, определять варианты отхождения и ветвления артериальных сосудов. Использование КТ-ангиографии с трехмерной реконструкцией изображений дает возможность выявить пути парапанкреатической периневральной и лимфатической инвазии аденокарциномы ПЖ [42, 70, 153].

Мировой опыт выполнения радикальных операций при опухолях ГПДЗ существует на протяжении практически 100 лет, но только в последние два десятилетия позволил свести летальность в послеоперационном периоде к минимуму, достигнув уровня в 1–5%, при условии их выполнения в специализированных отделениях [67, 179]. Предоперационная оценка резектабельности опухоли способствует разделению операций на стандартные резекции и расширенные операции, которые целесообразно проводить только в высококвалифицированных центрах. Данное разделение может существенно повлиять на частоту локальных рецидивов и послеоперационную летальность [27]. После радикальной операции по поводу РПЖ, произведенной в специализированном центре, пятилетняя выживаемость составляет 20–25% [19, 43 76, 162]. Для пациентов с дистальной холангиокарциномой 5-летняя

выживаемость также составляет порядка 20-25%; значительно лучшие отдаленные результаты регистрируются для пациентов с раком БДС и двенадцатиперстной кишки – 5-летняя выживаемость на уровне 30-40% и 50-60% соответственно [145].

Анализируя непосредственные результаты хирургического лечения пациентов с опухолями ГПДЗ, необходимо отметить, что число послеоперационных осложнений остается высоким и достигает 40–80%, что в значительной степени обусловлено массивной интраоперационной травмой. Продолжаются дискуссии о целесообразности выполнения расширенной радикальной операции, об объеме выполняемой лимфодиссекции, о целесообразности выполнения операции при выявлении инвазии опухоли в крупные артериальные сосуды. [12, 16, 17, 23]. Что касается изолированного поражения венозных сосудов, то большинство хирургов такую ситуацию не рассматривают как противопоказание к операции, поскольку при резекции опухоли выполняется частичная резекция вены с анастомозом “конец в конец” или обходным шунтированием. При этом показатели выживаемости и смертности практически не отличаются от таковых при стандартной ПДР без сосудистой реконструкции [101, 110, 116 134, 159].

Традиционно инвазия артериальных сосудов у больных раком головки ПЖ расценивалась как критерий нерезектабельности из-за высоких показателей летальности при артериальной реконструкции и вследствие сопутствующего вовлечения мезентериального нервного сплетения, что делает проведение такого рода операций онкологически необоснованным. Однако у тщательно подобранных больных раннюю артериальную инвазию следует расценивать как потенциально резектабельную [175]. С точки зрения ряда исследователей [81, 111, 166], при наличии инвазии чревного ствола или печеночной артерии резекция и реконструкция возможны прямым анастомозом, аутовенозным трансплантатом (например, подкожной вены нижней конечности), аллопротезом. Описано использование артериального трансплантата (например, селезеночной артерии).

Подобные реконструкции некоторые авторы характеризуют как довольно надежные, летальность не превышает 5% [119].

Местнораспространенный рак тела ПЖ с инфильтрацией чревного ствола и его ветвей часто рассматривается как нерезектабельная форма рака. Дистальная резекция ПЖ с резекцией чревного ствола может быть новой концепцией для радикального лечения этих опухолей [48, 69, 164]. Правильный подбор подходящих для операции пациентов и развитие эффективной адъювантной химиотерапии могут существенно увеличить эти показатели. [129]. Отмечены хорошая пятилетняя выживаемость (42%) и резектабельность (91%) [93].

Паллиативные вмешательства требуются 70% пациентов с опухолями ГПДЗ. Они выполняются с целью купирования явлений желтухи, стеноза двенадцатиперстной кишки, устранения болевого синдрома [7].

Более чем в 80% случаев первым проявлением опухолей ГПДЗ является развитие синдрома механической желтухи, в результате чего больные поступают по экстренным показаниям в многопрофильные лечебные учреждения, нередко в тяжелом состоянии, обусловленным выраженной интоксикацией [13, 14, 21]. Причем, по мнению ряда авторов, механическая желтуха в 80-90% случаев свидетельствует о неоперабельности процесса [99].

В последние десятилетия благодаря внедрению в клиническую практику высокоэффективных интервенционных эндобилиарных методов диагностики и лечения многие аспекты этой проблемы претерпели существенные изменения. Наметилась явная тенденция использования малоинвазивных методов, как для временной, так и для окончательной декомпрессии желчных путей. Сформировался двухэтапный подход радикального лечения опухолей ГПДЗ, осложненных механической желтухой.

Имеются разногласия в выборе способа билиарной декомпрессии. По данным одних авторов методом выбора декомпрессии необходимо считать транспапиллярное эндопротезирование [52, 57, 59, 62]. Другие исследователи отдают предпочтение антеградным рентгенохирургическим вмешательствам [14, 53, 65, 68]. Третьи, в свою очередь отдают предпочтение хирургическим способам

желчеотведения. Но в одном вопросе мнение исследователей совпадает – как ретроградные, так и антеградные дренирующие операции эффективны в разрешении механической желтухи опухолевого генеза [63, 64].

Малоинвазивные способы эндобилиарного дренирования сопряжены с низкой частотой послеоперационных осложнений на фоне высокой способности устранения механической желтухи по сравнению с традиционными паллиативными хирургическими вмешательствами в виде формирования БДА [14, 57, 68]. Однако в отдалённом периоде частота рецидивов механической желтухи и холангита у пациентов, перенесших паллиативные операции значительно меньше. В большинстве случаев выбор окончательного паллиативного лечения (малоинвазивного или традиционного хирургического) производят на основании ожидаемой продолжительности жизни неоперабельных больных. Клинически оправданным критерием выполнения хирургической операции с формированием БДА считают 6 месяцев [7]. Однако факторы прогноза полугодовой выживаемости пациентов старшей возрастной группы с неоперабельными опухолями органов ГПДЗ четко не определены.

Стеноз опухолью ДПК приводит к развитию дуоденальной непроходимости, развивается при местном распространении процесса, приводит к истощению больных. В последние годы сформировалась тенденция к выполнению эндоскопического гастродуоденального стентирования вместо традиционного выполнения гастроэнтероанастомоза [124, 126, 130, 137].

Остается окончательно нерешенным вопрос о целесообразности профилактического выполнения гастроэнтероанастомоза для предупреждения дуоденальной непроходимости при выполнении открытых операций по разрешению механической желтухи [121, 141, 174].

При опухолях ГПДЗ болевой синдром обусловлен раздражением и повреждением нервных элементов в месте возникновения опухоли, развитием локального отека, повышением гидростатического давления в системе протоков ПЖ, в системе желчных протоков с их расширением, пери- и эндоневральной опухолевой инвазией внутриорганных и внеорганных нервных волокон;

распространением опухоли на забрюшинные нервные сплетения; воспалением в ткани ПЖ, желчных протоков; спастическим сокращением всех гладкомышечных элементов в зоне опухоли и, прежде всего, спазмом артериальных сосудов; трофическими расстройствами пораженного опухолью органа; инвазией смежных органов [16]. Устранение боли чаще требуется при поражении тела ПЖ и может быть осуществлено различными способами: дистальная резекция ПЖ с иссечением чревного ствола (эффективна у большинства больных, но сложна технически); интраоперационная или парааортальная блокада чревных ганглиев – нейролизис (эффективна у 80% больных); торакоскопическая спланхниксимпатэктомия (эффективна у 80 % больных) [7, 22].

#### 1.2. Оперативное лечение опухолей гепатопанкреатодуоденальной зоны у пациентов старшей возрастной группы

По данным Всероссийской переписи населения на 2010 г. доля жителей России в возрасте 65 лет и старше составляла 12,9%, т.е. более 18 миллионов человек, что соответствует прогрессивно увеличивающейся средней продолжительности жизни населения планеты с закономерной тенденцией общего старения мировой популяции. Старение населения – увеличение среднего возраста в популяции, как ожидается, окажет существенное влияние на оказание хирургической помощи пациентам с увеличением общего объема хирургического лечения на 28% в ближайшее десятилетие [77]. Согласно классификации, принятой Европейским региональным бюро Всемирной организации здравоохранения в 1963 г., возраст от 45 до 59 лет признан средним, от 60 до 74 – пожилым, от 75 до 89 – старческим, а 90 лет и более – возрастом долгожителей. К старшей возрастной группе принято относить пациентов старше 60 лет.

Рак поджелудочной железы и других органов ГПДЗ традиционно считается болезнью пожилых людей. По статистике в 2014 г. в России заболеваемость раком ПЖ варьировала от 12 на 100 тыс. населения в возрасте 50–54 лет до 54,9 – в возрасте 75–79 лет (оба пола). При этом средний возраст больных с впервые установленным диагнозом опухоли ПЖ составил 67,1 лет [10]. Согласно мировой

статистике в целом для всех возрастов общая частота встречаемости рака ПЖ составляет около 12%, у лиц старше 65 лет – уже около 66%, старше 80 лет – до 90% [176]. Пациенты старше 65 лет составляют 60% от общего количества всех диагностирующихся случаев опухолей ГПДЗ [148].

Связь между старением и раком известна и достаточно хорошо изучена [84, 117]:

- канцерогенез – это времязатратный процесс, результат которого (рак) более вероятно будет иметь место в пожилом возрасте;
- более старые ткани сильнее подвержены воздействию канцерогенов из окружающей среды;
- некоторые изменения, происходящие в организме (хроническое воспаление), могут способствовать развитию рака.

В дополнение к этому, важную роль в развитии рака ПЖ играет иммунная система.

На сегодняшний день в литературе представлено ограниченное количество данных о раке ГПДЗ у пожилых, причем большинство из них касается рака ПЖ. Т. Kamisawa с соавт. (1998 г.) в результате сравнения патологических особенностей рака ПЖ у пожилых и молодых пациентов не обнаружил различий в степени дифференцировки, локализации и частоте местного распространения процесса, хотя было отмечено, что у пожилых больных реже развиваются гематогенные метастазы [104]. В нескольких исследованиях было показано, что пожилые больные часто не получают лечение в необходимом объеме, и, соответственно, результаты лечения таких пациентов хуже по сравнению с молодыми пациентами [49, 144]. Отдельно для рака ПЖ отмечалось, что почти половина пожилых больных не получают никакого лечения при местнораспространенных формах заболевания, и только у 11% проводится хирургическое лечение [139]. Необходимо также отметить, что, несмотря на увеличение гериатрической популяции с раковыми заболеваниями, онкологические больные пожилого возраста мало или недостаточно представлены в проводимых клинических исследованиях [98]. Это является одной из основных

причин сложности лечения этих больных, поскольку исследования, проведенные у молодых пациентов, не могут быть экстраполированы на пожилых людей. Различные эффекты старения на функции органов и разнообразие возможных сопутствующих заболеваний приводят к гетерогенности внутри популяции пожилых больных. Так, фармакокинетические и фармакодинамические различия между молодыми и пожилыми пациентами, а также среди пожилых пациентов (внутри популяции), как правило, обуславливают значительный разброс в эффективности и безопасности проводимого противоопухолевого лечения. Наиболее важные фармакокинетические изменения представлены в таблице 1.1 [92].

Таблица 1.1

Основные фармакокинетические изменения, происходящие в организме пожилых людей

Физиологический процесс	Особенности процесса у пожилых людей	Изменения	Эффекты
Абсорбция	Снижена	Атрофия слизистой оболочки кишечника и снижение моторики ЖКТ	Уменьшение всасывания белков, витаминов и лекарственных препаратов
		Снижение интенсивности висцерального кровотока	
		Уменьшение секреции пищеварительных ферментов	
Метаболизм	Снижен	Уменьшение размеров печени	Снижение синтеза белков

		Снижение печеночного кровотока	Торможение активации/деактивации лекарственных препаратов и канцерогенов
Распределение лекарственных препаратов	Снижено	Снижение активности цитохром р450-зависимых реакций	Уменьшение объема распределения водорастворимых лекарственных препаратов
		Уменьшение общего объема воды в организме	
		Снижение концентрации альбумина в плазме	Увеличение объема распределения жирорастворимых лекарственных препаратов
		Уменьшение содержания эритроцитов в плазме	
Экскреция	Снижена	Снижение скорости клубочковой фильтрации	Замедленное выведение лекарственных препаратов и их метаболитов
		Нарушение функции почечных канальцев	

\*ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

В свою очередь, фармакодинамические изменения у пожилых больных могут привести к резистентности к цитотоксическим лекарственным препаратам, поскольку опухоли у таких больных часто устойчивы к апоптозу и характеризуются слабой оксигенацией [28, 29].

Поскольку старение – это крайне индивидуальный процесс, хронологический возраст не может быть адекватным при оценке ожидаемой продолжительности жизни больного и его функциональных резервов. Другими словами, «биологический возраст» имеет более важное значение, чем

«хронологический возраст». Несколько недавних исследований показали, что различные составляющие всесторонней гериатрической оценки могут быть полезны в онкологической практике при прогнозе ранней смерти пациента от заболевания, снижения функциональных возможностей организма, токсичности проводимого лечения и общей выживаемости [97, 142]. К важным аспектам в гериатрической оценке относят функциональный статус, сопутствующие заболевания, когнитивные функции, психическое здоровье, наличие гериатрических синдромов [88].

#### Хирургическое лечение пожилых пациентов с опухолями ГПДЗ

Средний возраст пациентов с диагнозом опухоли ГПДЗ, составляет 70 лет и старше [140]. Хирургическая резекция – это единственный потенциально лечебный подход при опухолях ГПДЗ до тех пор, пока опухолевый процесс локализован и ограничен. Старение населения и тот факт, что пик заболеваемости данными опухолями приходится на возрастной период 65–85 лет, привели к тому, что постепенно количество пожилых пациентов, которых рассматривают как кандидатов для выполнения резекции, увеличивается. Тем не менее, многие врачи считают пожилой возраст противопоказанием к выполнению операции, опасаясь высокого риска расширенных резекций опухолей ГПДЗ, который лишь у небольшого числа больных обеспечит преимущество в выживаемости. Поэтому, часто пациентам данной возрастной категории операция не предлагается, и они либо не получают лечения, либо получают неадекватное лечение.

#### Резекция поджелудочной железы при раке поджелудочной железы

К моменту постановки диагноза у большинства больных регистрируется местнораспространенный опухолевый процесс и/или отдаленные метастазы, что исключает возможность выполнения радикальной резекции. Пятилетняя выживаемость больных составляет около 10–20% даже после резекции R0 [123]. Появление и развитие клинических центров, выполняющих большое количество операций на поджелудочной железе, привело к общему снижению числа послеоперационных осложнений, что, очевидно, побуждает хирургов

использовать агрессивный подход и у пожилых больных с РПЖ [173]. В опытных клинических центрах смертность после таких операций, как панкреатодуоденальная резекция (операция Уиппла), тотальная или частичная панкреатэктомия, составляет 2–5%. Но данное значение также увеличивается пропорционально с возрастом больных: 6,7% у пациентов в возрасте 65–69 лет, 9,3% – в возрасте 70–79 лет и 15,5% – в возрасте 80 лет и старше. В большинстве исследований (одноцентровых) регистрировалась более высокая послеоперационная смертность среди пожилых пациентов (табл. 1.2). При этом в клинических центрах с малым объемом операций на поджелудочной железе (менее 11 резекций в год) показатель смертности выше по сравнению с опытными центрами [120, 127]. В большой серии из Университета Джонса Хопкинса, включавшей наибольшее количество пациентов с РПЖ (n=2698), среди пациентов 80 лет и старше смертность после резекции ПЖ составила 4,1%, а среди больных моложе 80 лет – 1,7% (p<0,05) [148]. Однако, несмотря на то, что показатель смертности в данном исследовании был достоверно больше для пожилых больных, в большинстве других исследований не отмечено статистически значимой разницы в значениях данного показателя между сравниваемыми возрастными группами больных [46, 94, 127, 161].

Таблица 1.2

Послеоперационная смертность пациентов после  
резекции поджелудочной железы

Сравниваемые возрастные группы пациентов	Число пациентов в группах	Смертность, %	p	Авторы
<70 vs ≥70	350 vs 138	4 vs 5,8	>0,05	Fong Y., 1995 [79]
<80 vs ≥80	681 vs 46	1,6 vs 4,3	>0,05	Sohn T., 1998 [161]
<70 vs ≥70	74 vs 48	1,4 vs 0	>0,05	Hodul P., 2001 [94]
<70 vs ≥70	109 vs 57	3,7 vs 10,5	<0,05	Brozzetti S., 2006 [55]
<80 vs ≥90	2491 vs 197	1,7 vs 4,1	<0,05	Makary M., 2006[127]
70–74 vs ≥75	38 vs 32	0 vs 6,2	>0,05	Scurtu R., 2006 [156]

<80 vs ≥80	703 vs 74	3,8 vs 5,4	>0,05	Lee M., 2010 [118]
<80 vs ≥80	564 vs 53	1 vs 2	>0,05	Khan S., 2010 [108]
<70 vs ≥70	294 vs 166	1,4 vs 5,4	0,01	Lahat G., 2011 [114]
<70 vs ≥70	228 vs 116	3,9 vs 12,9	0,003	Adham M., 2014 [23]

В большинстве опубликованных исследований, посвященных вопросам хирургического лечения РПЖ у пожилых больных, сравниваются непосредственные и отдаленные результаты лечения РПЖ у пациентов моложе 70 лет и пациентов старше 70 лет [26, 46, 73, 79, 90, 94, 103, 107, 125, 150]. По данным протоколов операций интраоперационная кровопотеря и время операции были сопоставимы в сравниваемых возрастных группах, что свидетельствует о том, что объем и сложность хирургического вмешательства не зависят от возраста. Также в большинстве исследований было показано, что панкреатодуоденальная резекция может быть безопасно выполнена у пожилых больных с уровнем смертности менее 10%. Стоит отметить, что частота послеоперационных осложнений и длительность нахождения в стационаре, как правило, значительно не отличались для пожилых и более молодых пациентов [26, 73, 79, 90, 94, 107, 125, 94]. Несмотря на то, что у пожилых пациентов отмечается большее количество сопутствующей патологии, операционные риски (по результатам оценки состояния пациентов по классификации Американского общества анестезиологии (ASA)) были сопоставимы для сравниваемых возрастных групп больных. Отсюда можно заключить, что тщательная селекция пациентов является ключевым фактором для обеспечения благоприятных непосредственных результатов панкреатодуоденальной резекции у пожилых больных.

Частота послеоперационных осложнений у пожилых пациентов существенно варьирует в разных исследованиях в диапазоне от 16% [26] и до 65% [36]. A. Richter с соавт. (2002 г.) из Германии сообщили о частоте осложнений после резекции ПЖ в 21,5% у пациентов в возрасте до 70 лет включительно (n = 293) и 39,1% у пациентов старше 70 лет (n=45, p<0,05) [150]. О более высокой

частоте развития послеоперационных осложнений у пожилых больных также говорится в результатах исследования O. Bathe с соавт. (2000 г.): 31% – в группе больных в возрасте 60–74 лет ( $n=54$ ) и 63% – в группе больных старше 75 лет ( $n=16$ ,  $p=0,03$ ) [36]. В масштабном анализе результатов одноцентрового исследования лечения пациентов с РПЖ (Университет Джонса Хопкинса) было получено 41,6% осложнений в группе пациентов моложе 80 лет, 52,8% осложнений у пациентов в возрасте 80–89 лет ( $p<0,05$  по сравнению с пациентами моложе 80 лет), и 50,0% осложнений у пациентов старше 90 лет [127].

Отдельный интерес представляет анализ встречающихся послеоперационных осложнений по органам и системам организма пожилых больных. Так, в исследовании R. Scurtu с соавт. (2006 г.) не получено статистически значимой разницы в частоте встречаемости послеоперационных осложнений, однако отмечено, что у пациентов старшей возрастной группы достоверно чаще встречается замедленное опорожнение желудка (12,5% против 0%,  $p=0,04$ ) [156]. Это согласуется с выводами, полученными в других исследованиях [94, 127], хотя статистически значимая разница между сравниваемыми возрастными группами в них не была достигнута.

В исследовании P. Nodul с соавт. (2001 г.) выявлено развитие неврологических осложнений у 9,4% пациентов старшей возрастной группы, и ни одного случая в контрольной группе ( $p=0,09$ ) [94].

Закономерно выявление повышенной частоты развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы у пожилых больных [165]. Так, в исследовании M. Makary с соавт. (2006 г.), говорится о 12,5% кардиогенных осложнений у пациентов в возрасте 90 лет и старше, 8,3% – у пациентов в возрасте 80–89 лет, и 3,6% – у пациентов в возрасте до 80 лет ( $p<0,05$  при сравнении возрастных групп больных в возрасте 80–89 и до 80 лет) [127]. Bathe с соавт. сообщили о 12,5% случаев осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы у пациентов в возрасте 75 лет и старше и 2,4% случаев у пациентов в возрасте 60–74 лет [36]. P. Nodul с соавт. (2001 г.) выявили развитие осложнений

кардиогенного профиля у 17% пациентов в возрасте 70 лет и старше и у 5% пациентов младше 70 лет [94].

Частота непосредственно хирургических осложнений, включая развитие несостоятельности анастомоза культи поджелудочной железы, формирование внутрибрюшных абсцессов, несостоятельность анастомозов билиарного тракта, развитие холангита и сепсиса, не отличались между возрастными группами по данным опубликованных исследований [146, 148]. Однако вышеизложенные результаты лечения справедливы для крупных клинических центров, специализирующихся в данной области. В популяционных исследованиях, результаты которых рассматриваются ниже, различия между сравниваемыми возрастными группами больных с РПЖ, более показательны.

Результаты крупных когортных исследований, охватывающих стационары различной степени специализации, свидетельствуют о повышении периоперационной летальности в группе больных старше 80 лет до 15%, причем особенно характерен рост показателей смертности для неспециализированных клиник, обладающих небольшим опытом операций на органах ГПДЗ [148]. При изучении результатов 2610 ПДР, выполненных в различных американских клиниках с 2005 по 2007 г., показано, что у больных старше 70 лет риск летального исхода составляет 4,3% по сравнению с 1,7% у более молодых пациентов. Более того, при наличии хотя бы одного сопутствующего заболевания риск летального исхода в группе пожилых пациентов повышался до 10,1% [87]. Р. Sukharamwala с соавт. в 2012 году представила результат анализа 11 сравнительных исследований, в сумме включавших 5186 пациентов [165], причем в 7 исследованиях [30, 31, 32, 36, 100, 156, 180] проведен анализ результатов лечения 161 пациента старше 75 лет в сравнении с 466 более молодыми пациентами, а в 4 исследованиях [91, 108, 127, 161] – 333 пациентов старше 80 лет в сравнении с 4226 более молодыми пациентами. В итоге, было показано, что риск летального исхода и развития послеоперационной пневмонии значительно выше в группе пациентов старшей возрастной группы. Число послеоперационных осложнений также было больше в группе больных старше 80 лет. Однако авторы

призывают с осторожностью относиться к этим выводам, поскольку более высокая частота сопутствующих заболеваний (в первую очередь сердечно-сосудистой и дыхательной систем) у пожилых больных способна приводить к серьезной погрешности при оценке результатов.

Отдаленный прогноз при раке головки ПЖ после выполнения операции вне зависимости от возраста остается неблагоприятным. У больных, у которых выполняется панкреатодуоденальная резекция по поводу периампулярного рака, прогноз значительно лучше, хотя он также часто ассоциирован с рецидивом опухоли. Общая пятилетняя выживаемость больных после панкреатодуоденальной резекции при раке ПЖ составляет около 15–20% [145]. Причем данный показатель выше для пациентов с раком дистальных отделов общего желчного протока (20–25%), ампулярным раком (30–40%) и раком двенадцатиперстной кишки (50–60%). В большинстве исследований сообщается о меньшей пятилетней выживаемости пожилых пациентов с раком ПЖ и раком периампулярной зоны после резекции ПЖ (табл. 1.3), хотя эта разница не всегда достигает статистической значимости.

Таблица 1.3

## Выживаемость пожилых пациентов после резекции поджелудочной железы

Сравниваемые возрастные группы пациентов	Локализация опухоли	Пятилетняя выживаемость, %	Авторы
<70 vs ≥70	Периампулярная зона	29 vs 21	Fong Y., 1995 [79]
<80 vs ≥80	Периампулярная зона	23 vs 19	Sohn T., 1998 [161]
60–74 vs ≥75	Периампулярная зона	23 vs 31	Bathe O., 2000 [36]
<80 vs ≥80	Периампулярная зона	19 vs 12	Makary M., 2006 [127]
<80 vs ≥80	Поджелудочная железа	34,8 vs 33,1	Hatzaras I., 2011 [91]

<70 vs ≥70	Периампулярная зона	27 vs 23	Lahat G., 2011 [114]
<70 vs 70–79 vs ≥80	Протоковая аденокарцинома поджелудочной железы	38,7 vs 33,2 vs 0	Turrini O., 2013 [171]
<70 vs ≥70	Периампулярная зона	55 vs 41	Adham M., 2014 [23]

В крупном исследовании, выполненном в Университете Джонса Хопкинса, которое включало 1022 пациента моложе 80 лет и 102 пациента в возрасте 80–89 лет только с РПЖ, 2-летняя выживаемость составила 37,7% (медиана общей выживаемости = 18 месяцев) и 33,0% (медиана общей выживаемости = 11 месяцев) соответственно ( $p=0,0002$ ) [127]. V. Veltrame с соавт. (2011 г.) в своем исследовании не получили достоверной разницы в показателях послеоперационной смертности и осложнений у пациентов сравниваемых возрастных групп (до 75 лет против 75 лет и старше). Кроме того, показатели безрецидивной и общей выживаемости были сопоставимы у пожилых и более молодых больных [38].

В отечественной литературе, в отличие от иностранной, нет широкого обсуждения проблемы выполнения радикальных операций при опухолевом поражении органов ГПДЗ у пациентов старшей возрастной группы. Исследования единичны и основаны на ретроспективном анализе выполненных операций. Так, Лядов В.К. и соавт. в 2014 году представили свой опыт лечения 13 пациентов старше 75 лет [15]. Сравнение произведено с результатами лечения 43 пациентов в возрасте до 75 лет. Показано, что непосредственные исходы операций не отличаются существенно от результатов в группе пациентов более молодого возраста. Этому способствует высокий технический уровень выполнения авторами радикальных операций на поджелудочной железе. Однако обращает на

себя внимание существенно более низкая послеоперационная выживаемость пациентов старшего возраста по сравнению с контрольной группой.

Анализ накопленного опыта лечения изучаемой группы пациентов позволил ряду исследователей прийти к выводам, что отдаленная выживаемость после операций на ПЖ не зависит от возраста больного и успешное оперативное лечение позволяет достичь пятилетней выживаемости на уровне 11% (для РПЖ). Однако с возрастом повышается уровень послеоперационной летальности, увеличивается риск развития осложнений, что часто приводит к длительной реабилитации. Тем не менее, пациенты старшей возрастной группы могут рассматриваться как кандидаты для выполнения радикальной операции, в случае лечения в профильных центрах. У отобранных пациентов преимущество радикальной операции не уменьшается с возрастом, прооперированные пациенты могут испытывать долгосрочный период выживания и хорошее качество жизни [147]. В целом, на основании приведенных данных, можно сказать, что решение о выполнении хирургической операции должно приниматься, основываясь не на хронологическом возрасте больных, а на результатах тщательного обследования, которые позволяют выбрать среди гериатрических пациентов больных с наилучшими шансами на лечебную резекцию поджелудочной железы.

#### Радикальные операции при раке желчного пузыря

Несмотря на то, что рак желчного пузыря считается заболеванием пожилых (средний возраст больных на момент постановки диагноза – 70 лет), только в одном исследовании приведены сравнительные результаты радикальной резекции опухоли у больных в возрасте до 75 (группа молодых пациентов) и старше 75 лет (группа пожилых пациентов) [136]. В исследование были включены 87 молодых и 32 пожилых больных, у которых была выполнена расширенная холецистэктомия по поводу рака желчного пузыря T1–3. Сравнимые группы пациентов были сопоставимы по клинико-патологическим показателям и уровню послеоперационной смертности. Пятилетняя выживаемость в группе пожилых больных составила 61%, что достоверно не отличалось от значения

соответствующего показателя в группе молодых пациентов. В свою очередь, у 22 пожилых больных, у которых была выполнена простая холецистэктомия, пятилетняя выживаемость составила всего 14%. В еще одном исследовании, в первоначальные задачи которого не входил анализ результатов лечения пожилых больных, сообщалось о сопоставимых послеоперационной смертности и осложнениях после резекции рака желчного пузыря у больных младше 70 лет и пациентов старше 70 лет [80].

#### Радикальные операции при раке желчных путей

Лечение злокачественных новообразований желчных путей является одной из наиболее сложных задач для абдоминального хирурга, близость данных опухолей к бифуркации печеночной артерии, а также вовлечение в злокачественный процесс смежных сосудов делает процесс удаления опухоли сложным [169]. Но, несмотря на эти трудности, операция остается основным вариантом лечения данного заболевания и единственным шансом на излечение. В крупном исследовании, включавшем 90 больных с раком желчных путей, 80% пациентов были живы через год после хирургической резекции, и только 57% – через год после паллиативных процедур [168]. Также, исходя из результатов других исследований, считается, что резекция опухоли имеет определенные преимущества перед другими вариантами лечения [82, 151].

Тем не менее, некоторые авторы [45, 96, 158, 163] выступают за нехирургическое лечение непроходимости желчных путей опухолевого генеза с использованием эндопротезов, которые устанавливаются эндоскопически или чрезкожным транспеченочным путем. В особенности, безоперационная декомпрессия желчных путей рекомендуется к выполнению у пожилых больных, у которых по результатам диагностики выявляется нерезектабельность опухоли [158].

Малоинвазивное нерадикальное лечение рака желчных путей сопряжено с ранней выпиской по сравнению с теми, у кого выполняется хирургическая декомпрессия [158]. Процедура установки эндопротеза ассоциирована с меньшей

послеоперационной смертностью и частотой осложнений [163], однако в 70% случаев не удается получить материал для точного гистологического диагноза [96]. Наконец, в некоторых исследованиях безоперационная декомпрессия желчных путей была ассоциирована с худшим качеством жизни больных по сравнению с теми, у кого выполнялась хирургическая декомпрессия: учитывались такие факторы, как частота повторных госпитализаций, боль после процедуры декомпрессии и желтуха [115]. В целом, считается, что неоперативное лечение злокачественных новообразований желчных путей следует использовать у тех пожилых пациентов, которые предположительно являются «плохими» кандидатами для операции, а также у которых риск агрессивного хирургического вмешательства перевешивает его потенциальную пользу [158].

#### Радикальные операции при раке двенадцатиперстной кишки

Первичная аденокарцинома ДПК является редко встречающимся злокачественным новообразованием [160, 177, 181] и составляет всего 0,3–0,5% от всех опухолей ЖКТ [160]. Рак ДПК составляет примерно 30–50% злокачественных новообразований тонкого кишечника [131], при этом является причиной летальности в 1% смертей от опухолей ЖКТ [131]. Основным вариантом лечения аденокарциномы ДПК считается хирургическая резекция [128, 131], хотя оптимальный хирургический план на сегодняшний день не сформулирован [128]. Для опухолей, расположенных в первом и втором отделах ДПК, рекомендуется выполнение ПДР, а для определенной категории пациентов с раком дистального отдела ДПК может подойти сегментарная резекция [89, 131]. Агрессивный хирургический подход показывает хорошие отдаленные результаты у пациентов с местно-распространенными опухолями. В некоторых исследованиях была показана низкая частота послеоперационных осложнений и высокая выживаемость больных после сегментарной дуоденэктомии, несмотря на ограниченную лимфаденэктомию при данной операции [131]. В случае распространенного заболевания, особенно при непроходимости ДПК, показаны паллиативная резекция, гастроеюноанастомоз или установка дуоденального

стента [128]. Предикторами выживаемости пациентов после хирургического лечения, как было показано в ряде исследований, являются наличие метастазов в лимфатических узлах, положительный край резекции, инвазия опухоли в поджелудочную железу и размер опухоли [33, 131, 143].

Пожилым пациентам с раком ДПК, как правило, редко предлагают агрессивный лечебный подход. Однако в целом, грамотно отобранным пожилым больным со злокачественным новообразованием может быть предложен такой же вариант лечения, как и более молодым пациентам, тогда как у пожилых больных с большим количеством сопутствующих заболеваний или с небольшой ожидаемой продолжительностью жизни следует использовать паллиативный подход [172].

#### Радикальные операции при раке большого дуоденального сосочка

Рак Фатерова сосочка – это относительно редко встречающаяся опухоль, но при этом он является вторым самым часто встречающимся раком периампулярной зоны и составляет 0,2% от всех опухолей желудочно-кишечного тракта, и 6–20% от всех опухолей периампулярной зоны [75, 95 167]. По сравнению с другими опухолями периампулярной зоны рак Фатерова сосочка характеризуется более благоприятным прогнозом [40]. Оптимальным вариантом лечения при ампулярных карциномах считается панкреатодуоденальная резекция. Однако такая операция у пациентов с опухолями Фатерова сосочка часто ассоциирована с тяжелой и обширной операционной травмой [54, 109]. Менее инвазивным и потенциально равно эффективным альтернативным вариантом при раке данной локализации (при условии наличия признаков благоприятного прогноза заболевания) является локальная резекция [138]. Локальная резекция при ампулярных опухолях выполняется уже на протяжении века, но при этом остается противоречивой процедурой. Роль локальной резекции в лечении доброкачественных новообразований доказана и не вызывает вопросов, тогда как место данной процедуры в лечении пациентов с ампулярной карциномой остается обсуждаемой темой.

Во всех исследованиях по данной теме описана значительно более высокая частота развития послеоперационных осложнений для ПДР (30–45%) по сравнению с локальной резекцией (8–17%) [25, 54, 78, 167, 179]. Относительно высокой остается и послеоперационная смертность при ПДР (6,5–10%), тогда как после локальной резекции в большинстве исследований смертность пациентов с раком Фатерова сосочка составляет 0% [78]. Поэтому, с точки зрения непосредственных результатов, локальная резекция является более безопасным вариантом хирургического лечения. Однако локальная резекция ассоциирована с более высокой частотой развития местного рецидива. Так, в исследовании G. Lindell с соавт. (2003 г.), местный рецидив был диагностирован у 22% пациентов после ПДР и у 80% пациентов после локальной резекции ( $p=0,001$ ) [122]. Похожие цифры были получены в исследовании J. Feng с соавт. (2000 г.) – рецидив опухолевого процесса был отмечен у 23,3% с раком Фатеровой ампулы после ПДР и у 48,0% пациентов после локальной резекции ( $p=0,035$ ) [78].

Сравнение выживаемости пациентов после ПДР и локальной резекции в различных исследованиях, как правило, не является адекватным из-за несоблюдения или отсутствия критериев отбора пациентов и небольшого количества больных, включенных в исследование. Считается, что панкреатодуоденальная резекция является наиболее приемлемым вариантом лечения для пациентов с инвазивными аденокарциномами [78]. Пятилетняя выживаемость больных с раком Фатерова сосочка после выполнения ПДР составляет около 35%, что значительно лучше по сравнению с аналогичным показателем для пациентов с аденокарциномами поджелудочной железы – 15% [78]. Причиной, в первую очередь, является разница в биологическом поведении опухолей этих двух локализаций. В исследовании G. Lindell с соавт. (2003 г.), включавшем 92 пациента с раком Фатерова сосочка, пятилетняя выживаемость больных после локальной резекции составила всего 10% [122]. Авторы сделали вывод, что локальная резекция может быть использована у определенной категории тщательно отобранных пациентов.

В связи с вышесказанным все больше авторов уделяют внимание определению критериев, позволяющих выбрать пациентов, у которых локальная резекция может быть выполнена с той же эффективностью, что и панкреатодуоденальная резекция. М. Nikfarjam с соавт. (2001 г.) показали, что локальная резекция является адекватной альтернативой ПДР у пациентов с аденокарциномами T1 и T2 при максимальном диаметре опухоли 3 см [133]. J. Feng с соавт. (2000 г.) на основании своих результатов предположили, что локальная резекция является подходящим вариантом лечения у пациентов с раком низкого риска стадий I/II или pT1/T2 N0 при максимальном диаметре опухоли до 2 см. Lagoudianakis E. с соавт. 2008 г., обращают внимание на то, что локальная резекция при раке Фатерова сосочка предпочтительна у пациентов с высоким операционным риском, а также у тех, кто отказывается от более радикальных вариантов лечения [113].

Таким образом, панкреатодуоденальная резекция остается предпочтительным вариантом хирургического лечения пациентов с раком Фатерова сосочка, несмотря на тот факт, что локальная резекция является более безопасной операцией с точки зрения послеоперационных смертности и осложнений. В большинстве исследований показано преимущество ПДР в частоте развития местных рецидивов и в результатах пятилетней выживаемости больных. Пациенты с опухолями ранних стадий и размерами до 2–3 см могут рассматриваться в качестве кандидатов для проведения локальной резекции.

#### Хирургический риск у пожилых больных

Для улучшения результатов хирургического лечения необходимо определить факторы, ассоциированные с периоперационными осложнениями у гериатрических пациентов. У больных старше 80 лет наиболее распространенными факторами операционного риска являются артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, сниженная функция легких, неврологические нарушения [72]. Считается, что в предсказании развития неблагоприятных послеоперационных исходов, большее значение имеет характер

сопутствующих заболеваний, а не интраоперационные события. Половина всех осложнений развивается в период первых трех недель после операции. Ишемическая болезнь сердца очень часто встречается у пожилых пациентов и является наиболее распространенной причиной смерти среди данной возрастной категории больных (в том числе 20–30% интра- и послеоперационных смертей). Также с возрастом происходит ряд изменений в дыхательной системе, в том числе потеря эластичности легочной ткани, снижение диффузионной способности легких. Американский колледж кардиологии и Американская Ассоциация Сердца (АСС/АНА) разработали рекомендации по управлению процессом принятия решений в случаях хирургического вмешательства у пожилых больных, которые сводятся к решению 8 ключевых вопросов:

1. Срочность проведения операции: если у пациента малая вероятность выжить без операции, ее надо проводить безотлагательно;
2. Реваскуляризация миокарда: если проводилась, и за последние 5 лет не было каких-либо симптомов, не требуется дополнительных тестов;
3. Результаты последних обследований: если у пациента есть симптомы сердечно-сосудистых заболеваний и ранее была проведена их адекватная оценка, то нет необходимости в повторном обследовании;
4. Нестабильность заболевания: если у пациента есть выраженный клинический предиктор ухудшения состояния, например, нестабильная стенокардия, декомпенсированная сердечная недостаточность, симптоматические аритмии или недавно перенесенный инфаркт миокарда, то хирургическое вмешательство необходимо отложить до тех пор, пока не будут устранены данные симптомы;
5. Средний риск: предикторами являются умеренная стенокардия, инфаркт миокарда в истории или наличие патологических Q зубцов, компенсированная сердечная недостаточность, сахарный диабет;
6. Функциональный потенциал: у пациентов с факторами умеренного риска и средним или хорошим функциональным резервом организма может быть выполнена операция с невысоким риском;

7. Незначительный клинический предиктор или его отсутствие;
8. Неинвазивные методы исследования: результаты неинвазивного тестирования могут быть использованы для определения дальнейшего периоперационного ведения больного.

Послеоперационная пневмония у пожилых больных ассоциирована с увеличением смертности на 15–20%, поэтому для ее лечения должны использоваться многокомплексные методы терапии. Экстренные операции связаны с более высокой смертностью во всех возрастных группах, и у пожилых пациентов это особенно актуально из-за большего количества осложнений [44].

Таким образом, необходимо отметить актуальность дальнейших исследований, с целью адекватного отбора пожилых пациентов для хирургического лечения. Оценка значимости сопутствующих заболеваний пациента, когнитивного статуса, предоперационного функционального состояния должны оцениваться более формализованно для наилучшего выбора пациентов, максимальной хирургической резекции у соответствующих кандидатов, а также улучшения краткосрочных результатов. Выявленные сопутствующие заболевания должны быть взвешены против потенциальных выгод от радикальной операции. В целом, каждый пациент должен быть тщательно оценен на индивидуальной основе. Даже у пациента, с прогнозируемой полной R0-резекцией, предоперационное физиологическое состояние может помешать радикальной операции. Однако сам по себе возраст не должен быть противопоказанием к радикальной операции у пациентов старшей возрастной группы [145, 146, 165].

При изучении работ, посвященных данной проблеме, выявлено, что большинство исследователей отмечают влияние на выживаемость больных после радикальной операции таких факторов, как размер опухоли [47, 56], поражение лимфатических узлов [35, 50], R-статус (радикальность проведенной операции) [8, 24, 39], гистологический тип опухоли и степень её злокачественности [11, 50, 86, 102, 112], плотности паренхимы ПЖ, диаметра главного панкреатического протока, гипермилаземия в послеоперационном периоде [2, 3, 18, 20]. Однако большинство перечисленных факторов прогноза определяются уже после

операции, и не могут быть учтены в предоперационном периоде в момент определения значимости противопоказаний к радикальной операции.

Таким образом, в настоящее время на фоне снижения послеоперационных осложнений и летальности происходит увеличение хирургической активности при радикальном лечении опухолей органов ГПДЗ с расширением показаний к операции. В связи с увеличением заболеваемости рака органов ГПДЗ у людей старшей возрастной группы возникает проблема определения целесообразности выполнения радикальных операций, обусловленная высоким операционным риском и прогнозируемой продолжительностью жизни. В связи с чем, особое значение приобретает дооперационный анализ этого контингента больных с определением оправданности выполнения радикальной операции.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Материалы исследования (клиническая характеристика пациентов)

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.

#### 2.1.1. Общая характеристика ретроспективной группы исследования

Данные для анализа случаев лечения I группы пациентов (проходившие лечение с 2009 по 2013 года включительно) получены при исследовании архивных историй болезней. Исходя из выводов, полученных при анализе литературы, критериями включения пациента в исследование явились следующие: 1) наличие первичной опухоли в желчном пузыре, внепеченочных желчных протоках, поджелудочной железе, большом дуоденальном сосочке либо двенадцатиперстной кишке как основное заболевание в истории болезни; 2) проведенное хирургическое лечение: симптоматическое, паллиативное либо радикальное.

Сформирована выборка 208 случаев лечения пациентов с опухолевым поражением органов ГПДЗ, итоги лечения которых подверглись анализу с целью изучения непосредственных и отдаленных результатов. Характеристика пациентов I группы представлена в таблице 2.1.

Клиническая характеристика пациентов, вошедших в  
ретроспективную часть исследования

Показатель		Значение
Всего пациентов		208
Мужчины/ Женщины		84 (40,4%) / 124 (59,6%)
Возраст: менее 60/более 60 лет, количество		55 (27%) / 153 (73%)
Средний возраст, лет		66 ±0,78
Локализация	опухоль Клацкина	12 (5,8%)
	желчный пузырь	10 (4,8%)
	дистальный отдел холедоха	5 (2,4%)
	БДС	12 (5,8%)
	ДПК	6 (2,9%)
	головка ПЖ	149 (71,1%)
	тело и хвост ПЖ	14 (7,2%)
Стадии заболевания TNM	I	3 (1,4%)
	II	48 (23,1%)
	III	51 (24,5%)
	IV	106 (51%)
Наличие механической желтухи		180 (86,5%)
Средний общий билирубин, мкмоль/л		176,6±9,58
Длительность желтухи, сутки		10,8
Проведенное хирургическое лечение	малоинвазивная операция	109
	формирование БДА	71
	радикальная операция	28

Из числа всех пролеченных пациентов мужчин было 93 (44,7%) и женщин – 115 (55,3%) соответственно.

Распределение пациентов по локализации опухолевого поражения органов ГПДЗ соответствовала данным авторов, отображенных в обзоре литературы. Так частота поражения головки поджелудочной железы превалировала в группе, обусловив госпитализацию 148 пациентов, что составило 71,1%.

Распределение пациентов по стадии онкологического процесса проводилось в соответствии с Классификацией TNM Международного противоракового союза 2009 г. Первая стадия заболевания диагностирована у двух пациентов при локализации образования в БДС и у одного пациента с поражением головки ПЖ.

С целью распределения пациентов по возрасту использовали возрастные группы классификации Европейского регионального бюро Всемирной Организации Здравоохранения от 1963г. Так, пациентов в возрасте от 60 до 74 лет относили к группе лиц пожилого возраста, 75 лет и старше – к старческому, а 90 лет и более – к долгожителям. В большинстве случаев (73 %, n=153) пациенты относились к старшей возрастной группе (возраст на момент поступления был более 60 лет). Результаты распределения пациентов представлены в таблице 2.2. Средний возраст больных, составил  $66 \pm 0,78$  лет (от 30 до 89 лет).

Таблица 2.2

Распределение пациентов ретроспективной группы  
в зависимости от пола и возраста

Возраст	Количество пациентов		Женщины	Мужчины
	абс.	%		
30-39	3	1,4	-	3
40-49	13	6,2	3	10
50-59	39	18,8	21	18
60-69	60	28,9	37	23
70-79	75	36	49	26
80-89	18	8,7	14	4
Всего	208	100	124	84

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

IA – пациенты, которым выполнены малоинвазивные вмешательства (n=109);

IB – пациенты, перенесшие открытую паллиативную операцию в объёме формирования билиодигестивного анастомоза (n=71);

IC – пациенты, оперированные радикально (n=28).

Наиболее часто пациенты обращались за медицинской помощью в связи с проявлениями осложнений опухолевого процесса. Так, 180 (86,5%) больных поступили с явлениями механической желтухи, у 13 пациентов (6,3%) была клиническая картина стеноза ДПК. У 164 пациентов (78,8%) опухолевое поражение органов ГПДЗ было впервые верифицировано.

Распределение пациентов в зависимости от уровня билирубинемии и длительности желтушного периода представлено в таблице 2.3 и таблице 2.4. Среднее значение уровня общего билирубина в группе IA составило 248 мкмоль/л, в группе IB – 114 мкмоль/л, в группе IC – 63 мкмоль/л, в целом для ретроспективной группы – 176 мкмоль/л.

Таблица 2.3

Уровень билирубинемии в ретроспективной группе пациентов  
перед операцией

Уровень билирубинемии	Количество пациентов			
	IA группа	IB группа	IC группа	Всего в I группе
Соответствует норме	-	19	9	28
От 21 до 99 мкмоль/л	16	24	14	54
От 100 до 299 мкмоль/л	47	22	5	74
Свыше 300 мкмоль/л	46	6	-	52
Всего	109	71	28	208

Длительность желтушного периода в ретроспективной группе пациентов  
до поступления

Длительность желтушного периода	Количество пациентов			
	IA группа	IB группа	IC группа	Всего в I группе
Менее 7 суток	44	25	8	77
8-14 суток	41	10	5	56
15-21 сутки	12	7	4	23
Более 21 суток	12	10	2	24
Всего	109	52	19	180

У 126 (60,6%) пациентов уровень билирубинемии при поступлении превышал 100 мкмоль/л, а длительность желтушного периода у 133 (64%) пациентов согласно анамнезу составила не более 14 суток. Среди пациентов с длительностью желтушного периода более 14 суток, вошедшие в группы IA и IB преобладали пациенты, которым первым этапом лечения выполнены малоинвазивные дренирующие операции. В таком случае уровень общего билирубина наиболее часто варьировал от 40 до 90 мкмоль/л.

В силу особенностей локализации и трудностей диагностики предоперационный онкологический диагноз установлен на основе комплекса клинично-инструментальных исследований, без патоморфологического подтверждения. Исключения составляют образования БДС и ДПК, реже холангиокарциномы дистального отдела холедоха, в случае которых забор биопсийного материала производился при эндоскопическом исследовании накануне, либо непосредственно во время оперативной эндоскопии. После проведения радикальных операций патоморфологическое исследование органокомплекса во всех случаях подтвердило злокачественный характер поражения. При паллиативной операции с формированием билиодигестивного анастомоза забор материала произведен в 27 случаях (38%), более чем в половине случаев производилась биопсия узла печени или отдалённого лимфатического

узла с признаком опухолевого роста. В таких случаях злокачественный рост подтвержден у 23 пациентов.

Сопутствующие заболевания выявлены у 185 (88,9%) пациентов. Наиболее частым сопутствующим заболеванием у исследуемых больных являлись различные заболевания сердечно-сосудистой системы, встретившиеся у 134 (64,4%) пациентов в различных сочетаниях (ишемическая болезнь сердца (ИБС), атеросклеротический и постинфарктный кардиосклероз, стенокардия напряжения, нарушения ритма сердца, гипертоническая болезнь) и сахарный диабет, встретившийся у 50 пациентов (24%). Среди всех пациентов, включенных в исследование, у 23 (11,1%) пациентов сопутствующих заболеваний не было. Вариация и частота выявления сопутствующих заболеваний представлены в таблице 2.5.

Таблица 2.5

Распределение пациентов ретроспективной группы по характеру сопутствующих заболеваний и индексу коморбидности

Сопутствующие заболевания	Количество пациентов		
	< 60 лет, n=55	≥ 60 лет, n=153	всего, n=208
ИБС	14 (25,5%)*	105 (68,6%)*	119 (57,2%)
Гипертоническая болезнь	9 (16,4%)*	118 (77,1%)*	127 (61%)
ХСН	1 (1,8%)*	12 (7,8%)*	13 (6,3%)
ОИМ в анамнезе	-	18 (11,8%)	18 (8,7%)
Сахарный диабет	11 (20%)	39 (25,5%)	50 (24%)
Заболевания почек	2 (3,6%)	6 (3,9%)	8 (3,8%)
Хронические заболевания легких	1 (1,8%)*	13 (8,5%)*	14 (6,7%)
Язвы ЖКТ	3 (5,4%)	11 (7,2%)	14 (6,7%)
Индекс Charlson $\geq$ 7	24 (43,6%)*	88 (57,5%)*	112 (53,8%)
Индекс Charlson, среднее значение	5,58	7,41	6,92

\* $p < 0,05$

Анализ данных показывает, что большинство пациентов обращалось за медицинской помощью в связи с развитием явлений механической желтухи, обусловленной III и IV стадиями опухолевого роста. Преобладание старшей возрастной группы среди исследуемых закономерно обуславливает частое наличие сопутствующих заболеваний.

#### 2.1.2. Общая характеристика проспективной группы исследования

С целью изучения эффективности разработанных прогностических моделей в период с 2014 по 2015 года включительно проводилось проспективное исследование. Исходя из задач, выбраны следующие критерии включения пациентов: 1) наличие первичной опухоли в органе ГПДЗ как основное заболевание; 2) проведенное хирургическое лечение, направленное либо на ликвидацию осложнений, либо на радикальное лечение; 3) возраст пациента на момент операции не менее 60 лет; 4) отслеженный отдалённый результат для пациентов, перенесших радикальное лечение или формирование БДА. Согласно данным критериям 118 пациентов составили II группу пациентов.

С целью реализации задач исследования случаи лечения пациентов II группы так же разделены по объёму и характеру выполненных оперативных вмешательств:

ПА – пациенты, которым выполнены малоинвазивные вмешательства (n=73);

ПВ – пациенты, которым сформирован билиодигестивный анастомоз (n=23);

ПС – пациенты, оперированные радикально (n=22).

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. 2.6).

Таблица 2.6

## 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%)
	БДС	12 (5,8%)	7 (5,9%)
	ДПК	6 (2,9%)	2 (1,7%)
	головка ПЖ	149 (71,1%)	78 (66,1%)
	тело и хвост ПЖ	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 групп ПВ и ПС, 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. Распределение пациентов II группы представлено в таблице 2.7.

Таблица 2.7

**Распределение пациентов проспективной группы  
в зависимости от пола и возраста**

Возраст	Количество пациентов		Женщины	Мужчины
	абс.	%		
60-69	58	49,2	33	25
70-79	47	39,8	30	17
80-89	13	11	8	5
Всего	118	100	71	47

Результат сравнения пациентов I и II группы, которым были выполнены открытые операции, в зависимости от уровня билирубинемии и длительности желтушного периода представлен в таблицах 2.8 и 2.9.

Таблица 2.8

Распределение пациентов в ретроспективной и проспективной группах в зависимости от уровня билирубинемии на момент операции

Уровень билирубинемии	Количество пациентов			
	IV группа	IIV группа	IC группа	IIIC группа
Соответствует норме	19	6	9	9
От 21 до 99 мкмоль/л	24	11	14	12
От 100 до 299 мкмоль/л	22	6	5	1
Свыше 300 мкмоль/л	6	-	-	-
Всего	71	23	28	22

Таблица 2.9

Длительность желтушного периода до поступления в ретроспективной и проспективной группах пациентов

Длительность желтушного периода	Количество пациентов			
	IV группа	IIV группа	IC группа	IIIC группа
Менее 7 суток	25	6	8	4
8-14 суток	10	2	5	1
15-21 сутки	7	7	4	4
Более 21 суток	10	2	2	3
Всего	52	17	19	12

С целью решения задач исследования проспективную группу составили пациенты старшей возрастной группы, в связи с чем, сопутствующие заболевания выявлены у 94,9% из группы (112 пациентов). Различий по характеру сопутствующих заболеваний в сравнении с возрастными пациентами ретроспективной группы (табл. 2.5) не было. Распределение индекса

коморбидности Чарлсон так же не отличалось – индекс Charlson  $\geq 7$  у 64 пациентов (54,2%). Среднее значение индекса Charlson составило 7,45.

## 2.2. Характеристика хирургических методов лечения

### 2.2.1. Малоинвазивные хирургические методы

Выбор конкретного вида дренирующей операции определялся состоянием больного, выраженностью билиарной гипертензии (наличие расширенных внутрипеченочных протоков).

Чрескожно-чреспеченочную холангиографию с последующим дренированием желчных протоков выполняли под ультразвуковым наведением, выбирая наиболее оптимальную траекторию (проведения иглы через бессосудистую зону, отсутствие на пути иглы плеврального синуса, полых органов желудочно-кишечного тракта, опухолевых образований). Оперативное лечение выполнялось под местной анестезией с седатированием пациентов и однократным предоперационным обезболиванием опиоидными анальгетиками. После визуализации желчного протока, наиболее удобного для дренирования, в намеченной точке делали разрез кожи, через который проводили наружную иглу. При задержке дыхания больного на вдохе через просвет наружной иглы под контролем УЗИ осуществляли пункцию протока иглой. После визуализации кончика иглы в просвете желчного протока удаляли стилет. При наличии показаний производили забор желчи для бактериологического исследования. Затем заводили ангиографический проводник с J-образным концом в направлении к обтурированному отделу билиарного дерева, извлекали иглу, последовательно по проводнику заводили дилататоры, после бужирования отверстия в передней стенке желчного протока в зависимости от комплекса условий заводили дренажную трубку дистальнее обтурирующего образования либо оставляли конец дренажа проксимальнее.

Чрескожно-чреспеченочную холецистостомию выполняли под ультразвуковым контролем по вышеописанному принципу (одномоментно

дренировали желчный пузырь стилет-катетером, после попадания катетера в полость желчного пузыря, последний фиксировали в полости пузыря).

Эндопротезирование желчных протоков выполняли по методике предложенной профессором В.Г. Ившиным [9].

Комплексная послеоперационная терапия включала назначение анти-секреторных, гемостатических препаратов, гепатопротекторов, стимуляторов моторики желудочно-кишечного тракта, мероприятий ухода за дренажом. Антибактериальная терапия проводилась преимущественно препаратами фторхинолоновой группы в случае признаков холангита.

Эндоскопические вмешательства выполнены под общей анестезией в положении пациента на левом боку или на спине. Предоперационная терапия помимо стандартных средств премедикации включала антисекреторные и антигистаминные препараты. При дуоденоскопии выполняли ретроградную холангиографию. При отсутствии сформулированных предоперационных показаний к панкреатикографии последнюю стремились не выполнять. Считаем необходимым выполнение селективной канюляции протоковых систем при помощи катетера или катетера со струной. При невозможности выполняли контрастирование из ампулы БДС или после надсекающей папиллосфинктеротомии. После канюляции холедоха выполняли контрастирование 50-60% раствором водорастворимого контраста.

Таким образом, папиллосфинктеротомию стремились выполнить типичным канюляционным способом, в случае безрезультативности попыток выполняли надсекающую папиллотомию с последующей канюляцией, холангиографией и типичной папиллосфинктеротомией.

Эндоскопическое стентирование во всех случаях выполнено пластиковыми стентами типа «Амстердам» диаметром 8,5 French. Решение о предшествующей стентированию ЭПСТ зависело от интраоперационной картины. До или после ЭПСТ проводили катетеризацию холедоха за зону сужения, вплоть до сегментарных протоков печени с целью образования достаточного запаса (до 15 см) проводника выше стриктуры, для предотвращения миграции проводника из

холедоха при дальнейших манипуляциях. По установленной струне заводили стент на доставочном устройстве либо без него за зону обтурации при помощи толкателя. Стремилась установить стент проксимальнее зоны сужения на 1 см, с выходом дистального края стента на 1-2 см в просвет ДПК.

При выполнении эндоскопического ретроградного стентирования главного панкреатического протока действовали по сходному алгоритму.

### 2.2.2. Методы формирования билиодигестивных анастомозов

Все пациенты, перенесшие открытую паллиативную операцию, оперированы под общей анестезией с интубацией трахеи и проведением эндотрахеального наркоза. Доступом послужила срединная лапаротомия. Проводили ревизию брюшной полости с акцентом на стадирование основного заболевания.

При выполнении холедохоэнтероанастомоза на мобилизованной по Ру петле тонкой кишки последовательно пересекали тонкую кишку на расстоянии 30 см от связки Трейтца; формировали однорядным швом гепатикоеюноанастомоз (конец в бок между общим печеночным протоком и слепым концом мобилизованной тонкой кишки), при этом выполняли холецистэктомию; затем формировали анастомоз между мобилизованным участком тощей кишки и концом тонкой кишки, полученным при первоначальном пересечении у связки Трейтца, формирование межкишечного анастомоза производили на расстоянии не менее 40 см от гепатикоеюноанастомоза.

При выполнении холедохоэнтероанастомоза с гастроэнтероанастомозом выполняли впередиободочную гастроэнтеростомию.

При выполнении холецистоеюностомии использовали выключенную по Брауну петлю тощей кишки длиной 50-60 см, начиная от трейтцевой связки; проводили её впереди поперечной ободочной кишки. Петлю тонкой кишки фиксировали несколькими серозно-мышечными узловыми швами ко дну предварительно опорожненного желчного пузыря. После вскрытия просвета

пузыря и кишки формировали холецистоюноанастомоз. Межкишечное соустье длиной 4 см формировали ниже брыжейки поперечной ободочной кишки.

При формировании холедоходуоденоанастомоза проводили мобилизацию двенадцатиперстной кишки по Кохеру вскрывали холедох продольным разрезом у края двенадцатиперстной кишки. Анастомоз длиной 15-20 мм накладывали узловыми однорядными швами атрауматической иглой через 2 мм один от другого. Длину разреза ДПК делали меньше длины разреза холедоха. Швы завязывали снаружи анастомоза.

При любом варианте формирования БДА оперативное вмешательство заканчивалось дренированием брюшной полости от 2 до 3 трубчатыми ПВХ-дренажами, с обязательной установкой к зоне сформированных анастомозов и в малый таз.

### 2.2.3. Методы выполнения радикальных операций

При панкреатодуоденальных резекциях доступом являлась верхняя срединная лапаротомия в ряде случаев дополненная двумя косыми подреберными разрезами. После ревизии брюшной полости и принятия решения о выполнении радикальной операции мобилизовали ДПК по Кохеру, желудок по большой кривизне (в случае ГПДР). Выполняли холецистэктомия. Общий печеночный проток пересекали выше впадения пузырного протока. Элементы печеночно-двенадцатиперстной связки выделяли, проводя лимфодиссекцию. Производили резекцию 2/3 желудка и ДПК (при ГПДР) либо только ДПК (при ППДР) с головкой поджелудочной железы, 10 см начального отдела тощей кишки, большой сальник, единым блоком. В случае врастания опухоли в воротную вену проводили резекцию последней, с последующей пластикой сосудистым протезом, аутовенозной вставкой либо непрерывность восстанавливали путем сшивания концов пересеченной вены. Следующим этапом выполняли стандартную лимфодиссекцию. После чего проводили реконструктивный этап – последовательно на одной петле тощей кишки на расстоянии 20-30 см друг от друга выполняли анастомозы:

- панкреатоеюноанастомоз конец в конец однорядным узловым швом,
- термиолатеральный гепатикоэнтероанастомоз однорядным непрерывным швом;
- двурядный впередиободочный гастроэнтероанастомоз «конец в бок».

При выполнении радикальной операции в объёме корпорокаудальной резекции после лапаротомии, рассекали желудочно-ободочную связку, вскрывали сальниковую сумку. Выполняли рассечение брюшины левого бокового канала, мобилизовали и низводили селезеночный изгиб ободочной кишки. Рассекали связки селезенки, опухолевый конгломерат с хвостом и телом поджелудочной железы, селезенкой выводили в рану. Тупым и острым путем, а также с использованием аппаратов пересекали мелкие сосуды по задней поверхности поджелудочной железы, оголяли и визуализировали левый надпочечник и левую надпочечниковую вену. Формировали «тоннель» под перешейком поджелудочной железы над воротной веной. Пересекали поджелудочную железу на границе ее перешейка и головки. Препарат удалялся. Культю поджелудочной железы укрывали одиночными Z-образными швами. Выполняли лимфодиссекцию между воротной и нижней поллой веной, вдоль общей печеночной артерии и воротной вены с обнажением подпеченочного сегмента нижней поллой вены и ножек диафрагмы.

### 2.3. Методы исследования

#### 2.3.1. Лабораторные и клинико-инструментальные методы исследования

Диагностику заболевания начинали с опроса жалоб и сбора анамнеза, произведено во всех случаях. Опрос проводили с акцентом на длительность желтухи, наличие обесцвеченного кала, наличие рвоты, снижения массы тела, интенсивность боли. При осмотре обращали внимание на симптомы желтухи и холангита, наличие патологических пальпируемых образований в брюшной полости, симтом Курвуазье.

Всем пациентам, при поступлении на стационарное лечение проводился обязательный набор лабораторных исследований:

- общий анализ крови;
- общий анализ мочи;
- биохимический анализ крови (оценка уровня глюкозы, общего белка, мочевины, креатинина, общего билирубина и его фракций, АСТ, АЛТ, амилазы,  $K^+$ ,  $Na^+$ ,  $Cl^-$ );
- коагулограмма (ПТИ, МНО, фибриноген);
- группа и резус-фактор крови;
- исследование крови на серологические маркеры вирусных гепатитов, ВИЧ, реакция Вассермана.

Также всем пациентам в первые сутки нахождения в стационаре выполнялись инструментальные методы обследования:

– ультразвуковое исследование органов живота проводилось на аппаратах фирм General Electric, Mitsubishi и Esaote, определяли характеристики опухоли, наличие расширения желчных протоков, однородность структуры печени, наличие асцита, признаки сопутствующей патологии;

– эзофагогастродуоденоскопия с осмотром большого сосочка двенадцатиперстной кишки выполнялась фиброскопами с торцевой и боковой оптикой фирм Olympus и Fujinon, оценивалось наличие желчи в просвете желудка и ДПК, экстраорганный деформация, прорастание опухоли в просвет желудка и ДПК, признаки сопутствующей патологии;

– обзорная рентгенография лёгких проводилась на аппаратах фирм General Electric и «Электрон» в положении стоя в двух проекциях с целью исключения сопутствующей патологии и вторичного поражения лёгких опухолевым процессом;

– всех пациентов осматривал терапевт, выполнялась электрокардиография.

Гистологическая верификация заболеваний на диагностическом этапе производилась на основе материала, полученного при биопсии во время ЭГДС или дуоденоскопии.

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.

### 2.3.2. Методы оценки полученных клинических данных

На основе ретроспективного анализа составлялась 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. После каждого расширения количества изучаемых показателей проводилось повторное изучение историй болезней. 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, которая более подробно указана в главе 4 данной работы.

Все пациенты, вошедшие в исследование, во время лечения были классифицированы по стадии заболевания в соответствии с международной классификации TNM 7-го пересмотра 2009 года.

При анализе сопутствующих заболеваний использовали стадии и/или степени классификаций отдельных нозологий (ИБС, ГБ, ХСН, сахарного диабета, дыхательной недостаточности и др.), указанные в выписном эпикризе либо в осмотрах профильных специалистов. Для объективизации оценки состояния больных и влияния совокупности сопутствующих заболеваний на течение процесса использовали возраст-зависимый индекс коморбидности Чарлсон (Charlson) [58].

С целью оценки общего состояния использовали данные, указанные анестезиологами во время осуществления наркоза – указывались классы классификации Американского общества анестезиологов (ASA) [154]. С той же целью проводили анализ данных истории болезни, интерпретируя данные в показатели шкал Карновского (Karnofsky) [105] и Восточной кооперативной группы исследования рака (ECOG) [135].

Для оценки значимости и учета послеоперационных осложнений применили шкалу усовершенствованной классификации хирургических осложнений Clavien-Dindo [60, 74], в которой:

К I степени относят любые отклонения течения послеоперационного периода, для устранения которых не требуется проведение хирургического, эндоскопического или радиологического пособия. Используется лишь медикаментозная терапия, включающая стимуляторы моторики (противорвотные препараты), анальгезирующие, мочегонные и жаропонижающие средства, введение кристаллоидов, проведение физиотерапии, а также устранение инфекции области хирургического вмешательства.

При II степени осложнений расширяют объём консервативной терапии, кроме средств, указанных при I степени, применяют переливание крови и проводят парентеральное питание.

III степень включает осложнения, для коррекции которых необходимо провести хирургическое или эндоскопическое лечение. Данная степень подразделяется на:

IIIa – проводимое лечение не требует общей анестезии;

IIIb – операции выполняются под наркозом;

IV степени соответствуют послеоперационные осложнения, лечение которых проводится в отделении реанимации. Она, в свою очередь, включает два варианта:

IVa – нарушение функционирования одной системы органов (включая проведение диализа);

IVb – осложнения обуславливают развитие полиорганной недостаточности.

V степень послеоперационных осложнений наступает при летальном исходе.

Необходимо отметить, что данная классификация осложнений была разработана с целью оценки только послеоперационных осложнений, в связи с чем данную классификацию мы не применяли к интраоперационным осложнениям.

С целью оценки отдаленного результата хирургического лечения проводился анализ данных последующих госпитализаций, вызовом пациентов на осмотр с изучением результатов последующих обследований, часть данных получена из базы канцер-регистров Ленинградской области и города Санкт-Петербурга, часть данных получена путем телефонного опроса.

### 2.3.3. Методы статистической обработки данных

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. Рассчитывались средние со стандартной ошибкой ( $M \pm m$ ) или медианы с 25% и 75% квантилями, в зависимости от нормальности распределения случайных величин.

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).

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.

С целью анализа выживаемости применяли метод Каплана-Мейера.

Расчеты производили с использованием пакета программ Statistica для Microsoft Windows версия 10.0. Результат считали значимым при уровне значимости  $p < 0,05$ .

### ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ РЕТРОСПЕКТИВНОЙ ГРУППЫ

Результат хирургического лечения пациентов в период с 2009 по 2013 года включительно оценен на основе ретроспективного анализа лечения 208 пациентов.

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

IA – пациенты, которым выполнены лишь малоинвазивные вмешательства;

IB – пациенты, перенесшие открытую паллиативную операцию в объёме формирования билиодигестивного анастомоза;

IC – пациенты, прооперированные радикально.

Распределение пациентов отражено в таблице 3.1.

Таблица 3.1

Распределение пациентов ретроспективной группы.

Показатель		IA группа	IB группа	IC группа
Всего пациентов		109	71	28
Мужчины/ Женщины		43 / 66	26 / 45	15 / 13
Возраст: менее 60/более 60 лет, количество пациентов		22 / 87	23 / 48	10/ 18
Средний возраст, лет		68,4	63,9	61,7
Локализация	опухоль Клацкина	12	-	-
	желчный пузырь	10	-	-
	дистальный отдел холедоха	1	1	3
	БДС	4	5	3
	ДПК	-	2	4
	головка ПЖ	84	50	15
	тело и хвост ПЖ	5	6	3

Стадии заболевания TNM	I	1	1	1
	II	14	13	21
	III	17	30	4
	IV	77	27	2
Наличие механической желтухи		109	53	19
Средний общий билирубин, мкмоль/л		248	114	63
Длительность желтухи, сутки		12	10	7

Распределение пациентов по полу и возрасту было однородным, количество пациентов с IV стадией заболевания в IA группе значимо преобладало по сравнению с группами IB и IC ( $p < 0,05$ ).

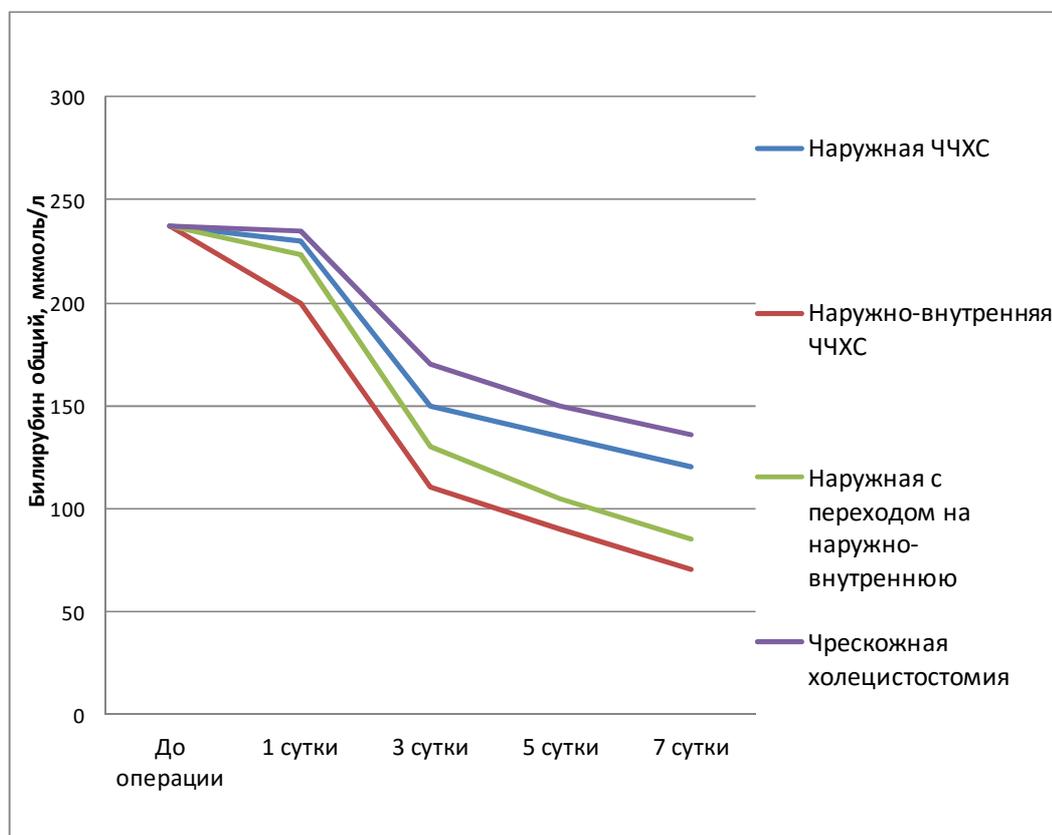
### 3.1. Результат малоинвазивных операций

Группу пациентов, у которых малоинвазивные вмешательства явились окончательным видом хирургического лечения составило 109 человек. Однако еще 34 пациента после малоинвазивной дренирующей операции были прооперированы традиционно в радикальном либо паллиативном объеме. При характеристике результатов использованных хирургических методов лечения считаем целесообразным включить опыт всех 143 пациентов, подвергнутых малоинвазивным дренирующим операциям.

Во всех случаях операции были выполнены с целью ликвидации механической желтухи. Хирургическое пособие выполнялось различными как антеградными, так и ретроградными способами: чрескожно-чреспеченочное дренирование желчных путей – наружное (47 пациентов) либо наружно-внутреннее (73 пациента), формирования холецистостомы (16 пациентов), эндоскопическое стентирование холедоха пластиковым стентом (3 пациента), эндоскопическая папиллосфинктеротомия (4 пациента).

Антеградные эндобилиарные вмешательства во всех случаях привели к декомпрессии желчных протоков и снижению уровня билирубина. В первые трое суток наблюдалось наиболее резкое снижение уровня общего билирубина в

сыворотке крови (рис. 3.1). Длительность гипербилирубинемии в послеоперационном периоде напрямую коррелировала с уровнем билирубина до операции и длительностью желтухи.



\*ЧЧХС – чрескожно-чреспеченочная холангиостомия

Рисунок 3.1. Снижение общего билирубина при различных вариантах желчеотведения

При проведении оперативного лечения стремились выполнить чрескожно-чреспеченочное дренирование желчных путей в наружно-внутреннем варианте (выполнено 73 пациентам). После выполнения дренирования в первые 3-5 суток наружно-внутренний дренаж оставляли открытым на отток с целью более эффективного устранения билиарной гипертензии. Ежедневно проводилось промывание дренажа 20 мл физиологического раствора 2-3 раза в день, на вторые-третьи сутки после операции выполняли чресдренажную холангиографию с целью контроля стояния дренажа (рис. 3.2).

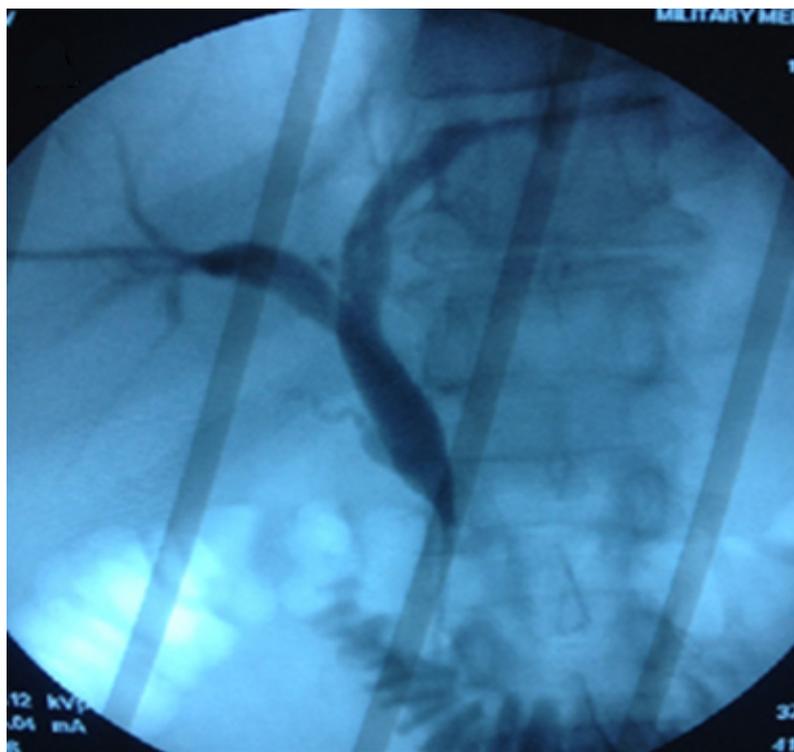


Рисунок 3.2. Холангиограмма при наружно-внутреннем дренировании желчных протоков. Наружно-внутреннее дренирование правосторонним доступом выполнено пациенту Л. (история болезни №842, 2012 г.) с опухолью головки поджелудочной железы.

Однако выполнение наружно-внутренней холангиостомии не всегда возможно как первичный способ билиарной декомпрессии. В случае тяжелого общего состояния пациента на фоне печеночной недостаточности с целью минимизации операционной травмы от выполнения наружно-внутреннего дренирования отказывались. В ряде случаев прохождение проводником дистальнее зоны окклюзии было технически невозможно. В связи с чем, 47 пациентам выполнена чрескожно-чреспеченочная наружная холангиостомия. В дальнейшем, после купирования механической желтухи, снятия воспаления в зоне обструкции желчных протоков и регрессии явлений печеночной недостаточности производились попытки перевода дренажа в наружно-внутреннее положение (рис. 3.3).

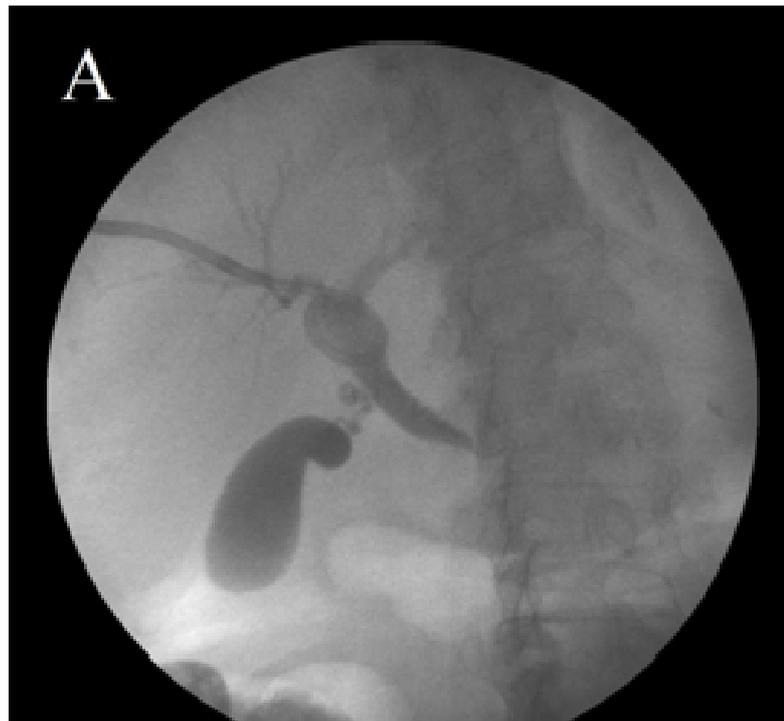


Рисунок 3.3. Холангиограммы при наружном дренировании желчных протоков. А) Наружное дренирование правосторонним доступом выполнено пациентке П. (история болезни №688, 2013 г.) с опухолью головки поджелудочной железы.

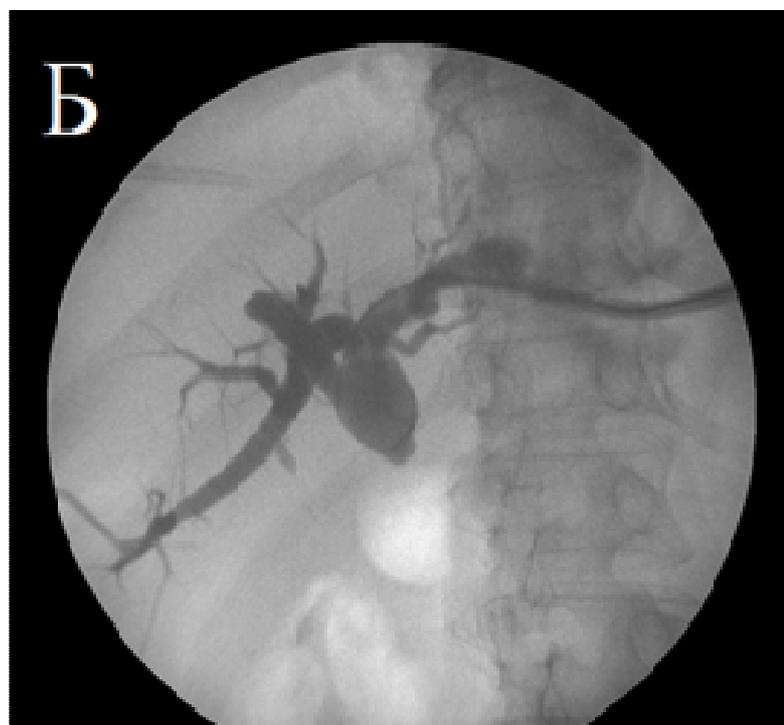


Рисунок 3.3. Холангиограммы при наружном дренировании желчных протоков. Б) Наружное дренирование выполнено левосторонним доступом пациентке М. (история болезни №8, 2013 г.) с опухолью внепеченочных желчных протоков ворот печени Bismuth I.

После выполнения чрескожно-чреспеченочной пункции внутripеченочного желчного протока выполняли чресдренажную холангиографию, верифицировали уровень блока билиарного тракта и наличие разобщения желчных путей правой и левой доли печени. В случае выявления разобщения выполняли двустороннее дренирование желчных путей (рис. 3.4). Двустороннее дренирование выполнено 24 пациентам.

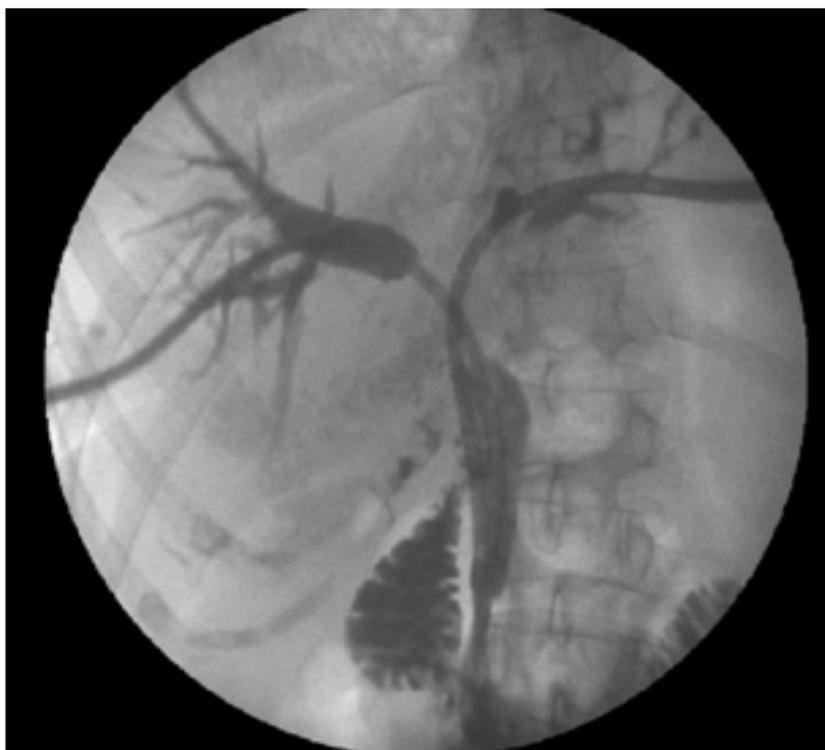
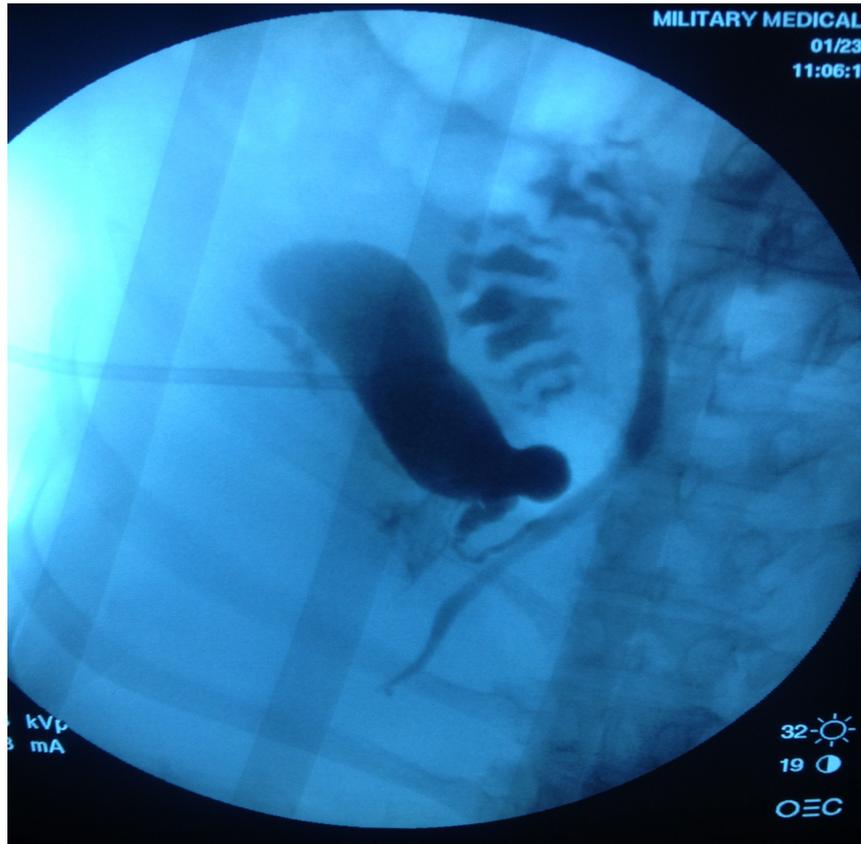


Рисунок 3.4. Наружно-внутреннее билобарное дренирование выполнено пациентке П. (история болезни №1019, 2013 г.) с холангиокарциномой области ворот печени Bismuth IV.

Чрескожно-чреспеченочную холецистостомию выполняли при отсутствии расширения внутripеченчных желчных протоков и увеличении желчного пузыря на фоне длительно существующей механической желтухи (выполнено 16 пациентам). У трети пациентов данной категории получены наихудшие результаты относительно всей группы – после выполнения дренирования снижение уровня билирубина было клинически не значимым, явления желтухи и печеночной недостаточности сохранялись (рис. 3.5).



Рисинок 3.5 Холангиограмма при чрескожно-чреспеченочной холецистостомии, выполнена пациенту М. (история болезни №837, 2013 г.) с опухолью головки поджелудочной железы.

При выполнении ретроградных эндобилиарных вмешательствах во всех случаях после холангиографии была выполнена эндоскопическая папиллосфинктеротомия с последующим стентированием зоны опухолевой стриктуры пластиковым стентом. Эндоскопическое стентирование выполнено в трёх случаях, в одном случае с целью профилактики послеоперационного панкреатита выполнено дополнительное стентирование пластиковым стентом главного панкреатического протока (рис. 3.6).



Рисунок 3.6 Холангиограмма этапа ЭПСТ при эндоскопическом стентировании холедоха пациенту С. (история болезни №26667, 2010 г.) с опухолью головки поджелудочной железы.

Четырем пациентам с образованием большого дуоденального сосочка выполнена эндоскопическая папиллосфинктеротомия, позволившая ликвидировать механическую желтуху (рис. 3.7).

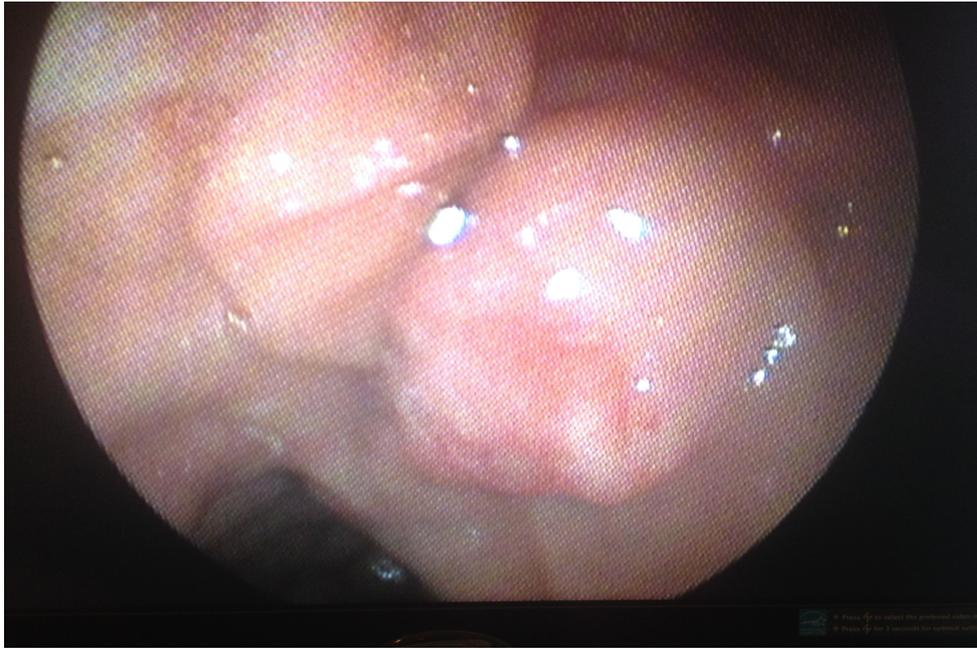


Рисунок 3.7. Эндофото пациентки Т. (история болезни №1413, 2013 г.) с опухолью БДС перед выполнением ЭПСТ.

Малоинвазивные дренирующие операции выполнены 143 пациентам, у 109 пациентов они явились окончательным вариантом хирургического лечения. 34 пациентам после малоинвазивной дренирующей операции выполнили открытую операцию вторым этапом лечения. Четверо пациентов отказались от радикального оперативного лечения. Двое пациентов с опухолью Клацкина радикально прооперированы в другом лечебном учреждении.

После купирования признаков механической желтухи и вызванной ею печеночной недостаточности 23 пациентам выполнено эндопротезирование желчных протоков по методике профессора В.Г. Ившина в качестве окончательного варианта хирургического лечения (рис. 3.8).



Рисунок 3.8. Холангиограмма пациентки М. (история болезни №8, 2013 г.). Левосторонним доступом выполнено эндопротезирование желчных протоков при холангиокарциноме ворот печени Bismuth I.

Отдельно проанализирован опыт антеградных эндобилиарных вмешательств у пациентов с метастатическим поражением печени. Число пациентов – 70 (48,9% от группы IA). У 62 пациентов отдаленные метастазы выявлены при магнитнорезонансной или компьютерной томографии, из них у 49 диагностированы до этого при ультразвуковом исследовании печени. У 4 пациентов метастатическое поражение печени не было верифицировано при инструментальном обследовании, депозиты были обнаружены при лапаротомии.

Преимущественно встречалось билобарное поражение печени с диаметром депозитов до 30 мм. В этом случае наблюдалось симметричное билобарное расширение внутрипеченочных и внепеченочных желчных протоков, обусловленное обструкцией холедоха основной опухолью. Пункция внутрипеченочного желчного протока производилась под ультразвуковой

навигацией по траектории, исключая проходимость опухолевой ткани метастазов печени.

У 11 пациентов метастазы печени достигали 50 и более миллиметров в диаметре, приводили к разобщению внутрипеченочных желчных протоков, что выявлялось при чресдренажной холангиографии, в таком случае старались выполнить дополнительное дренирование отключенного сегмента печени. Однако при значительном метастатическом поражении дренирование отключенного сегмента печени технически не всегда возможно, так как компрессия опухолевыми массами затрагивает желчные протоки на большом участке, вплоть до ворот печени, что выражается в отсутствии значимого расширения желчных путей пораженной зоны. В таком случае выполнялось одностороннее дренирование желчных путей. У данной группы больных получены наихудшие отдаленные результаты, обусловленные смешанным механизмом желтухи, на фоне которой не происходило купирования явлений интоксикации и печеночной недостаточности.

При множественном билобарном замещении ткани печени метастатическими опухолевыми массами происходит расширение внутрипеченочных желчных протоков локально на участках до 10-20 мм. Выполнение чрескожно-чреспеченочного дренирования желчных протоков в рассмотренной ситуации не показано. Пациенты с данной клинической картиной получали комплексную консервативную симптоматическую терапию. Оперативное лечение не производилось, что послужило причиной отказа от включения данной категории пациентов в настоящее исследование.

Наиболее частым осложнением чрескожно-чреспеченочных дренирующих вмешательств явилась дислокация дренажа, которая развилась в 5 случаях наружного дренирования желчных протоков (3,6% из числа 136 пациентов, перенесших антеградные эндобилиарные вмешательства), причем в 4 случаях ЧЧХС была выполнена через правую долю печени. Дислокации ни в одном случае не сопровождалась развитием перитонита, однако у одного пациента (на фоне полной миграции дренажа из печени) сформировалась билома правого

подпеченочного пространства, что потребовало выполнения диагностической лапароскопии, с последующей санацией и дренированием брюшной полости. В остальных случаях произошла частичная дислокация дренажа, потребовавшая коррекции его положения.

В 3 (2%) случаях на фоне печеночной недостаточности с развитием коагулопатии послеоперационный период осложнился гемобилией. Во всех случаях удалось справиться консервативно: чрескожно-чреспеченочный дренаж перекрывали с целью окклюзии зоны кровотечения, проводили комплексную консервативную терапию, включавшую гемостатический компонент.

Острый панкреатит после наружно-внутреннего дренирования возник у 2 (1,4%) пациентов, во всех случаях протекал в форме нетяжелого течения. Проводилась комплексная консервативная терапия с обязательным антисекреторным компонентом.

Пациентам, перенесшим эндопротезирование желчных протоков, в период до 3-5 суток потребовалось назначение неопиоидных анальгетиков в связи с возникшим болевым синдромом. Других осложнений послеоперационного периода у пациентов, перенесших эндопротезирование, не было.

Осложнений после ретроградных эндобилиарных малоинвазивных вмешательств не последовало.

Осложнения, потребовавшие расширения объема медикаментозной терапии и проведения повторных оперативных вмешательств (II и III степень по классификации Clavien-Dindo) возникли в 16 (11,2%) случаях (рис. 3.9). Нарастание печеночной недостаточности после дренирующих операций не учитывали, как осложнения послеоперационного периода, в связи с невозможностью дифференцировки от прогрессирования основного заболевания.

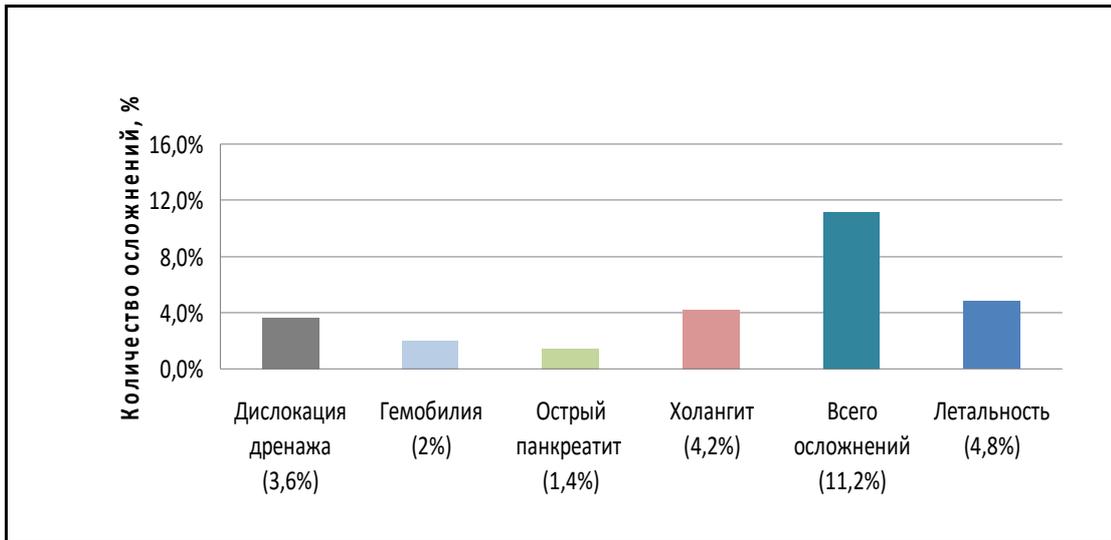


Рисунок 3.9. Осложнения, возникшие после малоинвазивных вмешательств в ретроспективной группе

Из числа пациентов, перенесших малоинвазивные вмешательства, умерло 7 пациентов (4,8%). Летальный исход был обусловлен развитием полиорганной недостаточности (преимущественно печеночной) на фоне длительно текущей механической желтухи, IV стадией основного заболевания с поражением нескольких органов и декомпенсации сопутствующих заболеваний.

Изучен отдаленный результат малоинвазивных операций. Наиболее частой причиной последующих госпитализаций явилось повторное развитие клинической картины механической желтухи. Её возникновение наиболее часто было обусловлено прогрессированием основного заболевания с поражением печени. В связи с чем, у 3 (3,8%) пациентов (здесь и далее из 78 с прослеженным отдаленным периодом) возникло разобщение внутripеченочных желчных протоков, что потребовало дополнительного дренирования отключенного сегмента печени. Однако в остальных случаях происходило множественное билобарное замещение ткани печени метастатическими опухолевыми массами, желтуха носила смешанный характер, оперативное лечение не проводилось.

У 5 пациентов (6,4%) произошла дислокация дренажа, обусловившая рецидив механической желтухи. Произведена коррекция его положения либо редренирование.

Средний срок функционирования дренажа без окклюзии и рецидива механической желтухи составил 128 суток.

В связи с развившимся декомпенсированным стенозом ДПК 7 (8,9%) пациентам выполнена открытая операция с формированием гастроэнтероанастомоза. У 5 из данных 7 пациентов операция выполнена в срок более 6 месяцев с момента чрескожно-чреспеченочного дренирования желчных путей.

Отдаленный результат в группе зависел от вида выполненного вмешательства. Так, в группе пациентов, перенесших чрескожно-чреспеченочную холецистостомию, 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.

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 малым количеством ретроградных эндобилиарных вмешательств анализ отдаленных осложнений не проводили.

Средняя продолжительность жизни 78 пациентов группы IA составила 137 суток (рис. 3.10). Среди пациентов, проживших более полугода, преобладали пациенты с локализацией основного заболевания вне поджелудочной железы.

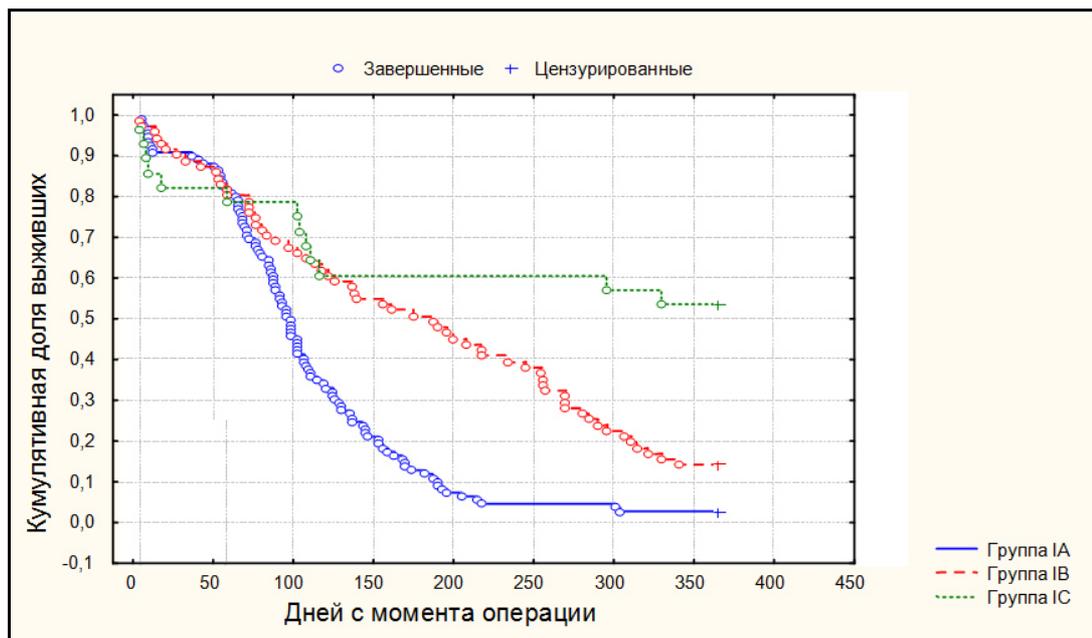


Рисунок 3.10. Продолжительность жизни пациентов ретроспективной группы оцененная методом Kaplan-Meier.

### 3.2. Результат операций с формированием билиодигестивных анастомозов

Всего выполнена 71 операция с формированием анастомоза между структурами желчных путей и тонкой кишкой (группа пациентов IB). Вид выполненных открытых операций пациентам группы IB представлен в таблице 3.2.

Таблица 3.2

#### Виды выполненных билиодигестивных анастомозов в группе IB

Вид анастомоза	Количество операций
Холедохоэнтероанастомоз	48 (67%)
Холедоходуоденоанастомоз	5 (7%)
Холедохоэнтероанастомоз с гастрэнтероанастомозом	9 (13%)
Холецистоэнтероанастомоз	9 (13%)
Итого	71 (100%)

Средний уровень общего билирубина перед операцией у данной группы пациентов составил 137 мкмоль/л, что обусловлено неотложным характером

вмешательств, так у 28 пациентов уровень общего билирубина был более 100 мкмоль/л, максимально составляя 431 мкмоль/л.

В 45 случаях открытую операцию выполнили с целью устранения механической желтухи, как единственный этап лечения. В 26 случаях операции выполнены после малоинвазивной дренирующей операции, как второй этап лечения. При выполнении операции вторым этапом показанием к операции явились: предполагаемое радикальное лечение – последующий отказ от запланированного радикального объёма произведен в связи с интраоперационной картиной; неэффективность малоинвазивной операции – в связи с осложнениями, возникшими в отдалённом периоде.

При выполнении гепатикоэнтероанастомоза после проведенного ранее чрескожно-чреспеченочного дренирования холедоха чреспеченочный дренаж оставляли в сформированном анастомозе с целью разгрузки анастомоза в послеоперационном периоде (рис. 3.11). В 9 случаях (13%) на фоне стеноза ДПК объём операции дополнили формированием гастроэнтероанастомоза.

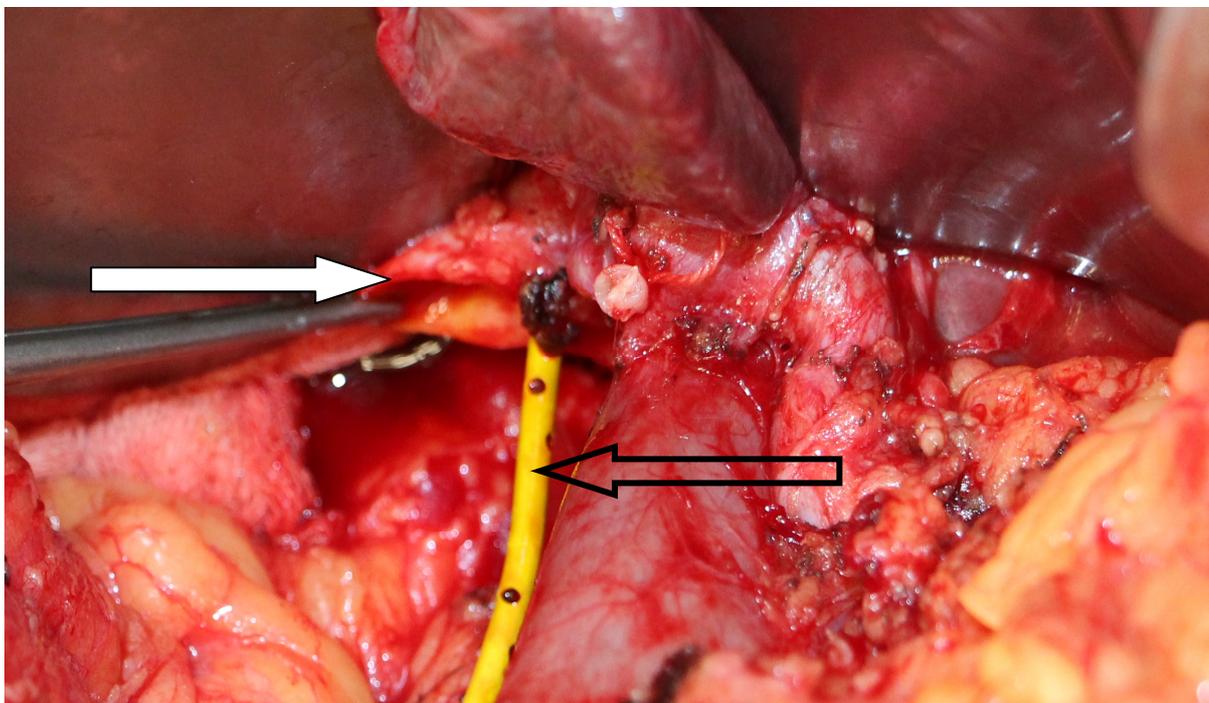


Рисунок 3.11. Этап формирования гепатикоэюноанастомоза после предшествующего чрескожно-чреспеченочного дренирования холедоха пациентке П. (история болезни №7750, 2010 г.). Белой стрелкой указан пересеченный холедох, черной стрелкой отмечен чрескожно-чреспеченочный дренаж.

При анализе причин выполнения таких неоправданных в отдаленном периоде операций, как формирование холецистоэнтероанастомозов и холедоходуоденоанастомозов, мы выявили, что в большинстве случаев данные операции выполнены с целью ликвидации механической желтухи, пациентам со спорной клинической картиной. Дооперационно и интраоперационно не был выставлен окончательный диагноз злокачественного образования органов гепатопанкреатодуоденальной зоны, интраоперационная картина трактовалась воспалительными изменениями поджелудочной железы. Оперирующие хирурги стремились ликвидировать желтуху минимально травмирующим способом, сводя к минимуму длительность операции. Окончательный диагноз опухолевого поражения выставлен на основе морфологического исследования интраоперационно полученного материала, либо данных послеоперационных обследований.

Несостоятельность билиодигестивного анастомоза возникла у 4 (5,6%) пациентов, у одного из них на фоне чрескожно-чреспеченочного дренажа анастомоза. В двух случаях потребовались релапаротомии с санацией и дренированием брюшной полости, укреплением зоны анастомоза. В других двух случаях несостоятельность анастомоза была частичной, желчный свищ закрылся на фоне консервативной терапии.

С такой же частотой – 5,6% (4 пациента), в послеоперационном периоде развилась внутрибольничная пневмония, в одном из случаев значительно утяжелившая течение послеоперационного периода и потребовавшая длительного пребывания пациента в отделении реанимации и интенсивной терапии.

Двое пациентов (2,8%) перенесли релапаротомию в связи с перфорациями острых язв тонкой кишки, возникшими на 5 и 7 сутки послеоперационного периода. У одного из данных пациентов перфорация острой язвы подвздошной кишки сопровождалась эвентрацией петель тонкой кишки, развился распространенный перитонит. Последующая релапаротомия (запрограммированная) и комплексная многокомпонентная послеоперационная терапия не позволили избежать летального исхода.

Стационарное лечение 4 пациентов (5,6%) было более продолжительным, по сравнению со средним в группе в связи с нагноением послеоперационной раны, потребовавшим ежедневных перевязок без повторных оперативных вмешательств.

Всем пациентам проводилась профилактика тромбоэмболических осложнений, несмотря на которую у 2 пациентов (2,8%) развилась тромбоэмболия легочных артерий, в конечном итоге ставшая причиной летального исхода обоих пациентов. Так же, у 2 пациентов (2,8%) в послеоперационном периоде развился острый инфаркт миокарда, несмотря на последовавшую кардиотропную терапию наступил летальный исход.

Всего количество осложнений, потребовавших расширения объема медикаментозной терапии, проведения повторных оперативных вмешательств, проведения интенсивной терапии в условиях реанимационного отделения (II, III и IV степени по классификации Clavien-Dindo) составило 19 (26,6%) случаев (таб. 3.3).

Таблица 3.3

Послеоперационные осложнения после формирования билиодигестивных анастомозов в группе IV

Осложнения	Количество осложнений
Несостоятельность БДА	4 (5,6%)
Послеоперационная пневмония	4 (5,6%)
Перфорация острой язвы ЖКТ	2 (2,8%)
ТЭЛА	2 (2,8%)
Нагноение послеоперационной раны	4 (5,6%)
Эвентрация	1 (1,4%)
Острый инфаркт миокарда	2 (2,8%)
Всего	19 (26,6%)

Из числа пациентов, перенесших формирование билиодигестивных анастомозов, умерло 9 пациентов (12,7%). У 5 пациентов (7%) летальный исход был обусловлен вышеописанными послеоперационными осложнениями, у 4 (5,6%) – развитием полиорганной недостаточности (преимущественно печеночной) на фоне механической желтухи, прогрессированием злокачественного процесса.

У всех 62 пациентов, выписанных после формирования БДА с благоприятным исходом, прослежен отдаленный результат. Обращают на себя внимание осложнения отдаленного периода, обусловленные недостаточным объёмом оперативного лечения. Так, 5 (8%) пациентам с развившимся декомпенсированным стенозом ДПК выполнена повторная операция в виде формирования гастроэнтероанастомоза. В связи с рецидивом механической желтухи 6 (9,7%) пациентам выполнено антеградное эндобилиарное дренирование. Все они были после формирования холецистоэнтероанастомоза либо после холедоходуоденоанастомоза.

Средняя продолжительность жизни пациентов группы IV составила 196 суток (Рис.3.10).

### 3.3. Результат радикальных операций

Всего выполнено 28 радикальных операций пациентам с опухолевым поражением органов гепатопанкреатодуоденальной зоны (группа пациентов IC). Вид выполненных операций пациентам группы IC представлен в таблице 3.5.

Таблица 3.5

Виды выполненных радикальных операций в группе IC

Вид операций	Количество операций
ГПДР	10 (36%)
ППДР	7 (25%)
ПДР+резекция воротной вены	4 (14%)
Корпорокаудальная резекция	3 (11%)
ПДР+гемиколэктомия	2 (7%)
ПДР+атипичная резекция печени	2 (7%)
Итого	28 (100%)

У пяти пациентов данной группы уровень общего билирубина перед операцией был более 100 мкмоль/л, максимально составляя 251 мкмоль/л. Распределение пациентов по стадии и локализации заболевания представлено в начале данной главы в сравнительной таблице 3.1.

Из данной группы 18 пациентам на момент операции было более 60 лет, самой старшей пациентке на момент операции было 78 лет (табл. 3.6).

Таблица 3.6

Распределение пациентов группе IC в зависимости от возраста

Возраст	Количество пациентов
40-49	1 (3,6%)
50-59	9 (32,2%)
60-69	13 (46,4%)
70-78	5 (17,8%)
Итого	28 (100%)

В 5 случаях операции выполнены после малоинвазивной дренирующей операции, как второй этап лечения. В 23 случаях радикальная операция выполнена одноэтапно.

В 4 случаях выполнена резекция участка воротной вены, в 2 случаях кровотоки восстановлены посредством сосудистых протезов (рис. 3.12), в 1 случае – за счет аутовенозной вставки из большой подкожной вены левой нижней конечности, в 1 случае непрерывность восстановлена путем сшивания концов пересеченной вены.

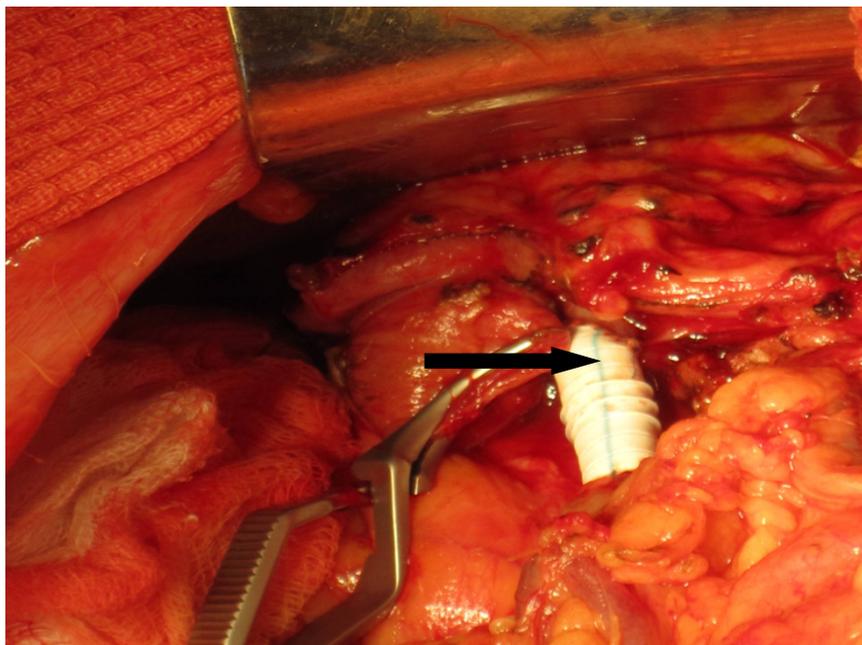


Рисунок 3.12. Окончательный вид сосудистого протеза воротной вены (отмечен стрелкой) пациентка С. (история болезни №4167, 2011 г.).

Панкреатодуоденальные резекции в сочетании с гемиколэктомией в обоих случаях выполнены в связи с местнораспространенным опухолевым процессом в головке поджелудочной железы с разрастанием вне поджелудочной железы и поражением прилегающего отдела толстой кишки и её брыжейки.

С целью достижения радикального объёма операции в двух случаях оперативное лечение включало атипичную резекцию печени, посредством которой удалены единичные метастазы.

В данной ретроспективной группе пациентов, перенесших радикальную операцию, осложнения, потребовавшие расширения объема медикаментозной терапии, проведения повторных оперативных вмешательств, проведения интенсивной терапии в условиях реанимационного отделения (II, III и IV степени по классификации Clavien-Dindo), возникли у 12 (42,8%) пациентов. Следует отметить, что при общем анализе осложнений учитывали именно количество пациентов, имевших осложнения. Характер и общее количество осложнений представлен далее в таблице 3.12

Результат распределения осложнений в зависимости от пола пациента представлен в таблице 3.7. Здесь и далее приведена максимальная степень послеоперационных осложнений по Clavien-Dindo за время лечения пациента. Из представленных данных видно, что пол не повлиял на частоту послеоперационных осложнений ( $p>0,05$ ).

Таблица 3.7

Распределение пациентов в группе IC в зависимости от пола и частоты послеоперационных осложнений

Пол	Степень по Clavien-Dindo	Количество осложнений
Мужчины, n=15	II	2
	III	2
	IV	1
	V	2
	всего	7
Женщины, n=13	IV	2
	V	3
	всего	5
Всего, n=18	II	2
	III	2
	IV	3
	V	5
	всего	12

Проанализирована частота развития осложнений у пациентов в зависимости от возраста. Результат распределения представлен в таблице 3.8. Из 10 пациентов в возрасте до 60 лет послеоперационные осложнения возникли у 6 пациентов (60%), в одном из случаев приведя к летальному исходу. В группе пациентов старше 60 лет (18 пациентов) послеоперационные осложнения возникли у 6 пациентов (33,3%), однако умерло 4 пациентов (22,2%). Однако видимая разница в числе послеоперационных осложнений и летальности, выявленных у пациентов моложе 60 лет (60 и 10% соответственно) и количества послеоперационных осложнений и летальности у пациентов старшей возрастной группы (33,3 и 22,2%

соответственно) является статистически незначимой ( $p>0,05$ ). То есть, возраст напрямую не влиял на неблагоприятный исход операции.

Таблица 3.8

Распределение пациентов группе IC в зависимости от возраста и частоты послеоперационных осложнений

Возраст, количество пациентов	Степень по Clavien-Dindo	Количество осложнений
40-59, n=10	II	2
	III	2
	IV	1
	V	1
	всего	6
60-69, n=13	IV	2
	V	3
	всего	5
70-78, n=5	V	1
	всего	1

Результат распределения встречаемости послеоперационных осложнений в зависимости от вида радикальной операции представлен в таблице 3.9.

Таблица 3.9

Распределение пациентов в группе IC в зависимости от вида операции и частоты послеоперационных осложнений

Вид и количество операций	Степень по Clavien-Dindo	Количество осложнений
ГПДР, n=10	II	1
	III	2
	IV	1
	V	1
	всего	5
ППДР, n=7	V	1
	всего	1

Корпорокаудальная резекция, n=3	V	1
	всего	1
ПДР+резекция воротной вены, n=4	IV	1
	V	2
	всего	3
ПДР+гемиколэктомия, n=2	IV	1
	всего	1
ПДР+атипичная резекция печени, n=2	II	1
	всего	1

В группе пациентов, перенесших радикальную операцию стандартного объёма (ГПДР, ППДР, корпорокаудальную резекцию ПЖ), послеоперационные осложнения возникли у 7 пациентов из 20 (35%), умерло 3 пациентов (15%). В группе пациентов, перенесших комбинированную радикальную операцию, осложнения возникли у 5 пациентов из 8 (62,5%), и умерло 2 пациентов (25%). Однако полученная разница в числе послеоперационных осложнений и летальности в данных подгруппах является статистически незначимой ( $p>0,05$ ). Таким образом, различный объём выполненных операций не повлиял на исход радикальных операций.

Проанализировано возникновение послеоперационных осложнений в зависимости от локализации злокачественного онкологического процесса, результат представлен в таблице 3.10.

Таблица 3.10

Распределение пациентов группе IC в зависимости от локализации опухоли и частоты послеоперационных осложнений

Локализация опухоли	Степень по Clavien-Dindo	Количество осложнений
Головка ПЖ, n=15	II	2
	IV	3
	V	2
	всего	7
БДС, n=3	III	1
	всего	1
ДПК, n=4	III	1
	V	1
	всего	2

Дистальный отдел холедоха, n=3	V	1
	всего	1
Тело и хвост ПЖ, n=3	V	1
	всего	1

При рассмотрении взаимосвязи распределения пациентов группы IC в зависимости от локализации опухоли и исхода оперативного лечения, разница в числе послеоперационных осложнений и летальности в данных подгруппах явилась статистически незначимой ( $p>0,05$ ).

Как отмечалось ранее, у 5 пациентов данной группы уровень общего билирубина перед операцией был более 100 мкмоль/л, также в 5 случаях операции выполнены после малоинвазивной дренирующей операции, как второй этап лечения. Прослежена частота возникновения осложнений в зависимости от уровня общего билирубина на момент операции, результат отображен в таблице 3.11.

Таблица 3.11

Распределение пациентов группе IC в зависимости от частоты  
послеоперационных осложнений и наличия желтухи

Уровень общего билирубина	Степень по Clavien-Dindo	Количество осложнений
Соответствует норме, n=9	II	1
	IV	1
	V	1
	всего	3
Более 21 мкмоль/л, но менее 100 мкмоль/л, n=14	III	2
	IV	1
	V	1
	всего	4
Более 100 мкмоль/л, n=5	II	1
	IV	1
	V	3
	всего	5

В группе пациентов, перенесших радикальную операцию при нормальном уровне общего билирубина, послеоперационные осложнения возникли у 3

пациентов из 9 (30%), умер 1 пациент (11%). В группе пациентов, перенесших радикальную операцию при уровне общего билирубина от 21 до 100 мкмоль/л, осложнения возникли у 4 пациентов из 14 (28,6%), умер 1 пациент (7%). Из числа 5 пациентов, перенесших радикальную операцию при уровне общего билирубина более 100 мкмоль/л, осложнения возникли у всех пациентов, летальный исход наступил у 3 пациентов (60%). Разница количества послеоперационных осложнений у пациентов с уровнем общего билирубина более 100 мкмоль/л статистически достоверна ( $p < 0,05$ ). Однако в числе послеоперационных осложнений и летальности при сравнении групп пациентов с нормальным уровнем общего билирубина и группы пациентов с уровнем общего билирубина выше нормы статистически значимой разницы не получено ( $p > 0,05$ ).

Общее число и характер послеоперационных осложнений представлены в таблице 3.12.

Таблица 3.12

Частота возникновения и характер послеоперационных осложнений  
в группе IC

Характер осложнений	Количество	
	n	%
Несостоятельность панкреатоэнтероанастомоза	5	13,5
Несостоятельность билиодигестивного анастомоза	2	5,4
Аррозивное внутрибрюшное кровотечение	2	5,4
Перфорация острой язвы ЖКТ	2	5,4
Панкреатический свищ	3	8,1
Кишечный свищ	2	5,4
Кровотечение из острой язвы желудка	1	2,7
Послеоперационная пневмония	3	8,1
Внутрибрюшной абсцесс	2	5,4

Нагноение послеоперационной раны	4	10,8
Пневмоторакс	1	2,7
Острая сердечно-сосудистая недостаточность	3	8,1
ТЭЛА	1	2,7
ДВС-синдром	3	8,1
Сепсис	3	8,1
Всего	37 осложнений у 12 пациентов	

Характер и частота осложнений в анализируемой группе существенно не отличается от результатов, приводимых другими авторами. Так, несостоятельность швов различных анастомозов явилась самым частым осложнением, зачастую запуская каскад последующих осложнений, в трёх случаях приведших к летальному исходу.

Развитие внутрибрюшных кровотечений произошло на фоне несостоятельности панкреатоэнтероанастомозов, в одном случае обусловившим смерть пациента на 9 сутки после операции, во втором случае кровотечение было остановлено при релапаротомии, однако, в дальнейшем возникла перфорация острой язвы тонкой кишки, приведшая к тяжелому абдоминальному сепсису. Последующая комплексная многокомпонентная терапия не позволили избежать смерти пациента на 53 сутки после операции.

В связи с развившимися осложнениями 5 пациентам производилась релапаротомия, 1 пациент перенес пункцию и дренирование внутрибрюшного абсцесса под местной анестезией, 1 пациенту проведена успешная эндоскопическая остановка кровотечения из острой послеоперационной язвы желудка.

Послеоперационную летальность мы оценивали вне зависимости от 20 или 30 суток прошедших с момента операции, а по факту смерти пациента после

радикальной операции за время всего последовавшего стационарного лечения. Из 28 пациентов, прооперированных радикально, умерло 5 человек, что составило 17,8 %.

Проведен анализ летальности в зависимости от пола – табл. 3.7, возраста – табл. 3.8, объема операции – табл. 3.9, локализации опухоли – табл. 3.10 и уровня общего билирубина на момент операции – табл. 3.11 (напомним, что летальный исход в классификации осложнений по Clavien-Dindo соответствует V степени). Анализ показал, что на послеоперационную смертность статистически достоверно не повлияли ни возраст пациента, ни объем радикальной операции, ни локализация опухоли, лишь уровень общего билирубина более 100 мкмоль/л коррелировал с летальным исходом оперативного лечения.

Прослежен отдаленный результат у всех из 23 пациентов, выписанных после радикальной операции. В срок до полугода летальный исход наступил у 6 (26%) пациентов: двое пациентов на момент операции имели IV стадию заболевания (была выполнена ПДР с атипичной резекцией печени); еще у двоих пациентов летальный исход наступил на 58 и 116 сутки с момента операции, при повторных госпитализациях связанных с этапным лечением послеоперационных осложнений IV степени, возникших при радикальной операции. Остальные два пациента умерли в связи с декомпенсацией сопутствующих заболеваний. В период от полугода до года с момента операции летальный исход наступил еще у трех пациентов, все они перенесли стандартную панкреатодуоденальную резекцию при II стадии онкологического заболевания.

Таким образом, 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) (Рис.3.10).

#### 3.4. Анализ результатов хирургического лечения пациентов ретроспективной группы

При обобщении ранних и отдаленных осложнений у пациентов, перенесших паллиативные операции, получен результат, соотносимый с анализом литературы.

Так, для открытых операций с формированием БДА характерна большая частота ранних послеоперационных осложнений и госпитальной летальности. Малоинвазивные операции характеризуются лучшей переносимостью с низкой частотой послеоперационных осложнений и летальности (таб. 3.13).

Таблица 3.13

Сравнение непосредственных результатов операций по устранению механической желтухи при опухолевом поражении органов ГПДЗ

	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

При этом в группе пациентов, перенесших малоинвазивные дренирующие операции, количество пациентов с IV стадией заболевания, смешанным характером желтухи, тяжелым состоянием на момент операции превалировало, по сравнению с пациентами, перенесшими формирование билиодигестивных анастомозов (таб. 3.1).

В отдалённом периоде, результат малоинвазивного лечения хуже, за счет снижения качества жизни пациентов (по показателям физического и ролевого функционирования, общего состояния здоровья), необходимости повторного стационарного лечения, связанного как с плановой заменой дренажей, так и с нарушением их функционирования и развитием поздних осложнений (холангита, стеноза ДПК). Осложнения, характерные для отдаленного периода группы малоинвазивных вмешательств нивелируются при условии адекватно выполненной открытой паллиативной операции (формирование гепатикоеюноанастомоза с профилактическим гастроэнтероанастомозом).

Закономерно заключение, следующее из анализа результата паллиативных операций, – малоинвазивные операции, как окончательный метод лечения,

показаны пациентам с низким уровнем ожидаемой продолжительности жизни. В то же время, решение о выполнении традиционной операции с формированием БДА оправдано у пациентов с хорошим прогнозом.

Анализ результатов выполненных радикальных операций соответствовал выводам, полученным при анализе литературы. Расширение показаний к радикальной операции при опухолевом поражении органов ГПДЗ, особенно у пациентов старшей возрастной группы, влечёт за собой проблему принятия решения о переносимости и обоснованности запланированной операции.

Одним из ключевых факторов, влияющих на хирургическую тактику лечения пациентов с опухолевым поражением органов ГПДЗ, является ожидаемая продолжительность жизни. При анализе литературы, нам встретился ряд работ, посвященных данному вопросу, однако в своем исследовании мы применили иной подход к решению данной проблемы.

## ГЛАВА 4. ОБОСНОВАНИЕ ВЫБОРА ОБЪЁМА ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ СТАРШЕЙ ВОЗРАСТНОЙ ГРУППЫ ПРИ ОПУХОЛЕВОМ ПОРАЖЕНИИ ОРГАНОВ ГЕПАТОПАНКРЕАТОДУОДЕНАЛЬНОЙ ЗОНЫ

При изучении результатов лечения пациентов ретроспективной группы данные о госпитализации пациента вносились в компьютерную базу данных, составленную в программе Microsoft Office Excel 2010. Учитывались данные той госпитализации, при которой пациент получал окончательное хирургическое лечение. Так, если пациенту выполнялась радикальная операция, а во время предыдущей госпитализации он перенес малоинвазивную операцию, то вносились данные госпитализации включавшей радикальное оперативное лечение.

База данных включает 76 анализируемых показателей. В случае длительного предоперационного периода учитывался наихудший показатель из возможных за трое суток перед операцией. Для количественных показателей, имеющих референсные значения, вводили дополнительную переменную, количественно отображающую отклонение от нормы. Качественные показатели подвергнуты кодировке. В случае отсутствия данных в истории болезни, либо невозможность однозначной трактовки при ретроспективном анализе поле показателя в компьютерной базе не заполнялось. Показатели базы данных мы условно раздели на следующие группы:

### 1. Общие данные:

- пол (мужской – 1, женский – 0);
- возраст на момент операции (в годах);
- фактическая дата госпитализации и убытия;
- контактные данные пациента.

### 2. Данные сбора жалоб и анамнеза лечения:

- наличие признаков желтухи в предоперационном периоде (да – 1, нет – 0);
- длительность желтухи (в сутках);

- признаки стеноза антрального отдела желудка и двенадцатиперстной кишки в предоперационном периоде (да – 1, нет – 0);
- желудочно-кишечное кровотечение в предоперационном периоде (да – 1, нет – 0);
- кратность очередной госпитализации;
- снижение массы тела за предшествующие месяцы (нет – 0, менее 5 кг – 1, от 5 до 10 кг – 2, свыше 10 кг – 3);

3. Этапы предшествующего лечения, включая вариант перенесенной операции: ЧЧХС наружная, ЧЧХНВ, холецистостома и др. (да – 1, нет – 0);

4. Данные физикального осмотра:

- степень тяжести общего состояния (удовлетворительное – 0, средней степени – 1, тяжелой степени – 2);
- ЧСС (сокращений в минуту);
- артериальное давление систолическое и диастолическое (в мм ртутного столба);
- частота дыханий (в минуту);
- температура тела (в градусах Цельсия);
- уменьшение диуреза (не нарушен – 0, снижен – 1).

5. Показатели лабораторных исследований: эритроциты, гемоглобин, гематокрит, тромбоциты, СОЭ, лейкоциты, гранулоциты, лимфоциты, моноциты, глюкоза, АЛТ, АСТ, общий билирубин и его фракции, мочевины, креатинин, общий белок, калий, натрий, хлор, кальций, амилаза, ПТИ, МНО, фибриноген, АЧТВ, РЭА, СА 19-9 учитывались в общепринятых единицах измерениях характерных для каждого показателя.

6. Данные инструментальных обследований:

- наличие асцита (да – 1, нет – 0);

- фракция выброса левого желудочка (%);
- размер первичной опухоли (менее 2 см в максимальном измерении – 0, от 2 до 4 см – 1, более 4 см – 2);
- данные классификации TNM (непосредственные значения, а также стадия заболевания);
- результат патоморфологического исследования материала, полученного до операции (показатель дифференцировки опухоли G).

7. Развернуто проанализированы сопутствующие заболевания: по стадиям классификаций отдельных нозологий (ИБС, ГБ, ХСН, сахарного диабета, дыхательной недостаточности), классификаций общего состояния (классам классификации Американского общества анестезиологов (ASA), шкале Карновского и шкале Восточной кооперативной группы исследования рака (ECOG)), учтен индекс коморбидности Чарлсон.

8. Течение послеоперационного периода: наличие осложнений по степеням классификации Clavien-Dindo, данные о последующих операциях, длительность жизни от момента операции в сутках.

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.

#### 4.1. Построение прогностической функции радикальных операций.

Характеристика пациентов и их результатов лечения, включенных в данный анализ, представлена в разделе 3.3 данной работы.

С целью определения показателей (переменных), 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 значительно 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.

Для построения дискриминантной функции были отобраны факторы, предположительно влияющие на годичную выживаемость. Часть из указанных переменных представлена в таблице 4.1.

Большая часть анализируемых показателей не вошла в проведенный дискриминантный анализ по причине их незначимости. Данный факт был обусловлен низкой вариабельностью ряда показателей в анализируемом ретроспективном материале, что привело к снижению их чувствительности в прогнозе. Так же на причину исключения факторов из анализа повлияло отсутствие данных в историях болезни в достаточном объеме, что было обусловлено индивидуальным клиническим подходом к каждому пациенту.

Показатели ретроспективной группы IS, использованные в дискриминантном анализе.

Показатель	Среднее значение	Min	Max	Нижний квартиль	Верхний квартиль	Standard Error
Наличие желтухи	0,64	0	1	0	1	0,092
Длительность желтухи	6,85	0	26	0	9	1,369
ЧСС	75,79	56	90	72	80	1,495
Систолическое АД	124,82	100	140	117,5	130	1,863
Температура	36,71	36,50	37,60	36,6	36,6	0,054
Уменьшение диуреза	0,07	0	1	0	0	0,05
Эритроциты	4,11	3,05	5,40	3,70	4,55	0,107
Гемоглобин	120,5	88	149	110,5	132	3,073
Гематокрит	33,32	21	47	27,45	38,50	1,329
Тромбоциты	344,61	136	964	247,5	423	32,568
Лейкоциты	8,8	4,5	14	6,8	11	0,57
Глюкоза	5,76	3,5	10,46	4,6	6,45	0,311
Общий билирубин	63,22	8,1	250	15,35	81,00	12,307
Мочевина	7,21	2,5	14	5,7	8,1	0,518
Общий белок	67,79	51	78	62	73	1,458
Калий	4,73	3,2	5,7	4,3	5,2	0,119
Натрий	140,56	130	151	137	146	1,033
ПТИ	92,31	69,6	111,1	87,8	99	1,778
Индекс Чарлсон	4,93	3	8	4	6	0,252
T	2,71	1	3	2,5	3	0,101
M	0,14	0	1	0	0	0,067
Длительность жизни	240,93	4	365	103	365	28,917
Отклонение от нормы эритроцитов	0,04	0	0,45	0	0	0,021
...//... гемоглобина	6,43	0	32	0	9,5	1,868
...//... гематокрита	7,18	0	19	1,5	12,55	1,187
...//... тромбоцитов	62,61	0	614	0	80	25,283

...//... лейкоцитов	1,39	0	5,5	0	2,5	0,382
...//... глюкозы	0,69	0	4,86	0	0,85	0,237
...//... общего билирубина	44,79	0	229	0	60	11,927
...//... мочевины	0,69	0	5,7	0	0	0,295
...//... общего белка	0,96	0	9	0	0	0,478
...//... калия	0,03	0	0,8	0	0	0,03
...//... ПТИ	35,56	25	46	32	41	1,033
...//... температуры	0,05	0	0,6	0	0	0,03

Дискриминантный анализ заключается 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 4.2.

Таблица 4.2

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:

$$D_r = 11,79883 - 2,05295 * \text{Charl} - 0,01791 * d\_Bil - 0,85444 * d\_Urea \quad (1)$$

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. Charl – 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 4.3, а также на рисунке 4.1.

Таблица 4.3

#### 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

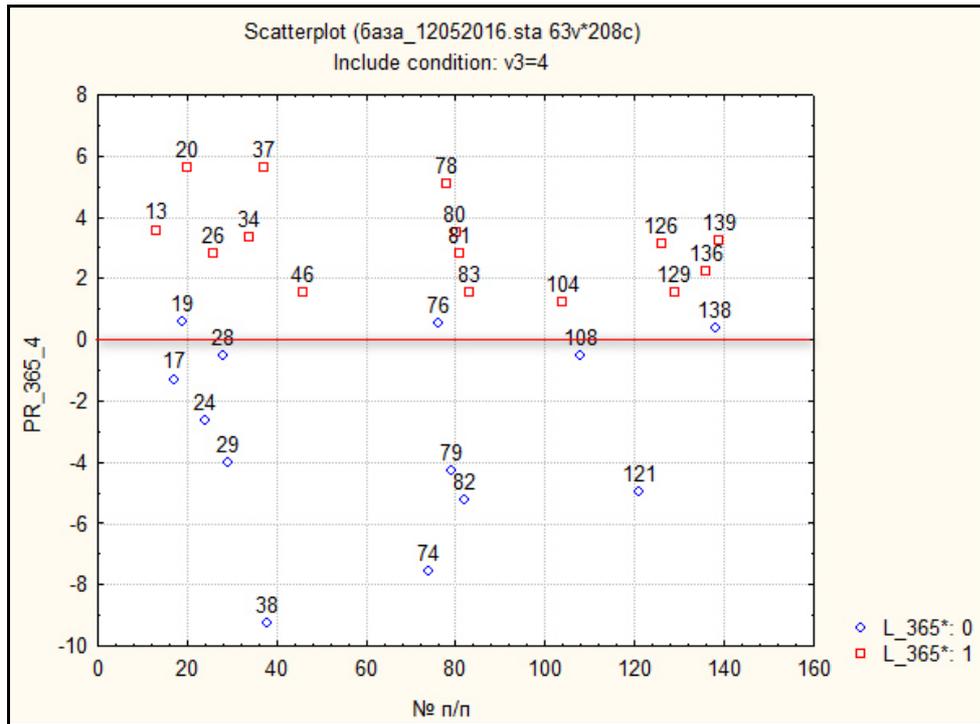


Рисунок 4.1. Распределение пациентов группы IC при отображении рассчитанного прогноза.

На рисунке 4.1 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. 4.4).

Таблица 4.4

#### Случаи неправильной классификации пациентов в группе 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 4.4, у всех пациентов с ошибочным прогнозом прогнозируемая вероятность отнесения к эффективной группе была менее 65 %. В свою очередь, на годовую 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.

#### 4.2. Построение прогностической функции паллиативных операций

Материалом для проведения данного анализа явились результаты лечения пациентов, представленные в разделе 3.2 данной работы.

С целью построения прогнозирующей функции проводилась процедура пошагового дискриминантного анализа по вышеописанному принципу. Однако в качестве группирующей (результатирующей) переменной использовалась иная качественная переменная – полугодовая 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 полугодовой 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.

Построение прогнозирующей функции производилось по принципу, аналогичному использованному при расчете прогноза радикальных операций, так, факторы, значимо влияющие на изучаемое событие, явились дискриминантными переменными, учтенными в анализе. Большая часть анализируемых показателей не вошла в расчет полугодовой выживаемости по причине их незначимости. Ряд из указанных переменных отображен в таблице 4.5.

Показатели ретроспективной группы IV, использованные в дискриминантном анализе.

Показатель	Среднее значение	Min	Max	Нижний квартиль	Верхний квартиль	Standard Error
Наличие желтухи	0,73	0	1	0	1	0,053
Длительность желтухи	9,65	0	60	0	14	1,562
ЧСС	78,68	62	96	74	84	0,876
Систолическое АД	125,22	90	150	120	130	1,402
Температура	36,64	36,3	37,6	36,6	36,6	0,024
Уменьшение диуреза	0,06	0	1	0	0	0,028
Эритроциты	4,05	1,75	6,3	3,68	4,35	0,089
Гемоглобин	117,37	47	173	105	127	2,613
Гематокрит	34,79	14	52	31	39	0,769
Тромбоциты	295,84	120	885	228	325	15,943
Лейкоциты	9,11	4,2	32,1	6	11,6	0,598
Глюкоза	6,44	2,8	14	4,74	7,3	0,28
Общий билирубин	114,52	4,6	431	18	197,5	13,581
Мочевина	7,34	1,8	30	5	8	0,530
Общий белок	65,09	42	81	57	73	1,111
Калий	4,69	2,2	6,8	4,2	5,25	0,117
Натрий	140,42	128	155	137	145	0,757
ПТИ	81,79	45	105,4	72	91	1,596
Индекс Чарлсон	3,01	0	7	2	4	0,203
T	3,68	2	4	3	4	0,059
M	0,35	0	1	0	1	0,057
Длительность жизни	196,18	4	365	76	290	14,164
Отклонение от нормы эритроцитов	0,11	0	1,75	0	0	0,037
...//... гемоглобина	9,97	0	73	0	16	1,751
...//... гематокрита	5,78	0	26	1	9	0,667

***//*** тромбоцитов	33,79	0	535	0	14	11,432
***//*** лейкоцитов	2,03	0	23,6	0	3,1	0,494
***//*** глюкозы	1,31	0	8,4	0	1,7	0,233
***//*** общего билирубина	95,60	0	410	0	176,5	13,361
***//*** мочевины	1,26	0	21,7	0	0,3	0,395
***//*** общего белка	1,93	0	18	0	3	0,432
***//*** калия	0,15	0	1,8	0	0,05	0,05
***//*** ПТИ	35,42	23	50	32	40	0,757
***//*** температуры	0,02	0	0,6	0	0	0,013

При проведении дискриминантного пошагового анализа наибольшее значение на дискриминацию совокупностей оказали переменные, представленные в таблице 4.6.

Таблица 4.6

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 полугодовой выживаемости после паллиативной операции:

$$D_p = 7,641 - 1,274 * Char1 - 0,386 * d\_Pro - 5,862 * d\_Er + 0,208 * d\_Ht \quad (2)$$

Значение  $D_p$  вычисляется для каждого конкретного пациента, если  $D_p > 0$ , то прогнозируется прожитие пациентом свыше полугода после операции, в противном случае – нет. Char1 – индекс Чарлсон,  $d\_Pro$  – 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. 4.7), а также на рисунке 4.2.

Таблица 4.7

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

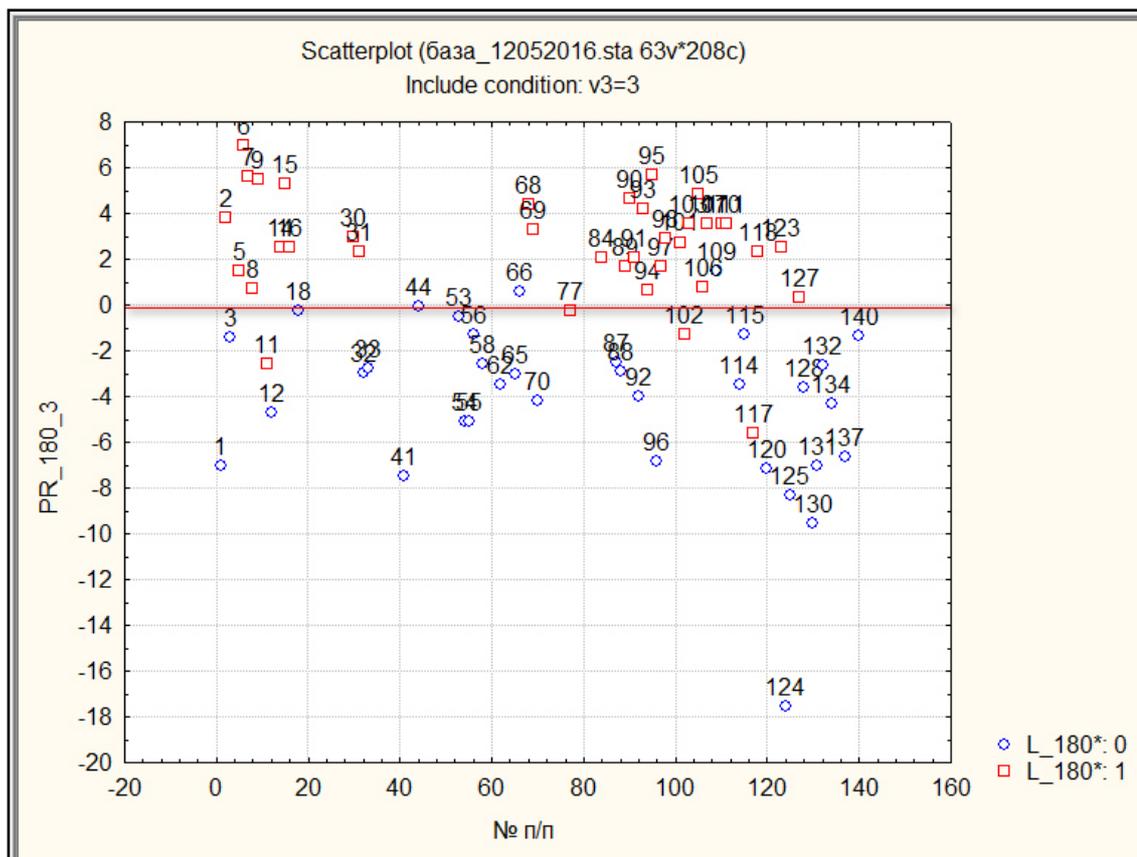


Рисунок 4.2. Распределение пациентов группы IV при отображении рассчитанного прогноза.

На рисунке 4.2 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. 4.8).

Таблица 4.8

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 4.8 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.

## ГЛАВА 5. РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ ПРОСПЕКТИВНОЙ ГРУППЫ

### 5.1. Клиническая оценка результатов лечения пациентов проспективной группы

Группу пациентов, у которых малоинвазивные вмешательства явились окончательным видом хирургического лечения, составили 73 человека. Из 55 пациентов, прооперированных с формированием БДА или радикально, 31 пациент перенес первым этапом малоинвазивную дренирующую операцию. Таким образом, малоинвазивные дренирующие операции выполнены 104 пациентам проспективной группы.

Хирургическое пособие выполнялось различными как антеградными, так и ретроградными способами, распределение представлено в таблице 5.1.

Таблица 5.1

Виды выполненных малоинвазивных операций в проспективной группе

Название операции	Количество операций
ЧЧХС наружно-внутренняя	49 (47,1%)
ЧЧХС наружная	35 (33,7%)
Чрескожно-чреспеченочная холецистостомия	8 (7,6%)
Эндоскопическое стентирование	9 (8,7%)
ЭПСТ	3 (2,9%)
Итого	104 (100%)

Эндобилиарные вмешательства были клинически эффективны во всех случаях.

Подход к техническому выполнению антеградных и ретроградных эндобилиарных вмешательств, и показания к их выполнению, не отличались от ретроспективной группы. Так, при проведении антеградного оперативного лечения стремились выполнить чрескожно-чреспеченочное дренирование желчных путей в наружно-внутреннем варианте. В случае отсутствия расширения внутрипеченочных желчных протоков стремились не выполнять холецистостом и

применяли ретроградное дренирование. При выполнении эндоскопических стентирований во всех случаях использованы пластиковые стенты. Эндоскопическая папиллосфинктеротомия, оказалась эффективна у четырех пациентов с образованием большого дуоденального сосочка.

Как было отмечено ранее, из 104 пациентов, перенесших малоинвазивное лечение, 31 пациенту выполнили открытую операцию вторым этапом. Двое пациентов отказались от предложенного радикального оперативного лечения.

После купирования признаков механической желтухи и вызванной ею печеночной недостаточности 7 пациентам выполнено в качестве окончательного варианта хирургического лечения стентирование саморасширяющимся металлическим стентом (рис. 5.1).

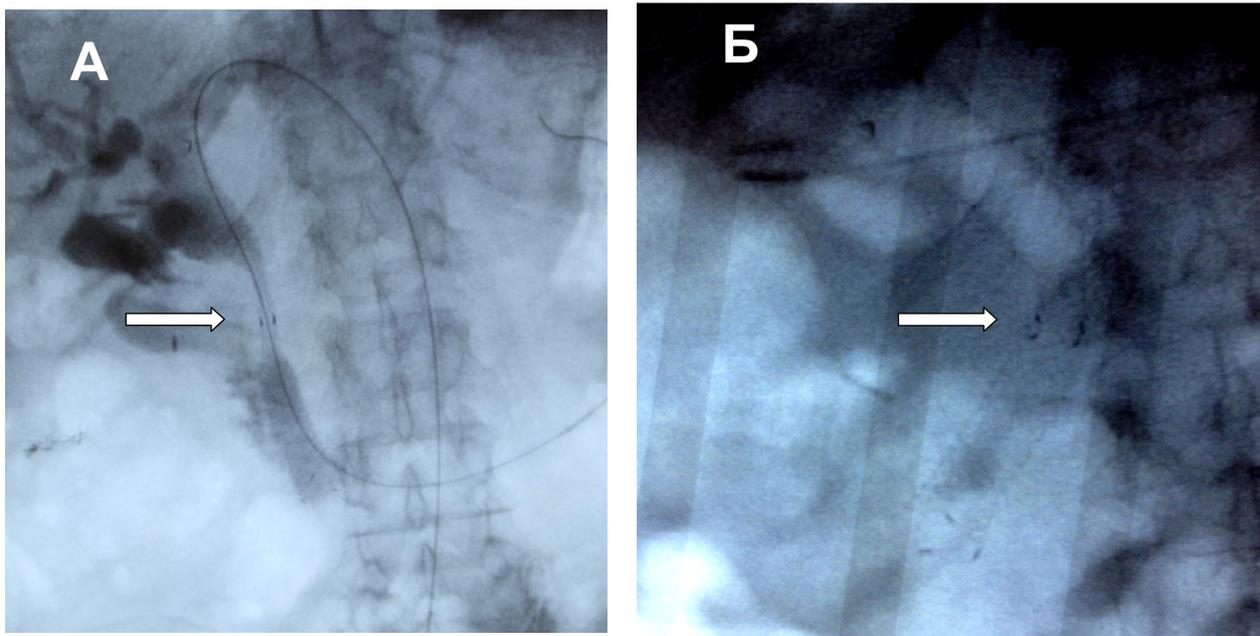


Рисунок 5.1. Холангиограмма пациентки И. (история болезни №909, 2015 г.). Антеградное стентирование СМС через левую долю печени. А) установка стента; Б) 3-и сутки после операции. Стрелками отмечена середина стента.

Стентирование желчных протоков выполняется в клинике с 2014 года, максимальный срок наблюдения за пациентами 11 месяцев. Во всех 7 случаях стентирование выполнено при низком уровне блока, с низведением дистального

конца стента в просвет ДПК. В период раскрытия стента (до 3 суток) у большинства пациентов возникал умеренный болевой синдром, купируемый неопиоидными анальгетиками. Других осложнений послеоперационного периода не было.

Расширение применения тактики двухэтапного лечения не повлияло на результат операций пациентов малоинвазивной группы. Характер и частота возникновения послеоперационных осложнений малоинвазивных операций в проспективной группе статистически достоверно не отличались от случаев в ретроспективной группе (табл. 5.2). Трактовка результатов произведена по принципу, использованному для ретроспективной группы.

Таблица 5.2

Послеоперационные осложнения малоинвазивных операций  
в проспективной группе

Осложнения	Количество осложнений
Дислокация дренажа	5 (4,8%)
Холангит	4 (3,8%)
Острый панкреатит	3 (2,8%)
Острый холецистит	1 (0,9%)
Гемобилия	2 (1,9%)
ТЭЛА	1 (0,9%)
Острый инфаркт миокарда	1 (0,9%)
Всего осложнений	17 (16,3%)

Из числа пациентов, перенесших малоинвазивные вмешательства, летальный исход наступил у 8 пациентов (7,7%). У двух пациентов в послеоперационном периоде возникли осложнения, напрямую не связанные с операционными манипуляциями (ТЭЛА и ОИМ). В обоих случаях, несмотря на последовавшую терапию, наступил летальный исход. У 5 пациентов летальный исход был обусловлен развитием полиорганной недостаточности на фоне IV

стадии основного заболевания с поражением нескольких органов и декомпенсацией сопутствующих заболеваний.

В группе пациентов IIВ выполнено 23 операции. Вид паллиативных операций представлен в таблице 5.3.

Таблица 5.3

Виды выполненных билиодигестивных анастомозов в группе IIВ

Вид анастомоза	Количество операций
Холедохоэнтероанастомоз с гастрэнтероанастомозом	16 (69,6%)
Холедохоэнтероанастомоз	4 (17,4%)
Холецистоэнтероанастомоз	2 (8,7%)
Холедоходуоденоанастомоз	1 (4,3 %)
Итого	23 (100%)

В 7 случаях открытую операцию выполнили с целью устранения механической желтухи, как единственный этап лечения, в 16 случаях операции выполнены после малоинвазивной дренирующей операции вторым этапом лечения. Средний уровень общего билирубина перед операцией у данной группы пациентов составил 67 мкмоль/л, максимальное значение – 186 мкмоль/л.

В отличие от ретроспективной группы показанием к формированию гастрэнтероанастомоза являлось не только наличие стеноза двенадцатиперстной кишки, но и профилактика его возникновения в дальнейшем.

Количество послеоперационных осложнений и летальности значимо не отличалось между группами IВ и IIВ. Однако, учитывая факт того, что IIВ группу составили пациенты лишь старшей возрастной группы, отсутствие увеличения количества осложнений само по себе является положительным фактором, оправдывающим тактику двухэтапного лечения.

Всего осложнений, потребовавших расширения объема медикаментозной терапии, проведения повторных оперативных вмешательств, проведения

интенсивной терапии в условиях реанимационного отделения (II, III и IV степени по классификации Clavien-Dindo) составило 5 (21,7%) случаев (таб. 5.4).

Таблица 5.4

Послеоперационные осложнения после формирования билиодигестивных анастомозов в группе ПВ

Осложнения	Количество осложнений
Несостоятельность БДА	2 (8,7%)
Послеоперационная пневмония	1 (4,3%)
ТЭЛА	1 (4,3%)
Нагноение послеоперационной раны	1 (4,3%)
Всего	5 (21,7%)

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 полугодовая выживаемость пациентов группы ПВ. Более полугода с момента операции прожило 13 пациентов, 10 умерло ранее.

В период с 2014 по 2015 года радикально прооперировано 22 пациента старшей возрастной группы (группа ПС). Вид выполненных операций пациентам группы ПС представлен в таблице 5.5.

Таблица 5.5

Виды выполненных радикальных операций в группе ПС

Вид операций	Количество операций
ГПДР	8 (36,4%)
ППДР	9 (40,9%)
ПДР+резекция воротной вены	3 (13,7%)

Корпорокаудальная резекция	1 (4,5%)
ПДР+гемиколэктомия	1 (4,5%)
Итого	22 (100%)

Проанализировав результаты лечения ретроспективной группы, пришли к выводу о неоправданности радикального оперативного лечения у пациентов с отдаленными метастазами, в связи с чем, в группе ПС не выполнялись ПДР, совмещенные с атипичной резекцией печени. Резекция воротной вены в трёх случаях выполнена без полного пересечения (рис.5.2).

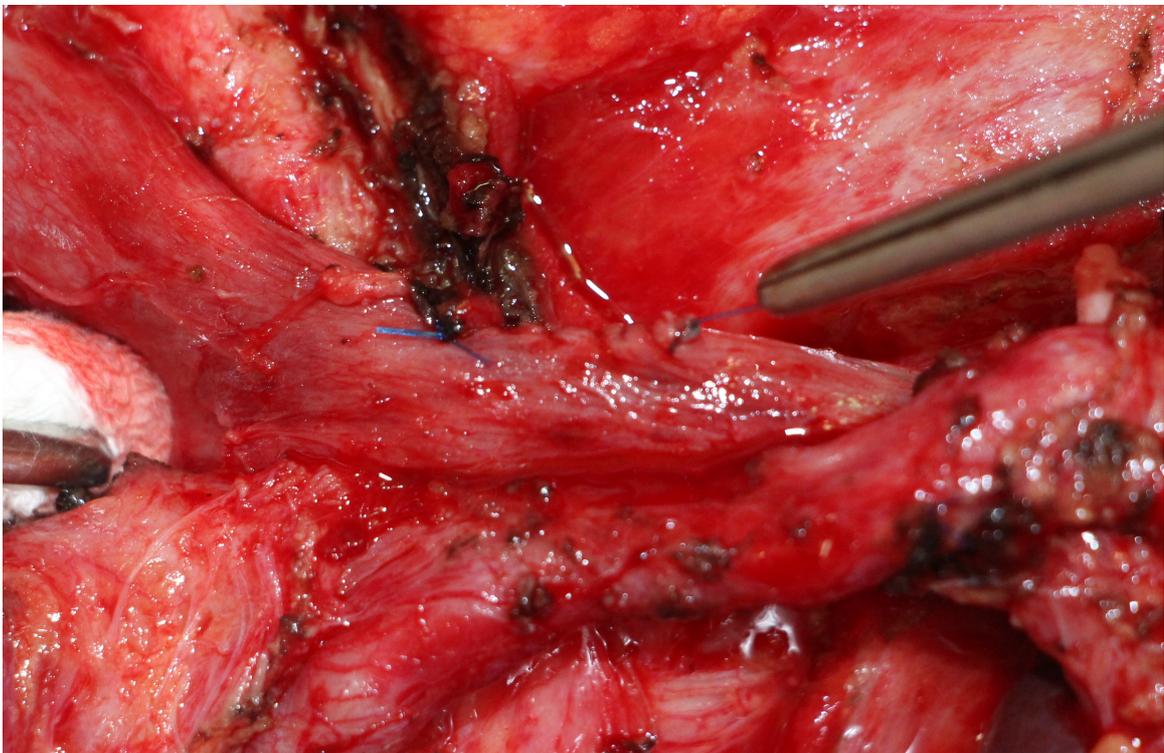


Рисунок 5.2. Этап выполнения краевого шва воротной вены  
(пациентка В., история болезни №1463, 2015 г.).

При выполнении ПДР, совмещенной с гемиколэктомией, непрерывность пересеченной селезеночной вены восстановлена путем сшивания концов «конец в бок» (рис.5.3).



Рисунок 5.3. Окончательный вид шва селезеночной вены «конец в бок»  
(пациент Л. история болезни №2075, 2015 г.).

В 15 случаях операции выполнены после малоинвазивной дренирующей операции, как второй этап лечения. В 7 случаях радикальная операция выполнена одноэтапно.

В послеоперационном периоде осложнения возникли у 6 (27,3%) пациентов, у 3 (13,6%) приведя к летальному исходу. Общее число и характер послеоперационных осложнений представлены в таблице 5.6.

Число характер послеоперационных осложнений в группе ПС

Характер осложнений	Количество	
	n	%
Несостоятельность анастомоза культи ПЖ	4	22,2
Несостоятельность билиодигестивного анастомоза	1	5,6
Аррозивное внутрибрюшное кровотечение	1	5,6
Перфорация острой язвы ЖКТ	2	11,1
Панкреатический свищ	2	11,1
Послеоперационная пневмония	3	16,7
Внутрибрюшной абсцесс	1	5,6
Нагноение послеоперационной раны	2	11,1
Сепсис	2	11,1
Всего	18 осложнений у 6 пациентов	

Характер и частота послеоперационных осложнений и летальности значительно не отличались между группами IC и ПС. Однако, как и при сравнении паллиативных операций, ПС группу составили пациенты старшей возрастной группы, отсутствие увеличения количества осложнений само по себе является положительным фактором, оправдывающим тактику двухэтапного лечения.

В отдалённом периоде более одного года после операции прожило 16 пациентов из 19 (из 22 с учетом послеоперационной летальности), что составило 84,2% (72,7% с учетом послеоперационной летальности).

## 5.2. Анализ результатов прогноза хирургического лечения пациентов проспективной группы

Выведенную в подглаве 4.1 математическую модель индивидуального прогнозирования одногодичной выживаемости пациента после радикальной операции (формула 1) применили к группе ПС. Эффективность рассчитанного прогноза отображена на рисунке 5.4.

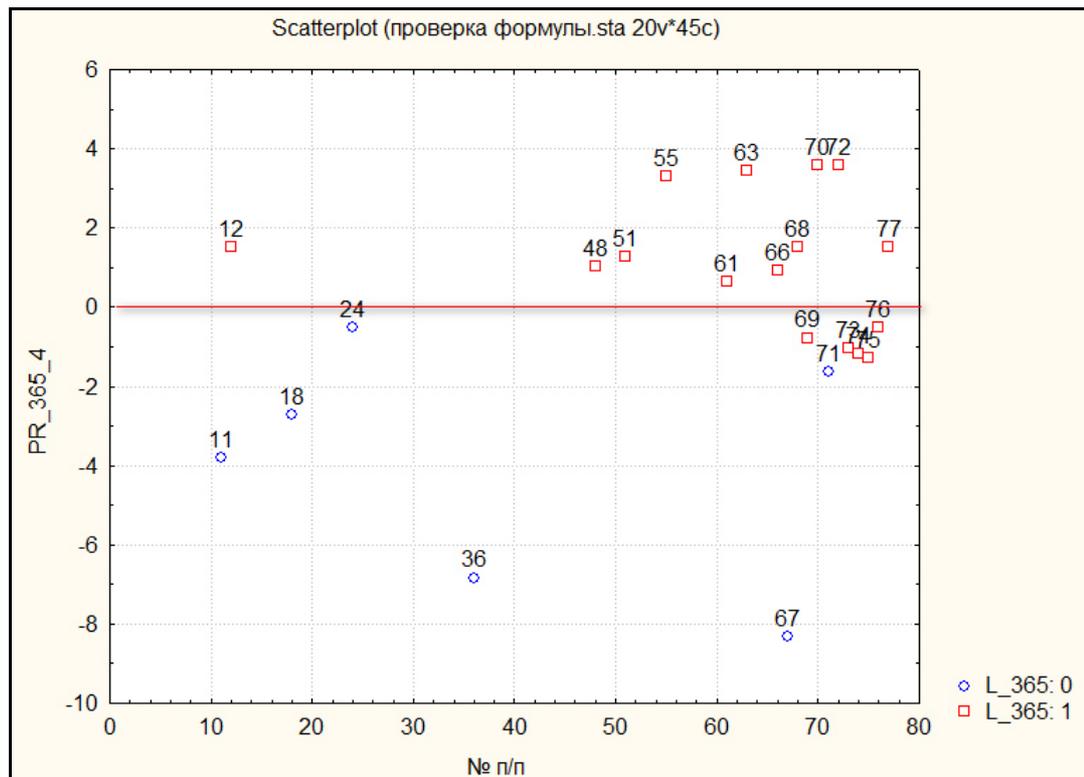


Рисунок 5.4. Распределение пациентов группы ПС при отображении рассчитанного прогноза

На рисунке 5.4 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 5.5.

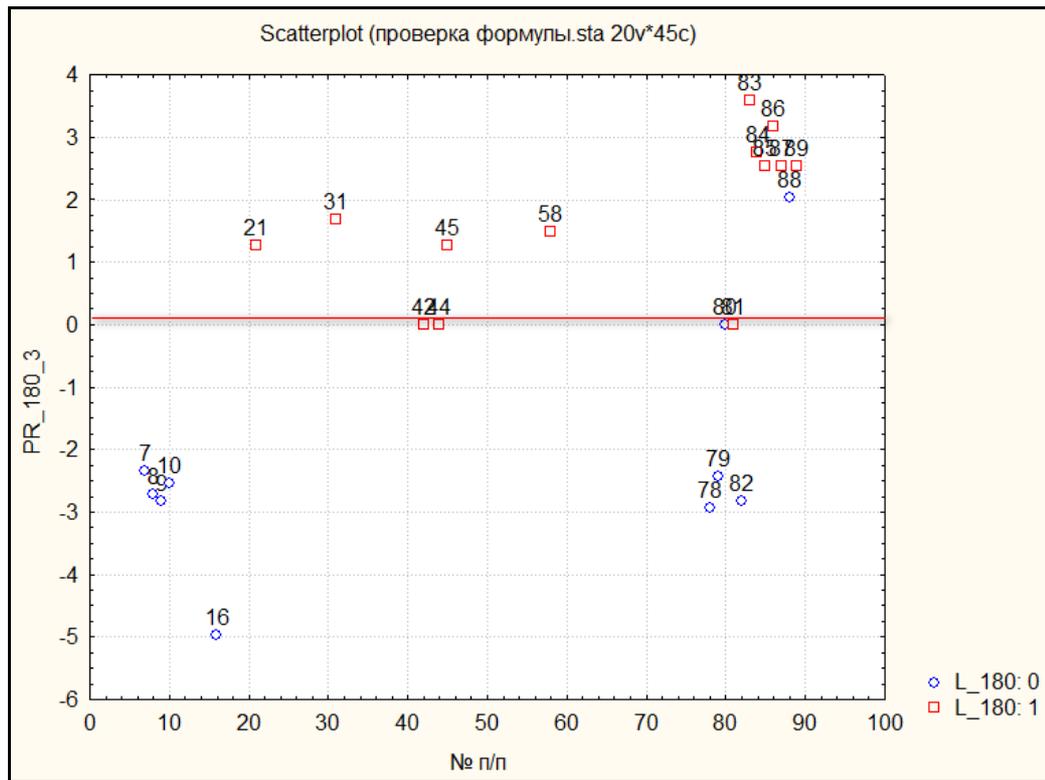


Рисунок 5.5. Распределение пациентов группы ПВ при отображении рассчитанного прогноза

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 полугода 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. 5.7).

Таблица 5.7

## 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. 5.6)

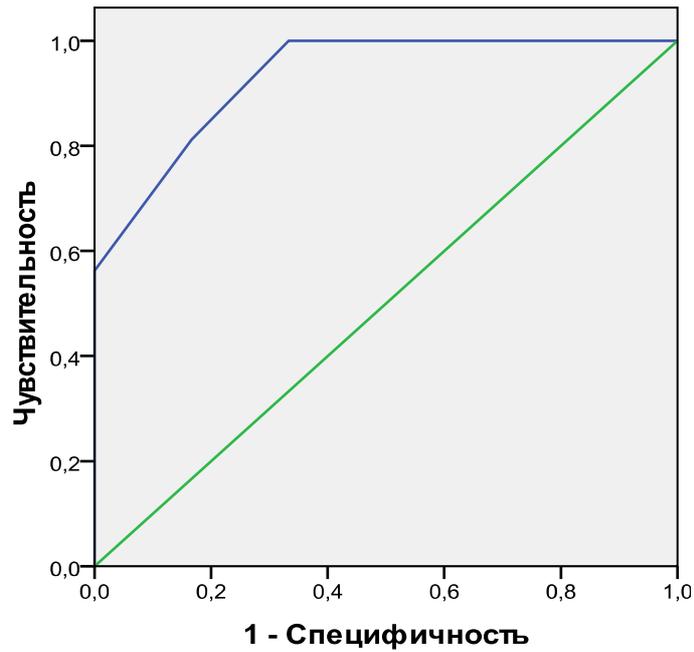


Рисунок 5.6. ROC-кривая для показателей прогноза радикальной операции

Для показателей прогноза паллиативных операций значение площади под характеристической кривой было несколько хуже, – 0,758, что позволяет оценить качество данной модели, как «хорошее» (рис. 5.7)

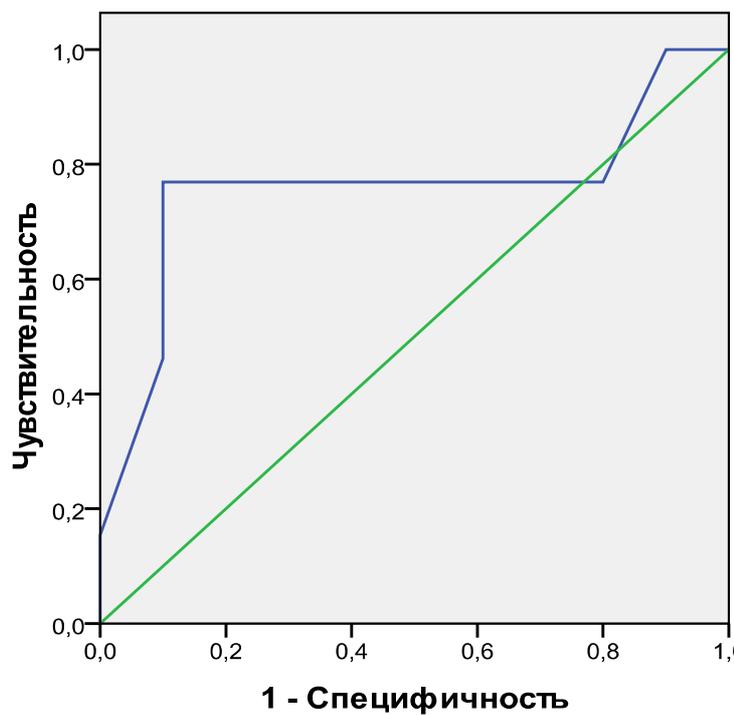


Рисунок 5.7. ROC-кривая для показателей прогноза паллиативной операции

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.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лечение пациентов с опухолевым поражением органов гепатопанкреатодуоденальной зоны является сложной проблемой абдоминальной хирургии, обусловленной неудовлетворительными отдаленными результатами лечения, а также высокой частотой возникновения грозных осложнений после радикальной операции. Старение населения и тот факт, что пик заболеваемости данными опухолями приходится на возрастной период 65–85 лет, привели к тому, что постепенно количество пациентов старшей возрастной группы, которых рассматривают как кандидатов для выполнения радикальной операции, увеличивается. Однако принятие решения о выполнении высокотравматичной операции у пациента старшей возрастной группы (пациенты старше 60 лет, согласно критериям ВОЗ), нередко отягощенными сопутствующими хроническими заболеваниями, сопряжено с дилеммой соотношения рисков. Хотя в настоящее время, при рассмотрении возможности операции на органах ГПДЗ у пациентов старшей возрастной группы, сформировалось мнение о целесообразности более широкого внедрения радикальных операций. В связи с чем, особое значение приобретает дооперационное обследование этого контингента больных с определением оправданности операционного риска у лиц, которым планируется выполнение радикальных операций на органах ГПДЗ.

При анализе работ, посвященных данной проблеме, оказалось, что большинство исследователей отмечают влияние на выживаемость пациентов после радикальной операции таких факторов, как размер опухоли, поражение лимфатических узлов, R-статус (радикальность проведенной операции), гистологический тип опухоли и степень её злокачественности, плотности паренхимы ПЖ, диаметра главного панкреатического протока, гиперамилаземия в послеоперационном периоде. Однако большинство перечисленных факторов прогноза определяются уже после операции, и не могут быть учтены в предоперационном периоде в момент определения значимости противопоказаний к радикальной операции.

Тот факт, что в более чем половине случаев первым проявлением опухолей ГПДЗ является развитие синдрома механической желтухи, утяжеляет процесс помощи данным пациентам. Распространение и совершенствование малоинвазивных технологий способствовало изменению подходов к тактике лечения пациентов с опухолями ГПДЗ. Малоинвазивные способы эндобилиарного дренирования сопряжены с низкой частотой послеоперационных осложнений на фоне высокой способности устранения механической желтухи, по сравнению с традиционными паллиативными хирургическими вмешательствами в виде формирования БДА. Однако в отдалённом периоде частота рецидивов механической желтухи и холангита у пациентов, перенесших паллиативные операции значительно меньше. Наибольшую конкуренцию операциям с формированием БДА составляет малоинвазивное стентирование металлическими СМС, однако их применение в настоящий момент ограничено организационно-технической стороной (высокой ценой).

В большинстве случаев выбор окончательного паллиативного лечения (малоинвазивного или традиционного хирургического) производят на основании ожидаемой продолжительности жизни неоперабельных больных. Клинически оправданным критерием выполнения хирургической операции с формированием БДА считают 6 месяцев. Однако факторы прогноза полугодовой выживаемости пациентов старшей возрастной группы с неоперабельными опухолями органов ГПДЗ четко не определены.

Необходимость обоснования оправданности выполнения радикальной или паллиативной операции у пациентов старшей возрастной группы с опухолями органов ГПДЗ явилась поводом к проведению нашего исследования.

С целью реализации задач исследования проведен анализ результатов лечения 326 пациентов, которые составили две группы:

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

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

Из них у 182 пациентов малоинвазивные операции явились окончательным вариантом лечения (группа IA+IIA), 94 сформированы билиодигестивные анастомозы (группа IB+IIB), 50 пациентов прооперировано радикально (группа IC+IIC).

Во всех исследуемых группах оценивались эффективность проведенного лечения, частота послеоперационных осложнений и летальности. В обеих группах оценивали выживаемость пациентов, в случае групп с паллиативным традиционным хирургическим лечением акцент делали на преодоление рубежа в 6 месяцев, в группах пациентов перенесших радикальное лечение – первым значимым рубежом считали прожитие более года с момента операции.

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 выполнения холецистостом. В случае отсутствия расширения внутripеченочных 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. 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 ДПК). Осложнения, характерные для отдаленного периода группы малоинвазивных вмешательств нивелируются при условии адекватно выполненной открытой паллиативной операции (формирование гепатикоюноанастомоза с профилактическим гастроэнтероанастомозом).

Необходимость формирования профилактического анастомоза обоснована результатами исследования, согласно которым 8% пациентам с развившимся декомпенсированным стенозом ДПК 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 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. Полученные признаки и рассчитанные к ним коэффициенты, описывающие состояние пациента перед планируемой

операцией, образуют математическую модель индивидуального прогнозирования выживаемости после операции.

Для прогноза радикальной операции получена следующая формула:

$$D_r = 11,79883 - 2,05295 * Char1 - 0,01791 * d\_Bil - 0,85444 * d\_Urea$$

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. Char1 – индекс Чарлсон, d\_Bil – отклонение от нормы уровня общего билирубина, d\_Urea – отклонение от нормы уровня мочевины.

При прогнозе паллиативной операции наибольшее значение на дискриминацию совокупностей оказали несколько иные факторы, в связи с чем получена следующая формула:

$$D_p = 7,641 - 1,274 * Char1 - 0,386 * d\_Pro - 5,862 * d\_Er + 0,208 * d\_Ht$$

Значение  $D_p$  вычисляется для каждого конкретного пациента, если  $D_p > 0$ , то прогнозируется прожитие пациентом свыше полугода после операции, в противном случае – нет. Char1 – индекс Чарлсон, d\_Pro – отклонение от нормы уровня общего белка, d\_Er – отклонение от нормы уровня эритроцитов, d\_Ht – отклонение от нормы уровня гематокрита.

Как видно из полученных 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. Исходя из задач которого, критерием включения

пациента в исследование было: 1) наличие первичной опухоли в органе ГПДЗ как основное заболевание в выписном либо посмертном эпикризе; 2) проведенное хирургическое лечение, направленное либо на ликвидацию механической желтухи, либо на радикальное лечение; 3) возраст пациента на момент операции не менее 60 лет; 4) отслеженный отдалённый результат для пациентов, перенесших радикальное лечение или формирование 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 увеличение частоты применения тактики двухэтапного лечения, при которой первым этапом выполнялась малоинвазивная операция, направленная на устранение осложнений основного заболевания, последующая стабилизация состояния пациента и нормализация функционирования затронутых 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.

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.

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.

С целью исследования прогностической ценности факторов прогноза выживаемости пациентов после операций был проведен ROC-анализ. Опираясь на результаты которого можно обоснованно утверждать, что обе разработанные модели индивидуального прогнозирования выживаемости пациентов после изучаемых операций могут быть использованы с высокой точностью. Это, в свою очередь, определяет ключевое значение используемых в моделях показателей в хирургической тактике 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:

$$D_r = 11,79883 - 2,05295 * Charl - 0,01791 * d\_Bil - 0,85444 * d\_Urea$$

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:

$$D_p = 7,641 - 1,274 * Charl - 0,386 * d\_Pro - 5,862 * d\_Er + 0,208 * d\_Ht$$

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 ЛИТЕРАТУРЫ

1. Артемьева, Н.Н. Результаты хирургического и комплексного лечения рака поджелудочной железы / Н.Н. Артемьева, А.М. Игнашов, Н.Ю. Коханенко, Н.С. Гладина, Н.Н. Дундуков // *Анналы хирургической гепатологии*. – 1999. – 4 (№ 1). – С. 34-39.
2. Беджанян, А.Л. Факторы прогноза панкреатодуоденальной резекции в лечении рака головки поджелудочной железы и периампулярной зоны : дис. ...канд. мед. наук : 14.00.27 / Беджанян Аркадий Лаврентович. – М., 2005. – С. 98.
3. Бруснев, Л.А. Прогнозирование, профилактика и лечение послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений при панкреатодуоденальной резекции : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.17 / Бруснев Лев Андреевич.– Ставрополь., 2015. – С. 137.
4. Гальперин, Э.И. Лекции по гепатопанкреатобилиарной хирургии / Э.И. Гальперин, Т.Г. Дюжева // – М. Видар-М. – 2011. – С. 536.
5. Гарин, А.М. Злокачественные опухоли пищеварительной системы / А.М. Гарин, И.С. Базин // М., – 2003. – С. 256.
6. Долгушин, Б.И. Комплексная диагностика опухолей билиопанкреатодуоденальной зоны / Б.И. Долгушин, В.Ю. Косырев, Г.Т. Синюкова и др. // *Практическая онкология*. – 2004. – Т. 5. – С. 77–84.
7. Егоров, В.И. Лечение рака поджелудочной железы / В.И. Егоров / Лекции по гепатопанкреатобилиарной хирургии / Под ред. Гальперина Э.И., Дюжевой Т.Г. // М.: Видар-М. – 2011. – С. 449-478.
8. Егоров, В.И. Результаты стандартной и расширенной панкреатодуоденальной резекции при протоковой аденокарциноме поджелудочной железы / В.И. Егоров, В.А.Вишневский, И.А. Козлов, и др.// *Анналы хирургической гепатологии*. – 2008. – Т.13. – №4. – С. 19-32.
9. Ившин, В.Г. Чрескожные диагностические и желчеотводящие вмешательства у больных механической желтухой / В.Г. Ившин, А.Ю. Якунин, О.Д. Лукичев // Тула: Гриф и К°. – 2000. – С. 312.

10. Каприн, А.Д. Злокачественные новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность) / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, Г.В. Петрова. // М.: ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» – филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена» Минздрава России. – 2016. – С. 250.
11. Кубышкин, В.А. Отдаленные результаты лечения протоковой аденокарциномы головки поджелудочной железы: факторы, влияющие на прогноз течения заболевания / В.А. Кубышкин, О.В.Балукова, А.В. Кочатков, А.И. Щеголев // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2004. – Т.9. – №1. – С. 129-133.
12. Кубышкин, В.А. Рак поджелудочной железы / В.А. Кубышкин, В.А. Вишневский // М.: Медпрактика. – 2003. – С. 375.
13. Кукушкин, А.В. Вестник Российского онкологического научного Центра им. Н.Н.Блохина / А.В. Кукушкин, М.И. Давыдов, Б.И. Долгушин и др. // *РАМН*. – 2004. – Т. 1-2. – С. 108-114.
14. Кулезнева, Ю.В. Антеградные методы декомпрессии желчных протоков: эволюция и спорные вопросы / Ю.В. Кулезнева, С.В. Бруслик, Г.Х. Мусаев, Р.Е. Израйлов, М.С. Кириллова // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2011. – № 3. – С. 35–44.
15. Лядов, В.К. Радикальные резекции поджелудочной железы при периампулярном раке у больных старческого возраста / В. К. Лядов, В.Н. Егиев, З.А. Коваленко и др. // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2014. – №1. – С. 96.
16. Патютко, Ю.И. Хирургия рака органов билиопанкреатодуоденальной зоны. Руководство для врачей / Ю.И. Патютко, А.Г. Котельников // *Медицина*. – М. – 2007. – С. 104.
17. Расулов, Р.И. Комплексное лечение больных местнораспространенным раком головки поджелудочной железы / Р.И. Расулов, Р. К. Хаматов, Г.И. Сонголов, М.В. Земко // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2013. – Т. 18. – № 2. – С. 75-89.
18. Сергеев, О.А. Прогнозирование и профилактика ранних послеоперационных осложнений при панкреатодуоденальных резекциях :

автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.27 / Сергеев Олег Анатольевич. – Смоленск., 2007. – С. 18.

19. Шалимов, С.А. Рак поджелудочной железы современное состояние проблемы / С.А. Шалимов, Д.С. Осинский, В.А. Черный, Й. Клифф, Г. Фрисс // Киев. – 2007. – С. 316.

20. Шатверян, Г. А. Панкреатодуоденальная резекция в лечении рака головки поджелудочной железы и периампулярной зоны : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.27 / Шатверян Гарник Арташевич. – Москва., 2006. – С. 161.

21. Шулешова, А.Г. Заболевания большого дуоденального сосочка в общей структуре патологии органов гепатопанкреатодуоденальной зоны – диагностика, эндоскопические методы лечения и их результаты : дис. ... д-ра мед. Наук : 14.00.05 / Шулешова Алла Григорьевна. — Москва., 2008. – С. 256.

22. Яковлева, Д.М. Торакоскопическая симпатспланхнэктомия в лечении больных нерезектабельным раком поджелудочной железы : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.27 / Яковлева Диана Михайловна. – СПб., 2009. – С. 25.

23. Adham, M. Pancreatic resection in elderly: should it be denied? / M. Adham, L.C. Bredt, M. Robert et al // *Langenbecks Arch. Surg.* – 2014. – Vol. 399. – P. 449–459.

24. Allema, J.H. Prognostic factors for survival after pancreaticoduodenectomy for patients with carcinoma of the pancreatic head region / J.H. Allema, M.E. Reinders, T.M. van Gulik, M. Koelemay et al // *Cancer.* – 1995. – Vol. 75. – P. 2069-2076.

25. Allema, J.H. Results of pancreaticoduodenectomy for ampullary carcinoma and an analysis of prognostic factors for survival / J.H. Allema, M.E. Reinders, T.M. van Gulik, D.J. van Leeuwen, P.C.M. Verbeck, L.T. de Wit, et al // *Surgery.* – 1995. – Vol. 117. – P. 247-253.

26. Al-Sharaf, K. Subtotal pancreatectomy for cancer can be safe in the elderly / K. Al-Sharaf, A. Andren-Sandberg, I. Ihse // *Eur. J. Surg.* – 1999. – Vol. 165. – P. 230-235

27. Ansorge, C. Preoperative Radiological Resectability Assessment of Pancreatic Tumors / C. Ansorge, A. Andren-Sanberg et al // *Pancreatol.* – 2010. – Vol. 10. – P. 259–400.
28. Balducci, L. Cancer and aging. An evolving panorama / L. Balducci, M. Extermann // *Hematol Oncol Clin North Am.* – 2000. – Vol. 14. – P. 1-16.
29. Balducci, L. Management of cancer in the older person: a practical approach / L. Balducci, M. Extermann // *Oncologist.* – 2000. – Vol. 5. – P. 224-237.
30. Ballarin, R. Is there an age limit for radical surgery in case of tumors infiltrating the duodenum? / R. Ballarin, M. Spaggiari, F. Di Benedetto, N. De Ruvo, N. Cautero, R. Montalti, et al // *Minerva Chir.* – 2010. – Vol. 65. – P. 1–9.
31. Ballarin, R. Do not deny pancreatic resection to elderly patients / R. Ballarin, M. Spaggiari, F. Di Benedetto, N. De Ruvo et al // *J Gastrointest Surg.* – 2009. – Vol. 13. – P. 341–348.
32. Barbas, A.S. Comparison of outcomes and the use of multimodality therapy in young and elderly people undergoing surgical resection of pancreatic cancer / A.S.Barbas, R.S. Turley, E.P. Ceppa, S.K. Reddy, D.G. Blazer, B.M. Clary et al. // *J Am Geriatr Soc.* – 2012. – Vol. 60. – P. 344–350.
33. Bakaeen, F.G. What prognostic factors are important in duodenal adenocarcinoma? // F.G. Bakaeen M.M. Murr, M.G. Sarr, G.B. Thompson, M.B. Farnell, D.M. Nagorney, D.R. Farley, J.A. van Heerden, L.M. Wiersema, C.D. Schleck, J.H. Donohue // *Arch Surg.* – 2000. – Vol. 135. – P. 635–641.
34. Bathe, O.F. Diminished benefit from resection of cancer of the head of the pancreas in patients of advanced age / O.F. Bathe, H. Caldera, K.L. Hamilton et al // *J. Surg. Oncol.* – 2001. – Vol. 77. – P. 115.
35. Bathe, O. Influence of Hispanic ethnicity on outcome after resection of carcinoma of the head of the pancreas / O. Bathe, H. Caldera, K. Hamilton-Nelson, D. Franceschi, et al // *Cancer.* – 2001. – Vol. 91. - 1177-1184.
36. Bathe, O.F. Radical resection of periampullary tumors in the elderly: evaluation of long-term results / O.F. Bathe, D. Levi, H. Caldera, D. Franceschi, L. Raez, A. Patel et al // *World J Surg.* – 2000. – Vol. 24. №3. – P. 353–358.

37. Beger, H.G. Diseases of the Pancreas: Current, Surgical, Therapy / H.G. Beger, S. Matsuno et al // Berlin: Heidelberg. – 2008. – P. 972.
38. Beltrame, V. The effect of age on long-term survival after pancreatic resection for pancreatic cancer [Электронный ресурс] / V. Beltrame, F. Tona, M. Moro et al // BMC Geriatr. – 2011. – Vol. 11. – Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3194367/>.
39. Benassai, G. Significance of lymph node metastases in the surgical management of pancreatic head carcinoma / G. Benassai, M. Mastroianni, F. Mosella, G. Mosella // J Exp Clin Cancer Res. – 1999. – Vol. 18. – P. 23-28.
40. Berberat, P.O. An audit of outcomes of a series of periampullary carcinomas / P.O. Berberat, B.M. Künzli, A. Gulbinas, T. Ramanauskas, J. Kleeff, M.W. Müller et al // Eur J Surg Oncol. — 2009. — Vol. 35. P. 187-191.
41. Bilimoria, K.Y. Assessment of pancreatic cancer care in the United States based on formally developed quality indicators / K.Y. Bilimoria, D.J. Bentrem, K.D. Lillemoe et al // J. Natl. Cancer Inst. – 2009. – Vol. 101. – P. 848–859.
42. Bipat, S. Ultrasonography, computed tomography and magnetic resonance imaging for diagnosis and determining resectability of pancreatic adenocarcinoma: a meta-analysis / S. Bipat, S.S. Phoa, O.M. van Delden et. al // J. Comput. Assist. Tomogr. – 2005. – Vol. 29. № 4. – P. 438–445.
43. Birkmeyer, J.D. Surgeon volume and operative mortality in the United States / J.D. Birkmeyer, T.A. Stukel, A.E. Siewers et al // N. Engl. J. Med. – 2003. – Vol. 27. № 349. – P. 2117–2127.
44. Bonow, R.O. American College of Cardiology; American Heart Association Task Force on Performance Measures. ACC/AHA classification of care metrics: performance measures and quality metrics: a report of the American College of Cardiology / R.O. Bonow, F.A. Masoudi, J.S. Rumsfeld, E. DeLong, N.A. Estes 3rd, D.C. Goff Jr et al // American Heart Association Task Force on Performance Measures. J Am Coll Cardiol. – 2008. – Vol. 52. №24. – P. 2113–2117.
45. Bornman, R.C. Prospective controlled trial of transhepatic biliary endoprosthesis versus bypass surgery for incurable carcinoma of head of pancreas /

R.C. Bornman, R. Tobias, E.P. Harries-Jones, G. Van Stiegmann, J. Terblanche // *Lancet*. – 1986. – Vol. 1. – P. 69-71.

46. Bottger, T.C. Is age a risk factor for major pancreatic surgery? An analysis of 300 resections / T.C. Bottger, R. Engelmann, T.Junginger // *Hepatogastroenterology*. – 1999. – Vol. 46. – P. 2589.

47. Bottger, T. Relevant factors in the prognosis of ductal pancreatic carcinoma / T. Bottger, J. Zech, W. Weber, K. Sorger, Junginger // *Acta Chir Scand*. – 1990. – Vol. 156. – P. 781-788.

48. Botwinick, I. Distal pancreatectomy with en bloc celiac axis resection after neoadjuvant therapy for locally advanced pancreatic adenocarcinoma / I. Botwinick, B.A. Schrope; J.A. Chabot // *Pancreas*. – 2010. – Vol. 39. – P. 1111-1113.

49. Bouchardy, C. Older female cancer patients: importance, causes, and consequences of undertreatment / C. Bouchardy, E. Rapiti, S. Blagojevic, A.T. Vlastos, G. Vlastos // *J Clin Oncol*. – 2007. – Vol. 25. – P. 1858-1869.

50. Bouvet, M. Factors influencing survival after resection for periampullary neoplasms / M. Bouvet, R. Gamagami, E. Gilpin, O. Romeo // *Am J Surg*. – 2000. – Vol. 180. – P. 13-17.

51. Boyle, P. World Cancer Report / P. Boyle, B. Levin // *Library and information science*. – 2008. – P. 512.

52. Brauer, B.C. Endoscopic Palliation of Malignant Biliary Obstruction // *206 Techniques in Gastrointestinal Endoscopy*. – 2009. – Vol. 11 (1). – P. 26-34.

53. Brountzos, E. N. A survival analysis of patients with malignant biliary strictures treated by percutaneous metallic stenting / E. N. Brountzos, N. Ptochis, I. Panagiotou, K. Malagari, C. Tzavara, D. Kelekis // *Cardiovascular and interventional radiology*. – 2007. – Vol. 30. №1. – P. 66-73.

54. Brown, K.M. Pancreaticoduodenectomy is curative in the majority of patients with node-negative ampullary cancer / K.M. Brown, A.J. Tompkins, S. Yong, G.V. Aranha, M. Shoup // *Arch Surg*. – 2005. – Vol. 140. – P. 529-533.

55. Brozzetti, S. Surgical treatment of pancreatic head carcinoma in elderly patients / S. Brozzetti, G. Mazzoni, M. Miccini, F. Puma, M. De Angelis, D. Cassini et al // *Arch Surg* – 2006. – Vol. 141(2). – P. 137–142.
56. Cameron, J. Factors influencing survival after pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer / J. Cameron, D. Crist, J. Sitzmann, R. Hruban et al // *Am J Surg.* – 1991. – Vol. 161. – P. 120-124.
57. Casadei, A. Self-expandable metal stents vs plastic stents in the palliation of malignant biliary obstruction: a cost-effectiveness evaluation / A. Casadei, P. Billi, S. Bianchi et al // *Gastrointest. Endosc.* – 2002. – Vol. 55. – P. 161.
58. Charlson, M.E. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation / M.E. Charlson, P. Pompei, K.L. Ales, C.R. MacKenzie // *J Chronic Dis.* – 1987. – Vol. 40. – P. 373–83.
59. Choi, J.M. A Comparative Study on the Efficacy of Covered Metal Stent and Plastic Stent in Unresectable Malignant Biliary Obstruction / J.M. Choi, J.H. Kim, S.S. Kim, J.H. Yu, J.C. Hwang, B.M. Yoo, S.H. Park, H.G. Kim, D.K. Lee, K.H. Ko, K.S. Yoo, H. Park do // *Clin Endosc.* – 2012. – Vol. 45. – P. 78-83.
60. Clavien, P.A. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience / P.A. Clavien, J. Barkun, M.L. de Oliveira, J.N. Vauthey, D. Dindo, R.D. Schulick, E. de Santibañes, J. Pekolj, K. Slankamenac, C. Bassi, R. Graf, R. Vonlanthen, R. Padbury, J.L. Cameron, M. Makuuchi // *Ann Surg.* – 2009. – Vol. 250. № 2. – P. 187 – 196.
61. Conlon, K.C. Long-term survival after curative resection for pancreatic ductal adenocarcinoma: Clinicopathologic analysis of 5-years survivors / K.C. Conlon, D.S. Klimstra, M.I. Brennan // *Ann Surg.* – 1996. – Vol. 223. – P. 273-279.
62. Costamagna, G. Endoscopic diagnosis and treatment of malignant biliary strictures: Review of 505 patients / G. Costamagna, A. Gabriella, M. Mutignani, V. Perri, M. Buononato, F. Crucitti // *Acta Gastroenterol Belg.* – 1993. – Vol. 56. – P. 201-206.
63. Cote, G.A. Advances in pancreatobiliary endoscopy / G.A. Cote, S. Sherman // *Current opinion in gastroenterology.* – 2010. – Vol. 26 (5). – P. 429-435

64. Cotton, P.B. Endoscopic sphincterotomy complications and their management: an attempt at consensus / P.B. Cotton, G. Lehman, J. Vennes, J.E. Geenen, R.C.G. Russell, W.C. Meyers, C. Liguory, N. Nickl // *Gastrointestinal Endoscopy*. – 1991. – Vol. 37. – P. 383-393
65. Covey, A.M. Percutaneous transhepatic biliary drainage / A.M. Covey, K.T. Brown // *Tech. Vasc. Interv. Radiol.* – 2008. – Vol. 11. – P.14–20.
66. Crile, G.Jr. The advantages of bypass operations over radical pancreaticoduodenectomy in the treatment of pancreatic carcinoma / G.Jr. Crile // *Surg Gynecol Obstet*. – 1970. – Vol. 130. – P. 1049-1053.
67. Crist, D.W. Improved hospital morbidity, mortality and survival after the Whipple procedure / D.W. Crist, J.V. Sitzmann, J.L. Cameron // *Ann Surg*. – 1987. – Vol. 206. – P. 358-365
68. Crosara, T.M. Percutaneous transhepatic biliary drainage in patients with advanced solid malignancies: prognostic factors and clinical outcomes / T.M. Crosara, M. Mak, D.F. Marques, F. Capareli, F.C. Carnevale, A.M. Moreira, U. Ribeiro, I. Cecconello, P.M. Hoff // *Journal of gastrointestinal cancer*. – 2013. – Vol. 44 (4). – P. 398-403.
69. Denecke, T. Distal. Pancreatectomy with en bloc resection of the celiac trunk for extended pancreatic tumor disease: an interdisciplinary approach / T. Denecke, A. Andreou et al // *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* – 2010. – Vol. 34 (5). – P. 1058-1064.
70. Deshmukh, S.D. Pathways of extrapancreatic perineural invasion by pancreatic adenocarcinoma: Evaluation with 3d volume-rendered mdct imaging / S.D. Deshmukh, J.K. Willmann // *Am. J. Roentgenol.* – 2010. – V. 194. №3. – P. 668–674
71. Di Mola, F.F. Pain and pain generation in pancreatic cancer. Langenbecks / F.F. Di Mola, P. di Sebastiano // *Arch Surg*. – 2008. – Vol/ 393(6). – P. 919–922.
72. Di Sebastiano, P. Surgical aspects in management of hepato-pancreaticobiliary tumors in the elderly / P. Di Sebastiano, L. Festa, M.W. Buchler, F.F. Di Mola // *Best Practice and Research Clinical Gastroenterology*. – 2009. – Vol. 23. – P. 919–923.
73. Di Carlo, V. Pancreatic cancer resection in elderly patients / V. Di Carlo, G. Balzano, A. Zerbi et al // *Br. J. Surg*. – 1998. – Vol. 85. P. 607.

74. Dindo, D. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey / D. Dindo, N. Demartines, P.A. Clavien // *Ann Surg.* – 2004. – Vol. 240. № 2. – P. 205–213.
75. Duffy, J.P. Improved survival for adenocarcinoma of the ampulla of vater: fifty-five consecutive resections / J.P. Duffy, O.J. Hines, J.H. Liu, C.Y. Ko, G. Cortina, W.H. Isacoff et al // *Arch Surg.* – 2003. – Vol. 138. P. 941-950.
76. Eppsteiner, R.W. Surgeon Volume Impacts Hospital Mortality for Pancreatic Resection / R.W. Eppsteiner, N.G. Csikesz et al // *Ann. Surg.* – 2009. – Vol. 249. № 4. – P. 635–640.
77. Etzioni, D.A. The aging population and its impact on the surgery workforce / D.A. Etzioni, J.H. Liu, M.A. Maggard, C.Y. Ko // *Ann Surg.* – 2003. – Vol. 238 (2) – P. 170–177.
78. Feng, J. Prognostic analysis of carcinoma of the ampulla of Vater: pancreaticoduodenectomy versus local resection / J. Feng, X. Zhou, W. Mao // *Hippokratia.* – 2012. – Vol. 16. – P. 23–28.
79. Fong, Y. Pancreatic or liver resection for malignancy is safe and effective for the elderly / Y. Fong, L.H. Blumgart, J.G. Fortner, M.F. Brennan // *Ann Surg.* – 1995. – Vol. 222(4). P. 426–434.
80. Fong, Y. Gallbladder cancer: comparison of patients presenting initially for definitive operation with those presenting after prior noncurative intervention / Y. Fong, W. Jarnagin, L.H. Blumgart // *Ann. Surg.* – 2000. – Vol. 232. – P.557.
81. Fortner, J.G. Technique of regional subtotal and total pancreatectomy / J.G. Fortner // *Am. J. Surg.* – 1985. – V. 150. – P. 593–600.
82. Gallinger, S. Proximal bile duct cancer. In: Tompkins RK, ed. *Advances in Surgery* / S. Gallinger, D. Gluckman, B. Langer // *Mosby YearBook.* – 1990. – P. 89-118.
83. Grace, P.A. Decreased morbidity and mortality after pancreatoduodenectomy / P.A. Grace, H.A. Pitt, R.K. Tompkins et al // *Am J Surg.* – 1986. – Vol. 151. – P. 145- 149.

84. Grimes, A. Significance of cellular senescence in aging and cancer / A. Grimes, S.B.Chandra // *Cancer Res Treat.* – 2009. – Vol. 41. – P. 187-195.
85. Gudjonsson, B. Cancer of the pancreas. 50 years of surgery / B. Gudjonsson // *Cancer.* – 1984. – Vol. 60. – P.2284-2303.
86. Hahn, S. Analysis of long-term survivors after surgical resection for pancreatic cancer/ S. Hahn, J. Jang J, S. Kim et al // *Pancreas.* – 2006. – Vol. 32. – P. 271-275.
87. Haigh, P.I. Early postoperative outcomes after pancreaticoduodenectomy in the elderly / P.I. Haigh, K.Y. Bilimoria, L.A. DiFronzo // *Arch. Surg.* – 2011. – Vol. 146 (6). – P. 715–723.
88. Hamaker, M.E. The value of geriatric assessments in predicting treatment tolerance and all-cause mortality in older patients with cancer / M.E. Hamaker, A.G. Vos, C.H. Smorenburg, S.E. de Rooij, B.C. van Munster // *Oncologist.* – 2012. – Vol. 17. – P. 1439-1449.
89. Han, S.L. The surgical treatment and outcome for primary duodenal adenocarcinoma / S.L. Han, J. Cheng, H.Z. Zhou, Q.Q. Zeng, S.H.Lan // *J Gastrointest Cancer.* – 2010. – Vol. 41. – P. 243–247.
90. Hannoun, L. A report of forty-four instances of pancreaticoduodenal resection in patients more than seventy years of age / L. Hannoun, M. Christophe, J. Ribeiro et al // *Surg. Gynecol. Obstet.* – 1993. – Vol. 177. – P. 556.
91. Hatzaras, I. Pancreatic resection in the octogenarian: a safe option for pancreatic malignancy / I. Hatzaras, C. Schmidt, D. Klemanski, P. Muscarella, W.S. Melvin, E.C. Ellison et al // *J Am Coll Surg.* – 2011. – Vol. 212. – P. 373–377.
92. Higuera, O. Management of pancreatic cancer in the elderly / O. Higuera, Ghanem, R. Nasimi et al // *World J Gastroenterol.* – 2016. – Vol. 22. – P. 764–775.
93. Hirano, S. Distal pancreatectomy with en bloc celiac axis resection for locally advanced pancreatic body cancer / S. Hirano, S. Kondo, T. Hara et al // *Ann. Surg.* – 2007. – Vol. 246. – P. 46–51.
94. Hodul, P. Age is not a contraindication to pancreaticoduodenectomy / P. Hodul, J. Tansey, E. Golts et al // *Am. Surg.* – 2001. – Vol. 67. – P. 270.

95. Howe, J.R. Factors predictive of survival in ampullary carcinoma / J.R. Howe, D.S. Klimstra, R.D. Moccia, K.C. Conlon, M.F. Brennan // *Ann Surg.* – 1998. – Vol. 228. – P. 87-94.
96. Huibregtse, K. Endoscopic palliative treatment in pancreatic cancer / K. Huibregtse, R.M. Katon, P.P. Coene, G.N.J. Tytgat // *Gastrointest Endosc.* – 1986. – Vol. 32. – P. 334-338.
97. Hurria, A. Predicting chemotherapy toxicity in older adults with cancer: a prospective multicenter study / A. Hurria, K. Togawa, S.G. Mohile, C. Owusu, H.D. Klepin, C.P. Gross, S.M. Lichtman, A. Gajra, S. Bhatia, V. Katheria, S. Klapper, K. Hansen, R. Ramani, M. Lachs, F.L. Wong, W.P. Tew // *J Clin Oncol.* – 2011. – Vol. 29. – P. 3457-3465.
98. Hutchins, L.F. Underrepresentation of patients 65 years of age or older in cancer treatment trials / L.F. Hutchins, J.M. Unger, J.J. Crowley, C.A. Coltman, K.S. Albain // *N Engl J Med.* – 1999. – Vol. 341. – P. 2061-2067.
99. Ihse, I. Treatment of pancreatic cancer: current status / I. Ihse // *Scand J Gastroenterol.* – 1980. – Vol. 17. – P. 675-680.
100. Ito, Y. The impact of surgical outcome after pancreaticoduodenectomy in elderly patients / Y. Ito, T. Kenmochi, T. Irino, T. Egawa, S. Hayashi, A. Nagashima et al // *World J Surg Oncol.* – 2011. – Vol. 9. – P. 102–109.
101. Jain, S. Carcinoma of the pancreas with portal vein involvement / S. Jain, M. Sacchi et al // *Hepatogastroenterologica.* – 2005. – Vol. 52. № 65. – P. 1596–1600.
102. Jarufe, N. Favourable prognostic factors in a large UK experience of adenocarcinoma of the head of the pancreas and periampullary region / N. Jarufe, C. Coldham, A. Mayer et al // *Dig Surg.* – 2004. – Vol. 21. – P. 202.
103. Kairaluoma, M.I. Pancreatic resection for carcinoma of the pancreas and the periampullary region in patients over 70 years of age / M.I. Kairaluoma, H. Kiviniemi, M. Stahlberg // *Br. J. Surg.* – 1987. – Vol. 74. – P. 116.
104. Kamisawa, T. Characteristics of pancreatic carcinoma in the elderly / T. Kamisawa, T. Yuyang, N. Egawa, J. Ishiwata, K. Tsuruta, A. Okamoto, M. Koike // *Int J Pancreatol.* – 1998. – Vol. 24. – P. 31-34.

105. Karnofsky, D. The use of nitrogen mustard in the palliative treatment of cancer / D. Karnofsky, W. Abelmann, L. Craver, J. Burchenal // *Cancer*. – 1948. – Vol. 1. – P. 634–656.
106. Katz, M.H. Borderline resectable pancreatic cancer: the importance of the emerging stage of disease / M.H. Katz, P.W. Pisters, D.B. Evans et al // *J.A.M. Col. Surg.* – 2008. – Vol. 206. № 5. P. 833–846.
107. Kayahara, M. Pancreatic resection for periampullary carcinoma in the elderly / M. Kayahara, T. Nagakawa, K. Ueno et al // *Surg. Today*. – 1994. – Vol. 24. – P. 229.
108. Khan, S. Pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma in the very elderly; is it safe and justified? / S. Khan, G. Sclabas, K.R. Lombardo, M.G. Sarr, D. Nagorney, M.L. Kendrick et al // *J Gastrointest Surg.* – 2010. – Vol. 14. – P. 1826–1831.
109. Kim, R.D. Predictors of failure after pancreaticoduodenectomy for ampullary carcinoma / R.D. Kim, P.S. Kundhal, I.D. McGilvray, M.S. Cattral, B. Taylor, B. Langer et al // *J Am Coll Surg.* – 2006. – Vol. 202. – P. 112-119.
110. Kleeff, J. Surgical treatment of pancreatic cancer / J. Kleeff et al // *Annals of the New York Academy of Sciences*. – 2008. – Vol. 1138. – P. 169–80.
111. Konishi, M. Distal pancreatectomy with resection of the celiac axis and reconstruction of the hepatic artery for carcinoma of the body and tail of the pancreas / M. Konishi, T. Kinoshita et al // *J. Hepatobil. Pancreat. Surg.* – 2000. – Vol. 7. – P. 183–187.
112. Kuhlmann, K.F. Surgical treatment of pancreatic adenocarcinoma / K.F. Kuhlmann, S.M. de Castro, J.G. Wesseling et al // *Eur. J. Canc.* – 2004. – Vol. 40. – P. 549–558.
113. Lagoudianakis, E.E. A prospective comparison of ampullectomy with pancreaticoduodenectomy for the treatment of periampullary cancer / E.E. Lagoudianakis, D. Tsekouras, N. Koronakis, J. Chrysicos, F. Archontovasilis, K. Filis et al // *J Buon.* – 2008. – Vol. 13. – P. 569–572.

114. Lahat, G. Pancreatic cancer: surgery is a feasible therapeutic option for elderly patients / G. Lahat, R. Sever, N. Lubezky, I. Nachmany, F. Gerstenhaber, M. Ben-Haim et al // *World J Surg Oncol.* – 2011. – Vol. 9. – P. 10.
115. Lai, E.C.S. Proximal bile duct cancer: quality of survival / E.C.S. Lai, R.K. Tompkins, J.J. Roslyn, L.L. Mann // *Ann Surg.* – 1987. – Vol. 205. – P. 111-118.
116. Lall, C. New concepts in Staging and Treatment of Locally Advanced Pancreatic Head Cancer / C. Lall, T. Howard, A. Skandarajan et al // *Am. J. Roentgenol.* – 2007. – Vol. 189. – P. 1044–1050.
117. Lasry, A. Senescence-associated inflammatory responses: aging and cancer perspectives / A. Lasry, Y. Ben-Neriah // *Trends Immunol.* – 2015. – Vol. 36. – P. 217-228.
118. Lee, M.K. Pancreaticoduodenectomy can be performed safely in patients aged 80 years and older / M.K. Lee, J. DiNorcia, P.L. Reavey, M.M. Holden, J.M. Genkinger, J.A. Lee et al // *J Gastrointest Surg.* – 2010. – Vol. 14(11). –P. 1838–1846.
119. Li, B. Pancreatoduodenectomy with vascular reconstruction in treating carcinoma of the pancreatic head / B. Li, F.Z. Chen et al // *Hepatobil. Pancreat .Dis Int.* – 2004. – Vol. 3. – P. 612–615.
120. Lieberman, M.D. Relation of perioperative deaths to hospital volume among patients undergoing pancreatic resection for malignancy / M.D. Lieberman, H. Kilburn, M. Lindsey, M.F. Brennan // *Ann Surg.* – 1995. – Vol. 222. – P. 638-645.
121. Lillemoe, K.D. Is prophylactic gastrojejunostomy indicated for unresectable periampullary cancer? A prospective randomized trial / K.D Lillemoe, J.L. Cameron, J. M. Hardacre, T.A. Sohn, P.K. Sauter, J. Coleman, H.A. Pitt, C.J. Yeo // *Ann Surg.* – 1999. – Vol. 230 (3). – P. 322-328.
122. Lindell, G. Management of cancer of the ampulla of Vater: does local resection play a role? / G. Lindell, K. Borch, B. Tingstedt, E.L. Enell EL, I. Ihse // *Dig Surg.* – 2003. – Vol. 20. – P. 511-515.
123. Loos, M. Surgical treatment of pancreatic cancer / M. Loos, J. Kleeff, H. Friess, M.W. Buchler // *Ann N Y Acad Sci.* – 2008. – Vol. 1138. P. 169–80.

124. Maetani, I. Comparison of Duodenal Stent Placement with Surgical Gastrojejunostomy for Palliation in Patients with Duodenal Obstructions Caused by Pancreaticobiliary Malignancies / I. Maetani, T. Tada, T. Ukita et al // *Endoscopy*. – 2004. – Vol. 36 (1). – P. 73-78.

125. Magistrelli, P. Pancreatic resection for periampullary cancer in elderly patients / P. Magistrelli, R. Masetti, R. Coppola et al // *Hepatogastroenterology*. – 1998. – Vol. 45. – P. 242.

126. Maire, F. Palliation of biliary and duodenal obstruction in patients with unresectable pancreatic cancer: endoscopy or surgery? / F. Maire, A. Sauvanet // *Journal of visceral surgery*. – 2013. – Vol. 150 (3). – P. 27-31.

127. Makary, M.A. Pancreaticoduodenectomy in the very elderly / M.A. Makary, J.M. Winter, J.L. Cameron, K.A. Campbell, D. Chang, S.C. Cunningham, T.S. Riall, C.J. Yeo // *J Gastrointest Surg*. – 2006. – Vol. 10 – P. 347-356.

128. Markogiannakis, H. Adenocarcinoma of the third and fourth portion of the duodenum: a case report and review of the literature / H. Markogiannakis, D. Theodorou, K.G. Toutouzas, G. Gloustanou, S. Katsaragakis, I. Bramis // *Cases J*. – 2008. – Vol. 1. – P. 98.

129. Mizutani, S. Two successful curative operations using stomach preserving distal pancreatectomy with celiac axis resection for the treatment of locally advanced pancreatic body cancer / S. Mizutani, T. Shioya et al // *J. Hepatobil. Pancreat. Surg*. – 2009. – Vol. 16. № 2. – P. 229–233.

130. Moon, J.H. Endoscopic double-metallic stenting for malignant biliary and duodenal obstructions / J.H. Moon, H.J. Choi // *Journal of hepato-biliary-pancreatic sciences*. – 2011. – Vol. 18 (5). – P. 658-663.

131. Nakano, T. Primary adenocarcinoma of the fourth portion of the duodenum: 'a case report and literature review' / T. Nakano, K. Sugawara, K. Hirau, Y. Hirano, M. Hashimoto, T. Kaiho, N. Ohuchi // *Int J Surg Case Rep*. – 2013. – Vol. 7. – P. 619–622.

132. Neoptolemos, J.P. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer / J.P. Neoptolemos, D.D. Stokken, H. Friess et al // *N. Engl. J. Med.* – 2004. – Vol. 350. – P. 1200-1210.
133. Nikfarjam, M. Local resection of ampullary adenocarcinomas of the duodenum / M. Nikfarjam, V. Muralidharan, C. McLean, C. Christophi // *ANZ J Surg.* – 2001. – Vol. 71. – P. 529-533.
134. Nimura, V.Y. Venous Resection in Pancreatic Cancer Surgery / V.Y. Nimura // *Pancreatic Cancer* – 2010. – P. 997-1013.
135. Oken, M.M. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group / M.M. Oken, R.H. Creech, D.C. Tormey, J. Horton, T.E. Davis, E.T. McFadden, P.P. Carbone // *Am J Clin Oncol.* – 1982. – Vol. 5(6). – P. 649–655.
136. Onoyama, H. Does radical resection improve the survival in patients with carcinoma of the gallbladder who are 75 years old and older? / H. Onoyama, T. Ajiki, M. Takada et al // *World J. Surg.* – 2002. – Vol. 26. P. 1315.
137. Pan, H. Hepato-biliary-enteric stent drainage as palliative treatment for proximal malignant obstructive jaundice / H. Pan, Z. Liang, T-S. Yin, Y. Xie, De-W. Li // *Medical oncology.* – 2014. – Vol. 31(3). – P. 853.
138. Park, J.S. Transduodenal local resection for low-risk group ampulla of Vater carcinoma / J.S. Park, D.S. Yoon, Y.N. Park, W.J. Lee, H.S. Chi, B.R. Kim // *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* – 2007. – Vol. 17. – P. 737-742.
139. Parmar, A.D. Trajectory of care and use of multimodality therapy in older patients with pancreatic adenocarcinoma / A.D. Parmar, G.M. Vargas, N.P. Tamirisa, K.M. Sheffield, T.S. // *RIALL Surgery.* – 2014. – Vol. 156. – P. 280-289.
140. Petrowsky, H. Should we deny surgery for malignant hepato-pancreaticobiliary tumors to elderly patients / H. Petrowsky, P.A. Clavien // *World J. Surg.* – 2005. – Vol. 29. – P. 1093–1100.
141. Potts, J.R. Palliative operation for pancreatic carcinoma / J.R. Potts, T.A. Broughan, R.E. Herman // *Am J Surg.* – 1990. – Vol. 159. – P. 72-78.
142. Puts, M.T. An update on a systematic review of the use of geriatric assessment for older adults in oncology / M.T. Puts, B. Santos, J. Hardt, J. Monette, V.

Girre, E.G. Atenafu, E. Springall, S.M. Alibhai // *Ann Oncol.* – 2014. – Vol. 25. – P. 307-315.

143. Qu, H. Surgical treatment and prognosis of primary duodenal carcinoma / H. Qu, Y.T. Tian, Y.M. Sun, C.F. Wang, Y. Shan, D.B. Zhao, P. Zhao // *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi.* – 2009. – Vol. 31. – P. 233–235.

144. Quaglia, A. The cancer survival gap between elderly and middle-aged patients in Europe is widening / A. Quaglia, A. Tavilla, L. Shack, H. Brenner, M. Janssen-Heijnen, C. Allemani, M. Colonna, E. Grande, P. Grosclaude, M. Vercelli // *Eur J Cancer.* – 2009. – Vol. 45. – P. 1006-1016.

145. Riall, T.S. Resected periampullary adenocarcinoma: 5-year survivors and their 6- to 10-year follow-up / T.S. Riall, J.L. Cameron, K.D. Lillemoe, J.M. Winter, K.A. Campbell, R.H. Hruban et al // *Surgery.* – 2006. – Vol. 140(5). – P. 764–772.

146. Riall, T.S. The effect of age on short-term outcomes after pancreatic resection: a populationbased study / T.S. Riall, D.M. Reddy, W.H. Nealon, J.S. Goodwin // *Ann Surg.* – 2008. – Vol. 248. – P. 459-467.

147. Riall, T.S. Resection benefits older adults with locoregional pancreatic cancer despite greater short-term morbidity and mortality / T.S. Riall, K.M. Sheffield, Y.F. Kuo, C.M. Townsend, J.S. Goodwin. // *J Am Geriatr Soc.* – 2011. – Vol. 59. – P. 647-654.

148. Riall, T.S. What is the effect of age on pancreatic resection? / T.S. Riall // *Adv Surg.* – 2009. – Vol. 43. – P. 233-249.

149. Richards, A.B. Cancer of the pancreas: the value of radical and palliative surgery / A.B. Richards A.B., M. Chir, H. Sosin // *Ann Surg.* – 1973. – Vol. 177. – P.325-331.

150. Richter, A. Resection for cancers of the pancreatic head in patients aged 70 years or over / A. Richter, M. Niedergethmann, D. Lorenz et al // *Eur. J. Surg.* – 2002. – Vol. 168. – P. 339.

151. Rodgers, C.M. Carcinoma of the extrahepatic bile ducts / C.M. Rodgers, J.T. Adams, S.L. Schwartz // *Surgery.* – 1981. – Vol. 90. – P. 596-601.

152. Sabater, L. Pancreatic and periampullary tumors: morbidity, mortality, functional results and long-term survival / L. Sabater, J. Calvete, L. Aparisi et al // *Cir. Esp.* – 2009. – Vol. 86. – P. 159–166.
153. Sai, M. Peripancreatic lymphatic invasion by pancreatic carcinoma: evaluation with multi-detector row CT / M. Sai, H. Mori, M. Kiyonaga et al // *Abdom. Imaging.* – 2010. – *Вып.* 35. № 2. – P. 154–162.
154. Saklad, M. Grading of patients for surgical procedures / M. Saklad // *Anesthesiology.* – 1941. – Vol. 2(3). – P. 281–284.
155. Scialpi, M. Imaging evaluation of post pancreatic surgery / M. Scialpi, M. Scaglione, L. Volterrani et al // *Eur. J. Radiol.* – 2004. – Vol. 53. – P. 417–424.
156. Scurtu, R. Outcome after pancreaticoduodenectomy for cancer in elderly patients / R. Scurtu, P. Bachellier, E. Oussoultzoglou, E. Rosso, R. Maroni, D. Jaeck // *J Gastrointest Surg.* – 2006. – Vol. 10(6). – P. 813–822.
157. Shapiro, T.M. Adenocarcinoma of the pancreas: a statistical analysis of biliary bypass vs Whipple resection in good risk patients / T.M. Shapiro // *Ann Surg.* – 1975. – Vol. 182. – P. 715–721.
158. Shepherd, H.A. Endoscopic biliary endoprosthesis in the palliation of malignant obstruction of the distal common bile duct: a randomized trial / H.A. Shepherd, G. Royle, A.P.R. Ross, A. Diba, M. Arthur, D. Colin-Jones // *Br J Surg.* – 1988. – Vol. 75. – P. 1166–1168.
159. Siriwardana, H.P. Systematic review of outcome of synchronous portal-superior mesenteric vein resection during pancreatectomy for cancer / H.P. Siriwardana, A.K. Siriwardana // *Br J Surg.* – 2006. – Vol. 93. №6. – P. 662–673.
160. Sista, F. Adenocarcinoma of the third duodenal portion: case report and review of literature / F. Sista, G. De Santis, A. Giuliani, E.M. Cecilia, F. Piccione, L. Lancione, S. Leardi, G. Amicucci // *World J Gastrointest Surg.* – 2012. – Vol. 4. – P. 23–26.
161. Sohn, T.A. Should pancreaticoduodenectomy be performed in octogenarians? / T.A. Sohn, C.J. Yeo, J.L. Cameron et al // *J. Gastrointest. Surg.* – 1998. – Vol. 2. – P. 207.

162. Sosa, J.A. Importance of hospital volume in the overall management of pancreatic cancer / J.A. Sosa, H.M. Bowman, T.A. Gordon, E.B. Bass et al // *Ann. Surg.* – 1998. – Vol. 228. № 3. – P. 429–438.

163. Speer, A.G. Randomised trial of endoscopic versus percutaneous stent insertion in malignant obstructive jaundice / A.G. Speer, R.C.G. Russell, A.R.W. Hatfield et al // *Lancet.* – 1987. – Vol. 2. – P. 57-62.

164. Sperti, C. Distal pancreatectomy for body-tail pancreatic cancer: Is there a role for celiac axis resection? / C. Sperti, M. Berselli, P. Pedrazzoli // *Pancreatology* – 2010. – Vol. 10. – P. 491-498.

165. Sukharamwala, P. Advanced age is a risk factor for post-operative complications and mortality after a pancreaticoduodenectomy: a meta-analysis and systematic review / P. Sukharamwala, J. Thoens, M. Szuchmacher et al // *HPB.* – 2012. – Vol. 14. – P. 649–657.

166. Takahashi, S. Combined resection of the pancreas and portal vein for pancreatic cancer / S. Takahashi, Y. Ogata, T. Tsuzuki // *Br. J. Surg.* – 1994. – Vol. 81. – P. 1190–1193.

167. Talamini, M.A. Adenocarcinoma of the ampulla of vater. A 28-year experience / M.A. Talamini, R.C. Moesinger, H.A. Pitt, T.A. Sohn, R.H. Hruban, K.D. Lillemoe et al // *Ann Surg.* – 1997. – Vol. 225. – P. 590-600.

168. Tompkins, R.K. Changing patterns in diagnosis and management of bile duct cancer / R.K. Tompkins, K.D. Saunders, J.J. Roslyn, W.P. Jr. Longmire // *Ann Surg.* – 1990. – Vol. 211. – P. 614-621.

169. Tompkins, R.K. Prognostic factors in bile duct carcinoma: analysis of 96 cases / R.K. Tompkins, D. Thomas, A. Wile, W.P. Jr. Longmire // *Ann Surg.* – 1981. – Vol. 194. – P. 447-457.

170. Trede, M. Personal observations, opinions and approaches to cancer of the pancreas and periampullary area / M. Trede, A. Richter, K. Wendel // *Surg Clin North Am.* – 2001. – Vol. 81. – P. 595-610.

171. Turrini, O. Pancreatectomy for adenocarcinoma in elderly patients: postoperative outcomes and long term results: a study of the French Surgical

Association / O. Turrini, F. Paye, P. Bachellier, A. Sauvanet, A.S. Cunha, Y.P. Le Treut et al // *European Journal of Surgical Oncology*. Elsevier Ltd. – 2013. – Vol. 39(2). – P. 171–178.

172. Usuda, D. Primary Duodenal Adenocarcinoma without Stenosis: A Case Report with a Brief Literature Review / D. Usuda, Y. Hashimoto, E. Muranaka et al // *Case Rep. Oncol.* – 2014. – Vol. 7. – P. 444–451

173. Van Heek, N.T. Hospital volume and mortality after pancreatic resection: a systematic review and an evaluation of intervention in the Netherlands / N.T. Van Heek, K.F. Kuhlmann, R.J. Scholten, S.M. de Castro, O.R. Busch, T.M. van Gulik et al // *Ann Surg.* – 2005. – Vol. 242(6). – P. 781–788.

174. Van Heek, N.T. The need for a prophylactic gastrojejunostomy for unresectable periampullary cancer: a prospective randomized multicenter trial with special focus on assessment of quality of life / N.T. Van Heek, S.M. De Castro, C.H. van Eijck, et al // *Ann Surg.* – 2003. – Vol. 238. – P. 894-902.

175. Varadhachary, G.R. Borderline resectable pancreatic cancer: definitions, management, and role of preoperative therapy / G.R. Varadhachary, E.P. Tamm et al // *Ann. Surg. Oncol.* – 2006. – Vol. 13. – P. 1035–1046.

176. Waldron, W. SEER Cancer Statistics Review [Электронный ресурс] / W. Waldron, J. Ruhl, N. Howlader, Z. Tatalovich, H. Cho, A. Mariotto, M.P. Eisner, D.R. Lewis, K. Cronin, H.S. Chen, E.J. Feuer, D.G. Stinchcomb, B.K. Edwards // National Cancer Institute. – 2010. – Режим доступа: [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2007/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2007/).

177. Wasike, R.W. Primary duodenal cancer: case report / R.W. Wasike // *East Afr Med J.* – 2007. – Vol. 84. – P. 296–298.

178. Willett, C.G. Update on combined modality treatment options for pancreatic cancer / C.G. Willett, J.W. Clark // *Oncol.* – 2003. – Vol. 17 (12). – P. 29–36.

179. Winter, J.M. Clinicopathologic analysis of ampullary neoplasms in 450 patients: implications for surgical strategy and long-term prognosis / J.M. Winter, J.L.

Cameron, K. Olino, J.M. Herman, M.C. de Jong, R.H. Hruban, et al // J Gastrointest Surg. – 2010. – Vol. 14. – P. 379-387.

180. Yamada, S. Surgical results of pancreatoduodenectomy in elderly patients / S. Yamada, M. Shimada, T. Utsunomiya, Y. Morine, S. Imura, T. Ikemoto et al // Surg Today. – 2012. – Vol. 10. – P. 1007.

181. Zhang, S. Clinicopathological characteristics and survival analysis of primary duodenal cancers: a 14-year experience in a tertiary centre in South China / S. Zhang, Y. Cui, B. Zhong, W. Xiao, X. Gong, K. Chao, M. Chen // Int J Colorectal Dis. – 2011. – Vol. 26. – P. 219–226.