

*На правах рукописи*

**Загагов Сергей Олегович**

**ТОТАЛЬНАЯ ПАНКРЕАТЭКТОМИЯ В ХИРУРГИИ  
ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

14.01.17 – хирургия

**А В Т О Р Е Ф Е Р А Т**

диссертации на соискание учёной степени  
кандидата медицинских наук

Москва 2016

Диссертационная работа выполнена в ФГБУ «Институт Хирургии им. А.В. Вишневого» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:** Доктор медицинских наук, профессор  
**Вишневский Владимир Александрович**

**Официальные оппоненты:** доктор медицинских наук, профессор  
зав. кафедрой хирургии ИПО ГБОУ  
ВПО Первый МГМУ им. И.М.  
Сеченова  
**Глабай Владимир Петрович**  
доктор медицинских наук, профессор  
зав. каф. хирургии ГБОУ ДПО  
РМАПО  
**Шабунин Алексей Васильевич**

**Ведущая организация:** **ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.  
Пирогова** Министерства  
здравоохранения Российской  
Федерации

Защита диссертации состоится «.....» \_\_\_\_\_ 2016 года в..... часов на заседании диссертационного совета Д 208.124.01 при ФГБУ «Институт хирургии им. А. В. Вишневого» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 117977, Москва, ул. Б. Серпуховская, дом 27.

С диссертацией можно ознакомиться в ФГБУ «Институт хирургии им. А. В. Вишневого» Министерства здравоохранения Российской Федерации и на сайте ФГБУ «Институт хирургии им. А. В. Вишневого» <http://www.vishnevskogo.ru>.

Автореферат разослан « \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2016 г.

Ученый секретарь диссертационного совета  
доктор медицинских наук

**Шаробаро Валентин Ильич**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы.** С момента первого выполнения тотальной панкреатэктомии (ТПЭ) Т. Billroth в 1884 году отношение хирургического сообщества к ней менялось от ожидания оптимистических результатов лечения, вследствие расширения зоны лимфодиссекции, предотвращения роста мультифокальных очагов и ликвидации основных причин фатальных осложнений – несостоятельности панкреатодигестивного анастомоза [J.W. Braasch 1978; Heidt D.G., 2007] до полного отрицания ее роли в лечении рака ПЖ, в связи с отсутствием достоверного улучшения выживаемости пациентов после ТПЭ в сравнении со стандартной ПДР, высокой периоперационной летальностью, а также трудностью коррекции панкреатической экзо- и эндокринной недостаточности после ТПЭ [Sindelar W.F., 1998; Karpoff H., 2001; Kwak B.J., 2016]. Последнее способствовало тому, что это вмешательство оказалось в «глубоком резерве» хирургии поджелудочной железы [Кубышкин В.А. и соавт., 2003; Патютко Ю.И., 2007].

Многочисленные клинические исследования, проведенные в конце XX и начале XXI вв., показавшие высокую прогностическую значимость R критерия резекции при раке ПЖ, частоту диффузного поражения железы и инвазивных карцином в группе больных с внутрипротоковыми папиллярно-муцинозными опухолями (ВПМО, IPMN), способствовали увеличению числа выполняемых в мире ТПЭ [Егоров В.И., 2010; Kloppel G., 1996; Tanaka M., 2006; Heidt D.G., 2007; Nikfarjam M., 2014; Kolbi D., 2015; Satoi S., 2016]. Важную роль сыграло также развитие эндокринологии, анестезиологии и реаниматологии, позволившее оптимизировать ведение больных, адекватно корректировать апанкреатические метаболические нарушения, что привело к значимому снижению как периоперационной, так и отсроченной летальности [Beger H., 2008; Epelboym I., 2014; Roberts K.J., 2014].

В настоящее время нет международного консенсуса о показаниях к выполнению тотальной панкреатэктомии (ТПЭ) при опухолях поджелудочной железы (ПЖ). Не решен вопрос о целесообразности выполнения ТПЭ при технических трудностях формирования панкреатодигестивного анастомоза высокого риска. «Завершающая» ТПЭ после панкреатодуоденальной резекции (ПДР) в случае развития панкреонекроза культы железы и/или несостоятельности панкреатодигестивного соустья с развитием тяжелых осложнений – аррозионное внутрибрюшное кровотечение (АВК), панкреонекроз культы ПЖ и перитонит, не является принятым методом лечения.

Таким образом, определение роли тотальной панкреатэктомии в лечении опухолевых заболеваний поджелудочной железы является актуальной задачей современной хирургической панкреатологии.

**Цель исследования:** улучшение результатов лечения больных с опухолями поджелудочной железы путем обоснования показаний к тотальной панкреатэктомии.

### **Задачи исследования**

1. Определить показания к тотальной панкреатэктомии при опухолях поджелудочной железы на основании данных дооперационного обследования и интраоперационной ревизии.
2. Обосновать целесообразность выполнения экстирпации культи поджелудочной железы после панкреатодуоденальной резекции, осложненной послеоперационным панкреонекрозом, аррозионным кровотечением и перитонитом.
3. Оценить особенности клинического течения после выполнения тотальной панкреатэктомии.
4. Изучить ближайшие и отдаленные результаты лечения больных после тотальной панкреатэктомии по поводу опухолей поджелудочной железы.

### **Научная новизна**

Обоснованы и конкретизированы показания к выполнению тотальной панкреатэктомии при опухолях поджелудочной железы.

Обоснованы и конкретизированы показания к выполнению «завершающей» тотальной панкреатэктомии при осложнениях после резекции поджелудочной железы.

Предложены наиболее оптимальные подходы к технике выполнения тотальной панкреатэктомии и экстирпации культи поджелудочной железы после панкреатодуоденальной резекции.

Предложена оптимальная программа коррекции эндокринных нарушений, связанных с апанкреатическим состоянием.

### **Практическая значимость**

Проведенное исследование позволило обосновать возможность выполнения тотальной панкреатэктомии, как метода хирургического лечения при обширном или мультифокальном опухолевом поражении поджелудочной железы, что улучшает прогноз выживаемости. Выполнение «завершающей» тотальной панкреатэктомии позволило снизить летальность при возникновении тяжелых панкреатогенных осложнений после панкреатодуоденальных резекций.

### **Основные положения диссертации, выносимые на защиту**

1. Тотальная панкреатэктомия – единственно возможная радикальная операция при обширном или мультифокальном опухолевом поражении ПЖ.
2. «Завершающую» ТПЭ при возникновении тяжелых панкреатогенных осложнений следует считать операцией выбора.

**Апробация работы.** Результаты проведенного исследования доложены на Международной конференции и второй научно-практической школе IASGO «Новые горизонты в лечении опухолей печени и поджелудочной железы» (Москва, 2012); Всероссийском симпозиуме молодых ученых «Современные проблемы хирургии и хирургической онкологии» (Москва, 2012). Апробация работы проведена на заседании проблемной комиссии с участием сотрудников отдела абдоминальной хирургии, клинико-диагностического отделения с группой клинической иммунологии, отдела лучевой диагностики и эндоскопического отделения ФГБУ «Институт хирургии им. А. В. Вишневского» Минздрава РФ 26 ноября 2015 г.

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 8 работ, в том числе 4 статьи в научных рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК РФ.

**Объем и структура диссертации.** Диссертация изложена на 100 странице машинописного текста, состоит из введения, 5 глав, заключения, выводов, списка литературы. Работа содержит 18 таблиц, иллюстрирована 22 рисунками. Указатель литературы содержит 110 источников (17 отечественных и 93 иностранных автора).

### **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

Исследование проведено на базе специализированного хирургического отделения ФГБУ «Институт хирургии им. А. В. Вишневского» Минздрава РФ, г. Москва.

#### **Общая характеристика основной группы**

С 2008 по 2013 гг. выполнено 360 вмешательств на ПЖ по поводу опухолевого поражения, включая 38 (11,8%) тотальных панкреатэктомий (ТПЭ). Пациенты с ТПЭ составили основную исследуемую группу. Возраст больных в основной группе был от 26 до 74 лет, (средний  $58 \pm 2,3$  лет), 19 мужчин и 19 женщин.

31 (82%) ТПЭ была выполнена в плановом порядке. В 25 наблюдениях плановые ТПЭ выполнялись по поводу обширного опухолевого поражения ПЖ или наличия комплексов аденокарциномы в крае резекции при ПДР. В 4 наблюдениях выполнялась плановая «завершающая» ТПЭ по поводу рецидива опухоли в культе ПЖ после ПДР (в сроки от 4 до 23 месяцев) и в 1 наблюдении по поводу резидуальной нейроэндокринной опухоли в головке ПЖ после дистальной резекции через 1 сутки после первичной операции. В 1 наблюдении ТПЭ выполнена в связи с невозможностью сформировать надежный панкреатодигестивный анастомоз (ПДА) в процессе выполнения ПДР и риском развития несостоятельности ПДА.

7 (18%) пациентам ТПЭ были выполнены в экстренном порядке, как «завершающие» ТПЭ после произведенных панкреатодуоденальных резекций (ПДР) в связи с развитием в раннем послеоперационном периоде жизнеугрожающих осложнений (послеоперационный панкреатогенный перитонит, АВК).

Характеристика больных, которым была выполнена ТПЭ, по полу, возрасту, индексу массы тела (ИМТ) представлена в таблице 1.

Таблица 1

	Плановые ТПЭ N=31	Экстренные ТПЭ N=7
Пол	муж – 14(45%) жен – 17(55%)	муж – 5(72%) жен – 2(28%)
Возраст, лет	57±2,3 старше 60 лет –17 (55%)	62±2,4 старше 60 лет – 4 (57%)
ИМТ*	25±4,95	29±2,7

ИМТ\* – индекс массы тела.

Наиболее часто ТПЭ выполнялась при протоковой аденокарциноме ПЖ (рис.1). Значительно реже ТПЭ выполнялась при синдроме множественных эндокринных неоплазий I типа (МЭН I) – 4, IPMN (ВПМО) главного панкреатического протока ПЖ – 4, инсулиноме ПЖ – 1, метастазе рака почки в ПЖ – 1, серозной цистаденоме ПЖ – 1. В 7 наблюдениях выполнена «завершающая» ТПЭ в экстренном порядке после первичной операции (ПДР) по поводу опухолевых заболеваний периапулярной зоны: рак головки ПЖ – 2; рак большого сосочка двенадцатиперстной кишки – 3; рак терминального отдела холедоха – 2.

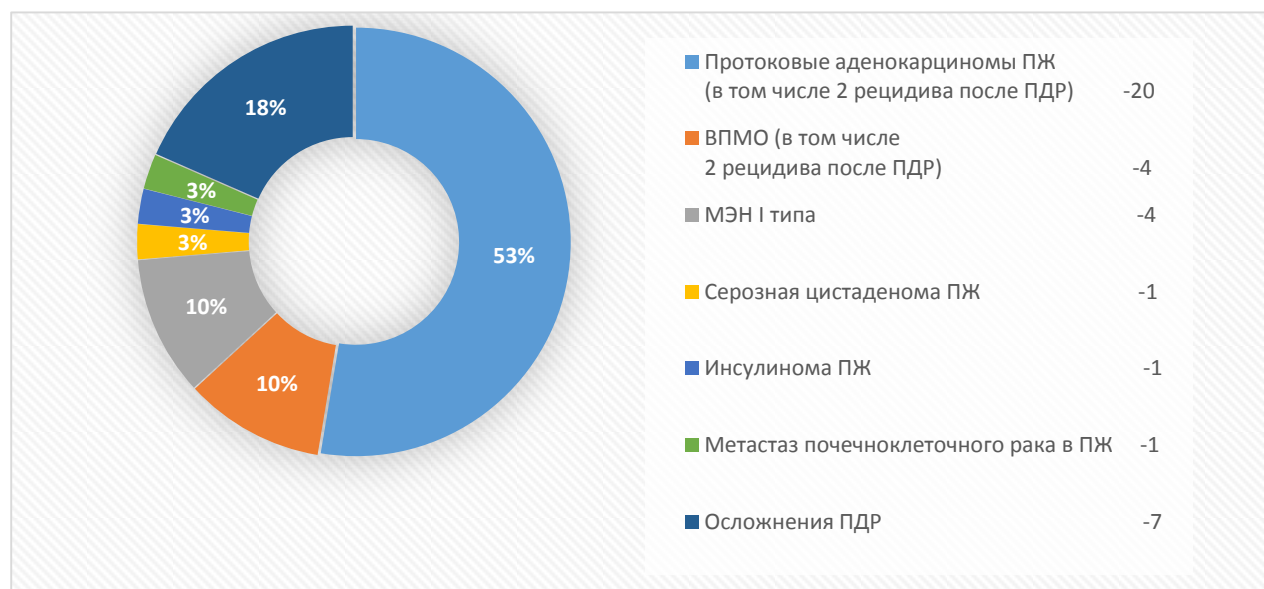


Рисунок 1 – Распределение больных, перенесших ТПЭ по нозологии (n=38).

Физический статус больных до операции оценивался у всех больных в соответствии с классификацией Американского общества анестезиологов (ASA) [Wolters U., 1996] (Таблица 2).

Таблица 2

Степень риска	Плановые ТПЭ	Экстренные ТПЭ (на этапе первичной операции)	Всего
ASA II	3(10%)	3(43%)	6(16%)
ASA III	17 (55%)	0	17(45%)
ASA IV	11(35%)	4(57%)	15(39%)
Всего	31	7	38

### Методы исследования

**Предоперационное обследование.** Лабораторное обследование включало общие клинические и биохимические анализы крови и мочи, определение уровня опухолевых маркеров крови (СЕА, СА 19-9). У больных эндокринными неоплазиями ПЖ оценивали концентрацию хромогранина А крови.

Скрининговым методом диагностики нарушения эндокринной функции ПЖ было определение уровня глюкозы крови натощак (ммоль/л). При подозрении на гипергликемию проводился пероральный тест толерантности к глюкозе. Дополнительными рутинными методами верификации СД являлись: анализ мочи на сахар и кетоновые тела, определение глюкозы в 3-х порциях суточной мочи, уровень гликированного гемоглобина (HbA1C). Полученные данные оценивались эндокринологом (к.м.н. Лебедевой А.Н.).

Инструментальная диагностика у всех больных включала ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, дуплексное сканирование магистральных сосудов, эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС), эндоскопическую ультрасонографию (ЭУС) органов панкреатобилиарной зоны, мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ). Магнитно-резонансная томография (МРТ) в сочетании с МРХПГ выполнялась как дополнительный уточняющий метод при кистозных опухолях ПЖ.

**Интраоперационные методы обследования** включали ультразвуковое исследование (ИОУЗИ), срочное гистологическое исследование края резекции ПЖ и почасовое определение уровня глюкозы крови. ИОУЗИ выполнялось для оценки объема поражения ПЖ опухолью и оценки распространения опухоли на магистральные артерии и вены.

**Обследование в раннем послеоперационном периоде** включало лабораторные методы исследования: общий анализ крови, биохимический анализ крови, общий анализ мочи и динамический контроль уровня гликемии. Оценка уровня гликемии проводилась как рутинно лабораторией института, так и с использованием прибора «Guardian Real Time» по назначению и под непосредственным контролем эндокринолога, к.м.н. Лебедевой А.Н.

**Обследование в отдаленном периоде после ТПЭ** включало оценку клинических критериев (ИМТ, наличие стеатореи), а также инструментальный скрининг для определения возможного прогрессирования заболевания, осуществлявшийся в объеме: УЗИ, МСКТ. Для оценки качества жизни использовался опросник RAND-SF36. Опросник включает 36 вопросов, касающихся активности пациентов, их повседневной жизнедеятельности, физического и психического состояния.

**Статистический анализ** произведен с помощью программы Statistica (data analysis soft ware system), version 7.0, StatSoft Inc., 2007 г.

### Обоснование показаний к тотальной панкреатэктомии

Объем вмешательства определялся до операции в зависимости от размеров опухоли, вовлечения сосудов и окружающих тканей и согласовывался эксконсилиумом. Окончательное решение о необходимости выполнить ТПЭ принималось во время операции. Комплексное исследование не всегда давало исчерпывающую информацию об объеме поражения ПЖ. Данные КТ и других методов визуализации лишь в 2-х наблюдениях с протоковыми аденокарциномами отражали обширное поражение раннее неоперированной ПЖ, в остальных случаях объем поражения был занижен (Рисунок 2).

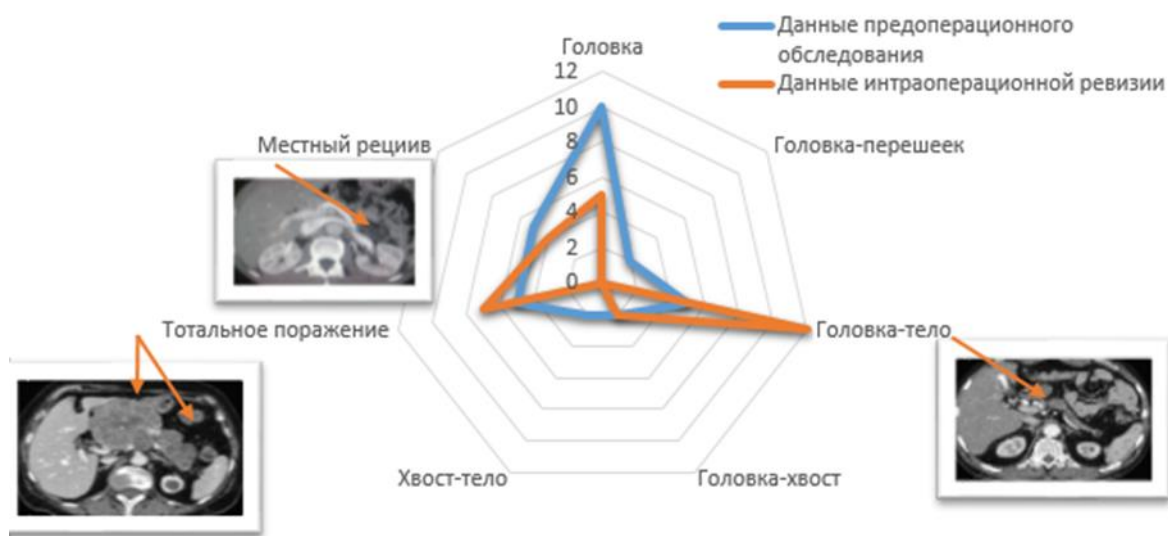


Рисунок 2 – Объем поражения ПЖ по данным предоперационного обследования и данным интраоперационной ревизии.

На гистограмме видно, что на этапе предоперационного обследования преимущественно определялось ограниченное поражение головки ПЖ, а на интраоперационном этапе – определялось обширное поражение с распространением на более дистальные отделы ПЖ.

Показаниями к ТПЭ при обследовании больного были: обширное поражение ПЖ, выявленное методами визуализации в 9 наблюдениях, рецидив опухоли в культе ПЖ после



ПДР в 4 наблюдениях и резидуальная опухоль в культе ПЖ после дистальной резекции в 1 наблюдении (Таблица 3). Показаниями к ТПЭ, установленными во время операции, были: наличие положительного края резекции при срочном гистологическом исследовании – 13, тотальное и мультифокальное поражение ПЖ, выявленное во время интраоперационной ревизии у 3 больных, трудности формирования панкреатодигестивного анастомоза в 1 наблюдении.

Таблица 3

<b>Показания к ТПЭ установленные до операции</b>	<b>Количество</b>
Обширное поражение ПЖ, выявленное на этапе предоперационного обследования	<b>9</b>
Рецидив опухоли в культе ПЖ после ПДР	<b>4</b>
Резидуальная опухоль в культе ПЖ (инсулинома ПЖ) после дистальной резекции	<b>1</b>
<b>Показания к ТПЭ установленные во время операции</b>	
Наличие положительного края резекции при срочном гистологическом исследовании	<b>13</b>
Тотальное и мультифокальное поражение ПЖ, выявленное во время операции	<b>3</b>
Трудности в формировании панкреатодигестивного анастомоза	<b>1</b>
<b>Всего</b>	<b>31</b>

Плановая ТПЭ осуществлялась в двух вариантах. Первый вариант, когда дооперационное обследование и интраоперационная ревизия дают полное представление об объеме поражения ПЖ и необходимости выполнить ТПЭ, т.е. имеет место обширное поражение ПЖ. В этих случаях операция выполняется без пересечения ПЖ с последовательной мобилизацией проксимальных, а затем дистальных отделов. В случае вовлечения магистральных сосудов (ВВВ, ВВ) выполняется ретроградная (слева направо) мобилизация дистальных отделов ПЖ и селезенки.

Основанием для выполнения ТПЭ у больных протоковой аденокарциномой ПЖ были: обширное поражение ПЖ опухолью в 7 наблюдениях, стремление добиться R0-резекции при получении положительного результата срочного гистологического исследования в 10 наблюдениях, местный рецидив рака в культе ПЖ после первичной ПДР – в 2-х наблюдениях, и текстура ПЖ с невозможность сформировать надежный панкреатоэнтероанастомоз – в 1 наблюдении. Таким образом, при протоковом раке ПЖ в 7 наблюдениях ТПЭ выполнялась без этапа ПДР. Во всех остальных случаях первично выполнялась ПДР.

ТПЭ при протоковом раке ПЖ включает в себя этапы ПДР с лимфодиссекцией в стандартном, радикальном или расширенном радикальном вариантах и дистальной резекции с лимфодиссекцией D2. Доступом в большинстве случаев была широкая срединная лапаротомия.

ТПЭ начиналась с соответствующих этапов ПДР при отсутствии макроскопических признаков мультифокального поражения ПЖ, а также в случаях, когда распространение опухоли головки ПЖ на тело визуально не определялось. При ТПЭ, следующей после этапа ПДР, срез ПЖ отправлялся на срочное гистологическое исследование. За время выполнения морфологического анализа дистального среза ПЖ удалялся панкреатодуоденальный комплекс. При наличии комплексов аденокарциномы или тяжелой дисплазии протокового эпителия (PanIN-III), выполнялась ре-резекция ПЖ с пересечением тела, отступя 2 см от края культи ПЖ, с повторным гистологическим исследованием.

В 6 наблюдениях, при получении положительного результата гистологического исследования, была выполнена экстирпация дистальной культи ПЖ. В 2-х случаях, при попытке достичь R0 резекции, выполнена дополнительная резекция тела ПЖ на 1,5–2 см дистальнее края культи с повторным гистологическим исследованием, после чего решался вопрос о ТПЭ. Еще в 2-х наблюдениях ререзекция культи ПЖ выполнялась дважды, после чего решался вопрос об экстирпации культи ПЖ.

Наличие прорастания мезентерикопортального венозного ствола опухолью не было противопоказанием к выполнению ТПЭ. Резекция мезентерикопортального венозного ствола выполнена у 12 больных (Таблица 4). У всех больных с резекцией верхней брыжеечной (ВБВ) и воротной (ВВ) вен была протоковая аденокарцинома ПЖ.

Таблица 4

Объем резекции и вид пластики	ТПЭ n=38
Краевая резекция ВБВ и/или ВВ	3 (8%)
Циркулярная резекция с анастомозом «конец в конец»	3 (8%)
Циркулярная резекция с аутовенозной пластикой	3 (8%)
Циркулярная резекция с пластикой протезом Gortex	3 (8%)
Всего	12 (32%)

Краевая резекция потребовалась в 3-х наблюдениях. Циркулярная резекция вены с формированием вено-венозного анастомоза выполнена 3 больным. Циркулярная резекция воротной и верхней брыжеечной вен с аутовенозной пластикой выполнена 3 больным, с пластикой синтетическим протезом так же – 3 больным.

### Непосредственные результаты ТПЭ, выполненных в плановом порядке

Непосредственные результаты ТПЭ оценивались по следующим параметрам: время операции, объем кровопотери, объем трансфузии компонентов крови, длительность пребывания в стационаре после операции, продолжительность лечения в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), лабораторные показатели до и после операции, необходимость повторных операций, наличие послеоперационных осложнений и уровень летальности. Также оценивалось течение сахарного диабета в ближайшем периоде после ТПЭ.

Продолжительность операции у больных, которым ТПЭ выполнялась в плановом порядке, составила от 230 до 840 мин ( $470 \pm 27$  мин) (Рисунок 3).

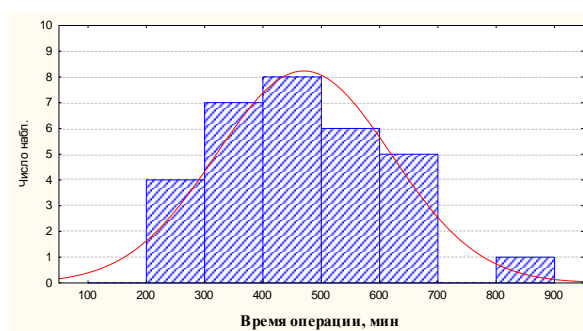


Рисунок 3 – Время ТПЭ выполненных в плановом порядке.

Объем интраоперационной кровопотери был от 150 до 3000 мл и в среднем составил  $1060 \pm 132$  мл (Рисунок 4).

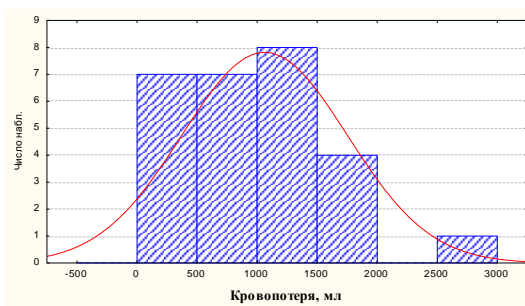


Рисунок 4 – Объем кровопотери при плановых ТПЭ.

Объем перелитой эритроцитной массы в среднем составил  $220 \pm 57$  мл (0–760 мл), а объем реинфузии отмытых эритроцитов –  $230 \pm 82$  мл. Продолжительность лечения в ОРИТ от 1 к/д при неосложненном течении, до 30 к/д при тяжелых послеоперационных осложнениях, в среднем –  $5,5 \pm 1,23$  к/д. Послеоперационный койко-день – от 11 до 59 к/д, в среднем  $27 \pm 2,4$  к/д.

Оценены осложнения, диагностированные в течение 30 дней после операции, в том числе летальные исходы. Осложнения регистрировались у больных до выписки из

стационара. Один пациент мог иметь одно или несколько осложнений. Послеоперационные осложнения оценивались в соответствии с классификацией Dindo-Clavien (Рисунок 5). У 21 больного осложнений не было или были осложнения, которые не потребовали дополнительных хирургических вмешательств. 7 больным с осложнениями потребовались дополнительные хирургические вмешательства. У 1 больного развилась органная недостаточность. 2 пациента умерли в связи с развитием тяжелого сепсиса, что составило 5,8% от общего количества плановых ТПЭ.

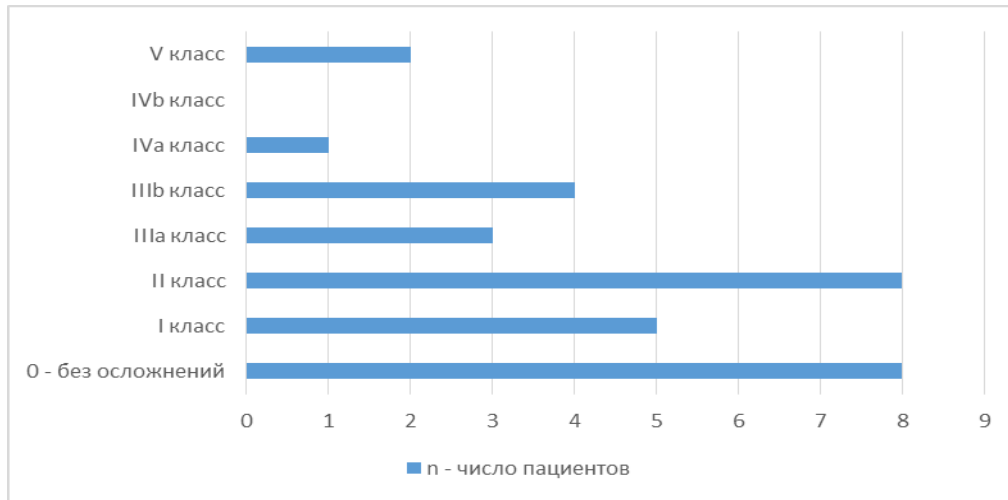


Рисунок 5 – Осложнения после плановых ТПЭ по классификации Dindo-Clavien.

Зарегистрированные в послеоперационном периоде осложнения отражены в Таблице 5.

Таблица 5

<b>Осложнения</b>	<b>Число осложнений</b>	<b>Класс по Dindo-Clavien</b>
Внутрибрюшное кровотечение	3	IIIb
Несостоятельность кишечного анастомоза	1	IIIb
Желчная фистула	2	I
Тромбоз протеза воротной вены	1	IIIb
Нагноение раны	7	II
Эвентерация органов брюшной полости	4	IIIb
Диарея	19	II
Лимфорей	7	I
Гидроторакс	5	II
Пневмония	4	I
Тяжелый сепсис	2	V

Развитие специфического сахарного диабета после ТПЭ не включалось в список осложнений, т.к. это закономерный процесс, который предопределен характером операции.

### **Тотальная панкреатэктомия в лечении протоковой аденокарциномы поджелудочной железы**

Для сравнительной оценки ближайших и отдаленных результатов после ТПЭ по поводу протоковой аденокарциномы ПЖ (20) в исследование включены больные после ПДР, выполненной по поводу протокового рака головки ПЖ (20) в течение того же периода времени. Общее количество больных протоковой аденокарциномой ПЖ – 40. Сравнимые группы больных репрезентативны (Таблица 6) по полу, возрасту, тяжести сопутствующих заболеваний, осложнениям основного заболевания, сосудистой инвазии и физическому статусу (ASA), за исключением размеров опухолевого узла.

Таблица 6

<b>Характеристики больных</b>	<b>ТПЭ (n=20)</b>	<b>ПДР (n=20)</b>	<b>Всего (n=40)</b>	<b>p</b>
Возраст M (SD), лет	59±1,8	59,7±1,9		
Пол	муж – 10 жен – 10	муж – 10 жен – 10	муж – 20 жен – 20	
Потеря в весе	18 (90%)	12 (60%)	30(75%)	
<b>Сопутствующие заболевания</b>				
Сахарный диабет	10 (50%)	8 (40%)	18(45%)	
• инсулинозависимый	4 (20%)	0	4 (10%)	
ГБ, ИБС, стенокардия	12 (60%)	11 (55%)	23(57,5%)	
Обструктивные заболевания легких	2 (10%)	3 (15%)	5(12,5%)	
Хронические заболевания почек и мочевыводящих путей	7 (35%)	6 (30%)	13(32,5%)	
<b>Размер опухолевого узла, мм</b>				
по данным УЗИ, мм, M (SD), мм	43,6±2,6	38±2,4		0,14
по данным ЭУС, мм, M (SD)	34±2,2	32±2,3		0,68
по данным МСКТ, мм, M (SD), мин-макс	35,6 ±2,2 (35-53)	26,2±1,9 (15-46)		0,025
<b>Инвазия в магистральные вены (ВБВ, ВВ)</b>				
Инвазия по данным ЭУС	12	10		
Инвазия по данным КТ	9	4		

При сравнительной оценке непосредственных и ближайших результатов ТПЭ и ПДР, выполненных по поводу протокой аденокарциномы ПЖ, проводился анализ следующих

показателей: продолжительность операции, объем кровопотери, объем перелитой эритроцитарной массы, продолжительность лечения в отделении интенсивной терапии, лабораторные показатели до и после операции, необходимость повторных операций, количество и характер послеоперационных осложнений и уровень летальности.

Продолжительность операции при выполнении ТПЭ была от 230 до 840 мин., в среднем составив  $512 \pm 33$  мин., при выполнении ПДР от 250 до 745 мин., в среднем  $421 \pm 26,3$  мин (Рисунок 6). Однако следует отметить, что среднее время ТПЭ без пересечения ПЖ составило 490 мин, а время ТПЭ с пересечением ПЖ и выполнением срочного гистологического исследования (в некоторых случаях двух и трехкратного) составило  $528 \pm 131$  мин.

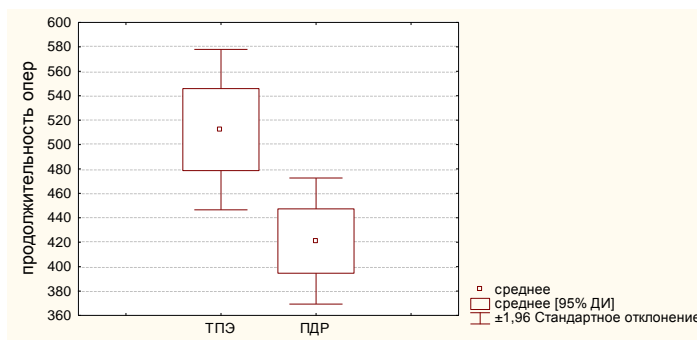


Рисунок 6 – Время операции.

Основным фактором, увеличивающим продолжительность ТПЭ в сравнении с ПДР, являлось время выполнения срочного гистологического исследования (в некоторых случаях – неоднократного). Выявлено достоверное отличие в продолжительности операции ( $p = 0,038$ ).

Кровопотеря при ТПЭ колебалась от 250 мл до 3000 мл, составив в среднем  $1200 \pm 176$  мл, при ПДР от 300 до 6000 мл, в среднем  $1150 \pm 280$  мл (Рисунок 7).

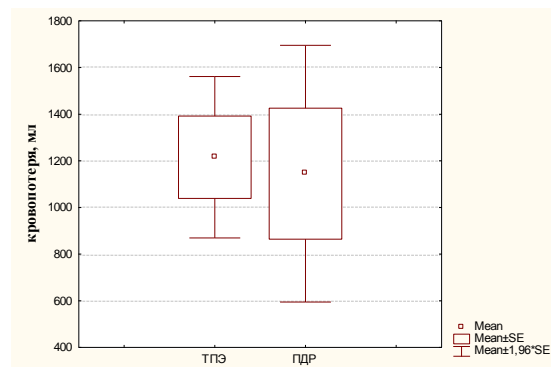


Рисунок 7 – Кровопотеря в группах ТПЭ и ПДР.

Трансфузия эритроцитарной массы при ТПЭ составила в среднем  $235 \pm 71$  мл (от 0 до 760 мл), при ПДР  $310 \pm 55$  мл (от 0 до 880 мл). Объем реинфузии отмытых эритроцитов при

ТПЭ составил в среднем  $247 \pm 102$  мл, а при ПДР –  $213 \pm 87$  мл (Таблица 7). Объем кровопотери, трансфузия эритроцитарной массы и реинфузия отмытых эритроцитов достоверно не отличались в обеих группах.

Таблица 7

	ТПЭ (n=20)	ПДР (n=20)	$p_{\chi^2}$
Время операции, мин	$512 \pm 33$	$421 \pm 26$	0,038
Объем кровопотери, мл	$1215 \pm 176$	$1145 \pm 280$	0,84
Трансфузия эр массы, мл	$235 \pm 71$	$310 \pm 55$	0,42
Реинфузия отмытых эритроцитов, мл	$247 \pm 102$	$225 \pm 87$	0,97

Продолжительность операции и объем кровопотери в обеих группах были достоверно выше при резекциях сосудов. Среднее время операции без резекции сосудов составило  $395 \pm 112$  мин, а при резекции сосудов –  $530 \pm 134$  мин ( $p = 0,001$ ).

Осложнения развились у 85% (у 34 из 40) больных, их количество и тяжесть были сопоставимы в обеих группах (Таблица 8).

Таблица 8

Класс осложнения	ТПЭ (N=20)	ПДР (N=20)
0	3	3
I	3	4
II	6	5
IIIa	2	3
IIIb	4	2
IVa	0	0
IVb	1	0
V	1	3

Общее количество осложнений в группе ТПЭ и ПДР значимо не отличалось. Отсутствие осложнений со стороны ПДА в группе ТПЭ компенсировалось большим количеством инфекционных осложнений: пневмонии, нагноение послеоперационной раны и связанная с этим эвентерация органов брюшной полости. Причина преобладания инфекционных осложнений в группе ТПЭ не ясна, но можно предполагать, что это связано с изменением иммунного статуса больных после спленэктомии.

Продолжительность лечения в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) больных протоковым раком ПЖ после ТПЭ и ПДР является клинически значимым фактором, что определяется высокими затратами на лечение и влиянием на

прогноз. Длительность лечения в отделении реанимации варьировала в группе ТПЭ от 1 до 30 дней, в группе ПДР от 1 до 23 дней и зависела как от развития хирургических осложнений, так и от трудностей коррекции гликемии в группе ТПЭ. Послеоперационный койко-день в ОРИТ (Рисунок 8) в группе ТПЭ составил в среднем  $5,9 \pm 1,5$  к/д, а в группе ПДР –  $5,5 \pm 1,2$  к/д ( $p = 0,843$ ). При отсутствии хирургических осложнений увеличение длительности послеоперационного койко-дня в ОРИТ было обусловлено сложностями в коррекции уровня глюкозы крови.

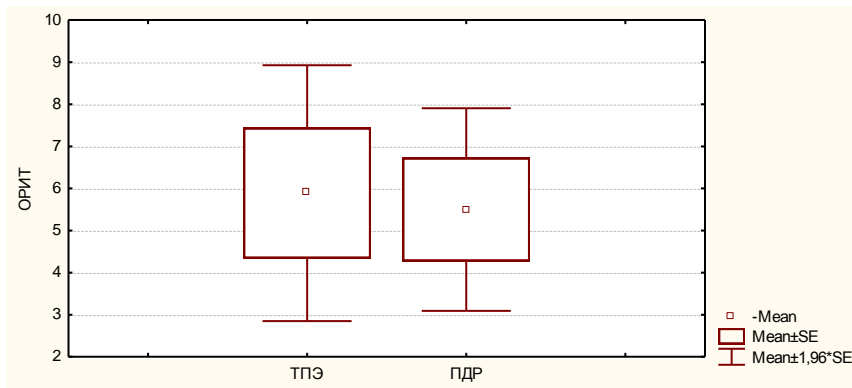


Рисунок 8 – Продолжительность лечения в отделении реанимации.

Особенности послеоперационного периода после ТПЭ были обусловлены развитием тяжелого нестабильного сахарного диабета и абсолютной экзокринной недостаточности ПЖ. Оба состояния требовали специфической медикаментозной коррекции. После ПДР самым ожидаемым осложнением был послеоперационный панкреатит. В связи с этим в раннем послеоперационном периоде проводилась его профилактика путем применения аналогов соматостатина. В остальном послеоперационное ведение обеих групп было идентично. Антибактериальная профилактика начиналась за 1 час до начала операции. Соматостатин и его аналоги назначались всем пациентам в группе ПДР в дозе 100 мкг подкожно 2 раза в сутки.

При неосложненном течении послеоперационного периода лечение в стационаре проводилось до полного восстановления всех функций организма, возможности самообслуживания, самостоятельного питания, заживления лапаротомной раны, не менее 3-х суток нормальной температуры тела.

Продолжительность стационарного лечения в группе ТПЭ была меньше, чем в группе ПДР (Рисунок 9). Средний послеоперационный койко-день в группе ТПЭ составил  $31 \pm 3,3$  к/д (от 11 до 67), в группе ПДР  $36,3 \pm 7,4$  к/д (от 8 до 155).



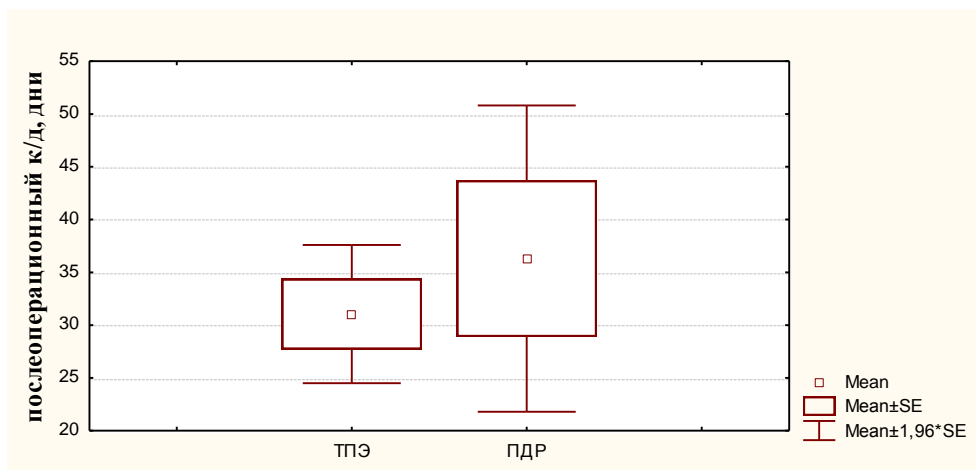


Рисунок 9 – Послеоперационный койко-день после ТПЭ и ПДР.

Прослежены отдаленные результаты лечения у 19 больных после ТПЭ выполненных в плановом порядке по поводу протоковых аденокарцином и 17 больных после ПДР в сроки от 4 до 43 месяцев.

В группе ПДР медиана выживаемости составила 10,3 месяцев, а в группе ТПЭ – 15,6 месяцев. При сравнении актуриальной выживаемости в группе ТПЭ и ПДР критерий  $p = 0,0517$ , что говорит об отличии актуриальной выживаемости в пользу больных после ТПЭ (Рисунок 10).

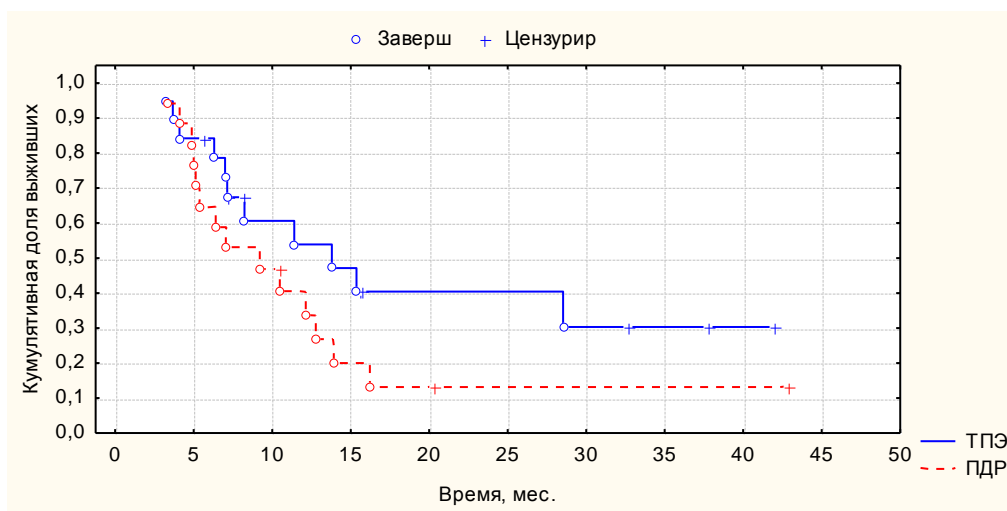


Рисунок 10 – Кумулятивная доля выживших (Каплан-Майер).

При сравнении всех больных (группы ТПЭ и ПДР) с протоковой аденокарциномой ПЖ, которым выполнялась резекция мезентерикопортального венозного ствола (20) и которым резекция вены не выполнялась (16), медиана выживаемости была соответственно 7 и 13 мес. (Рисунок 11).

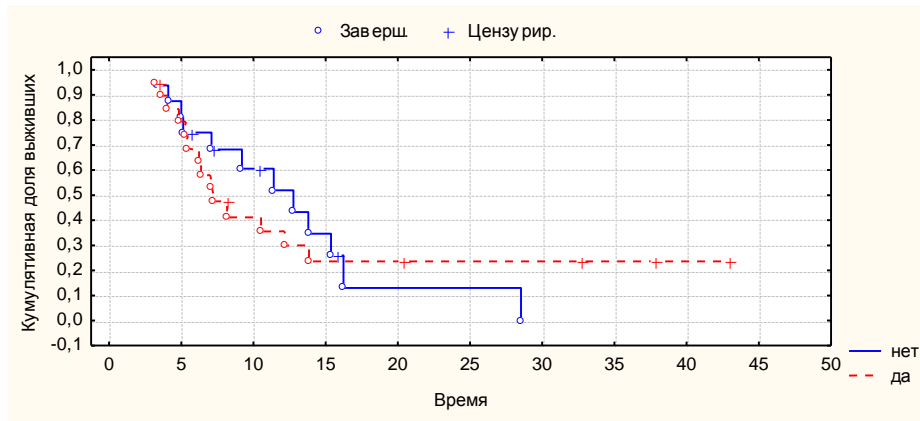


Рисунок 11 – Кумулятивная доля выживших в зависимости от резекции мезентерикопортального венозного ствола.

Однако в группе без резекции вены 1-летняя выживаемость составила 6 человек, 2-летняя – 1, трехлетней выживаемости не было, в то время как в группе с резекцией вены один год прожили также 6 человек, а 3-летняя выживаемость составила 2 человека. Таким образом, при сравнении выживаемости больных с резекцией мезентерикопортального венозного ствола и без резекции значимой разницы не получено ( $p = 0,395$ ).

В группах больных после ТПЭ и ПДР проведена оценка качества жизни (КЖ) с использованием опросника RAND-SF36 через 6 месяцев после первичной операции. В каждой группе исследование проведено 10 больным (Таблица 9).

Таблица 9.

Шкалы SF36	ТПЭ (n=10)	ПДР (n=10)	$p_{kw}$
	Me(LQ-UQ)		
Физическое функционирование	60(10-95)	70(20-95)	$p > 0,05$
Роль физическое функционирование	55(25-100)	60(25-100)	$p > 0,05$
Боль	89(64-100)	58 (41-84)	$p = 0.0059$
Общее здоровье	47(40-55)	67(40-77)	$p > 0,05$
Жизнеспособность	49,25(35-75)	65(55-70)	$p > 0,05$
Социальное функционирование	82,5 (50-100)	88(63-88)	$p > 0,05$
Роль эмоциональное функционирование	51(33-100)	54(33-100)	$p > 0,05$
Психологическое здоровье	73(60-88)	70(56-88)	$p > 0,05$
Физический компонент здоровья	42(30-52)	54(48-55)	$p > 0,05$
Психологический компонент здоровья	47(42-57)	47(40-50)	$p > 0,05$

При сравнении КЖ в двух группах больных статистически значимое различие выявлено только по показателю боли. Интенсивность боли, отраженная в баллах, показывала влияние на способность заниматься нормальной деятельностью. У больных после ТПЭ

болевым синдром был значительно менее выражен, а в большинстве случаев полностью отсутствовал. По всем остальным показателям статистически значимых изменений не выявлено. Несмотря на полученные результаты, сложно давать объективную оценку, анализируя результаты, полученные опросником RAND-SF36, т.к. этот инструмент не адаптирован к больным с тяжелым сахарным диабетом, который был у всех больных после ТПЭ.

При оценке в отдаленном периоде таких показателей, как стеаторея, частота стула, метеоризм, результаты были сопоставимы. Провести адекватную сравнительную оценку уровня стеатореи не всегда представлялось возможным ввиду разных доз принимаемых ферментных препаратов. Частота стула также была сопоставима в двух группах и зависела скорее не от объема удаленной ПЖ, а от объема лимфодиссекции, т.к. в тех случаях, когда причиной была ферментная недостаточность, частота стула снижалась при назначении ферментных препаратов. У отдельных больных как в группе ТПЭ (больной П., 48 лет), так и в группе ПДР (больной К., 66 лет), несмотря на увеличение объема принимаемых ферментных препаратов, частота стула осталась более 4 раз в сутки.

#### **ТПЭ в лечении больных с синдрома МЭН I типа, инсулиномой ПЖ, ВПМО, метастазом рака почки в ПЖ**

Другими показаниями к выполнению ТПЭ в плановом порядке были «редкие» опухоли ПЖ (11): множественные эндокринные неоплазии ПЖ I типа (МЭН I тип), IPMN, инсулинома ПЖ, метастаз рака почки в ПЖ (1) и серозная цистаденома (1). Возраст больных от 26 до 76 лет, (средний возраст  $54,5 \pm 5,8$  года).

Диагноз во всех случаях был установлен до операции на основании клинических, лабораторных (в том числе генетических) и инструментальных методов исследования.

Во всех наблюдениях предоперационная концепция предполагала выполнение ТПЭ в связи с объемом поражения ПЖ. Признаки инвазии магистральных целиако-мезентериальных артериальных сосудов были выявлены только у больной с МЭН I типа. Отдаленного метастазирования не было ни у одного больного.

У двух больных с ВПМО ПЖ заболевание носило рецидивный характер. В одном наблюдении больному ранее выполнили тотальную резекцию головки ПЖ с сохранением двенадцатиперстной кишки, у другого больного была радикальная ПДР с резекцией тела ПЖ. Рецидив заболевания в культе ПЖ выявлен через 4 и 8 месяцев соответственно, что потребовало выполнения «завершающей» ТПЭ в плановом порядке.

У одного больного с инсулиномой тела ПЖ (G1 T2N0M0), сопровождающейся синдромом органического гиперинсулинизма, после корпорокаудальной резекции ПЖ

сохранялась клиническая картина синдрома органического гиперинсулинизма с эпизодами гипогликемии до 1,6 ммоль/л, что потребовало расширить объем операции до ТПЭ.

Все больные (10), которым выполнялась ТПЭ по поводу ВПМО, синдрома МЭН I типа, инсулиномы ПЖ и метастаза почечноклеточного рака в ПЖ, повторно госпитализировались в сроки от 6 до 30 месяцев после ТПЭ для обследования, оценки эндокринной и экзокринной недостаточности ПЖ. Медиана выживаемости (Рисунок 12) в этой группе составила 22,8 месяцев, однолетняя выживаемость 70% (7), трехлетняя выживаемость 20% (2).

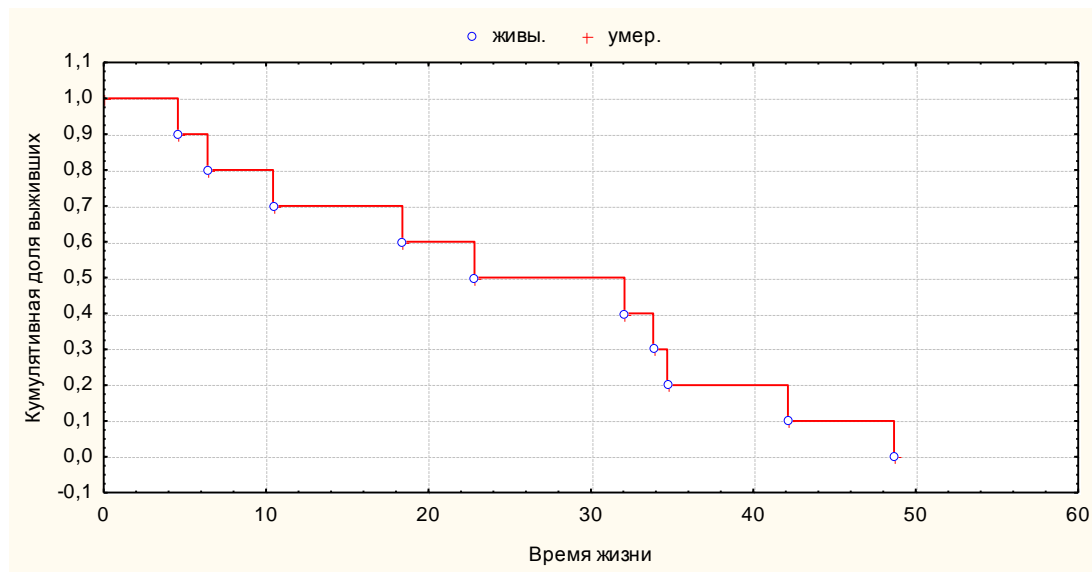


Рисунок 12.

### «Завершающая» ТПЭ в лечении панкреатогенных осложнений

В период с 2008 по 2013 гг. на лечении в ФГБУ «Институт хирургии им. А.В. Вишневского» находилось 19 пациентов с панкреатическими фистулами (ПФ) класса С, что составило 5,7 % от общего числа резекционных вмешательств (329). В 14 наблюдениях ПФ класса С были у пациентов после ПДР (280), что составило 5%. В 12 наблюдениях ПФ сопровождалось развитием профузного аррозионного внутрибрюшного кровотечения (АВК), у 2 больных – перитонитом. В 5 наблюдениях ПФ класса С возникли после дистальных (3) и срединных (2) резекций ПЖ и сопровождалось во всех случаях профузным АВК.

Профузное АВК было у 12 больных после ПДР (Таблица 10): 5 мужчин и 7 женщин. Возраст больных от 47 до 75 лет (средний  $63,3 \pm 1,76$  года). Больным выполнялись ПДР по поводу протоковой аденокарциномы головки ПЖ (6), аденокарциномы большого сосочка двенадцатиперстной кишки (3), рака терминального отдела холедоха (2) и рака двенадцатиперстной кишки (1). Корпорокаудальная резекция выполнена 3-м больным по поводу аденокарциномы тела-хвоста ПЖ (2) и эндокринной карциномы тела ПЖ (1). Срединная резекция ПЖ выполнена двум больным с серозными цистаденомами тела ПЖ.

Таблица 10

	ПДР	Дистальная резекция ПЖ	Срединная резекция ПЖ
Рак головки ПЖ	6		
Рак БСДК*	4		
Рак ТОХ**	3		
Рак ДПК***	1		
Всего	14	3	2

БСДК\* – большой сосочек двенадцатиперстной кишки; ТОХ\*\* – терминальный отдел холедоха; ДПК\*\*\* – двенадцатиперстная кишка.

**Результаты «завершающих» ТПЭ, выполненных в связи с панкреатогенными осложнениями после операций на ПЖ**

Основным показателем эффективности лечения ПФ класса С после операций на ПЖ являлся уровень послеоперационной летальности.

У 19 больных в послеоперационном периоде после различных операций на ПЖ развились тяжелые осложнения, связанные с ПФ (класс С). Во всех случаях потребовались экстренные операции различного объема (Рисунок 13).



Рисунок 13 – Результаты ТПЭ в лечении послеоперационных осложнений резекционных вмешательств на ПЖ.

Все больные (10), которым были выполнены операции с сохранением культи ПЖ, умерли в сроки от 9 до 65 к/д (Рисунок 13).

Двум пациентам после срединной резекции ПЖ, в связи с развитием ПФ класса С, выполнена экстирпация дистальной культы ПЖ, анастомозированной с тощей кишкой. Оба выписаны. У обоих пациентов послеоперационный период осложнился нагноением лапаротомной раны, других осложнений не было.

В 7 наблюдениях выполнялась «завершающая» ТПЭ. В 1 наблюдении «завершающая» ТПЭ выполнена в связи с панкреатогенным перитонитом, больной умер. В 6 наблюдениях показанием к «завершающей» ТПЭ были АВК. Умерло 3 пациента.

Экстирпация дистальной культы ПЖ в связи с панкреатогенными осложнениями (панкреатическая фистула класса С) выполнена во время первой релапаротомии в 4-х наблюдениях. При этом в 2 наблюдениях была выполнена «завершающая» ТПЭ после ПДР и в 2-х наблюдениях – экстирпация дистальной культы ПЖ после срединной резекции. Все пациенты выжили.

«Завершающая» ТПЭ во время второй релапаротомии выполнена 4 больным. Выжил 1 больной. Больной, которому «завершающая» ТПЭ выполнена во время третьей релапаротомии, умер.

## **ВЫВОДЫ**

1. Тотальная панкреатэктомия имеет абсолютные показания при обширном и/или мультифокально поражении поджелудочной железы протоковой аденокарциномой и может обеспечивать уровень радикальности R0.

2. Тотальная панкреатэктомия является операцией выбора и позволяет получить удовлетворительные ближайшие и отдаленные результаты при нейроэндокринных неоплазиях, внутрипротоковых муцинозных опухолях и метастазах почечноклеточного рака с обширным и/или мультифокальным поражением поджелудочной железы.

3. Экстирпация культи поджелудочной железы после панкреатодуоденальной резекции, осложненной несостоятельностью панкреатодигестивного анастомоза и панкреонекрозом с профузным аррозионным кровотечением и/или перитонитом – безальтернативная операция, позволяющая спасти жизнь больного.

4. Количество хирургических осложнений и летальность в ближайшем послеоперационном периоде, а также выживаемость в отдаленном периоде после тотальных панкреатэктомий и панкреатодуоденальных резекций, выполненных по поводу протоковой аденокарциномы, значимо не отличаются.

5. После тотальной панкреатэктомии в 100% случаях развивается специфический сахарный диабет, который корригируется заместительной инсулинотерапией. Адекватный подбор схемы инсулинотерапии возможен при постоянном мониторинговании уровня гликемии.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. При обширном или мультифокальном поражении поджелудочной железы протоковой аденокарциномой, внутрипротоковой папиллярной муцинозной опухолью, нейроэндокринными неоплазиями без регионарного и отдаленного метастазирования, целесообразно рассматривать необходимость выполнения тотальной панкреатэктомии при которой возможно достижение уровня радикальности R0.

2. С целью снижения летальности, при возникновении тяжелых панкреатогенных осложнений (аррозионное внутрибрюшное кровотечение и панкреатогенный перитонит) после резекций поджелудочной железы, следует выполнять «завершающую» тотальную панкреатэктомию.

**СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:**

1. Загагов, С. О. Экстирпация дистальной культи поджелудочной железы при профузном внутрибрюшном аррозионном кровотечении, обусловленным послеоперационным панкреонекрозом / В. А. Кубышкин, А. Г. Кригер, А. В. Вишневский, Д. С. Горин, А. Н. Лебедева, С. О. Загагов, Е. Н. Ахтанин // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2012. – № 11. – С. 4–7.
2. Загагов, С. О. Панкреатэктомия при опухолях поджелудочной железы / В. А. Кубышкин, А. Г. Кригер, А. В. Вишневский, Г. Г. Кармазановский, А. В. Кочатков, А. Н. Лебедева, Д. С. Горин, С. В. Берелавичус, С. О. Загагов, Е. М. Филиппова // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2013. – № 3. – С. 11–16.
3. Загагов, С. О. Панкреатэктомия при множественных нейроэндокринных неоплазиях поджелудочной железы при наличии отдаленных метастазов и распространении на магистральные артерии / А. Г. Кригер, А. В. Кочатков, А. Ф. Харазов, Д. С. Горин, А. Н. Лебедева, С. О. Загагов, Е. М. Филиппова // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2013. – № 7. – С. 63–66.
4. Загагов, С. О. Профилактическая и завершающая тотальная панкреатэктомия в хирургии поджелудочной железы / С. О. Загагов, Е. А. Ахтанин, А. Г. Кригер, В. А. Вишневский // Украинский журнал хирургии. – 2013. – № 3 (22). – С. 190–195.
5. Загагов, С. О. Локализация опухолевого поражения поджелудочной железы: влияние данных МСКТ на предсказание дуоденопанкреатэктомии / Я. И. Нестерюк, Г. Г. Кармазановский, А. Г. Кригер, О. В. Паклина, Н. С. Старостина, С. О. Загагов // Медицинская визуализация. – 2013. – № 6. – С. 27–45.
6. Загагов, С. О. Особенности углеводного обмена после тотальной панкреатэктомии / А. Н. Лебедева, В. С. Демидова, В. А. Вишневский, А. Г. Кригер, В. В. Казенов, С. О. Загагов // XIX международный конгресс хирургов-гепатологов России и стран СНГ. – Иркутск, 2012.
7. Загагов, С. О. Непосредственные результаты тотальных дуоденупанкреатэктомий, стандартных и расширенных панкреатодуоденальных резекций у пациентов со злокачественными опухолями поджелудочной железы / З. А. Коваленко, В. И. Егоров, В. А. Вишневский, О. В. Мелехина, Р. В. Петров, И. А. Козырин, С. О. Загагов. // Онкохирургия. 2011. Т. – 3. – № 2. – С. 40.
8. Zagagov, S. O. Is total pancreatectomy in case of postoperative hemorrhage after pancreatic surgery justified? / A. G. Kriger, V. A. Vishnevsky, S. O. Zagagov // International conference and the 2-nd IASGO CME postgraduate course. The new horisonts in treatment of liver and pancreas tumors. – Moscow, 2012.