

**Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Институт хирургии им. А. В. Вишневского»
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

На правах рукописи

Загагов Сергей Олегович

Тотальная панкреатэктомия в хирургии поджелудочной железы.

14.01.17 – хирургия

Диссертация
на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Вишневский Владимир Александрович

Москва – 2016

Оглавление

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	3
ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1 ТОТАЛЬНАЯ ПАНКРЕАТЭКТОМИЯ В ХИРУРГИИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	7
ГЛАВА 2 КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	22
2.1 Общая характеристика основной группы.....	22
2.2 Тотальная панкреатэктомия в лечении протоковой аденокарциномы поджелудочной железы.	27
2.3 Тотальная панкреатэктомия в лечении синдрома МЭН I типа, инсулиномы и внутрипротоковых папиллярных муцинозных опухолей поджелудочной железы, метастазом рака почки в поджелудочную железу.	28
2.4 «Завершающая» тотальная панкреатэктомия (экстирпация культи ПЖ) в лечении тяжелых панкреатогенных осложнений.	29
2.5 Коррекция нарушений углеводного обмена.....	30
2.6 Методы исследования.....	31
2.6.1 Предоперационное обследование.....	31
2.6.2 Интраоперационная диагностика.....	32
2.6.3 Обследование в раннем послеоперационном периоде.....	32
2.6.4 Обследование в отдаленном периоде после ТПЭ.....	33
ГЛАВА 3 ОБОСНОВАНИЕ ПОКАЗАНИЙ К ТОТАЛЬНОЙ ПАНКРЕАТЭКТОМИИ.....	34
3.1 Тотальной панкреатэктомии при протоковом раке ПЖ.	38
3.2 Показания к тотальной панкреатэктомии при других опухолях ПЖ.....	44
3.3 Показания «завершающей» тотальной панкреатэктомии (экстирпации культи ПЖ) в лечении тяжелых панкреатогенных осложнений.	48
ГЛАВА 4 НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОСОБЕННОСТИ КОРРЕКЦИИ УГЛЕВОДНЫХ НАРУШЕНИЙ И ЭКЗОКРИННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПОСЛЕ ТОТАЛЬНЫХ ПАНКРЕАТЭКТОМИЙ.	51
ГЛАВА 5 ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ.....	72
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	83
ВЫВОДЫ	89
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	90

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ASA – американское общество анестезиологов
ABK – аррозионное внутрибрюшное кровотечение
ВПМО – внутрипротоковые муцинозные опухоли
ГБ – гипертоническая болезнь
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИМТ – индекс массы тела
ИОУЗИ – интраоперационное ультразвуковое исследование
КТ – компьютерная томография
МВ – медиана выживаемости
МРТ – магнитнорезонансная томография
МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография
МЭН – множественные эндокринные неоплазии
ПДА – панкреатодигестивный анастомоз
ПДР – панкреатодуоденальная резекция
ПЖ – поджелудочная железа
СД – сахарный диабет
СЭ – спленэктомия
ТПЭ – тотальная панкреатэктомия
ХДА – холедоходуоденоанастомоз
ЧЧХС – чрескожная чреспеченочная холангиостомия
ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия
ЭУС – эндоскопическая ультрасонография

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования. 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 основной причины фатальных осложнений – несостоятельности панкреатодигестивного анастомоза [J.W. Braasch, 1978; J.T. 1974; 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]. Последнее способствовало тому, что это вмешательство оказалось в «глубоком резерве» хирургии поджелудочной железы [Кубышкин В.А. и соавт., 2003; 16].

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 [Kloppel G., 1996; Tanaka M., 2006; Heidt D.G., 2007]. 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].

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 – аррозионного внутрибрюшного кровотечения (АВК), панкреонекроза культы ПЖ и перитонита – не является принятым методом лечения.

Цель исследования. Обосновать показания к тотальной панкреатэктомии при опухолях поджелудочной железы и оценить возможность коррекции гипергликемии в раннем послеоперационном периоде.

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 культы поджелудочной железы после ПДР, осложненной послеоперационным панкреонекрозом, аррозионным кровотечением и перитонитом.

3. Оценить особенности клинического течения после выполнения ТПЭ.

4. Изучить ближайшие и отдаленные результаты лечения больных после ТПЭ по поводу опухолей ПЖ.

Предполагаемая научная новизна:

1. Обоснованы и конкретизированы показания к выполнению ТПЭ при опухолях ПЖ.

2. Обоснованы и конкретизированы показания к выполнению «завершающей» ТПЭ при осложнениях после резекции ПЖ.

3. Предложены наиболее оптимальные подходы к технике выполнения ТПЭ и экстирпации культы ПЖ после ПДР.

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

Практическая значимость. При обширном или мультифокальном поражении ПЖ опухолью ТПЭ является обоснованным методом хирургического лечения, несмотря на развитие в послеоперационном периоде тяжелых нарушений углеводного обмена.

С целью снижения летальности при возникновении тяжелых панкреатогенных осложнений после резекций поджелудочной железы в отдельных случаях возникает показание к агрессивному хирургическому лечению, включающему экстирпацию культи ПЖ.

Основные положения, 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.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 5 научных работ, из них 4 статьи в рецензируемых научных медицинских журналах.

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).

Глава 1 ТОТАЛЬНАЯ ПАНКРЕАТЭКТОМИЯ В ХИРУРГИИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (Обзор литературы)

Первое упоминание о тотальной панкреатэктомии (ТПЭ), выполненной Т. Billroth по поводу рака поджелудочной железы (ПЖ), датировано 1884 г. [48]. Пациент выжил после операции, что вызывает сомнения в эпоху отсутствия инсулина. По прошествии длительного времени, в 1943 году E.W. Roskey произведена ТПЭ по поводу аденокарциномы ПЖ, однако больной умер в раннем послеоперационном периоде от перитонита, обусловленного несостоятельностью билиодигестивного анастомоза [83]. Через месяц J. Priestley успешно выполнил ТПЭ больному с органическим гиперинсулинизмом [74], а к 1946 г. клиника Мейо, где работал автор, обладала опытом 4 ТПЭ [107]. Gaston E.A. в 1948 г. в своей работе описал 17 ТПЭ, осуществленных разными авторами по поводу рака, нейроэндокринных опухолей ПЖ и хронического панкреатита с послеоперационной летальностью 59% [51]. J. Priestley в 1949 г. опубликовал результаты наблюдения за пациенткой в течении 5,5 лет после экстирпации ПЖ, показав возможность медикаментозной коррекции послеоперационных метаболических нарушений [75].

Неудовлетворенность отдаленными результатами хирургического лечения протоковой аденокарциномы ПЖ привели к разработке J.G. Fortner в 1972 г. техники регионарной ТПЭ в двух вариантах: Fortner 1 – ТПЭ с регионарной лимфодиссекцией, иссечением перипанкреатической клетчатки и en bloc резекцией ретропанкреатического сегмента воротной вены, и Fortner 2, при которой резецировались еще и магистральные перипанкреатические артерии (чревный ствол, общая печеночная или верхняя брыжеечная артерия) с последующей реконструкцией [41].

В СССР и России наибольшим опытом выполнения ТПЭ обладает Институт хирургии им. А.В. Вишневского, где первая такая операция была выполнена В.А. Вишневым при участии и под руководством акад. РАМН М.И. Кузина в

1979 г. [2; 11]. К 1995г. было сделано 26 ТПЭ с летальностью 39% [4]. В 1999 г. на заседании Московского общества хирургов В.А. Вишневым и соавт. была продемонстрирована больная через 21 год после ТПЭ по поводу хронического панкреатита [14], которая была социально адаптирована, качество жизни ее оценено как удовлетворительное, а экзо- и эндокринная недостаточность компенсированы. В Ростовском НИИ онкологии за 18 лет (1987–2005 гг.) было сделано 23 ТПЭ при опухолях ПЖ и местнораспространенном раке желудка с летальностью 30% [6].

Удельный вес ТПЭ среди всех операций на ПЖ в ведущих панкреатологических центрах мира в настоящее время составляет от 6,7 до 16,9% с тенденцией к увеличению [24; 29; 50]. В сообщении группы авторов из University of Massachusetts Medical School, обобщен опыт 4013 ТПЭ, выполненных в США за 9 лет (1998–2006 гг): если в 1998 году было сделано 384 ТПЭ, то в 2006 – 494 [69].

Показания к тотальной ТПЭ

В настоящее время показанием к ТПЭ могут быть как злокачественные, так и доброкачественные заболевания ПЖ. Чаще всего необходимость в ТПЭ возникает при диффузном или мультифокальном поражении железы злокачественной опухолью [4; 11; 17; 48], однако экстирпация железы или ее культы может потребоваться ряду пациентов с хроническим панкреатитом, а также больным, имеющим панкреатогенные осложнения в раннем послеоперационном периоде после парциальных резекций железы [4; 7; 11; 17; 48].

Классификация показаний к ТПЭ, предложенная авторами из университетской клиники г. Бохум (Германия), отражает современные подходы к этой проблеме. Авторы на основании анализа мировой литературы отмечают, что показания к ТПЭ могут описываться критериями четырех «Т»: Tumor, Technical problems; Troubles in the perioperative period, Therapy-refractory pain in chronic pancreatitis (опухоль; технические проблемы при формировании панкреатодигестивного анастомоза; осложнения периоперационного периода после резекционных операций на поджелудочной железе; медикаментозно-рефрактерный болевой синдром при хроническом панкреатите) [50].

ТПЭ при опухолевом поражении ПЖ

Н.С. Вегер и соавт. в 2008 г. сформулировали следующие показания и противопоказания для выполнения ТПЭ при опухолевом поражении ПЖ [24].

Показания к ТПЭ: 1. Протоковая аденокарцинома ПЖ с обширным или мультицентрическим поражением паренхимы; 2. Первичные (в т.ч. доброкачественные) и метастатические опухоли с тотальным поражением органа – цистаденома, цистаденокарцинома, саркомы, нейроэндокринные опухоли, метастазы в ПЖ рака почки или щитовидной железы и др.; 3. Внутрипротоковая папиллярная муцинозная опухоль (ВПМО, IPNM) главного протока или мультифокальная IPMN боковых протоков с поражением всей ПЖ; 4. Обнаружение опухолевых клеток при срочном гистологическом исследовании повторного среза тела ПЖ при ПДР – для достижения уровня резекции R0.

Абсолютные противопоказания: 1. Канцероматоз брюшины; 2. Метастатическое поражение печени при протоковой аденокарциноме; 3. Инвазия в чревный ствол и/или верхнюю брыжеечную артерию при протоковой аденокарциноме; 4. Массивное распространение опухоли на соседние органы, исключающее выполнение резекции R0; 5. Неподготовленность хирургической бригады; 6. Неспособность больного соблюдать дисциплину и выполнять назначения врача для адекватной коррекции послеоперационного диабета.

Относительные противопоказания: Инвазия в магистральные венозные стволы (воротная/верхняя брыжеечная вена).

ТПЭ при протоковой аденокарциноме ПЖ

Результаты хирургического лечения протоковой аденокарциномы ПЖ нельзя назвать удовлетворительными, что во многом объясняется агрессивной биологией опухоли [5; 7; 16]. К моменту постановки диагноза опухоль резектабельна у 10% пациентов, медиана выживаемости (МВ) которых равна 15–19 мес. [85]. При местнораспространенном раке (30%) МВ равна 6 – 10 мес., а при генерализованном (60% пациентов) – 3–6 мес. [85]. По данным Ю.И. Патютко (2007 г.), после стандартной гастропанкреатодуоденальной резекции (ГПДР) при протоковой аденокарциноме головки ПЖ однолетняя выживаемость составляет 53±6%, 2-х

летняя – $31\pm 6\%$, 3-х и 5-ти летняя – $9\pm 5\%$ с максимальной продолжительностью жизни до 63 мес., а МВ – до 12,4 мес.

В связи с ранней опухолевой инфильтрацией забрюшинной клетчатки и перинеуральных пространств, а также поражением лимфоузлов у 80% больных резектабельным раком ПЖ, предполагалось, что полное удаление тканей вокруг чревного ствола (ЧС), верхней брыжеечной артерии (ВБА), аорты и НПВ от диафрагмы до нижней брыжеечной артерии может увеличить шансы R0-резекции, и снизить частоту локального рецидива [43; 40]. Идея радикальной резекции ПЖ, т.н. «регионарная панкреатэктомия», была впервые описана J. Fortner в 1973 году и заключалась в тотальной панкреатодуоденэкомии с субтотальной резекцией желудка и резекцией «транспанкреатического» участка воротной вены (ВВ). Резекция могла включать ЧС, ВБА и среднюю толстокишечную артерию с последующей сосудистой реконструкцией.

J. Fortner с соавт. в 1977 г. сообщили об уровне послеоперационной летальности 5,3% и 5-летней выживаемости 33% после регионарной панкреатэктомии при размерах опухоли менее 2,5 см [40]. В более поздних исследованиях показано, что ТПЭ не увеличила значимо продолжительность жизни пациентов с протоковой аденокарциномой ПЖ по сравнению со стандартной ПДР, сопровождаясь высоким уровнем осложнений и летальности [55; 93].

Предпосылками к внедрению ТПЭ в хирургическую практику стали не только сообщения разных авторов о частоте мультицентрического поражения железы, достигающей 35% [29; 55; 59], но и возможность более широкого удаления парапанкреатических тканей для достижения уровня резекции R0, а также исключение риска несостоятельности панкреатодигестивного анастомоза (ПДА) [48; 55].

Вопрос о необходимости систематического выполнения ТПЭ при протоковой аденокарциноме ПЖ не является бесспорным. В частности, исследованиями с помощью современных методов иммуногистохимии было показано, что частота мультицентрического поражения железы не превышает 6% [Лядов В.К., 2010].

Высокий процент случаев тотального поражения паренхимы, представленный в более ранних исследованиях, связывают с систематической ошибкой, несовершенством методов патоморфологии и включением в исследуемую группу пациентов с наследственным раком ПЖ, при котором частота мультифокусного поражения действительно на порядок выше, чем при спорадической аденокарциноме [55; 69]. Выживаемость при «рутинном» выполнении ТПЭ при протоковой аденокарциноме ПЖ оказалась сравнима с таковой при дистальных и проксимальных резекциях железы, что показала группа авторов из Sloan Kettering Memorial Center (США), анализируя отдаленные результаты у 28 пациентов с протоковой аденокарциномой (5-летняя выживаемость при ТПЭ – 9%) [55].

В то же время, нельзя отрицать, что критерий резекции R у пациентов с протоковой аденокарциномой ПЖ является доказанным независимым прогностическим фактором. В частности, M. Wagner и соавт. в 2004 г. на опыте 211 радикальных резекций показали, что статус R единственный независимый фактор прогноза выживаемости больных с протоковой аденокарциномой. Медиана выживаемости 160 больных с микроскопически радикальной резекцией составила 20 месяцев, а 5-летняя выживаемость – 24%, в то время как медиана выживаемости при R1 и R2 резекциях составила 15 и 10 месяцев, соответственно, с 5-летней выживаемостью при R+ – 4% [106]. Проведенный G. Matsumoto многофакторный анализ результатов лечения 64 пациентов (32 R0 и 32 R+) также показал связь нерадикальной резекции с неблагоприятным прогнозом [66]. В исследовании, проведенном С.М. Schmidt и соавт. в 2004г. сравнивалась выживаемость пациентов после ТПЭ, выполненной в связи с «положительным краем резекции», и после стандартной, микроскопически нерадикальной ПДР. Медиана выживаемости составила 18 против 10 месяцев, выживаемость в течении 1, 3, 5 лет – 57–34–14% против 39–10–0%, соответственно. Таким образом, разница в выживаемости составила 6–8 месяцев, что свидетельствовало в пользу расширения объема операции до ТПЭ [94]. В исследование Н. Karpoff и соавт. в 2004 г. получены противоположные результаты – медиана выживаемости у больных с R1, R2 после

ПДР и дистальных резекций ПЖ была 14,2 мес., а в группе больных после ТПЭ – 7,1 мес. [55].

Таким образом, диффузное или мультифокальное поражение ПЖ протоковой аденокарциномой или выявление опухоли в срезе железы при проксимальной или дистальной резекции ПЖ могут являться основанием для ТПЭ.

ТПЭ при нейроэндокринных неоплазиях ПЖ

Нейроэндокринные неоплазии (НЭН) ПЖ, являясь редким заболеванием, недостаточно известны отечественным хирургам [12]. НЭН ПЖ – опухоли эпителиальной природы с эндокринно-клеточной дифференцировкой. Они составляют около 1,8–2,6 % всех новообразований ПЖ [18; 24; 35; 44; 47; 54]. Первую успешную ТПЭ у пациента с инсулин-продуцирующей «аденомой» (НЭН – по классификации ВОЗ 2010 года) ПЖ выполнил J.T. Priestley в 1944 году [74]. В 2003 году J.A. Norton и соавт. сообщили о трех пациентах, которым была выполнена ТПЭ по поводу местно-распространенных нейроэндокринных опухолей, без послеоперационных осложнений [70].

Несмотря на то, что НЭН являются злокачественными опухолями, их биологическая агрессивность ниже, нежели у протоковой аденокарциномы ПЖ [35]. В настоящее время наличие отдаленных метастазов и местного распространения НЭН не является противопоказанием к выполнению резекций ПЖ и даже ТПЭ [59; 67].

Как показывает коллективный опыт, выполнение ТПЭ при протоковой аденокарциноме не обеспечивает существенного увеличения продолжительности жизни по сравнению с резекционными операциями, в то время как при НЭН эта операция позволяет получить удовлетворительные отдаленные результаты [12; 35]. Дискутабельным остается вопрос выбора тактики хирургического лечения у больных с множественными НЭН ПЖ в рамках синдрома Вермера [38]. Шведские хирурги из Университета Уппсолы рекомендуют агрессивную хирургическую тактику лечения таких пациентов, особенно при выявлении местнораспространенных неоплазий и отдаленных метастазов в печень [18; 35; 36; 67]. Метод выбора лечения местно-распространенной НЭН ПЖ является самым

сложным, а оценка операбельности и резектабельности все еще озадачивает даже экспертов панкреатологов [35; 89].

ТПЭ при внутрипротоковой папиллярной муцинозной опухоли (ВПМО, IPMN) ПЖ

Внутрипротоковые папиллярные муцинозные опухоли (ВПМО, IPMN) ПЖ – это группа кистозных опухолей, характеризующихся папиллярными разрастаниями эпителия протоков ПЖ, повышенной секрецией муцина и кистозным расширением вовлеченного протока ПЖ. Связь с главным панкреатическим протоком (ГПП) и отсутствие овариоподобной стромы отличает эту группу кистозных опухолей от муцинозных опухолей ПЖ [20]. IPMN может поражать главный панкреатический проток (md-IPMN), его ветви (bd-IPMN) или носить смешанный характер [9; 20; 97].

IPMN впервые была описана Ohhashi et al. в 1982 г. как доброкачественное поражение протоковой системы ПЖ с относительно благоприятным прогнозом [72]. Однако в последующем взгляды на биологический потенциал заболевания были пересмотрены, и с 1996 г., согласно рекомендациям ВОЗ, IPMN обозначено как потенциально злокачественное новообразование [48; 57; 97]. От 30 до 72% пациентов с IPMN на момент обращения имеют инвазивный или неинвазивный рак [48; 49; 88]. Еще 20% IPMN без инвазивного компонента могут стать злокачественными в течение 8 лет [5]. 5-летняя выживаемость при морфологически подтвержденной IPMN-карциноме составляет 24–60% [32; 49; 86]. Распространенность IPMN по протоковой системе железы рассматривают в качестве предиктора вероятности злокачественной трансформации новообразования [71]. При этом частота инвазивных карцином при md-IPMN значительно выше, чем при bd-IPMN (75–80% против 10–15%). Это во многом определяет лечебную тактику – при поражении главного панкреатического протока рекомендуется резекция железы, в то время как при поражении его ветвей в ряде случаев может быть рекомендовано наблюдение с КТ- и эндоУЗ- контролем [48].

Срочное гистологическое исследование среза железы является обязательным при ее резекции для подтверждения «негативности» края. При морфологическом подтверждении дисплазии тяжелой степени или инвазивной карциномы в срезе железы необходимо расширение объема вмешательства для достижения статуса R0, включая выполнение ТПЭ. У пациентов с диффузным неинвазивным поражением протоков ПЖ возможно выполнение ТПЭ с целью исключения риска трансформации процесса в карциному [59].

Наследственная аденокарцинома ПЖ

Наследственный протоковый рак ПЖ – редкое, генетически детерминированное заболевание (в основном, связанное с мутациями генов BRCA2, PALB2, CDKN2) [23; 26]. Семейный рак ПЖ наследуется по аутосомно-доминантному типу [Lynch Н.Т., 1989]. В работе Bartsch D.К. и соавт. (2003 г.) у членов семьи, в которых два и более родственника первой линии болели раком ПЖ, в 57 раз возрастает риск развития протоковой аденокарциномы ПЖ [23]. Пациенты, у которых есть два или более родственника первой степени с раком ПЖ, или хотя бы один родственник первой степени моложе 50 лет с раком ПЖ, составляют группу повышенного риска. В этой группе пациентов должен проводиться скрининг высокоразрешающими методами топической диагностики для возможно более раннего выявления дисплазии протокового эпителия ПЖ (PanIN) или рака. По мнению Rulyak S.J., оптимальным временем начала скрининга является возраст пациента, входящего в группу риска, на 5–10 лет моложе такового, в котором рак был диагностирован у родственника первой линии. В исследовании, проведенном S.J. Rulyak и Т. Brentnall в 2001г. инструментальному скринингу были подвергнуты 35 человек из семей с наследственным раком ПЖ: из них у 12 по данным эндосонографии и/или ЭРХПГ было подтверждено наличие протоковой дисплазии. Все 12 пациентов оперированы и по данным патоморфологического исследования во всех случаях была обнаружена протоковая дисплазия без инвазивной карциномы [84]. У пациентов с семейными формами рака ПЖ заболевание проявляется раньше с более агрессивным клиническим течением в последующих поколениях [52; 81; 98]. В связи с этим, пациентам, находящимся в

группе риска по наследственному раку ПЖ с подозрением на дисплазию протокового эпителия, а также при мультифокальной PanIN может быть рекомендована ТПЭ для предотвращения развития протоковой аденокарциномы ПЖ [24; 48].

«Профилактическая» и «завершающая» тотальная панкреатэктомия

Несмотря на значительные достижения в оперативной технике и лечении в периоперационном периоде, панкреатодуоденальная резекция (ПДР) в настоящее время остается технически сложной операцией с высоким риском развития тяжелых осложнений, составляющих не менее 30–60% [13; 16; 17]. Вместе с тем, в последние годы уровень летальности после ПДР значительно снизился и в специализированных клиниках не превышает 5% [7; 28; 100; 102]. Панкреатодигестивный анастомоз (ПДА) является «ахиллесовой пятой» ПДР и основной причиной осложнений и летальных исходов [31; 33], так как частота несостоятельности ПДА с панкреонекрозом, панкреатическим свищем, аррозионным внутрибрюшным кровотечением (АВК), перитонитом и внутрибрюшным абсцедированием составляет 2–50% [13; 79] и сопровождается летальными исходами в 8–40% случаев [53]. По критериям ISGPF (международная группа исследователей панкреатических фистул) панкреатические фистулы (ПФ) разделены на 3 класса (А, В, С) в соответствии с клинической картиной, спецификой лечения, осложнениями и исходами [22]. Более 4/5 послеоперационных ПФ (класс А и В) после проксимальных и дистальных резекций поджелудочной железы (ПЖ) излечиваются консервативно с использованием современных интервенционных методов [22]. Однако, нередко, несостоятельность ПДА в сочетании с некрозом культи железы приводит к таким осложнениям, как перитонит и аррозионное внутрибрюшное кровотечение (АВК) из магистральных перипанкреатических сосудов (ПФ класса С). Для профилактики несостоятельности ПДА предлагались различные меры: использование биологического покрытия для герметизации ПДА [31; 60], лигирование или окклюзия главного панкреатического протока [34; 99], ПДА с желудком [7; 16; 19; 95], применение аналогов соматостатина [4; 73; 103], стентирования или наружного

дренирования главного панкреатического протока (ГПП) [1; 45; 82], микрохирургическая техника при формировании ПДА [46]. В настоящее время не были доказаны преимущества ни одного из указанных методов [19; 21; 25; 27; 28; 56; 63; 64].

Факторами риска развития несостоятельности ПДА принято считать наличие жировой инфильтрации ПЖ, «сочной», мягкой паренхимы, нерасширенного ГПП, массивную интраоперационную кровопотерю и выполнение мультивисцеральных резекций [21; 78; 110; 105]. Как отмечает Muller M., H. Friess и M.W. Buchler (2007), при совокупности факторов, указывающих на высокую вероятность несостоятельности анастомоза или технических проблемах при его формировании, хирургическая бригада интраоперационно может принять решение о выполнении первичной «профилактической» ТПЭ [68]. Хотя именно M.W. Buchler принадлежит утверждение: «...панкреатоэнтероанастомоз может быть очень надежным, если накладывается опытным хирургом – панкреатологом».

Частота ПФ класса С на фоне несостоятельности ПДА, по данным различных авторов, варьирует в пределах от 0,2 до 8,9% [80]. Проблема лечебной тактики в отношении этой группы больных не решена. Вопрос о выборе оптимального хирургического вмешательства остается открытым: формирование наружной панкреатикостомы на дренаже, создание альтернативного анастомоза культы ПЖ, окклюзия протока ПЖ, экстирпация культы ПЖ – «завершающая панкреатэктомия». Многие авторы позиционируют ТПЭ как операцию выбора [33; 37; 53; 94]. Летальность после ТПЭ составляет 24–64% [37; 53; 68; 94], а послеоперационный период всегда осложняется развитием экзокринной и эндокринной недостаточности ПЖ.

В зарубежной литературе удаление культы ПЖ после проксимальной или дистальной резекции называют «завершающей» ТПЭ [53; 68; 94; 37], показаниями к которой могут быть осложнения операций на ПЖ или рецидив опухоли в культе ПЖ.

В 1992 году S.D. Smith с соавт. сообщили о своем опыте в выполнении ТПЭ после ПДР при ПФ и/или пострезекционном АВК [94]. При этом первая ТПЭ

выполнена в 1964 (это наиболее ранние литературные данные о выполнении «завершающей» ТПЭ в качестве метода лечения осложнений ПДР) [94]. В большинстве случаев ТПЭ выполнялась в качестве «отчаянной» меры, потому что выраженная инфильтрация тканей в области несостоятельности ПДА препятствовала выполнению какой-либо ревизии [10].

ТПЭ при панкреонекрозе и панкреатогенном перитоните после ПДР

М. Trede с соавт. в 1988 году в работе об осложнениях ПДР описал 12 случаев экстирпация культи ПЖ при ПФ в сочетании с тяжелым панкреатитом с развитием перитонита, летальность составила 17% (2 пациента) [100].

S. Gueroult с соавт. в 2004 году сообщили о лечении 8 пациентов, которым выполнена «завершающая» ТПЭ по поводу послеоперационного перитонита [53]. Авторы руководствовались тем, что прогноз выживания этих больных зависил от радикальности устранения источника инфекции [55]. По мнению S. Gueroult с соавт., ТПЭ – единственный возможный вариант лечения больных с послеоперационным перитонитом, источником которого является панкреонекроз культи ПЖ и несостоятельность ПДА. Из 8 пациентов 3 умерло в послеоперационном периоде, что составило 38%. «Завершающая» ТПЭ была выполнена в среднем на 6-е (2–11 сутки) сутки после первичной операции [53].

D.R. Farley с соавт. (1996) сообщили о 17 «завершающих» ТПЭ после ПДР с летальностью 24%. Первично 16 ПДР было выполнено по поводу опухолей периампулярной зоны и 1 по поводу хронического панкреатита. В этой работе авторы подчеркивают необходимость ранней повторной хирургической операции для минимизации послеоперационной летальности [37].

ТПЭ при профузном внутрибрюшном аррозионном кровотечении, обусловленном послеоперационной панкреатической фистулой

Аррозионное внутрибрюшное кровотечение (АВК) после операций на ПЖ является самым тяжелым и часто фатальным осложнением [28; 33]. Внутрибрюшное АВК возникает не ранее 6 суток после операции [105; 104]. Причиной кровотечения является аррозия стенки крупного артериального и/или

венозного сосуда, обусловленная послеоперационным панкреонекрозом и несостоятельностью ПДА [96; 104].

Н.О. Choop-Kiat с соавт. (2005) в обзорной статье «Осложнения хирургии ПЖ» в качестве лечения АВК предлагают выполнение «завершающей» ТПЭ или реконструкции ПДА после обеспечения гемостаза [31].

Е. Yekebas с соавт. (2007) представили опыт лечения 87 больных с послеоперационными кровотечениями после 1524 резекционных операций на ПЖ. Частота указанного осложнения составила 5,7%. В 60 наблюдениях была выполнена релапаротомия, однако весь спектр вмешательств не описан. Известно лишь, что ТПЭ произведена в 6 случаях, без указания исходов [104].

В Госпитале королевы Елизаветы I. Koukoutsis с соавт. в период с 2000 по 2005 гг. выполнили 362 ПДР с частотой послеоперационных АВК 4% (n=14). У 5 больных первым этапом выполняли ангиографию с эмболизацией кровоточащей артерии, что оказалось эффективным лишь в 1 случае. Летальность в этой группе составила 80%. Авторы указывают на малую эффективность эндоваскулярного вмешательства [58].

Т.А. Sohn с соавт. (2000), анализируя опыт госпиталя Джона Хопкинса, где в период с 1984 по 1999 гг. было выполнено 616 операций на ПЖ, сообщили о 18 случаях послеоперационного АВК, при которых первым этапом выполнили ангиографию. У 6 (33%) пациентов операции избежать не удалось в связи с тем, что не было достигнуто полного гемостаза при ангиографии и/или возникла необходимость устранения этиологического фактора, связанного с аррозией парапанкреатических кровеносных сосудов [92].

S. Purrala с соавт. (2011) в своей работе о геморрагических осложнениях после ПДР и их лечении говорят о предпочтительности рентгенохирургического вмешательства в сравнении с хирургической операцией, в связи с меньшей летальностью. Однако тут же авторы указывают на то, что кровотечение в сочетании с панкреатической фистулой и сепсисом могут быть ликвидированы только операцией – ТПЭ [76].

Объем хирургического лечения при АВК до сих пор является предметом спора, обсуждается выбор между «завершающей» ТПЭ и органосохраняющей методикой ушивания кровоточащего сосуда с наружным дренированием зоны несостоятельности ПДА [99; 109].

I. Koukoutsis с соавт. (2006) в исследовании, посвящённом кровотечениям после ПДР, указывает на отсутствие рецидива кровотечения в группе больных после выполнения «завершающей» ТПЭ в отличие от группы пациентов, которым была выполнена операция с сохранением культи ПЖ [58].

Кубышкин и соавт. (2012) опубликовали первое в России сообщение об экстирпации культи ПЖ по поводу профузных АВК на фоне несостоятельности ПДА и панкреонекроза после ПДР, обобщив опыт лечения 8 таких пациентов в Институте хирургии им. А.В. Вишневского [10].

P. Limongelli с соавт. (2008) опубликовали метанализ лечения 163 больных с поздними послеоперационными кровотечениями после ПДР (3,9%). Летальность составила 30,7% [62]. Авторы указывают, что при выполнении хирургической операции летальность была выше в группе пациентов, которым сохранена культя ПЖ после гемостаза, по сравнению с группой больных, которым выполняли «завершающую» ТПЭ. В работе подчеркнуты ограниченные возможности эндоваскулярных вмешательств в случаях венозного, диффузного или интермиттирующего кровотечения. Авторы данного исследования считают, что лечение аррозионного послеоперационного кровотечения, в конечном счете, будет определяться клиническим состоянием пациента, возможностями учреждения и предпочтениями хирурга, с использованием менее агрессивного эндоваскулярного вмешательства у гемодинамически стабильных пациентов и более агрессивной хирургической тактики – ТПЭ при профузном внутрибрюшном кровотечении из аррозированных крупных сосудов [62].

Наибольший опыт выполнения завершающих ТПЭ (25) по поводу осложнений ПДР (23) и дистальных резекций ПЖ (2), приведен в работе А. Tamijmarane с соавт. (2006). С 1987 по 2005 год ими было выполнено 25 «завершающих» ТПЭ с летальностью 52% [96]. Операции выполняли по поводу

тяжелого послеоперационного панкреатита (ПОП) и панкреатических фистул, осложненных внутрибрюшным абсцедированием и/или аррозионным кровотечением. В 18 случаях экстирпация культи ПЖ сочеталась со спленэктомией ввиду технической невозможности сохранения селезенки. В группе выписанных пациентов спленэктомия выполнена у 58%, в группе пациентов с летальным исходом – 85%. Авторы говорят о спленэктомии, как о факторе, ухудшающем ближайшие результаты, сопоставляя свои данные с данными R. Santoro с соавт. 2003 [87], M. Yamamoto с соавт. 2004 [101]. Основным показанием к выполнению тотальной панкреатэктомии были несостоятельность панкреатического анастомоза и панкреонекроз. Основной причиной смерти больных после выполнения «завершающих» ТПЭ был сепсис с развитием полиорганной недостаточности [96].

S.M. De Castro с соавт. (2005) сообщили о нулевой летальности при выполнении 9 «завершающих» ТПЭ в лечении панкреатических фистул класса С [33].

D. Ribero с соавт. (2013) в работе, посвящённой результатам лечения 47 пациентов с несостоятельностью ПДА (ПФ класса С) сообщили о выполнении 23 завершающих ТПЭ с летальностью 43,5% и 9 случаях наружного дренирования ГПП с нулевой летальностью [79]. Авторы указывают на наружное дренирование главного панкреатического протока, как альтернативу ТПЭ, с отсутствием летальности и отсутствием панкреатогенного сахарного диабета. Однако в данном случае, речь, вероятнее всего, идет о малоизмененной культе ПЖ при повторной операции. Следует также отметить, что при выполнении дренирования ГПП при первичной операции нельзя исключить утечки панкреатического сока в брюшную полость [4; 105], а в условиях инфильтративных изменений ткани ПЖ такая вероятность возрастает.

Аргументами за сохранение культи ПЖ являются минимизация объема операции и сохранение эндокринной функции ПЖ [33; 53; 105; 109]. В исследовании S.M. De Castro с соавт. (2005) сохранение даже небольшой культи ПЖ предотвращает развитие сахарного диабета в половине случаев, но цена этому – увеличение послеоперационных осложнений, включая смерть больного [33].

M.S. Janot с соавт. с 2004 по 2008 гг. выполнили 63 ТПЭ. У 18 (28,6%) пациентов ТПЭ была выполнена первично в связи с техническими проблемами при наложении панкреатикоюноанастомоза, у 15 (23,8%) пациентов выполнена экстирпация культи железы в связи с развившимися послеоперационными осложнениями после ПДР. То есть, общее число пациентов с вынужденной технически обусловленной первичной ТПЭ и экстирпацией культи ПЖ в послеоперационном периоде составило 52,4% от всех ТПЭ, выполненных в клинике за 4 года. Остальные 30 (47,6%) ТПЭ выполнены в плановом порядке по поводу опухолей ПЖ и хронического панкреатита. Показаниями к экстирпации железы после проксимальных или дистальных резекций органа были: в 8 случаях – недостаточность ПДА или наличия культи железы после ПДР с развитием профузного аррозионного кровотечения, в 2 случаях – панкреонекроз культи железы с развитием абдоминального сепсиса, в 2 – несостоятельность билиодигестивного анастомоза, в 3 – перфорация ДПК при ЭРХПГ, профузное кровотечение из распадающейся опухоли ДПК в просвет желудочно-кишечного тракта и кровотечение в просвет гигантской постнекротической кисты [64]. Необходимо отметить, что в группе пациентов, которым ТПЭ выполняли ввиду технических проблем, послеоперационной летальности не было, в то время как среди пациентов, перенесших ТПЭ в связи с послеоперационными осложнениями, летальность составила 47% [55].

В случае возникновения указанных выше панкреатогенных внутрибрюшных осложнений, при неэффективности консервативной терапии, альтернативы ТПЭ нет.

ГЛАВА 2 КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

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

2.1 Общая характеристика основной группы

С 2008 по 2013 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 возраст $58 \pm 2,3$ 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%) 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.

Средний возраст больных, которым выполнена ТПЭ в плановом порядке, составил 57±2,3 лет, а в группе экстренных ТПЭ – 62±2,4 года. Больных старше 60 лет в группе плановых ТПЭ было 55%, а в группе экстренных ТПЭ – 57%.

Наиболее часто ТПЭ выполнялась при протоковой аденокарциноме ПЖ (n = 20). В 16 наблюдениях показанием к ТПЭ была протоковая аденокарцинома, которая захватывала не только головку ПЖ, но и переходила на перешеек и тело, что подтверждалось срочным гистологическим исследованием среза железы, или было мультифокальное поражение, что определялось с помощью ИОУЗИ. В 1 наблюдении было обширное поражение тела и хвоста ПЖ. В 2 наблюдениях ТПЭ выполнена в связи с местным рецидивом протоковой аденокарциномы после ПДР и у 1 больного в связи с риском несостоятельности ПДА. 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 периампулярной зоны: рак головки ПЖ – 2; рак большого сосочка двенадцатиперстной кишки – 3; рак терминального отдела холедоха – 2.

Основными симптомами у больных, которым выполнена плановая ТПЭ, были боли в верхних отделах живота (28) и механическая желтуха (12), которая отмечалась лишь у 10 больных с протоковой аденокарциномой и у 2-х больных с ВПМО (Таблица 2). Больным с желтухой до поступления в институт в 9 наблюдениях были выполнены различные варианты дренирования желчных

протоков: холецистостомия – 1; холедохоэнтероанастомоз – 2; назобилиарное дренирование – 1; билиодуоденальное стентирование – 3; пункционная холангиостома – 2.

Таблица 2

Симптомы	Плановые ТПЭ, N=31
Боли в животе	28 (80%)
Механическая желтуха:	
• в анамнезе	12 (50%)
• клинически (на этапе госпитализации в институт)	5 (25%)
Потеря в весе	20 (64%)

Сопутствующие заболевания в различных сочетаниях выявлены у 33 больных (сердечно-сосудистые – 21, легочные – 2, хронические заболевания почек и мочевыводящих путей – 14, перенесенные транзиторные нарушения мозгового кровообращения – 2). Сахарный диабет имелся у 14 пациентов, нарушенная гликемия натощак – 2, органический гиперинсулинизм (в структуре синдрома МЭН-1) – 2. У остальных 17 больных нарушений углеводного обмена не было выявлено. Больные сахарным диабетом средней степени тяжести и тяжелого течения перед операцией переводились на инсулинотерапию. Суточная доза инсулина колебалась от 24 до 40 ед., при этом средний уровень гликированного гемоглобина составил 5,8–7,4%. Перед операцией верхний уровень гликемии программировался в пределах 8 ммоль/л.

Индекс массы тела у больных протоковой аденокарциномой составил $25,6 \pm 5,5$ кг/м², похудание отметили 90% больных, индекс похудения – $4,4 \pm 1,3$ кг/мес. У пациентов с нефункционирующими нейроэндокринными неоплазиями индекс массы тела составил $26,0 \pm 5,8$ кг/м², похудения не было отмечено. Наименьшее значение индекса массы тела зафиксировано у больных протоковой аденокарциномой ПЖ, осложненной механической желтухой – $21,6 \pm 3,8$ кг/м².

Физический статус больных до операции оценивался по классификации Американского общества анестезиологов (ASA) [Wolters U., 1996] (Таблица 3).

Больных с физическим статусом, соответствующим ASA I и ASA V, не было. В группе экстренных ТПЭ физический статус больных по ASA оценивался при подготовке к первичной операции.

Таблица 3

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

Объем поражения ПЖ оценивался методами визуализации (УЗИ, МСКТ и/или МРТ) у всех больных и являлся определяющим при выборе объема резекции на дооперационном этапе. Основными методами оценки объема поражения ПЖ была МСКТ и/или МРТ, которые выполнялись всем больным (Рисунок 1).



Рисунок 1 – Объем поражения ПЖ по данным дооперационного обследования

При предоперационном обследовании по данным МСКТ и МРТ опухолевое поражение было обнаружено во всех случаях. Аденокарциномы ПЖ в нативную фазу исследования были изоденсны сохраненной паренхиме ПЖ и наилучшим

образом визуализировались в артериальную фазу исследования как гиподенсные образования с нечетким контуром.

Наиболее часто отмечалось поражение головки ПЖ – 10 наблюдений среди больных, которым ТПЭ выполнялась в плановом порядке. У 9 из них была протоковая аденокарцинома ПЖ и у 1 IPMN. Поражение головки с переходом на перешеек диагностировано у 2 больных, оба были с протоковыми аденокарциномами ПЖ. Поражение головки с переходом на перешеек и тело ПЖ было у 5 больных, все с протоковыми аденокарциномами. Мультифокальное поражение головки и хвоста ПЖ было у 2-х больных, при этом один больной был с протоковой аденокарциномой, а другой с нейроэндокринной опухолью. Поражение тела и хвоста ПЖ было у двух больных: один больной с протоковой аденокарциномой, а другой с IPNM. Поражение всех отделов ПЖ было у 5 больных: у 3 больных с МЭН I типа, у 1 больной метастаз почечноклеточного рака в ПЖ и у 1 больной серозной цистаденомой. У 5 больных рецидив опухоли был в культе ПЖ: в 2 наблюдениях это был рак дистальной культы ПЖ после ПДР; еще в 2 наблюдениях рецидив IPNM культы ПЖ после ПДР и в 1 наблюдении резидуальная инсулинома головки ПЖ после дистальной резекции, выполненной по поводу органического гиперинсулинизма.

Отсутствие вовлечения в опухоль чревного ствола, общей и собственной печеночных артерий, а также верхней брыжеечной артерии являлись решающими факторами резектабельности рака ПЖ. Вместе с тем, в группе плановых ТПЭ у одной больной (больная К., 33 лет) с синдромом МЭН I типа, множественными нейроэндокринными опухолями головки, тела и хвоста ПЖ с вовлечением в процесс верхней брыжеечной артерии и гепатомезентериального артериального ствола, было решено выполнить радикальную операцию в объеме ТПЭ. Вовлечение магистральных вен в группе плановых ТПЭ было лишь среди больных с протоковыми аденокарциномами ПЖ.

2.2 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 4) по полу, возрасту, тяжести сопутствующих заболеваний, осложнениям основного заболевания, сосудистой инвазии и физическому статусу (ASA), за исключением размеров опухолевого узла.

Таблица 4

Характеристики больных	ТПЭ n=20	ПДР n=20	Всего n=40	p
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%)	
Сопутствующие заболевания				
Сахарный диабет	10 (50%)	8 (40%)	18(45%)	
• инсулинзависимый	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%)	
Цирроз печени	0 (0%)	1(5%)	1 (2,5%)	
Размер опухолевого узла, мм				
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
Инвазия в магистральные вены (ВБВ, ВВ)				
Инвазия по данным ЭУС	12	10		
Инвазия по данным КТ	9	4		

ПЖ – поджелудочная железа; ВБВ – верхняя брыжеечная вена, ВВ – воротная вена.

Длительность заболевания до госпитализации колебалась в широких пределах, от одного месяца до года. Основными симптомами у больных раком ПЖ были боли в верхних отделах живота, желтуха, потеря веса.

Механическая желтуха в этих группах была у 27 (67,5%) пациентов. В 23 случаях больные госпитализировались после различных вариантов дренирования желчных протоков: холецистостомия – 7; билиодуоденальное стентирование – 5; ЧЧХС – 3; гепатикоюноанастомоз – 2; назобилиарное дренирование – 2; наружное дренирование холедоха – 1; холецистоэнтероанастомоз – 2; ХДА – 1. Клинически желтуха была в 16 наблюдениях, из них в 4-х желчные протоки на догоспитальном этапе не дренировались, у остальных ранее были дренирующие операции. Потеря веса зафиксирована в 30 (75%) наблюдениях и составила в среднем 10,5% от массы тела.

Вовлечение в опухоль мезентерико-портального венозного ствола по данным эндоскопической ультрасонографии органов билиопанкреатодуоденальной зоны было диагностировано у 22 больных (из них в комбинации с вовлечением верхней брыжеечной и общей печеночной артерий – 4, селезеночной вены – 2).

По данным МСКТ с внутривенным контрастным усилением вовлечение мезентерико-портального венозного ствола было диагностировано у 13 больных (в комбинации с инвазией общей печеночной артерии – 2). Инвазия селезеночной вены у 3 больных.

Интраоперационное гистологическое исследование среза культы ПЖ при ПДР выполнено всем больным. В плановом порядке осуществлялось гистологическое и иммуногистохимическое исследование удаленных опухолей и лимфатических узлов.

2.3 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) – 4 пациента, IPMN (4), инсулинома ПЖ (1), метастаз рака почки в ПЖ (1) и серозная цистаденома (1). Возраст больных от 26 до 76 лет, (средний $54,5 \pm 5,8$).

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, при МСКТ в теле ПЖ по переднему контуру выявлялось гиперваскулярное образование неправильной формы, с четкими контурами, размерами 20x9 мм. 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.

2.4 «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) резекциях ПЖ и сопровождалась во всех случаях профузным АВК.

Профузное внутрибрюшное АВК было у 12 больных после ПДР: 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 5).

Таблица 5

	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.

2.5 Коррекция нарушений углеводного обмена

Для анализа течения раннего послеоперационного периода и выбора оптимального способа коррекции уровня глюкозы, пациенты разделены на две группы (Таблица 6): пациенты с внутривенным введением инсулина сразу после операции (группа А) и пациенты с подкожным введением инсулина с первых суток после операции и последующим переходом на внутривенную инсулинотерапию (группа В).

В группе А (n=17) больных сразу после операции вели на внутривенном введении инсулина и на парентеральном питании. У 11 пациентов проводилось on line мониторинг уровня гликемии прибором «Guardian Real Time», у 5 пациентов был почасовой контроль уровня гликемии с коррекцией скорости введения инсулина. В группу В вошли 14 пациентов, которым в первые сутки вводили инсулин подкожно при уровне гликемии 10 ммоль/л и выше, во вторые сутки начинали внутривенное введение инсулина и одновременно подключали парентеральное питание. В группе В у 5 пациентов из 14 проводили мониторинг гликемии прибором «Guardian Real Time».

Таблица 6

Способ введения инсулина	Группа А (в/в введение)n=17	Группа В (п/к введение)n=14
Суммарная доза инсулина	80–132 ед/сут	1-е сутки 0 – 28 ед/сут 2–3-е сутки 100– 150ед/сут
Послеоперационные осложнения	9 (52%)	9 (64%)
Гипогликемия	2,7–3,5 ммоль/л	2,8–3,1 ммоль/л
Гипергликемия	12–19 ммоль/л	15–25 ммоль/л
Кетоз	3	10
Глюкозурия	до 28 ммоль/л	до 56 ммоль/л
Использование прибора «Guardian Real Time»	11	5

2.6 Методы исследования

2.6.1 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.).

Ни у одного больного до операции тяжелой экскреторной недостаточности ПЖ не выявлено.

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

2.6.2 Интраоперационное обследование

Во время операции выполнялись следующие исследования: интраоперационное ультразвуковое исследование (ИОУЗИ), срочное гистологическое исследование края резекции ПЖ и почасовое определение уровня глюкозы крови. ИОУЗИ выполнялось для окончательной оценки объема поражения ПЖ опухолью и оценки распространения опухоли на магистральные артерии и вены. Срочное гистологическое исследование на уровне пересечения ПЖ выполнялось для определения R статуса и решения вопроса о ре-резекции ПЖ и/или выполнении ТПЭ. Целевое значение уровня сахара крови во время операции было от 6 до 10 ммоль/л. Во время операции определение глюкозы крови проводили каждые 60 минут (при необходимости каждые 30 и даже 15 минут).

2.6.3 Обследование в раннем послеоперационном периоде

Обследование в ближайшем 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.

2.6.4 Обследование в отдаленном периоде после ТПЭ

Для оценки объективного статуса использованы клинические критерии: ИМТ, наличие стеатореи. Инструментальный скрининг с целью определить возможное прогрессирование заболевания осуществлялся в объеме: УЗИ, МСКТ.

С целью оценки эндокринных нарушений проведено обследование 15 больных, при этом 7 пациентов обследованы в условиях стационара и 8 амбулаторно. Обследование проводили в сроки от 6 до 30 месяцев после выполнения ТПЭ.

Исследование качества жизни и уровня боли. Для оценки качества жизни использовался опросник RAND-SF36. Опросник включает 36 вопросов, касающихся его активности, повседневной жизнедеятельности, физического и психического состояния.

Методы статистического анализа. Анализ произведен с помощью программы: Statistica (data analysis soft ware system), version 7.0 StatSoft, Inc. 2007 г.

Глава 3 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 об объеме вмешательства принималось во время операции, исходя из возможности выполнения R0-резекции в условиях распространения опухоли за пределы головки ПЖ железы в том или ином направлении.

Тотальная панкреатэктомия во время первой операции на ПЖ, т.е. «первичная» ТПЭ, выполнена 26 больным. В 12 наблюдениях выполнялась «завершающая» ТПЭ (после ранее выполненных вмешательств на ПЖ), в том числе в 5 наблюдениях – плановая операция: по поводу рецидива (4) и резидуальной (1) опухоли в культе ПЖ. В 7 наблюдениях «завершающая» ТПЭ была экстренной в связи с панкреатогенными осложнениями (АВК, панкреонекроз, перитонит) после ПДР (Таблица 7).

Таблица 7

Технические параметры	Показания к ТПЭ		
	Опухоли ПЖ	Осложнения ПДР	Технические трудности
«Первичная» ТПЭ	25	–	1
«Завершающая» ТПЭ	5	7	–
Резекция ВВ/ВБВ	11	1*	–
СЭ	27	7	1
Сохранение селезенки	3	–	–
гПЭ	10	1	1
пПЭ	20	6	–
Всего	30	7	1

*-резекция была во время первичной операции; ПДА – панкреатодигестивный анастомоз; СЭ – спленэктомия; гПЭ – ТПЭ с резекцией желудка; пПЭ – ТПЭ с сохранением привратника.

Резекция мезентерикопортального венозного ствола выполнена у 12 больных (Таблица 8). У всех больных с резекцией верхней брыжеечной (ВБВ) и воротной (ВВ) вен была протоковая аденокарцинома ПЖ.

Таблица 8

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%)

Выбор вида резекции вены (краевая или циркулярная) определялся протяженностью инвазии сосуда. Выбор способа реконструкции определялся протяженностью резекции вены.

Краевая резекция потребовалась в 3-х наблюдениях и выполнялась при боковом отжати вены зажимом Сатинского с иссечением стенки в месте ее инвазии. Затем дефект вены ушивался нитью Prolene5/0 или 6/0 (Рисунок 2). Такой метод резекции не требовал блокирования портального кровотока.

Циркулярная резекция вены с формированием вено-венозного анастомоза «конец в конец» выполнена 3 больным в связи с необходимостью более широкого иссечения сосудистой стенки (Рисунок 3). Этот способ реконструкции целесообразен при возможности сформировать венозный анастомоз без натяжения.

В случаях протяженной резекции сосуда и невозможности формирования анастомоза «конец в конец» без натяжения, выполнялась реконструкция с протезированием либо аутовенозным протезом, либо синтетическим протезом. При выполнении пластики аутовенозным протезом выполнялся забор большой подкожной вены бедра. Циркулярная резекция воротной и верхней брыжеечной вен с аутовенозной пластикой выполнена 3 больным (Рисунок 4), а с пластикой синтетическим протезом «Gore-Tex» – 2 больным (Рисунок 5). аденокарциномой ПЖ, 1 больная с МЭН и больной с резидуальной инсулиномой головки ПЖ.

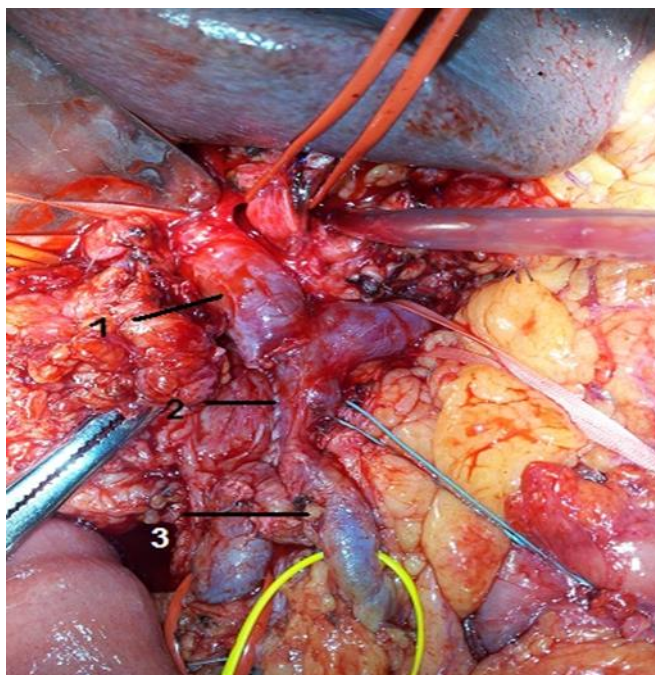


Рисунок 2 – Краевая резекция мезентерико-портального венозного ствола: 1 – воротная вена (ВВ); 2 – верхняя брыжеечная вена (ВБВ); 3 – ушитый дефект в области конfluence ВВ и ВБВ

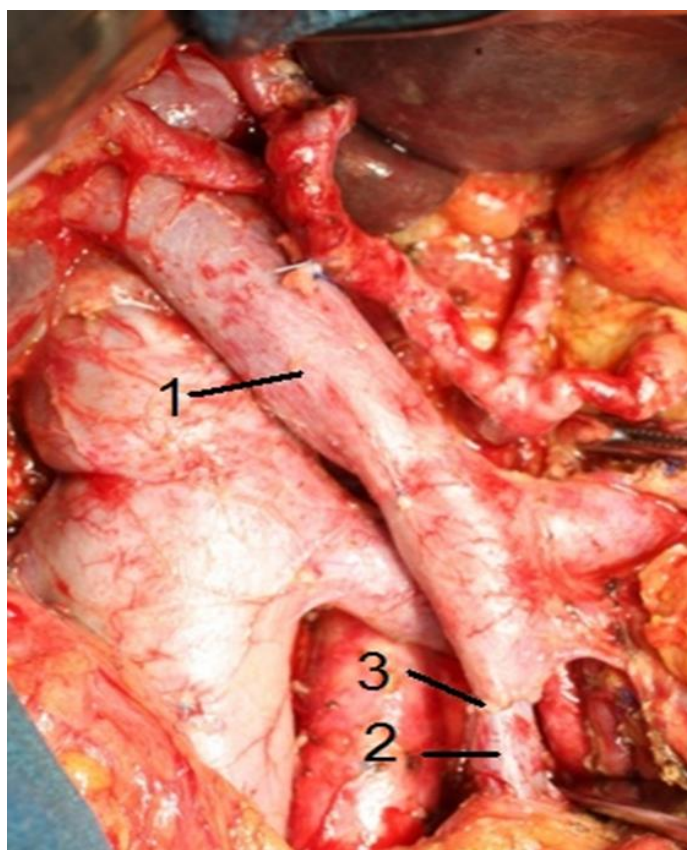


Рисунок 3 – Циркулярная резекция верхней брыжеечной вены с анастомозом «конец в конец»: 1 – воротная вена (ВВ); 2 – верхняя брыжеечная вена (ВБВ); 3 – анастомоз «конец в конец»

Операция с сохранением селезенки выполнена 3 больным в группе плановых ТПЭ: 1 больная с протоковой аденокарциномой и 2 – с IPNM.

В 12 наблюдениях выполнялась ТПЭ с резекцией желудка, у 26 больных операция была в пилоросохраняющем варианте.

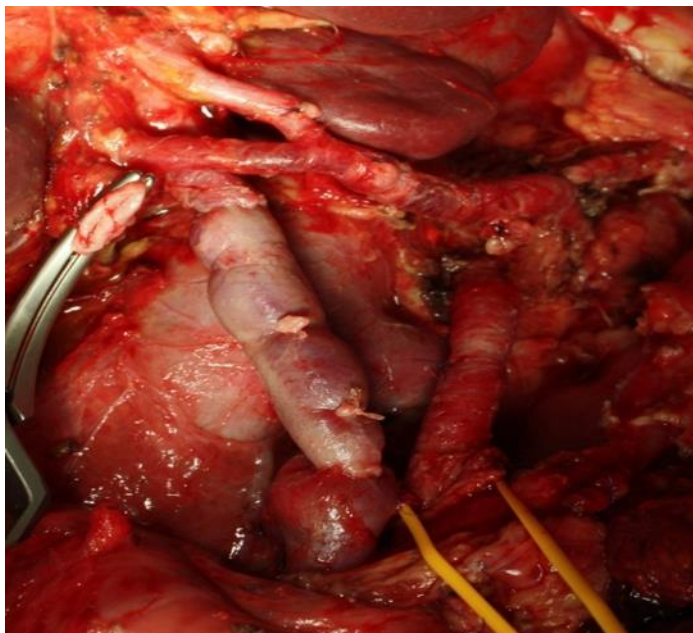


Рисунок 4 – Циркулярная резекция воротной и верхней брыжеечной вен с аутовенозной пластикой



Рисунок 5 – Циркулярная резекция воротной и верхней брыжеечной вен с пластикой синтетическим протезом «Gore-Tex»

3.1 Показания к тотальной панкреатэктомии при протоковом раке ПЖ

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.

Использовалась стандартная техника мобилизации панкреато-дуоденального комплекса: мобилизация двенадцатиперстной кишки по Кохеру, рассечение желудочно-ободочной связки. Стандартный прием определения резектабельности с образованием тоннеля под перешейком ПЖ или левее при местнораспространенном раке не всегда был эффективным в случае инвазии опухоли в мезентерико-портальный венозный ствол. При сомнительной резектабельности использовалось интраоперационное ультразвуковое исследование.

В случаях близкого расположения опухоли к привратнику, прорастания опухолью двенадцатиперстной кишки в этой зоне, поражения верхнего полюса головки железы выполнялась гемигастрэктомия. В остальных случаях резекция производилась в пилоросохраняющем варианте. При выполнении ТПЭ в

9 наблюдениях выполнен пилоросохраняющий вариант резекции, а в 11 – гемигастрэктомия.

Все анастомозы накладывались на одной петле. Общий печеночный проток анастомозировался конец в бок с тощей кишкой. При узком (<4 мм) тонкостенном общем печеночном протоке использовалось дренирование желчного протока по Фелькеру. Операция завершалась наложением гастроюноанастомоза или дуоденоеюноанастомоза впередиободочно «конец в бок». Устанавливались два дренажа: к панкреатодигестивному и билиодигестивному анастомозам. При пилоросохраняющих вмешательствах формировалась микроэнтеростома для раннего энтерального питания в послеоперационном периоде.

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 ре-резекция культи ПЖ выполнялась дважды, после чего решался вопрос об экстирпации культи ПЖ.

Приводим клиническое наблюдение.

Больная Ц. 63 лет, и.б. 612/2012, госпитализирована 24.02.2012 с жалобами на наличие дренажной трубки в правой подреберной области (24.01.2012 выполнена холецистостомия), умеренную общую слабость. Билирубин при поступлении в норме, СА 19.9 – 1322 Е/мл. При УЗИ органов брюшной полости, КТ и эндоскопическом исследовании выявлена опухоль головки ПЖ, размерами 28×30 мм. По данным ультразвукового дуплексного сканирования сосудов

брюшной полости и ЭУС органов билиопанкреатодуоденальной зоны, есть тесный контакт опухоли с конfluenceм верхней брыжеечной и воротной вен, а также инвазия селезеночной вены. Признаков вовлечения в опухоль верхней брыжеечной артерии, а также чревного ствола и его ветвей нет. Во время операции выявлено наличие опухоли в головке ПЖ большого размера (до 6 см). Признаков распространения опухоли по стенке верхней брыжеечной артерии не было. Тело и хвост ПЖ плотные на ощупь, без типичной дольчатой структуры. Мобилизована ВВВ по нижнему краю ПЖ. Скелетизирована гепатодуоденальная связка, холецистэктомия. Проделан туннель позади перешейка ПЖ. Гепатикохоледох (диаметром 1 см), пересечен сразу выше пузырного протока. Двенадцатиперстная кишка пересечена при помощи аппарата GIA – 50 на 2 см дистальнее привратника. Тощая кишка пересечена аппаратным швом. Пересечен перешеек поджелудочной железы, панкреатодуоденальный комплекс удален (Рисунок 6).

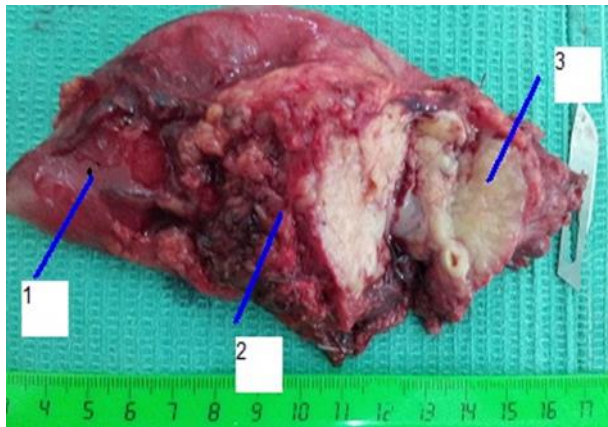


Рисунок 6 – Панкреатодуоденальный комплекс: 1 – двенадцатиперстная кишка; 2 – головка ПЖ; 3– головка ПЖ на срезе

Отмечено расширение ГПП до 5 мм и обильное поступление слизи из него. Срез отправлен на срочное гистологическое исследование (ответ – рост комплексов аденокарциномы).

После пересечения ПЖ выявлено прорастание опухоли в ВВВ на уровне конfluenceна на протяжении 2 см. Учитывая результат гистологического

исследования, решено выполнить дополнительную резекцию ткани ПЖ с повторным срочным гистологическим исследованием и краевую резекцию воротной вены. Выполнено боковое отжатие ВВ и иссечение стенки в пределах здоровых тканей. Дефект вены ушит обвивным сосудистым швом нитью 7/0 (Рисунок 7).

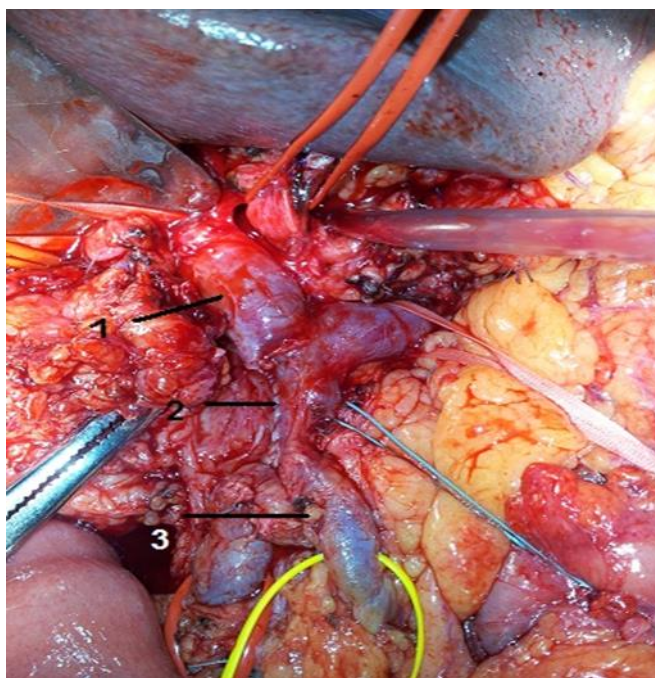


Рисунок 7 – Краевая резекция конfluence верхней брыжеечной и воротной вен : 1 – воротная вена; 2 – резецированный участок конfluence воротной и верхней брыжеечной вен; 3 – верхняя брыжеечная вена

После ре-резекции ткани ПЖ при срочном гистологическом исследовании выявлена тяжёлая дисплазия эпителия с элементами роста *carcinoma in situ*. При повторной ре-резекции ткани хвоста ПЖ гистологический ответ аналогичный предыдущему. С целью достижения R₀-резекции решено выполнить ТПЭ. Перевязаны и пересечены селезеночная артерия и вена. Пересечена желудочно-селезеночная связка с короткими желудочными сосудами. Мобилизован хвост ПЖ вместе с селезенкой ретроградно. Комплекс удален (Рисунок 8). Последовательно сформированы гепатикоюноанастомоз и дуоденоэнтероанастомоз однорядными непрерывными швами.

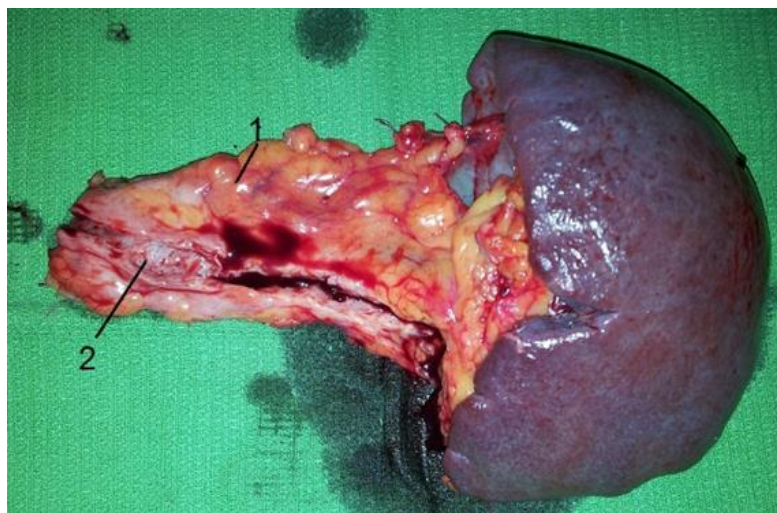


Рисунок 8 – Дистальная часть ПЖ с селезенкой: 1 – хвост ПЖ; 2 – ГПП

Приводим клиническое наблюдение.

Больная Л., 68 лет, и.б. 1398/2010, поступила в Институт хирургии им. А.В. Вишневского с жалобами на боли в эпигастральной области, желтушность кожных покровов. При обследовании в поликлинике (КТ брюшной полости) выявлено образование головки ПЖ с расширением вирсунгова протока. В результате дообследования (УЗИ брюшной полости с цветным дуплексным сканированием сосудов брюшной полости, эндоскопическая ультрасонография органов билиопанкреатодуоденальной зоны) выявлена опухоль головки ПЖ до 4 см в диаметре с распространением на терминальный отдел холедоха. Признаков вовлечения в опухоль мезентерикопортального венозного ствола, а также верхней брыжеечной артерии и ветвей чревного ствола не было. При интраоперационной ревизии в головке и теле ПЖ с переходом на крючковидный отросток выявлено хрящевидной плотности образование размерами 7×4×3 см. Опухоль интимно прилежит к воротной вене, но сохраняет подвижность. Учитывая объем поражения поджелудочной железы, а также признаки хронического воспаления в дистальной части ПЖ решено выполнить ТПЭ для удаления всей опухолевой массы. После определения резектабельности двенадцатиперстная кишка пересечена на 2 см дистальнее привратника. Тощая кишка пересечена на 30 см дистальнее связки Трейца. Ретроградно (слева

направо) мобилизована дистальная часть ПЖ вместе с селезенкой. Последовательно пересечены селезеночная артерия и вена у устья и у конfluence соответственно. Прорастание опухолью воротной вены не было. Пересечена связка крючковидного отростка. Комплекс, состоящий из двенадцатиперстной кишки, поджелудочной железы и селезенки удален (Рисунок 9).

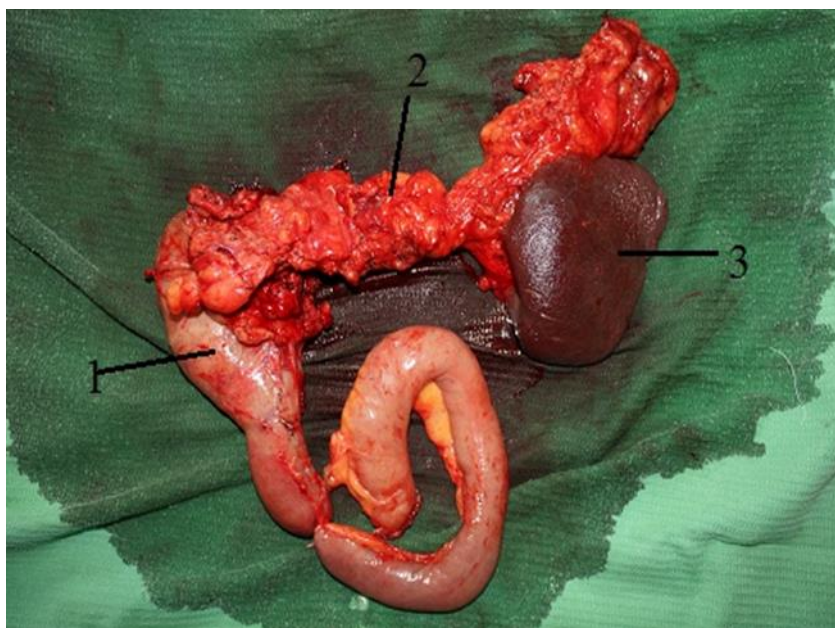


Рисунок 9 – Спленопанкреатодуоденальный комплекс: 1 – двенадцатиперстная кишка; 2 – поджелудочная железа, 3 – селезенка.

В одном наблюдении у больного Ч., 45 лет, раком головки ПЖ, предполагалась операция в объеме ПДР. После удаления панкреатодуоденального комплекса наблюдался стекловидный отек парапанкреатической клетчатки, сама железа была тестоватой консистенции, активно кровоточила. Главный панкреатический проток не визуализировался. При попытке сформировать панкреатоэнтероанастомоз прорезывались швы. Учитывая вышеописанную ситуацию, было решено удалить остающуюся культю ПЖ и селезенку. На этапе завершения экстирпации комплекса, включающего ПЖ и селезенку, в области хвоста ПЖ сформировались массивные пятна стеатонекроза.

3.2 Показания к тотальной панкреатэктомии (ТПЭ) при других опухолях ПЖ

Другими заболеваниями, при которых выполнялась ТПЭ, были внутрипротоковые папиллярные муцинозные опухоли ПЖ (4), нейроэндокринные опухоли ПЖ (4), инсулинома ПЖ (1), кистозная опухоль с тотальным поражением ПЖ (1), метастаз рака почки в ПЖ (1).

ТПЭ выполнена 4 больным с ВПМО, двум из них ранее выполнялись операции на ПЖ.

Больной Ф., 52 г., и.б.09/3394, госпитализирована 26.11.2009 с рецидивом внутрипротоковой папиллярной муцинозной опухоли. Ранее (23.03.2009) в ИХВ выполнена радикальная ПДР с пересечением поджелудочной железы на границе тело-хвост ПЖ и краевой резекцией воротной вены по поводу ВПМО головки и тела ПЖ. При гистологическом исследовании среза проток демукозироваан, инвазии и опухолевых клеток не выявлено, в том числе при цитологическом исследовании. При контрольном обследовании (МСКТ с внутривенным усилением) в сентябре 2009 года выявлен продолженный рост опухоли без признаков метастазирования (Рисунок 10).

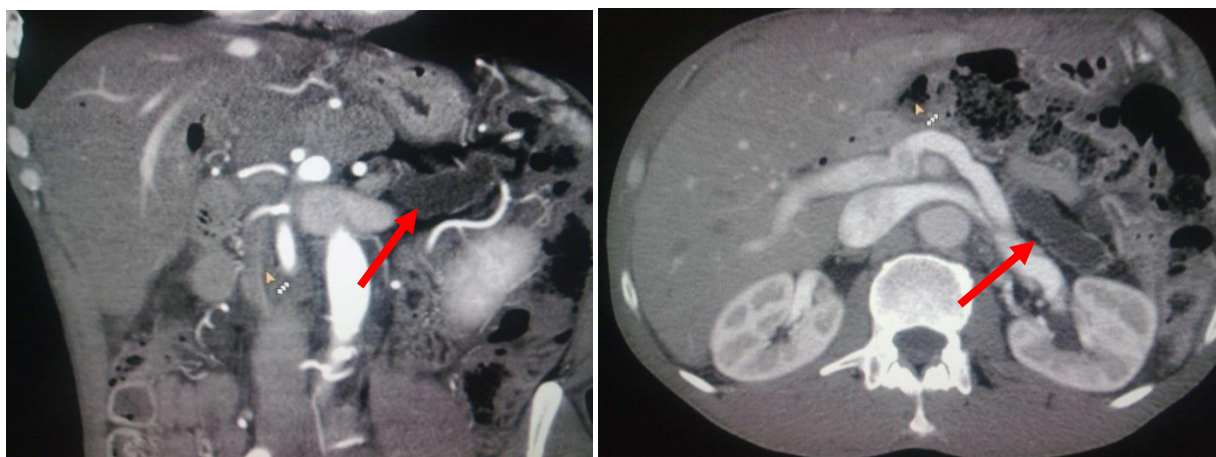


Рисунок 10 – Продолженный рост IPNM в культе ПЖ

04.12.2009 выполнена экстирпация культи ПЖ («завершающая» ТПЭ). При ревизии хвост ПЖ с атрофированной паренхимой, плотный, бугристый за счет

кистозно-расширенного главного панкреатического протока. Выделен слепой конец Ру-петли. Анастомозированная кишка пересечена на 10 см дистальнее от панкреатоеюноанастомоза. Выделены селезеночные артерия и вена, пересечены на зажимах и перевязаны с прошиванием. Единым блоком мобилизованы хвост ПЖ, селезеночные сосуды и селезенка. При этом иссечены фасция Герота, ретропанкреатическая и околопочечная клетчатка, париетальная брюшина в области левого надпочечника и задний листок малого сальника. Удален комплекс, состоящий из хвоста ПЖ, селезенки, окружающей жировой клетчатки и фасции, направлен на срочное гистологическое исследование. При срочном гистологическом исследовании в лимфатических сосудах подслизистого слоя среза кишки обнаружены комплексы карциномы. После этого выполнена дополнительная резекция кишки на 4 см дистальнее от среза культы.

Тотальная панкреатэктомия больным с синдромом МЭН I типа выполнялась при обширном поражении ПЖ. Нами выполнено 4 ТПЭ больным с МЭН. Наличие отдаленных метастазов и вовлечение крупных венозных и даже артериальных стволов не считалось противопоказанием к такой операции.

Иллюстрацией сложной артериальной реконструкции в ходе тотальной панкреатэктомии у больной с синдромом МЭН I-типа является следующее наблюдение: Больная К., 33 лет, и.б.1122, госпитализирована 08.04.2011 с жалобами на приступы болей в верхних отделах живота и тошноту. При УЗИ брюшной полости выявлена опухоль в проекции головки ПЖ. По данным КТ в проекции головки и крючковидного отростка ПЖ гиподенсное образование размерами 51×60×65 мм, которое усиленно накапливает контраст в артериальную фазу. Образование носит мозаичный характер контрастирования. Общая печеночная артерия и верхняя брыжеечная артерия расположены в структуре опухоли. Ствол воротной вены и верхняя брыжеечная вена тесно прилежат к верхнему контуру образования, просвет их несколько сужен. В теле и хвосте ПЖ аналогичные образования размерами 18 и 12 мм соответственно (Рисунок 11).

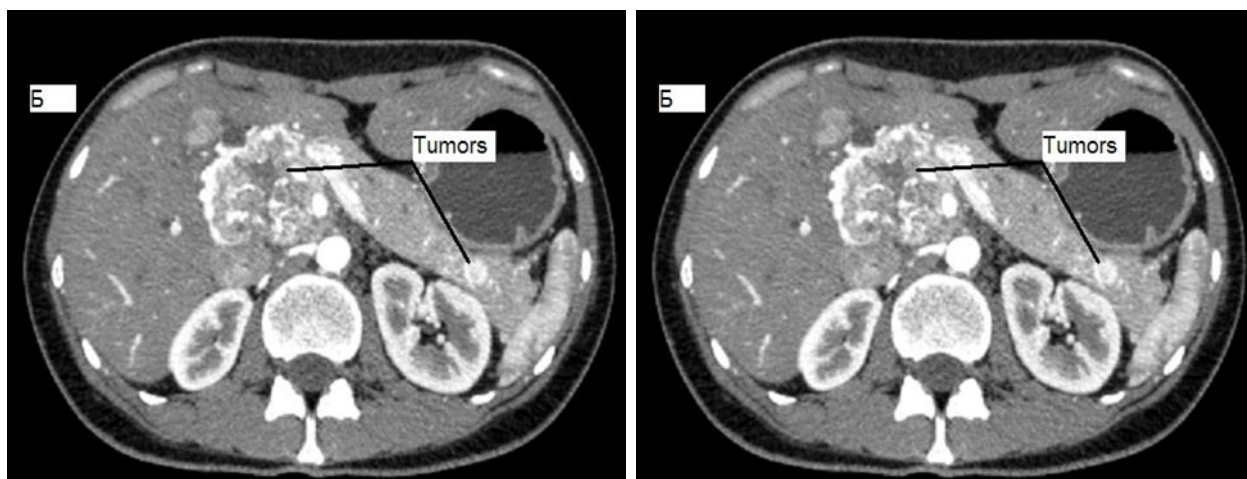


Рисунок 11 – Множественные нейроэндокринные опухоли головки, тела и хвоста ПЖ: А – опухоли головки и тела ПЖ, Б – опухоли головки и хвоста ПЖ

Особенностью артериальной анатомии целиако-мезентериального бассейна было отхождение общей печеночной артерии от верхней брыжеечной артерии и прохождение гепатомезентериального ствола сквозь ткань ПЖ (Рисунок 12).

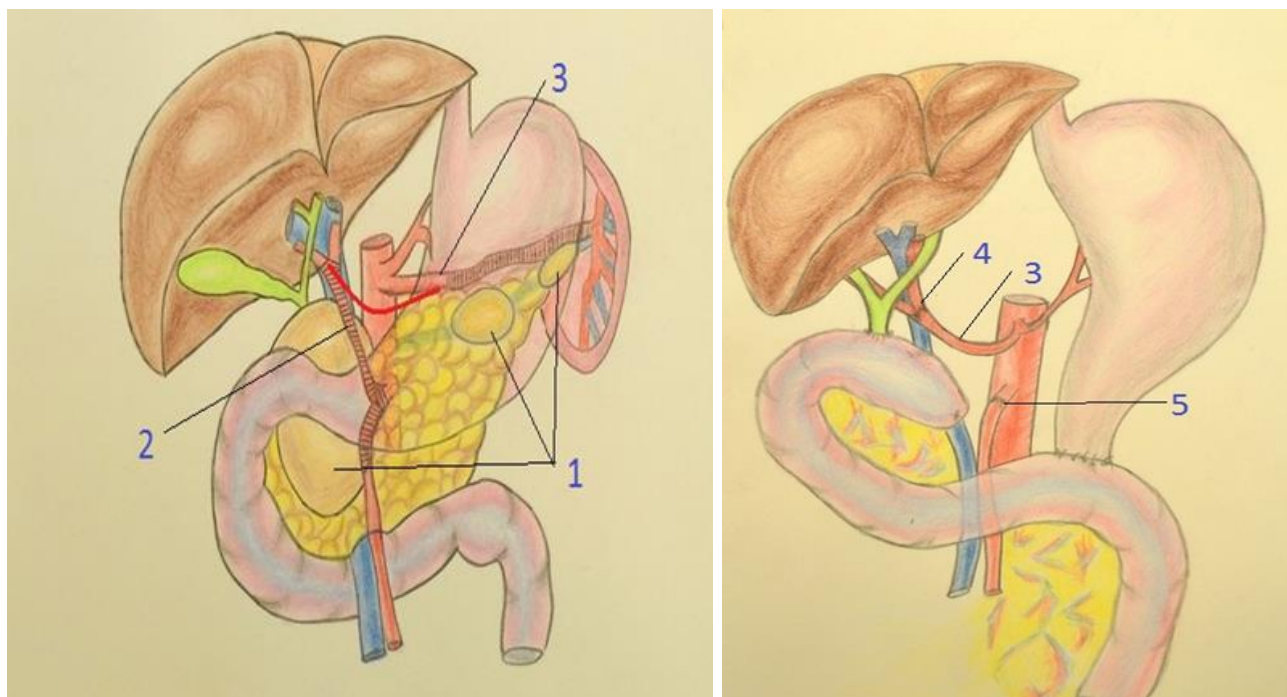


Рисунок 12 – Схема сосудистой реконструкции с резекцией верхней брыжеечной артерии, общей, собственной, правой и левой печеночных артерий: 1 – нейроэндокринные опухоли головки, тела и хвоста ПЖ; 2 – гепатомезентериальный артериальный ствол; 3 – селезеночная артерия; 4 – анастомоз селезеночной артерии с бифуркацией правой и левой печеночных артерий; 5 – анастомоз верхней брыжеечной артерии «конец в конец»

В структуре правого надпочечника выявлены два округлых образования солидной структуры размерами 32 и 12 мм. Очаговых изменений печени, брюшины и забрюшинного пространства не выявлено. По данным МРТ головного мозга в правых отделах аденогипофиза округлой формы образование диаметром до 5 мм.

Уровень кальция, АКТГ, кортизола, метанефрина и норметанефрина, хромогранина А, Т₄ (свободный), ТТГ, антител к ТПО, пролактин, СЕА, СА19-9 и альфа-фетопротейна в пределах нормальных показателей. Исходя из результатов обследования, установлен синдром МЭН I (синдром Вермера): синхронные множественные нефункционирующие нейроэндокринные неоплазии головки, тела и хвоста ПЖ Т4N0M0, множественные опухоли обоих надпочечников, опухоли левой доли щитовидной железы и гипофиза. Учитывая объем поражения ПЖ принято решение о выполнении ТПЭ. Лапаротомия выполнена разрезом типа «мерседес». В проекции головки ПЖ плотная, бугристая опухоль до 7 см в диаметре. В теле ПЖ на 5-6 см дистальнее перешейка солидное образование до 2 см в диаметре и такое же образование в хвосте железы. Правый надпочечник увеличен в связи с наличием опухоли диаметром 3,5-4 см. Выполнена холецистэктомия. Затем мобилизована двенадцатиперстной кишка по Кохеру, визуализировано интимное прилегание опухоли к чревному стволу и воротной вене. В опухоль вовлечена верхняя брыжеечная артерия в месте отхождения от нее общей печеночной артерии. Общая и собственная печеночная артерия, а также правая и левая печеночные артерии в структуре опухоли. Верхняя брыжеечная артерия свободна от опухоли на протяжении 2,5 см от места отхождения. Признаков инвазии мезентерико-портального венозного ствола и селезеночной вены, а также селезеночной артерии не было. Выполнено удаление панкреатодуоденального комплекса с резекцией на протяжении 2,5 см верхней брыжеечной артерии, общей и собственной печеночной артерий, включая бифуркацию правой и левой печеночных артерий. Сформирован анастомоз верхней брыжеечной артерии «конец в конец» нитью премилен 7/0. Время пережатия верхней брыжеечной артерии 32 минуты. Из правой и левой печеночных артерий сформирована новая бифуркация нитью премилен 7/0. В процессе удаления

оставшихся тела и хвоста ПЖ выделена селезеночная артерия, которая не была вовлечена в опухолевый процесс. После выделения на необходимом расстоянии селезеночная артерия пересечена и вшита в новую бифуркацию правой и левой печеночных артерий. Длительность пережатия печеночных артерий при сохраненном портальном кровотоке 90 минут. ТПЭ завершена удалением единым блоком селезенки, тела и хвоста ПЖ, прилежащих лимфатических узлов. Удалена клетчатка по периметру чревного ствола и его ветвей (9 и 11 группы), гепатодуоденальной связки (8 и 12 группы). Удалены ретропанкреатические узлы вместе со связующей фасцией (13 группа). Выполнена скелетизация верхней брыжеечной артерии по всей окружности до уровня отхождения 3 тощекишечной ветви (14 группа). Затем мобилизована правая доля печени, выделен правый надпочечник, затем произведена правосторонняя адреналэктомия. Сформирован гепатикоеюноанастомоз «конец в бок» однорядным узловым швом нитью моноплюс 5/0. На 30 см ниже сформирован дуоденоэнтероанастомоз однорядным непрерывным швом. Два дренажа над зоной гепатикоеюноанастомоза выведены справа в подреберной области. Сформированы микроэнтеростома для питания в 20 см от дуоденоэнтероанастомоза.

3.3 Показания к «завершающей» ТПЭ (экстирпации культи ПЖ) в лечении тяжелых панкреатогенных осложнений

Показанием к экстренной «завершающей» ТПЭ были тяжелые панкреатогенные осложнения: панкреонекроз, поздние АВК после операций на ПЖ (6) и панкреатогенный перитонит (1).

Для сравнительной оценки эффективности «завершающей» ТПЭ в лечении панкреатогенных осложнений после операций на ПЖ проанализированы результаты лечения 19 больных, у которых возникли ПФ класса С с развитием АВК (17) и панкреатогенного перитонита (2).

У 15 больных, на фоне формирующегося наружного панкреатического свища и относительного благополучия, аррозионное кровотечение манифестировано

одномоментным поступлением по дренажам неизменной крови в значительном объеме. У 3 больных на протяжении 2-3 дней отмечено эпизодическое поступление незначительного количества крови по дренажам, регистрировался черный стул, при этом гемодинамические показатели оставались в пределах нормальных значений. Гемоглобин уменьшился лишь на 10–15 г/л. В последующем у всех этих пациентов, несмотря на проводимую гемостатическую терапию, возникло профузное внутрибрюшное кровотечение.

Все больные экстренно оперированы. Ушивание стенки кровоточащего сосуда с санацией и дополнительным дренированием брюшной полости выполнено 9 больным, в 3-х случаях выполнялось разобщение панкреатикоэнтеро- и гепатикоэнтероанастомозов с наружным дренированием ГПП и холедоха. У всех больных после корпорокаудальных резекций (3) операция завершена ушиванием кровоточащего сосуда, санацией и дополнительным дренированием брюшной полости. «Завершающая» ТПЭ выполнена 6-ти больным после ранее выполненной ПДР и 2-м больным после срединной резекции ПЖ – экстирпация дистальной культы.

Источниками кровотечения при первой релапаротомии были: верхняя брыжеечная артерия (3), верхняя брыжеечная вена (3), селезеночная вена (2), воротная вена (1), общая печеночная артерия (1). В 7 наблюдениях при первой релапаротомии источник кровотечения визуализировать не удалось. Экстирпация культы ПЖ при первом эпизоде внутрибрюшного арозийного кровотечения выполнена 4 больным. В 2-х наблюдениях это были «завершающие» ТПЭ, а в 2-х других – экстирпация дистальной культы ПЖ после срединной резекции.

Вторая релапаротомия потребовалась в 13 наблюдениях, при этом в одном из наблюдений (после экстирпации дистальной культы у пациентки Т., 70 лет) показанием к операции была нагноившаяся гематома передней брюшной стенки и сальниковой сумки. Источниками кровотечения были: верхняя брыжеечная вена у 3 больных (в 1 наблюдении ранее этот источник не визуализировался), воротная вена у 1 больного (ранее источник кровотечения не визуализировался), верхняя брыжеечная артерия – 2, общая печеночная артерия – 1, селезеночная вена – 1

(источником кровотечения при первой релапаротомии была ОПА). В 4-х наблюдениях источник кровотечения не визуализирован. Во время 2-й релапаротомии «завершающая» ТПЭ выполнена 3 больным.

Третья релапаротомия выполнена по поводу внутрибрюшного аррозийного кровотечения в 7 наблюдениях. Источниками кровотечения были: чревный ствол – 1, левая желудочная артерия – 1, воротная вена – 1; верхняя брыжеечная артерия – 1, общая печеночная артерия – 1, селезеночная вена – 1, верхняя брыжеечная вена – 1. «Завершающая» ТПЭ выполнена 1 больному.

Глава 4 Непосредственные результаты и особенности коррекции углеводных нарушений и экзокринной недостаточности после тотальных панкреатэктомий

ТПЭ – одна из наиболее сложных операций в абдоминальной хирургии, нередко сопровождающаяся тяжелыми послеоперационными осложнениями и высокой послеоперационной летальностью, что заставляет многих хирургов отказываться от ее выполнения даже при наличии абсолютных показаний.

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.

Первично проведена оценка параметров ближайших результатов для больных, которым выполнена ТПЭ в плановом порядке, независимо от показаний к операции. Далее сравнивались непосредственные результаты ТПЭ и ПДР у больных раком ПЖ.

Продолжительность операции у больных, которым ТПЭ выполнялась в плановом порядке, составила от 230 до 840 мин (470 ± 27 мин) (Рисунок 13). Объем интраоперационной кровопотери был от 150 до 3000 мл и в среднем составил 1060 ± 132 мл (Рисунок 14).

Объем перелитой эритроцитной массы в среднем составил 220 ± 57 мл (0–760 мл), а объем реинфузии отмытых эритроцитов – 230 ± 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.

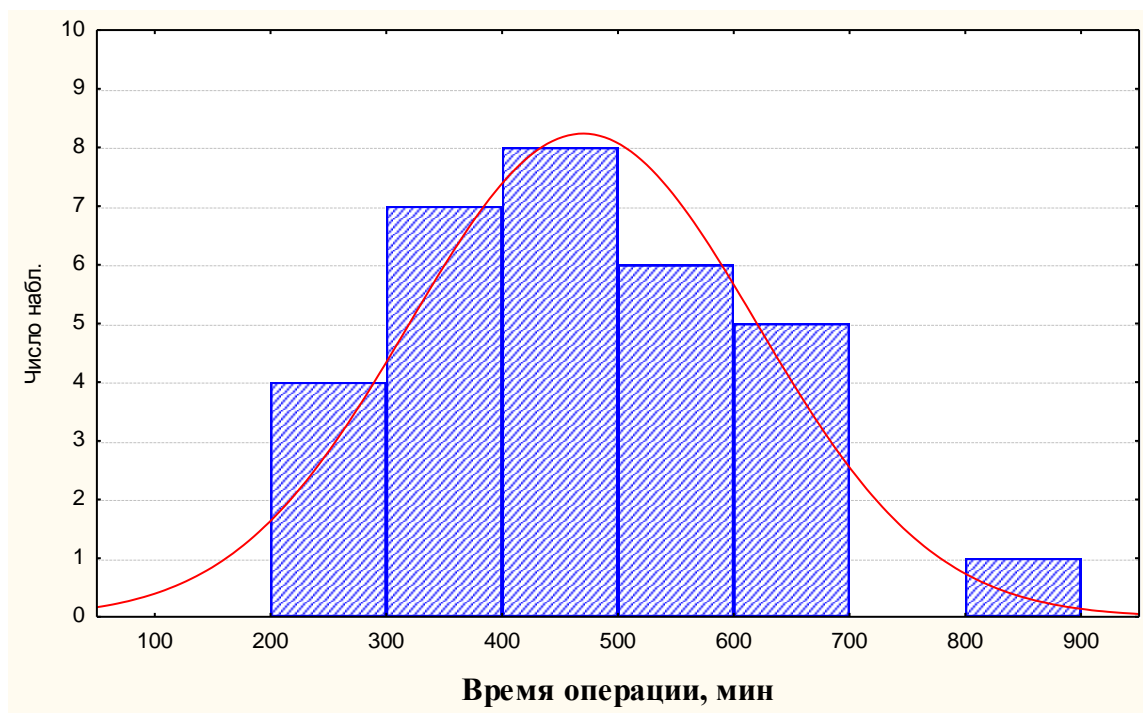


Рисунок 13 – Время ТПЭ, выполненных в плановом порядке

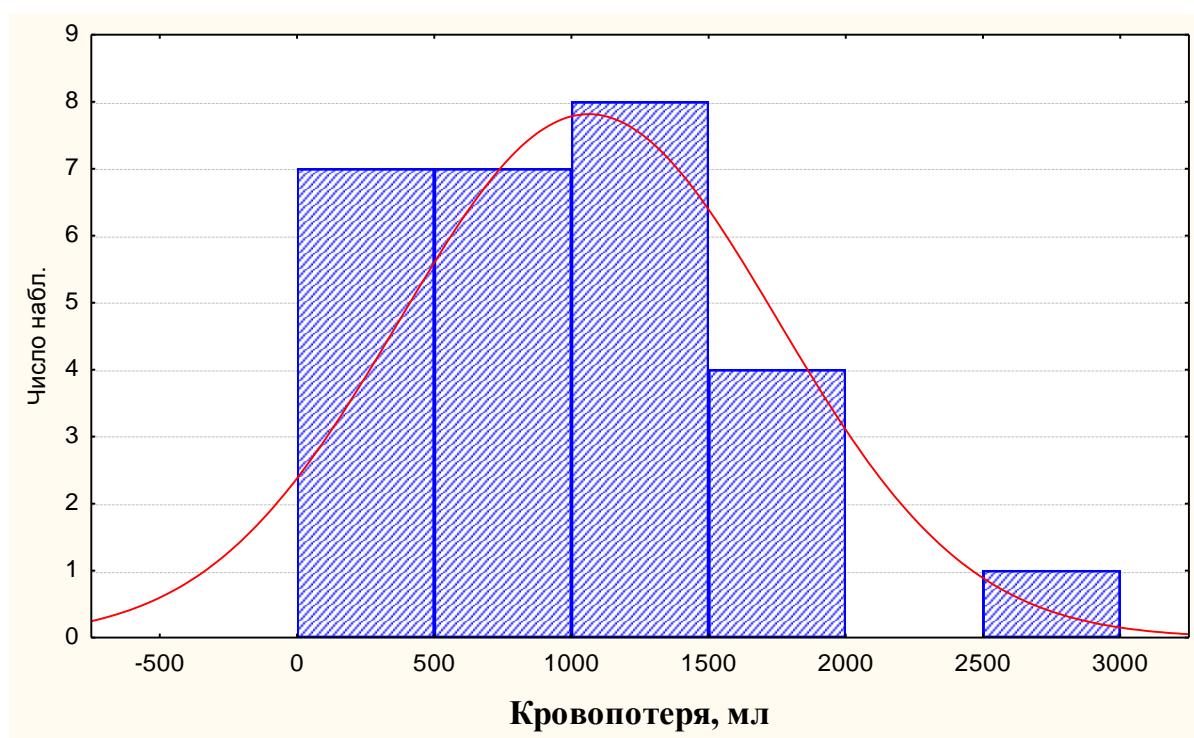


Рисунок 14 – Объем кровопотери при ТПЭ, выполненной в плановом порядке

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 (Таблица 9). Развитие специфического сахарного диабета после ТПЭ не включалось в список осложнений, т.к. это закономерный процесс, который предопределен характером операции.

Таблица 9

Класс осложнения по Dindo-Clavien	Число наблюдений (N=31)
0 – без осложнений.	8
I – осложнения, не требующие медикаментозной коррекции, а также хирургических, интервенционных вмешательств (исключение составляют противорвотные препараты, нестероидные противовоспалительные препараты, диуретики).	5
II – осложнения, требующие медикаментозной коррекции (сверх списка препаратов, указанного в классе I), а также переливания компонентов крови и парентеральное питание.	8
III – осложнения, требующие дополнительных хирургических, эндоскопических или интервенционных вмешательства под контролем УЗИ или Rg-исследования.	
IIIa – класс III без общей анестезии.	3
IIIb – класс III с общей анестезией.	4
IV – жизнеугрожающие осложнения, требующие лечение в отделении интенсивной терапии.	
IVa – класс IV с развитием недостаточности одного из органов или одной системы органов.	1
IVb – класс IV с развитием полиорганной недостаточности.	0
V – смерть пациента.	2

В послеоперационном периоде за время нахождения в стационаре у больных зарегистрированы следующие осложнения (Таблица 10): внутрибрюшное кровотечение (3), несостоятельность кишечного анастомоза (1), желчная фистула (2), тромбоз протеза воротной вены (1), нагноение послеоперационной раны (7), эвентерация органов брюшной полости (4), гастростаз (6), лимфорей (7), гидроторакс (5), пневмония (4). В связи с развившимися осложнениями релапаротомия потребовалась 6 больным. Умерло 2 пациента в результате развития тяжелого сепсиса и полиорганной недостаточности.

Внутрибрюшные кровотечения возникли на 1-3-е сутки после операции. Все больные экстренно оперированы. В каждом случае источником кровотечения были мелкие сосуды в зоне удаленной ПЖ. Выполнялся гемостаз коагуляцией и прошиванием.

Таблица 10

Осложнения	Число осложнений	Класс по Dindo-Clavien
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

Несостоятельность илеотрансверзоанастомоза с эвентерацией органов брюшной полости имела место у одного больного на 10-е сутки после плановой «завершающей» ТПЭ, правосторонней гемиколэктомии. Больному выполнена обструктивная резекция илеотрансверзоанастомоза с формированием илеостомы. В дальнейшем послеоперационная рана зажила вторичным натяжением, больной выписан с илеостомой.

Тромбоз протеза ВВ возник в одном наблюдении на 2-е сутки после расширенной ТПЭ, спленэктомии, с резекцией и протезированием ВВВ и ВВ аутовенозным трансплантатом. Тромбоз был выявлен при ультразвуковом доплеровском исследовании. Больной экстренно оперирован, выполнена тромбэктомия, репротезирование ВВ аутовеной. В дальнейшем у больного имела место длительная лимфорея из брюшной полости, а также лимфоцеле в области «забора» поверхностной бедренной вены для аутовенозного протезирования, нагноение послеоперационной раны, что увеличило продолжительность послеоперационного лечения до 58 койко-дней. Больной выписан в удовлетворительном состоянии.

У 2-х больных после плановой ТПЭ развился наружный желчный свищ с поступлением от 50 до 300 мл желчи в сутки по страховому дренажу. Оба пациента выписаны с дренажными трубками. В дальнейшем желчный свищ у обоих пациентов самостоятельно закрылся в сроки от 1 до 2 месяцев после выписки.

Релапаротомия выполнена 6-ти больным, при этом в 3-х наблюдениях релапаротомия выполнялась дважды. Показанием к релапаротомии были внутрибрюшные кровотечения, эвентерации органов брюшной полости, тромбоз ВВ, несостоятельность илеотрансверзоанастомоза.

Продолжительность лечения больных после плановой ТПЭ в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) составила $4,4 \pm 2,6$ койко-дней. Длительность полного парентерального питания у этой категории больных составила $2,5 \pm 0,2$ дня. В 2-х наблюдениях у больных с тяжелым сепсисом эти сроки были значительно выше.

Сравнение непосредственных результатов ТПЭ и ПДР, выполненных по поводу протоковой аденокарциномы ПЖ

При сравнительной оценке непосредственных и ближайших результатов ТПЭ и ПДР, выполненных по поводу протоковой 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 ± 33 мин., при выполнении ПДР от 250 до 745 мин., в среднем $421 \pm 26,3$ мин (Рисунок 15). 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 ± 131 мин.

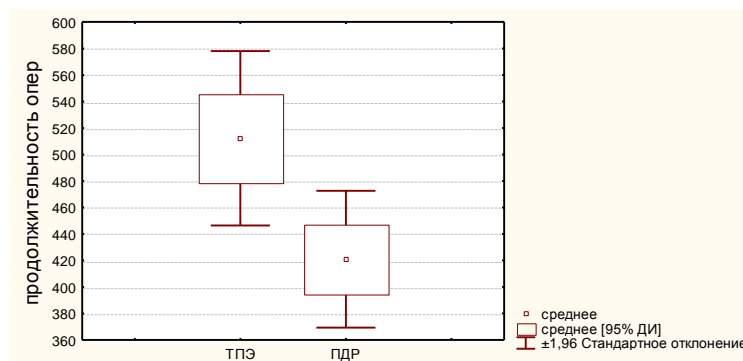


Рисунок 15 – Время операции в группах ТПЭ и ПДР.

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 ± 176 мл, при ПДР от 300 до 6000 мл, в среднем 1150 ± 280 мл.

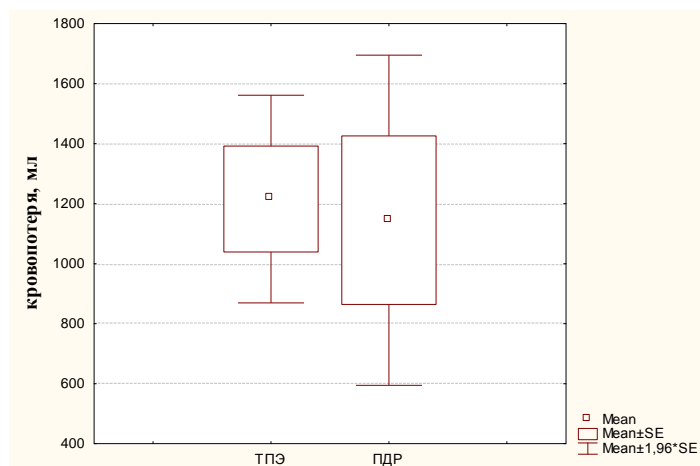


Рисунок 16 – Кровопотеря в группах ТПЭ и ПДР

Трансфузия эритроцитарной массы при ТПЭ составила в среднем 235 ± 71 мл (от 0 до 760 мл), при ПДР 310 ± 55 мл (от 0 до 880 мл). Объем реинфузии отмытых эритроцитов при ТПЭ составил в среднем 247 ± 102 мл, а при ПДР – 213 ± 87 мл (Таблица 11).

Таблица 11.

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

Объем кровопотери, трансфузия эритроцитарной массы и реинфузия отмытых эритроцитов достоверно не отличалась в обеих группах.

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

Осложнения развились у 85% (у 34 из 40) больных, их количество и тяжесть были сопоставимы в обеих группах (Таблица 12).

Таблица 12

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

В группе ТПЭ встречались следующие осложнения (Таблица 13): внутрибрюшное кровотечение (2), несостоятельность кишечного анастомоза (1), желчная фистула (1), тромбоз протеза ВВ (1), нагноение послеоперационной раны (7), эвентерация органов брюшной полости (4), гастростаз (4), лимфоррея (5), гидоторакс (4), пневмония (3). Послеоперационный период в группе ПДР характеризовался следующими осложнениями: послеоперационный панкреатит (9), панкреатическая фистула (5), внутрибрюшное кровотечение (3), желудочно-кишечное кровотечение (1), несостоятельность кишечного анастомоза (1), желчная фистула (5), тромбоз протеза воротной вены (1), нагноение послеоперационной раны (2), эвентерация органов брюшной полости (1), гастростаз (5), лимфоррея (6), гидроторакс (12), пневмония (2).

У 9 больных после ПДР развился послеоперационный панкреатит. В 5 наблюдениях панкреатит сопровождался формированием послеоперационной панкреатической фистулы (ПОПФ), при этом в двух случаях ПОПФ была класса С. В одном наблюдении ПОПФ класса С характеризовалась перитонитом, а в другом – профузным рецидивирующим АВК. Оба пациента умерли.

Наиболее специфичным осложнением ТПЭ была диарея, которая была более выражена у больных с расширенной лимфодиссекцией. Тенденция к уменьшению частоты стула отмечалась у больных при приеме больших доз ферментных препаратов (40 тыс. ед. липазы на каждый прием пищи). В группе пациентов,

которым выполнялась ПДР, также отмечалась диарея, однако она была только среди больных с расширенной лимфодиссекцией и прием ферментных препаратов не приводил к значимому снижению частоты стула.

Таблица 13.

Осложнения	ТПЭ (n=20)	ПДР (n=20)	p	Всего (N=40)
П/о панкреатит	-	9 (45%)	-	9 (22,5%)
П/о панкреатическая фистула	-	6 (30%)	-	6 (15%)
Желчная фистула	1 (5%)	7 (35%)	0,055	8 (20%)
Гастростаз	4 (20%)	5 (25%)	0,650	9 (22,5%)
Несостоятельность кишечного анастомоза	1 (5%)	1 (5%)	1.000	2 (5%)
Внутрибрюшное кровотечение	2 (10%)	3 (15%)	0,600	5 (12,5%)
Тромбоз протеза ВВ	1 (5%)	1 (5%)	1.000	2 (5%)
ЖКК	0	1 (5%)	0,311	1 (2,5%)
Нагноение раны	8 (40%)	2 (10%)	0,053	10 (25%)
Эвентерация органов брюшной полости	4 (20%)	1 (5%)	0,177	5 (12,5)
Диарея	15 (75%)	4 (20%)	0,000394	19 (7,5%)
Лимфорей	5 (25%)	6 (30%)	0,658	9 (22,5%)
Сепсис	1(5%)	3(15%)		4(10%)

Наружный желчный свищ после ТПЭ по поводу протокового рака ПЖ возник в одном наблюдении и не потребовал дополнительных вмешательств. Больной выписан с дренажем, который был удален через 35 дней после выписки. После ПДР желчные свищи были у 5 больных. При этом в 2 наблюдениях поступление желчи по дренажу брюшной полости продолжались в течении 3-5 дней, а затем спонтанно

прекращалось (класс А). В одном наблюдении пациент выписан с дренажем, который был удален амбулаторно через 2 месяца (класс А). В двух наблюдениях потребовались релапаротомии (класс С): у одного больного произошла эвентерация органов брюшной полости, у другого больного желчная фистула сочеталась с панкреатической фистулой, что привело к распространенному перитониту и летальному исходу.

Гастростаз отмечался в 4(20%) случаях после ТПЭ и у 5(25%) пациентов после ПДР. При операциях с сохранением привратника гастростаз развился у 7 (26,6%) больных, после операций с резекцией желудка – у 2(14%). Лечение гастростаза проводилось с длительным использованием назогастрального зонда, прокинетиков, питанием через назоинтестинальный зонд или микроэнтеростому, а также парентеральным питанием.

Больных, которым выполнялись релапаротомии, было одинаковое количество в обеих группах (по 5 в каждой). Показанием к релапаротомии в группе ТПЭ были: несостоятельность анастомоза резецированной ободочной кишки (1), эвентерация органов брюшной полости (1), тромбоз протеза воротной вены (1), внутрибрюшное кровотечение (2). Среди пациентов в группе ТПЭ, которым выполнялись релапаротомии, умерла одна больная. Показаниями к релапаротомии в группе ПДР были: несостоятельность анастомоза (1), кровотечение в раннем послеоперационном периоде (1), эвентерация органов брюшной полости (1), панкреатическая фистула класса С с перитонитом (1), панкреатическая фистула класса С с профузным АВК (1). Среди пациентов в группе ПДР, которым выполнялись релапаротомии, умерло 2 больных с панкреатическими фистулами класса С.

Анализ летальных исходов

В послеоперационном периоде умерла 1 (5%) пациентка в группе ТПЭ и в группе ПДР 3(15%) пациента ($p=0,3$). Среди пациентов обеих групп, которым выполнялась резекция сосудов (21 наблюдение), умер 1 пациент после ПДР (4,7%). Общий уровень послеоперационной летальности составил 10%. В группе ТПЭ в одном случае у пациентки возникло рецидивирующее кровотечение из клетчатки

ложа удаленной ПЖ. Пациентке дважды выполнялась релапаротомия, остановка кровотечения путем коагуляции и прошивания кровоточащих участков ложа ПЖ. Смерть наступила на 67 сутки после первичной операции в результате развития тяжелого сепсиса.

В группе ПДР у пациентки С., 62 лет, послеоперационный период осложнился панкреатитом, панкреатической фистулой, гастростазом. Проводились длительная антибактериальная терапия, парентеральное питание. У больной развился тяжелый грибковый сепсис. Смерть наступила на 31 сутки после операции в результате полиорганной недостаточности. У 2 пациентов в послеоперационном периоде были панкреатические фистулы класса С, которые характеризовались в одном случае рецидивирующим АВК, в другом – панкреатогенным перитонитом. Больным выполнялись релапаротомии. Оба пациента умерли в результате развития полиорганной недостаточности.

Общее количество осложнений в группе ТПЭ и ПДР значительно 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 (Рис. 17) 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.

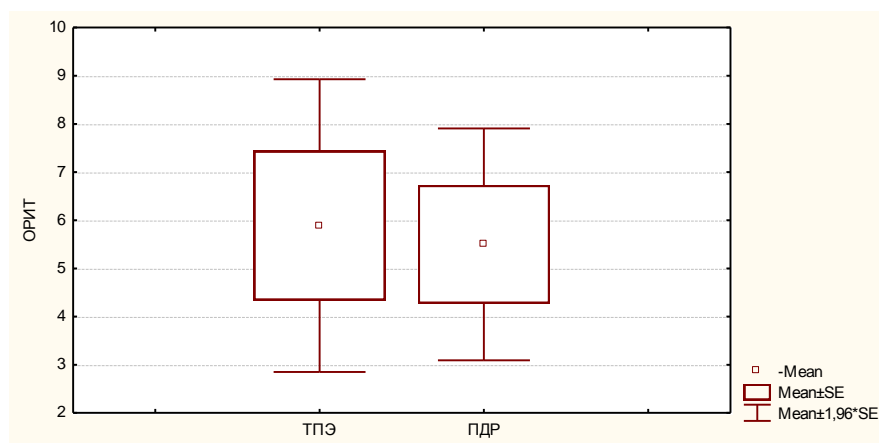


Рисунок 17 – Продолжительность лечения в отделении реанимации

Особенности послеоперационного периода после ТПЭ были обусловлены развитием тяжелого нестабильного сахарного диабета и абсолютной экзокринной недостаточностью 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. Продолжительность введения препаратов соматостатина варьировала от 3 до 5 суток (в зависимости от уровня амилазы крови) при отсутствии осложнений. Назогастральный зонд удалялся на 1-2 сутки после вмешательства. Профилактика развития стресс-язв заключалась в стандартном внутривенном введении H₂-блокаторов (Квамател 20 мг x 2 р/д) или ингибиторов протонной помпы (Лосек 40 мг/сутки) в условиях ОРИТ с последующим переходом на пероральный прием омепразола 40 мг в сутки. Время стояния дренажей в брюшной полости определялось характером и количеством отделяемого по ним (от 3 до 72 суток).

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 18). Средний послеоперационный койко-день в группе ТПЭ составил $31 \pm 3,3$ к/д (от 11 до 67), в группе ПДР $36,3 \pm 7,4$ (от 8 до 155).

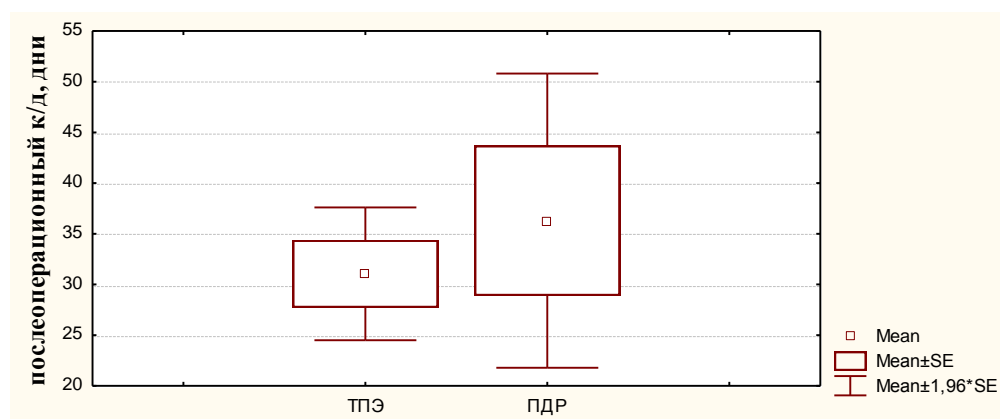


Рисунок 18 – Послеоперационный койко-день после ТПЭ и ПДР

Непосредственные результаты «завершающих» ТПЭ, выполненных в связи с панкреатогенными осложнениями после операций на ПЖ

Основным показателем эффективности лечения панкреатических фистул (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.

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

Двум пациентам после срединной резекции ПЖ, в связи с развитием ПФ класса С, выполнена экстирпация дистальной культи ПЖ, анастомозированной с тощей кишкой. Оба выписаны. В одном наблюдении у пациентки Т., 71 год, повторная операция с экстирпацией дистальной культи ПЖ выполнена на 12 сутки после первичной операции в связи с АВК. После экстирпации дистальной культи ПЖ возник рецидив кровотечения, выполнена релапаротомия и остановка

кровотечения, источником которого была парапанкреатическая клетчатка. Пациентка выписана на 53-е сутки после первичной операции. Вторая пациентка Н., 60 лет, экстренно оперирована (операция – экстирпация дистальной культы ПЖ) на 17-е сутки после первичной операции, в связи с АВК. Выписана через 50 дней после первичной операции. У обеих пациенток 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.

Коррекция углеводных нарушений в раннем послеоперационном периоде

Коррекции углеводного обмена в периоперационном периоде у пациентов, идущих на ТПЭ, отводится главенствующая роль ввиду риска развития осложнений, связанных с апанкреатическим сахарным диабетом.

Во время операции целевое значение глюкозы крови составляло 6–10 ммоль/л. Определение уровня глюкозы крови осуществлялось каждые 60 минут, подкожно вводился инсулин короткого действия по 6 ед. при уровне глюкозы крови 10 ммоль/л и выше. У пациентов, не страдавших сахарным диабетом до операции, гипергликемия возникала не сразу после удаления ПЖ, а через 4–6 часов. К моменту окончания операции и перевода в ОРИТ уровень глюкозы крови составлял

8–9 ммоль/л. У пациентов, имевших до операции сахарный диабет, к концу операции отмечалась гипергликемия выше 8 ммоль/л.

Сложность контроля глюкозы крови в раннем послеоперационном периоде определялась обширностью абдоминальной операции, тяжелым состоянием пациентов, ИВЛ, послеоперационной гипоксией тканей, операционным стрессом, централизацией кровообращения.

Инсулинотерапию начинали при гликемии 10 ммоль/л. Согласно алгоритмам специализированной медицинской помощи, пациентам с СД введение инсулина короткого действия необходимо начинать при гликемии 8 ммоль/л. Определяя каждый час уровень гликемии, врач-реаниматолог менял скорость подачи инсулина от 0 до 10 ед/час. Одновременно начиналось парентеральное питание для предотвращения гипогликемии, со скоростью поступления глюкозы в вену от 6 до 12 грамм в час.

Для анализа раннего послеоперационного периода пациенты разделены на две группы (Таблица 14): пациенты на внутривенном введении инсулина сразу после операции (группа А) и пациенты с подкожным введением инсулина с последующим переходом на внутривенную инсулинотерапию (группа В).

Таблица 14

Способ введения инсулина	Группа А (в/в введение) n=17	Группа В (п/к введение) n=14
Суммарная доза инсулина	80–132 ед/сут	1-е сутки 0 – 28 ед/сут 2–3-е сутки 100–150 ед/сут
Послеоперационные осложнения	9 (52%)	9 (64%)
Гипогликемия	2,7–3,5 ммоль/л	2,8–3,1 ммоль/л
Гипергликемия	12–19 ммоль/л	15–25 ммоль/л
Кетоз	3	10
Глюкозурия	до 28 ммоль/л	до 56 ммоль/л

Использование прибора «GuardianRealTime»	11	5
--	----	---

В группе А (17 пациентов) сразу после операции вели на внутривенном введении инсулина и на парентеральном питании. У 11 пациентов мониторинг гликемии проводился прибором «Guardian Real Time», у 5 пациентов мониторинг не проводили – был ежечасный контроль гликемии с коррекцией скорости подачи инсулина. В группу В вошли 14 пациентов, которым в первые сутки вводили инсулин при уровне гликемии 10 ммоль/л и выше, во вторые сутки начинали внутривенное введение инсулина и одновременно подключали парентеральное питание. В группе В у 5 пациентов из 15 проводили мониторинг гликемии прибором «GuardianRealTime».

В группах оценивалась суммарная суточная доза инсулина, число пациентов с гипогликемией и с гипергликемией, кетоз в общем анализе мочи и уровень глюкозурии.

Суммарная доза вводимого инсулина в группе А составила 80–132 ед/сутки на фоне парентерального питания. В группе В доза инсулина в первые сутки составила 0–28 ед, а во вторые и третьи сутки инсулин вводился внутривенно в количестве 100–150 ед/сут на фоне парентерального питания.

Частота осложнений в группе А – 52 %, а в группе В – 64%.

Тенденция к падению уровня глюкозы крови отмечалась у пациентов в обеих группах. В группе А зафиксированы уровни гликемии, соответствующие гипогликемическим – 2,7–3,5 ммоль/л. У 2 пациентов группы А зафиксирована гипогликемия 1,6 ммоль/л и 2,2 ммоль/л. В группе В низкие уровни гликемии соответствовали показателям 2,8–3,1 ммоль/л. В обеих группах у пациентов отмечались эпизоды гипергликемии: в группе А уровень сахара крови достигал 12–19 ммоль/л, в группе В – 15–25 ммоль/л.

Кетоз в группе В был более выражен и отмечался у 10 пациентов, в группе А – у 3 пациентов. Глюкозурия была более выражена в группе В. В группе А глюкозурия достигала значений 28 ммоль/л, а в группе В – 56 ммоль/л.

Применение прибора непрерывного мониторинга уровня глюкозы («Guardian Real Time») являлось дополнительным способом контроля гликемии наряду с обязательным лабораторным исследованием. Его использование способствовало улучшению гликемического контроля в раннем послеоперационном периоде после ТПЭ.

Гипогликемические состояния с эпизодами потери сознания не зафиксированы ни у одного больного, хотя гипогликемия была в обеих группах практически у каждого больного. Гипергликемия отмечалась у каждого больного.

У 16 пациентов в послеоперационном периоде в течении 6–18 дней проводилось мониторирование уровня глюкозы системой «GuardianRealTime». Глюкоза крови поддерживалась в диапазоне 4–10 ммоль/л. Целевой уровень гликемии был 8 ммоль/л. На фоне мониторирования уровня глюкозы суммарная доза инсулина в первые и вторые сутки составила от 86 до 130 ед. У 14 пациентов после плановых ТПЭ мониторирование уровня глюкозы производилось с определением гликемии 1 раз в час без применения аппарата «GuardianRealTime». Целевые показатели гликемии были в пределах 6–10 ммоль/л. Инсулин короткого действия вводился подкожно или через перфузор внутривенно при уровне гликемии 10 ммоль/л. За первые двое суток вводилось суммарно около 100 Ед (80–120Ед) инсулина короткого действия. Скорость введения инсулина корректировалась ежечасно и составляла от 0 до 10 ед/час.

Продолжительность лечения в ОРИТ составила $4,4 \pm 2,6$ койко-дней.

Коррекция углеводных нарушений в хирургическом отделении после начала энтерального питания

После перевода в хирургическое отделение на протяжении 4–10 дней отмечались колебания уровня гликемии от 2,8 до 20 ммоль/л в обеих группах. В этот период проводилось парентеральное и энтеральное питание через назоинтестинальный зонд или микроэнтеростому. Парентеральное питание проводилось через центральный венозный катетер со скоростью 60–80 мл/час. Скорость поступления энтерального питания составлял 7–8 капель в минуту. Суммарно нутритивная поддержка составляла 1500–2000 ккал/сут. В этот период

сохранялась опасность развития гипогликемии на фоне подкожного введения инсулина. У части больных (4) после плановой ТПЭ в этот период также была потребность в использовании прибора «Guardian Real Time» для безопасного контроля глюкозы в связи с выраженными колебаниями уровня глюкозы. Пациенты по рекомендации эндокринолога (к.м.н. Лебедева А.Н.) получали инсулинотерапию подкожно по показаниям уровня гликемии в 6, 9, 13, 18 и 22 часа. Введение инсулина короткого (шестичасового) действия обеспечивало «прикрытие» инсулином во временные промежутки 6–9 ч, 9–13 ч, 13–18 ч, 18–22 ч. В 22 часа вводился инсулин средней продолжительности действия (12 часовой). При получении данных об уровне глюкозы крови в контрольные часы (6, 9, 13, 19, 22 часа) выполнялась коррекция дозы инсулина. Пациентам в период с 4-х по 10-е сутки после ТПЭ на 1 хлебную единицу (ХЕ), что соответствует 12 г чистой глюкозы, требуется 0,7–2 Ед инсулина. Суточная доза инсулина, вводимого подкожно, составила 24–40 Ед, при этом однократно подкожно вводили инсулин короткого действия в дозе от 4 до 12 Ед.

При гипергликемии возникала резистентность к инсулину. Так, у двух пациенток (К., 33 лет, и Д., 75 лет) при гликемии 20 ммоль/л подкожно вводили 12 Ед инсулина короткого действия. Через 1 час повторно измеряли сахар крови, который соответствовал 18 ммоль/л – вводили еще 12 Ед инсулина короткого действия. Через 1 час повторно измеряли сахар крови. Отмечена тенденция к снижению гликемии, введение инсулина прекращено, далее проводили ежечасный контроль гликемии.

При уровне глюкозы крови 5 ммоль/л и ниже вводили внутривенно капельно 400 мл 5% раствора глюкозы до стабилизации уровня гликемии.

В связи с вероятностью развития у пациентов после ТПЭ неуправляемой инсулиногенной гипогликемии (быстрое падение уровня глюкозы крови с потерей сознания), мы избегали подкожного введения одномоментно больших доз инсулина (более 12 Ед).

После перехода больных на пероральное питание (с 5–7 суток) снова проводили подбор инсулинотерапии. Проводили подсчет ХЕ на каждый прием

пищи (не более 3ХЕ, т.е. 36 г глюкозы, и не более 12ХЕ в сутки). Проводили обучение пациентов технике введения инсулина и самоконтролю, обучение питанию по диете № 9. Прием углеводов распределялся в течение суток, с созданием «углеводной подушки»: 3ХЕ на завтрак, второй завтрак на 1ХЕ в 11 часов, 13ч – 3ХЕ, 16ч – 1ХЕ, 18ч – 3ХЕ, 22ч – 1-2ХЕ. Инсулин перед приемом пищи вводили при уровне глюкозы крови 5 ммоль/л и выше. Во избежание инсулиногенной гипогликемии части больных инсулин вводили сразу после приема пищи. Обучение инсулинотерапии и питанию при сахарном диабете после ТПЭ проходили все пациенты и ухаживающие за пациентом родственники.

У 16 пациентов в раннем послеоперационном периоде после плановых ТПЭ контроль уровня глюкозы в течении 6–18 дней проводился системой мониторинга глюкозы «Guardian Real Time» компании Medtronic.

Пациентам на искусственной вентиляции легких (ИВЛ) при внутривенном введении инсулина через перфузор, парентерального питания, инфузионных растворов особенно необходим жесткий контроль уровня гликемии. Главным ориентиром для решения вопроса о введении инсулина были показатели глюкозы крови, определяемые лабораторией института. Показания прибора «Guardian Real Time» позволяли проведение безопасной инсулинотерапии в промежутках времени между основными определениями глюкозы крови лабораторными методами. Расхождения показателей лаборатории и показателей прибора «Guardian Real Time» не превышали 30%, и эта разница показателей уровня глюкозы в сосудистом русле и интерстициальной жидкости отмечалась в раннем послеоперационном периоде (1–3 сутки после операции). В последующем данные совпадали, прибор работал устойчиво.

В редких случаях возникали трудности с использованием прибора «Guardian Real Time». У больной Д., 76 лет возникли трудности с обучением: она не могла научиться вводить данные глюкозы крови в прибор, убирала прибор под подушку, чтобы не слышать звуковой сигнал тревоги. Больная К., 33 лет, после перевода из ОРИТ во 2-е абдоминальное отделение вынула батарейку во время работы прибора,

что потребовало восстановления функции прибора с помощью сотрудников экстренной службы Medtronic.

Обслуживание прибора требует постоянного присутствия оператора, который будет активно реагировать на изменения гликемии, программируемые в аппарате.

15 пациентов после плановой ТПЭ были проведены без мониторингования глюкозы крови прибором «Guardian Real Time». Гликемия определялась 1 раз в час по протоколу ведения пациентов в отделении реанимации. Целевым показателем был уровень гликемии 8–10 ммоль/л. Инсулин короткого действия вводили через перфузор внутривенно при гликемии, равной 10 ммоль/л и выше. После перевода в хирургическое отделение показания уровня гликемии определялись в 7, 9, 13, 18 и 22 часа. Инсулин вводили по уровню гликемии.

Коррекция экзокринной недостаточности после ТПЭ

Симптомы, связанные с отсутствием панкреатических ферментов после ТПЭ, включают стеаторею, диарею, боль в животе и потерю массы тела.

В ближайшем послеоперационном периоде наиболее клинически значимым проявлением экзокринной недостаточности после ТПЭ была диарея, которая отмечалась практически у всех (28) пациентов и была связана с полным отсутствием ферментов ПЖ в результате ТПЭ и денервацией кишечника при скелетировании верхней брыжеечной артерии.

Первый стул у пациентов отмечался с началом энтерального питания на 3–5-е сутки после ТПЭ. В дальнейшем отмечалась тенденция к учащению стула до 2–8 раз в сутки. Для коррекции экзокринной функции ПЖ 12 больных после ТПЭ принимали ферментный препарат (Креон) в дозировке от 10 до 40 тыс. ед. на каждый прием пищи. Прием ферментных препаратов начинался, как правило, с началом перорального питания (с 7-х суток после ТПЭ). Лишь у одной пациентки после ТПЭ с резекцией и протезированием верхней брыжеечной артерии прием больших доз ферментных препаратов не повлиял на частоту стула, что говорит о главенствующей роли денервации кишечника.

В тех случаях, когда по причине гастростаза приходилось увеличивать продолжительность зондового энтерального питания (6 наблюдений), гранулы ферментного препарата из капсулы предварительно перемешивались с питательным препаратом, после чего питательно-ферментная смесь вводилась через назоинтестинальный зонд или микроэнтеростому. Такое ведение пациентов обеспечивало больным после стандартной ТПЭ снижение частоты стула до 1–3 раз в сутки. В 13 наблюдениях ферменты за время пребывания в стационаре не принимались, однако всем больным при выписке назначался пожизненный прием ферментов в дозировке от 160 до 240 тыс. ед. липазы. Доза ферментных препаратов подбиралась в зависимости от частоты приема пищи (40 тыс. ед. липазы на каждый прием пищи).

Глава 5 Отдаленные результаты

Прослежены отдаленные результаты 28 больных после плановых ТПЭ и 5 «завершающих» ТПЭ, выполненных в плановом порядке. Результаты лечения оценены в сроки от 4,5 до 48,5 месяцев. Проводилась оценка выживаемости, компенсации сахарного диабета и экзокринной функции, а так же качества жизни (КЖ).

Отдаленные результаты ТПЭ, выполненных по поводу протоковой аденокарциномы ПЖ

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 (Рисунок 19). При сравнении актуриальной выживаемости в группе ТПЭ и ПДР критерий $p = 0,0517$, что говорит об отличии актуриальной выживаемости в пользу больных после ТПЭ. Сравнение производилось посредством F-критерия Кокса.

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 месяцев (Рисунок 20). 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 ($p = 0,395$).

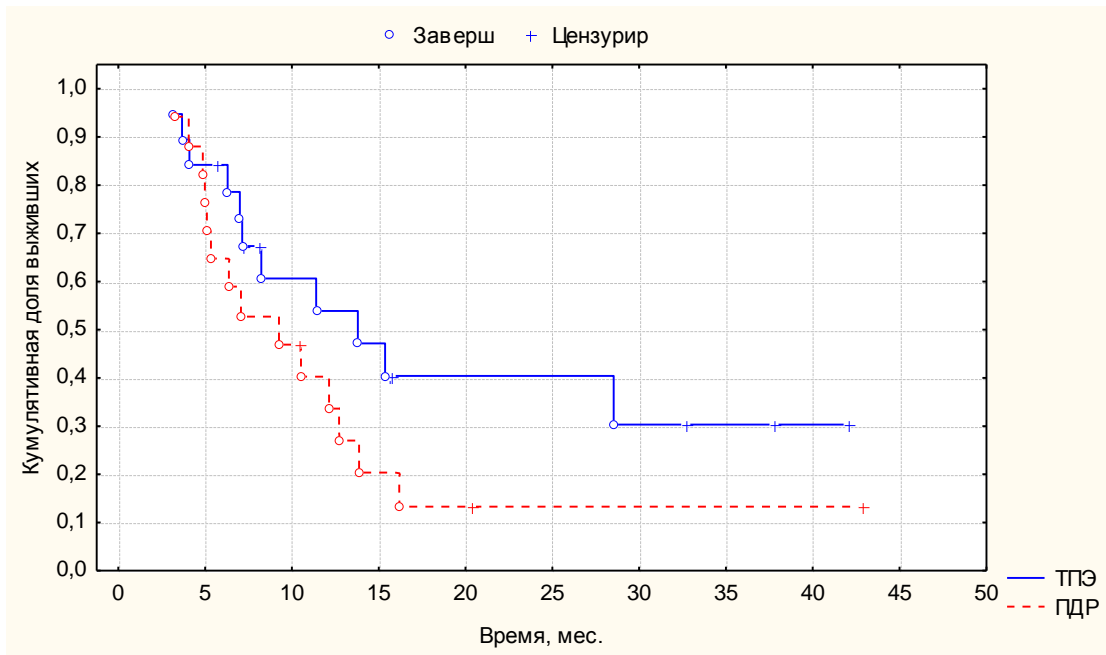


Рисунок 19 – Кумулятивная доля выживших (Каплан-Майер)

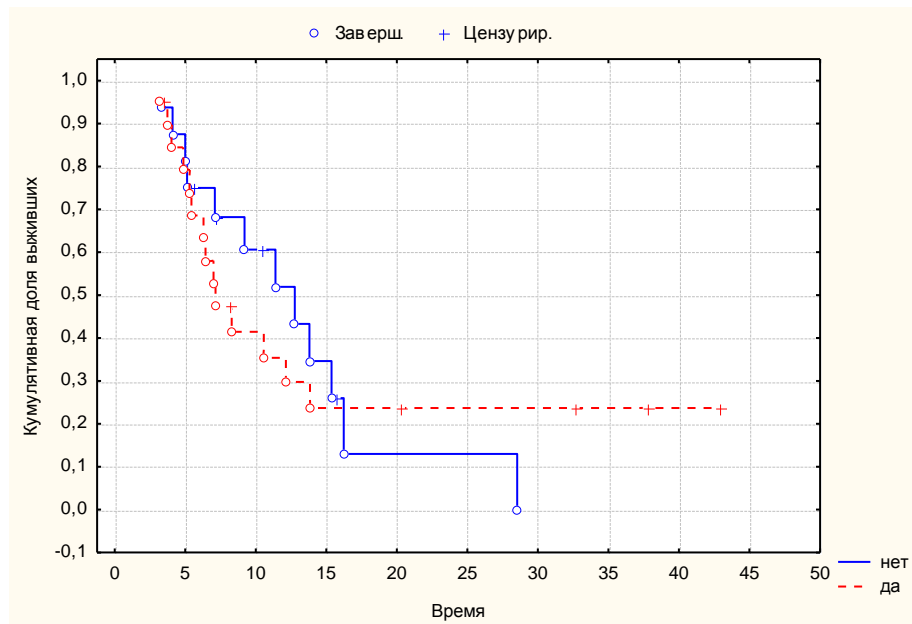


Рисунок 20 – Кумулятивная доля выживших в зависимости от резекции меентерикопортального венозного ствола (Каплан-Майер)

В общей группе больных наличие метастазов в регионарные лимфатические узлы (Рисунок 21) оказывало значительное влияние на медиану выживаемости (7 и 14 мес.), однако статистически значимо не влияло на кумулятивную выживаемость ($p = 0,459$).

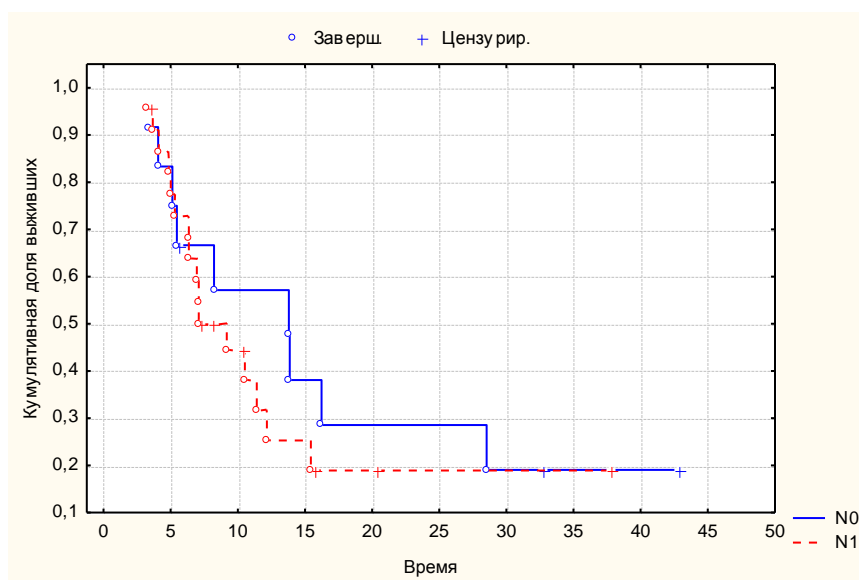


Рисунок 21 – Кумулятивная доля выживших в зависимости от наличия метастазов в л/у (Каплан-Майер)

В группах больных после ТПЭ и ПДР проведена оценка КЖ с использованием опросника RAND-SF36 через 6 месяцев после первичной операции. В каждой группе исследование проведено 10 больным (Таблица 15).

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 болевой 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 SF-36, т.к. этот инструмент не адаптирован к больным с тяжелым сахарным диабетом, который был у всех больных после ТПЭ.

Таблица 15

Шкалы SF36	ТПЭ, 10	ПДР, 10	P _{kw}
	Me(LQ-UQ)		
Физическое функционирование	60(10-95)	70(20-95)	p>0,05
Ролевое физическое функционирование	55(25-100)	60(25-100)	p>0,05
Боль	89(64-100)	58 (41-84)	.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
Ролевое 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 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 больше 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.

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.

Все 10 больных, которым выполнялась ТПЭ в плановом порядке (Рисунок 22) по поводу ВПМО, синдрома МЭН I, инсулиномы ПЖ и метастаза почечноклеточного рака в ПЖ, живы (время наблюдения от 4,5 до 48,5 мес.). Медиана выживаемости в этой группе составила 22,8 месяцев, однолетняя выживаемость 70% (7), трехлетняя выживаемость 20% (2).

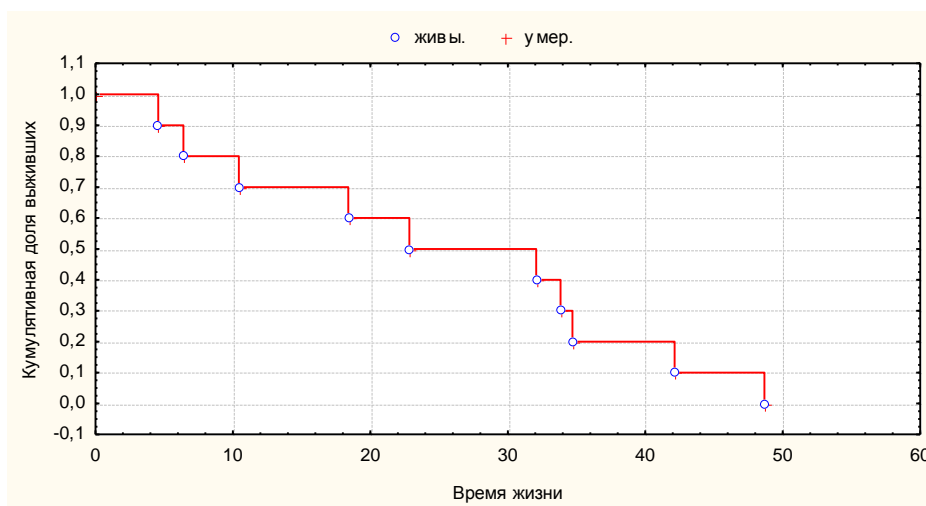


Рисунок 22. Выживаемость в группе тотальных панкреатэктомий выполненных по поводу ВПМО, синдрома МЭН I, инсулиномы ПЖ и метастаза почечноклеточного рака в ПЖ

Оценка эндокринных и экзокринных нарушений в отдаленном периоде после ТПЭ

Все пациенты после ТПЭ получали инсулин короткого (Актропид НМ) и средней продолжительности (Протофан НМ) действия. Пациенты, а также их родственники были обучены технике инъекций и определению необходимого для введения объема инсулина, и в дальнейшем самостоятельно проводили инсулинотерапию в домашних условиях.

С рекомендациями по питанию, частоте приема пищи, расчету ХЕ и инсулинотерапии больные выписывались под наблюдение эндокринолога по месту жительства.

Всем больным при выписке назначена заместительная ферментная терапия препаратом Креон в дозе от 160 до 240 тыс. ед. липазы.

Первое обследование в сроки до 6 месяцев проведено 15 пациентам, второе обследование в сроки до 1 года проведено у 11 пациентов, и третье обследование в сроки до 2 лет проведено 7 пациентам (Таблица 16).

Таблица 16.

Сроки обследования (колич. больных)	Уровень HbA1 Ср.(мин.–макс.) %	Доза инсулина Ср.(мин.–макс.) Ед/сут	Кратность введения инс. (раз)
До 6 месяцев (15)	8,2% (6,8-9,1)	32(24-48)	4-6
До 1 года (11)	7,4%(6,6-11,1)	30(24-36)	4-6
До 2 лет (7)	7,8%(7-11,2)	28(24-34)	4-6

При первом обследовании у всех пациентов уровень гликозилированного гемоглобина составил >8 ммоль/л ($8,4\pm 0,66$). Проведена коррекция инсулинотерапии, больным рекомендовалась более жесткая диета. На фоне коррекции инсулинотерапии и соблюдении диеты отмечена положительная динамика при втором и третьем обследованиях, при этом уровень гликированного гемоглобина составил $7,8\pm 0,62$ ммоль/л и $7,4\pm 0,58$ ммоль/л соответственно.

Осложнений инсулинотерапии в виде тяжелой гипогликемии, потребовавшей неотложной помощи не было.

У двух пациентов диагностирована диабетическая ретинопатия: у больной А., 73 лет, и больного П., 62 лет, на момент обследования в отдаленные сроки после операции через 2,5 года и 1,5 года соответственно.

Уровень протеинурии ни у одного больного не превышал 300 мг/л на всех этапах наблюдения, что трактовалось как 3 стадия диабетической нефропатии (начинающаяся нефропатия) по классификации Могенсена.

Оценена динамика веса больных в указанные выше промежутки времени, а также объем суточной дозы принимаемого ферментного препарата (Таблица 17).

Таблица 17.

Сроки обследования (число больных)	Вес тела в динамике, кг	Доза Креона в сутки, тыс.ед липазы.	Частота стула (раз в сутки)
До ТПЭ (15)	75(53-100)	-	1
Выписка (15)	66,2(48-98)	180(160-240)	3 (2-8)
До 6 месяцев после ТПЭ (15)	66,8(49-100)	200 (160-300)	3 (1-8)
До 1 года после ТПЭ (11)	68,8(50-98)	200 (160-300)	2 (1-8)
До 2 лет после ТПЭ (7)	69,25(51-86)	240 (160-300)	2 (1-8)

У всех пациентов после ТПЭ выявлено статистически значимое снижение веса тела в ближайшем послеоперационном периоде ($p = 0,0002$). В дальнейшем отмечена стабилизация и незначительная тенденция к увеличению веса. В динамике проводилось увеличение дозы ферментов для борьбы со стеатореей и поносами, что дало хороший клинический эффект практически во всех наблюдениях. Лишь в одном наблюдении у больной К., 33 лет после ТПЭ с резекцией гепатомезентериального артериального ствола, на фоне полной денервации верхней брыжеечной артерии отсутствовал какой-либо эффект от приема ферментных препаратов, и частота стула была от 6 до 12 раз в сутки независимо от принимаемой дозы Креона.

Для демонстрации отдаленных результатов представляем клинические случаи после ТПЭ, выполненных по поводу протоковой аденокарциномы ПЖ, ВПМО, метастаза рака почки в ПЖ, МЭН I типа, а также панкреатогенного осложнения после ПДР.

Клиническое наблюдение 1 (с диагнозом экзокринный рак ПЖ).

Больной У., 1956 г/р, поступил на обследование в Институт хирургии им. А.В. Вишневского 18.06.2013. В анамнезе: 17.11.2009 выполнена субтотальная резекция головки ПЖ с сохранением двенадцатиперстной кишки по поводу хронического панкреатита. Через 10 месяцев после операции при КТ выявлена опухоль в головке ПЖ с вовлечением в опухолевый процесс верхней брыжеечной

вены. 09.11.2010 выполнена расширенная тотальная дуоденумпанкреатэктомия с резекцией верхней брыжеечной вены, спленэктомия. До выполнения экстирпации поджелудочной железы (тотальной панкреатэктомии) пациент весил 87 кг. После операции выписан в относительно удовлетворительном состоянии с весом 66 кг, суточное количество инсулина при выписке 50–58 Ед, суточное количество Креона 160 тыс. Ед. После выписки больной постепенно стал отмечать увеличение массы тела до 76 кг. Указанный вес стабилен на протяжении года (с июня 2012 года). Прием пищи: завтрак, обед, полдник, ужин, а в промежутках между указанными приемами пищи 3 перекуса. На фоне приема ферментных препаратов (Креон) в дозе 160 тыс. Ед. отмечался выраженный метеоризм, жидкий стул 2 раза в день. После увеличения дозы до 300 тыс. Ед. указанные симптомы в значительной степени разрешились – стул 1 раз в сутки, оформленный, метеоризм значительно уменьшился. Максимальная суточная доза вводимого инсулина 30 Ед. Минимальный уровень глюкозы, зафиксированный больным – 2,3 ммоль/л, максимальный 23 ммоль/л. Самостоятельно контролирует уровень глюкозы (ведет дневник). Самостоятельно вводит инсулин в дозах, которые были согласованы с эндокринологом. В апреле 2013 года выполнена КТ брюшной полости, данных за рецидив заболевания не выявлено. Больной активен, ведет домашнее хозяйство, занимается животноводством. По данным лабораторных методов обследования (Таблица 18): СА19-9 – 0, НbA1C – 9,1%, Сахар мочи – 5,5 ммоль/л. Учитывая высокий уровень НbA1C, а также высокие уровни глюкозы крови при исследовании гликемического профиля, проведена коррекция инсулинотерапии, с увеличением суточной дозы до 36 Ед.

Клиническое наблюдение 2 (с диагнозом ВПМО).

Больной Ж., 1946 г/р, поступил на обследование в Институт хирургии им. А.В. Вишневского 24.06.2013. Вес при поступлении 80 кг. ТПЭ выполнена 03.02.2011. После ТПЭ выписан с весом 75 кг. С тех пор вес стабилен. Питается 6 раз в день (завтрак, обед, ужин и 3 раза дополнительные приемы пищи). Принимает Креон в дозировке 225 тыс. ед. в сутки. Стул 1-2 раза в день (нестабильный: оформленный, неоформленный). Колебания уровня глюкозы крови от 2,5 до 16

ммоль/л. Эпизодов гипогликемии с потерей сознания не было. Максимальная суточная доза инсулина – 36 Ед. Среднее суточное количество инсулина – 30 ед. Больной полностью адаптирован социально. Выполняет строительные работы, работы в огороде, водит автомобиль. После операции (тотальной панкреатэктомии) в проекции послеоперационного рубца (левая горизонтальная бранша разреза типа мерседес) сформировалась грыжа, эпизодов ущемления не было. При контрольном обследовании признаков локального рецидива заболевания нет. Гликированный гемоглобин 7,4%. Сахар мочи – 11 ммоль/л. Больной выписан с рекомендациями о проведении инсулинотерапии в прежнем режиме.

Клиническое наблюдение 3 (с диагнозом МЭН I типа).

Больная К., 33 лет, 25.12.2012 госпитализирована в Институт хирургии им. А.В. Вишневского для обследования. 12.05.2011 больной выполнена ТПЭ с резекцией верхней брыжеечной артерии и формированием анастомоза конец в конец, иссечение общей и собственной печеночной артерии, включая её бифуркацию, формирование необифуркации печеночных артерий и анастомозирование последней с селезеночной артерией конец в конец, спленэктомия, правосторонняя адреналэктомия. При плановом морфологическом исследовании с иммуногистохимическим исследованием верифицирована нейроэндокринная опухоль ПЖ (с мультифокальным ростом), экспрессирующая синаптофизин (+++), нейроспецифическую энолазу (+++), инсулин (++), серотонин(+/-). Митотический индекс менее 1%. Узловая медуллярная гиперплазия надпочечника. 13.05.2012 выполнена КТ брюшной полости, по данным которой признаков прогрессирования заболевания не было. Через 6 мес. (декабрь 2012) по данным обследования (УЗИ брюшной полости, МСКТ) у больной выявлено прогрессирование заболевания – множественные метастазы в печень. Гликированный гемоглобин 8,1%. Сахар мочи – 2.8 ммоль/л, реакция на ацетон отрицательная. Колебания глюкозы от 2,8 до 21 ммоль/л. Частота стула 7–10 р/сут. Больная принимает большие дозы Креона, однако частота стула от увеличения дозировки ферментного препарата не меняется. После всестороннего обследования рекомендована инсулинотерапия в прежнем объеме. Диарея обусловлена

денервацией кишечника в результате резекции верхней брыжеечной артерии. Дозировка ферментного препарата сохранена в прежнем объеме (200 тыс. ед. в сутки). Выписана под наблюдение онколога. Амбулаторно проводилось лечение препаратом октреотид-лонг. На фоне лечения препаратом октреотид-лонг стабилизация процесса.

Таблица 18.

	У., муж., 55	Ж., муж., 65	К., жен., 33	А., жен., 73	
Диагноз	Экз. рак ПЖ	ВПМО	МЭН I типа	Mts рака почки в ПЖ	
Время после ТПЭ, мес.	12	18	16	24	
Прогрессир. заболевания	нет	нет	Mts печень в	Нет	
Лабораторные данные	Нб, г/л	121	156	119	99
	Общ.белок, г/л	64	64	70	68
	Альбумин, г/л	39,4	38	43,9	28,2
	СА19-9	0	-	-	-
	НбА1С, (%)	9,1	7,4	8,1	7,8
	Сах.мочи, ммоль/л	5,5	11	2,8	5
	Реакция на ацетон	отр.	отр.	отр.	отр.
ИМТ	24	22,6	17	21	
Стеаторея					
Суточная инсулина, Ед	30	30	28	40	
Суточная доза креона.	300	225	200	160	

Клиническое наблюдение 4 (с диагнозом мета метастазы почечноклеточного рака в ПЖ).

Больная А., 73 лет поступила в Институт хирургии им. А.В. Вишневского 18.08.2013. В 1995 году выполнена правосторонняя нефрэктомия по поводу рака почки. В июне 2010 года в результате обследования выявлено солидное

образование ПЖ, расцененное как метастаз рака почки с поражением всех отделов железы. 01.07.2010 выполнена ТПЭ, спленэктомия. При гистологическом исследовании диагноз подтвержден. Выписана с весом 60 кг. Дозировка Креона при выписке после ТПЭ 160 тыс. ед., суточная доза инсулина 24 Ед. В дальнейшем дозировка инсулина увеличена до 40 ед в сутки. После выписки длительное время отмечала поносы до 6 р/д (после каждого приема пищи). На фоне длительных поносов вес тела снизился до 54 кг. С течением времени частота стула уменьшилась до 2 р/д, стул стал оформленным. Больная отмечает хороший аппетит и постоянное чувство голода. Питание: завтрак, обед, полдник, ужин; между указанными приемами 2-3 дополнительных приема пищи. При обследовании через 2 года после ТПЭ признаков прогрессирования онкопроцесса нет. Гликированный гемоглобин 7,8%. Колебания уровня гликемии от 3,5 до 22 ммоль/л. Больная выписана с инсулинотерапией в прежнем режиме. Дозировка Креона до 200 тыс. ед. в сутки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ТПЭ выполняется при обширном опухолевом поражении поджелудочной железы, не позволяющем выполнить радикальную резекцию с сохранением ткани органа, а также при тяжелых осложнениях резекционных вмешательств на поджелудочной железе. Реже ТПЭ выполняется при сложностях в формировании ПДА с целью предупреждения тяжелых осложнений.

ТПЭ в лечении протокового рака ПЖ выполнялась по абсолютным показаниям для достижения R0 резекции. К сожалению, при протоковой аденокарциноме ТПЭ не позволяет значимо увеличить продолжительность жизни, по сравнению с резекционными вмешательствами. Основная причина этого, на наш взгляд, заключается в том, что ТПЭ при протоковой аденокарциноме производится при больших размерах опухоли, часто – местно распространенных вариантах, то есть в случаях, когда даже при отсутствии отдаленных метастазов прогноз является неблагоприятным. После ТПЭ в группе больных с протоковыми аденокарциномами СД специфического типа характеризуется крайне лабильным течением, сложно поддающимся коррекции инсулинотерапией. В то же время, изучение отдаленных результатов после ТПЭ показало отсутствие выраженного болевого синдрома при прогрессировании заболевания, в отличие от резекционных операций.

Выживаемость в отдаленном периоде после ПДР и ТПЭ, выполненных по поводу протоковой аденокарциномы ПЖ, значимо не отличается. Однако тяжелые нарушения углеводного обмена после ТПЭ делают возможным выполнение этой операции при протоковой аденокарциноме только для достижения уровня резекции R0 в случаях наличия клеток опухоли в остающейся культе ПЖ при срочном гистологическом исследовании или при визуально определяемом обширном поражении ПЖ опухолью.

Качество жизни после ТПЭ и ПДР в обеих группах статистически не различается, за исключением показателя боли, который после ПДР достоверно выше, а после ТПЭ уровень боли соответствует этому показателю у здоровых

людей. Однако используемый нами инструмент оценки качества жизни не адаптирован к больным с тяжелым сахарным диабетом, что затрудняет давать объективную оценку.

После выполнения ТПЭ развивается тяжелый сахарный диабет, специфического типа, тяжелой формы, лабильного течения, который можно корректировать при хорошо подобранной инсулинотерапии и приверженности больного лечению. ТПЭ закономерно приводит к синдрому мальабсорбции и стеаторее, что требуют приема больших доз ферментных препаратов.

При нейроэндокринных неоплазиях ТПЭ, безусловно, является оправданным вмешательством даже при наличии отдаленных метастазов и прорастания магистральных сосудов. Эффективность био- и таргетной терапии позволяет стабилизировать заболевание и продлить жизнь больных. Небольшой собственный опыт подтверждает это положение – 4 больных, которым выполнена ТПЭ, были живы на протяжении от 6 до 30 месяцев без признаков прогрессирования заболевания, несмотря на наличие отдаленных метастазов или прорастания в магистральные артерии.

Нейроэндокринные опухоли ПЖ, являясь редким заболеванием, недостаточно известны отечественным хирургам. Они относятся к опухолям эпителиальной природы с эндокринно-клеточной дифференцировкой. Несмотря на то, что нейроэндокринные опухоли являются злокачественными, их биологическая агрессивность ниже, нежели у протоковой аденокарциномы. Нефункционалирующие нейроэндокринные опухоли ПЖ не сопровождаются клиническими синдромами гиперсекреции гормонов, поэтому чаще выявляются при больших размерах случайно.

В клинической практике возникают досадные диагностические ошибки, когда нейроэндокринная опухоль расценивается как протоковая аденокарцинома и больному отказывают в хирургическом лечении, считая случай неоперабельным. В настоящее время наличие отдаленных метастазов и местного распространения нейроэндокринных опухолей не является противопоказанием к выполнению резекций ПЖ и даже ТПЭ. Описанные клинические наблюдения ТПЭ при

нейроэндокринных опухолях ПЖ демонстрируют успешный опыт хирургического лечения больных при вовлечении в опухолевый процесс магистральных артерий брюшной полости. Выполнение ТПЭ у больных НЭО является онкологически обоснованным и обеспечивает приемлемые отдаленные результаты лечения. В литературе нет описания аналогичных по объему резекций магистральных парапанкреатических артерий с реконструкцией при выполнении тотальной панкреатэктомии при нефункционирующей нейроэндокринной опухоли ПЖ (больная К, 33 лет). Это связано не только с редкостью обширного поражения нефункционирующими нейроэндокринными опухолями ПЖ, но и с тем, что описанная анатомия, когда общая печеночная артерия отходит от верхней брыжеечной (9 тип по классификации N. Michels), встречается лишь в 1,5% случаев (Балахнин П.В. 2004). Экстраординарность данному клиническому случаю придает также прохождение гепатомезентериального ствола через ткань ПЖ.

Метастазы почечноклеточного рака в ПЖ встречаются редко, еще реже встречается изолированный характер метастазирования в ПЖ. Считается, что у 10% больных, перенесших хирургическое лечение по поводу рака почки, отдаленные метастазы развиваются через 10 и более лет. Именно в этой группе больных достижимы удовлетворительные результаты хирургического лечения. Активная хирургическая тактика при изолированном поражении ПЖ метастазами признается вполне допустимой, особенно, если учесть, что эффективной лекарственной терапии по поводу метастазов почечноклеточного рака не существует. Радикальная операция показана для увеличения выживаемости и улучшения качества жизни больных. Объем резекции определяется локализацией метастатической опухоли. Тотальная панкреатэктомия является операцией выбора в лечении мультифокального метастатического поражения ПЖ.

Полученные обнадеживающие результаты ТПЭ при нейроэндокринных неоплазиях ПЖ, внутрипротоковых папиллярных муцинозных опухолях и метастазах почечноклеточного рака в ПЖ позволяют рекомендовать ТПЭ при этих заболеваниях.

Все резекционные операции на ПЖ характеризуются высокой степенью сложности, а количество осложнений в ближайшем послеоперационном периоде достигает 52%. По данным англоязычной литературы наиболее частыми осложнениями являются несостоятельность панкреато- и/или билиодигестивных анастомозов, панкреатические свищи и гастростаз, АВК. Перечисленные осложнения являются следствием послеоперационного панкреонекроза. Поскольку максимальные деструктивные изменения ткани ПЖ развиваются в крае резекции, то есть в области панкреатодигестивного анастомоза, неизбежно возникает его несостоятельность, формируется наружный панкреатический свищ. Сообщение с просветом кишечника и наличие дренажной трубки приводит к изначальному инфицированию некротизированных тканей ПЖ и прилегающих клетчаточных пространств, вскрытых при операции. Таким образом, в зоне операции складывается неблагоприятная ситуация, которая усугубляется расположением в этой области крупных сосудов, стенки которых лишены окружающей жировой ткани, а после радикальной лимфодиссекции могут иметь и механические повреждения адвентиции. Наименее защищенными от агрессивного воздействия панкреатического секрета, поступающего из оставшейся части ПЖ, оказываются культы ранее перевязанных мелких ветвей артерий бассейна чревного ствола и верхней брыжеечной артерии, селезеночной, верхней брыжеечной и воротной вен. Именно из этих мест чаще всего и возникает кровотечение.

При значительном размере дефекта стенки сосуда и сохраненной проходимости прилежащей дренажной трубки клинические проявления кровотечения ярко выражены – по дренажу обильно выделяется кровь, развивается геморрагический шок.

При небольшом размере дефекта стенки сосуда и низком темпе кровотечения образуется сгусток крови, который тампонирует как просвет дренажной трубки, так и поврежденный участок сосуда, что приводит к временному гемостазу. При этом поступление крови по дренажу бывает незначительным. Гемодинамика не страдает. Однако за счет воздействия панкреатического секрета на тромботические массы и стенку сосуда рецидив кровотечения возникает неизбежно. Причем

каждый последующий эпизод кровотечения превышает по объему кровопотери предыдущий.

Тактика лечения определяется интенсивностью кровотечения. В случаях, когда возникает «сторожевое» или неинтенсивное АВК, при котором не страдает центральная гемодинамика, а уровень гемоглобина не понижается более 30 г\л, целесообразно выполнение ангиографии. Это исследование, как правило, может выявить источник кровотечения и позволяет осуществить эндоваскулярный гемостаз [104]. При тяжелом пострезекционном кровотечении какие-либо диагностические мероприятия, требующие временных затрат, неоправданны. Больные должны быть оперированы в экстренном порядке.

Выполнив релапаротомию, хирург сталкивается с дилеммой выбора способа остановки кровотечения. С одной стороны, тяжесть состояния больного диктует необходимость выполнения минимального по объему вмешательства — обеспечения гемостаза прошиванием или перевязкой сосуда. С другой стороны, в условиях инфильтрированных и инфицированных тканей ушивание дефекта стенки крупного сосуда противоречит всем канонам хирургии, а перевязка сосуда «на протяжении» невозможна из-за характера ангиоархитектоники этой области. По нашим данным, у всех больных, у которых гемостаз был обеспечен ушиванием дефекта сосудистой стенки, возник рецидив кровотечения и последующие аналогичные операции не позволили спасти пациентов.

Единственной радикальной и патогенетически оправданной операцией при профузном внутрибрюшном арозийном кровотечении, на наш взгляд, является удаление культи ПЖ. Эта операция позволяет ликвидировать как поступление панкреатического секрета, так и бактериальную контаминацию из тощей кишки, несущей несостоятельный панкреатико-еюноанастомоз, то есть эквивалентна радикальной хирургической обработке инфицированной раны. При кровотечении из бассейна селезеночных сосудов они удаляются вместе с культей ПЖ и селезенкой.

Экстирпация дистальной культи ПЖ со спленэктомией для хирурга, владеющего техникой панкреатодуоденальной резекции, не представляет большой

трудности. Противопоказанием является наличие плотного инфильтрата в области дистальной культи ПЖ и селезенки, разделение которого сопряжено с массивной кровопотерей.

Экстирпация культи ПЖ на высоте кровотечения является «операцией отчаянья» и принять решение в пользу такого объема вмешательства сложно. Однако наш опыт свидетельствует, что при возникновении профузного внутрибрюшного кровотечения экстирпацию ПЖ следует производить уже при первой релапаротомии, поскольку при возникновении рецидива кровотечения тяжесть состояния больных существенно усугубляется и надежда на их спасение становится минимальной.

Выводы

1. При обширном и/или мультифокальном поражении ПЖ протоковой аденокарциномой – ТПЭ выполняется по абсолютным показаниям, обеспечивая уровень радикальности R0.

2. Полученные удовлетворительные ближайшие и отдаленные результаты ТПЭ при нейроэндокринных неоплазиях ПЖ, внутрипротоковых муцинозных опухолях и метастазе почечноклеточного рака в ПЖ позволяют считать ТПЭ операцией выбора у больных этой группы.

3. Экстирпация культи ПЖ после ПДР («завершающая ТПЭ»), осложненной несостоятельностью ПДА 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 ТПЭ и ПДР, выполненных по поводу протоковой аденокарциномы, значимо не отличаются.

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

Список литературы

1. Данилов, М. В. Двухэтапная обработка культи поджелудочной железы при панкреатодуоденальной резекции / М. В. Данилов, В. П. Глабай, А. В. Кустов [и др.] // Ан. Хир. Гепат. – 1998. – № 3(2). – С. 51–58.
2. Данилов, М. В. Методика панкреатодуоденальной резекции и тотальной дуоденопанкреатэктомии // М. В. Данилов, В. С. Помелов, В. А. Вишневский, И. М. Буриев, А. В. Вихорев, П. О. Казанчян, Т. В. Савина // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 1990. – № 2. – С. 94–100.
3. Данилов, М. В. Панкреатодуоденальная резекция или тотальная панкреатэктомия. Обзор отечественной и зарубежной литературы / М. В. Данилов, Д. Ф.Благовидов, В. С. Помелов, П. Ф. Ганжа // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 1981. – № 2. – С. 139–144.
4. Данилов, М. В. Хирургия поджелудочной железы / М. В. Данилов, В. Д. Федоров. – М.: Медицина, 1995. – 506 с.
5. Егоров, В. И. Тотальная панкреатэктомия (Обзор) / В. И. Егоров, В. А. Вишневский, З. А. Коваленко, А. Н. Лебедева, О. И. Мелехина // Хирургия. – 2012. – № 7. – С. 85–92.
6. Касаткин, В. Ф. Тотальная дуоденопанкреатоспленэктомия в хирургии рака поджелудочной железы и желудка / В. Ф. Касаткин, Д. В. Кучер, Р. Е. Громыко // Хирургия. – 2005. – № 11. С. 28–31.
7. Кубышкин, В. А. Рак поджелудочной железы / В. А. Кубышкин, В. А. Вишневский. – М.: Медпрактика-М, 2003. – 375 с.
8. Кубышкин, В. А. Отдаленные результаты лечения «нефункционирующих» нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы / В. А. Кубышкин, В. А. Вишневский, И. М. Буриев, З. А. Абдулкеримов, А. В. Кочатков, М. Г. Ефанов // Материалы научной конференции «Новые технологии в диагностике, интервенционной радиологии и хирургии печени и поджелудочной железы». – СПб., 2005. – С. 87.

9. Кубышкин, В. А. Кистозные опухоли поджелудочной железы: диагностика и лечение / В. А. Кубышкин, Г. Г. Кармазановский, С. А. Гришанков. – М.: Видар, 2013. – 317 с.
10. Кубышкин, В. А. Экстирпация дистальной культы поджелудочной железы при профузном внутрибрюшном аррозионном кровотечении, обусловленным послеоперационным панкреонекрозом / В. А. Кубышкин, А. Г. Кригер, В. А. Вишневский // Хирургия. – 2012. – № 11. – С. 4–7.
11. Кузин, М. И. Тотальная дуоденопанкреатэктомия / М. И. Кузин, Д. Ф. Благовидов, Д. С. Саркисов, В. С. Помелов, В. А. Вишневский, В. В. Цвиркун, Т. В. Савина // Хирургия. – 1982. – № 6. – С. 17–21.
12. Кригер, А. Г. Эндокринные опухоли поджелудочной железы при синдроме множественной эндокринной неоплазии I типа / А. Г. Кригер, А. В. Кочатков, Д. С. Горин, А. Н. Лебедева // Хирургия. – 2010. – № 8. – С. 69–75.
13. Кригер, А. Г. Послеоперационный панкреатит при хирургических вмешательствах на поджелудочной железе / А. Г. Криге, В. А. Кубышкин, Г. Г. Кармазановский [и др.] // Хирургия. – 2012. – № 4. – С. 14–19.
14. Луцевич, Э. В. Протокол 2478 заседания Московского общества хирургов от 16.09.2000 / Э. В. Луцевич, Н. Н. Белов // Хирургия. – 2000. – № 6. – С. 70–71.
15. Лядов, В. К. Прогностические факторы при резектабельном раке поджелудочной железы / В. К. Лядов, Й.-Маттиас Лер, Оке Андрен-Сандберг. – М.: Медпрактика, 2010. – 147 с.
16. Патютко, Ю. И. Хирургия рака органов билиопанкреатодуоденальной зоны / Ю. И. Патютко, А. Г. Котельников. – М.: Медицина, 2007. – 448 с.
17. Путов, Н. В. Рак поджелудочной железы / Н. В. Путов, Н. Н. Артемьева, Н. Ю. Коханенко. – СПб.: Питер. 2005. – 396 с.
18. Akerstrom G., Hellman P. Surgery on neuroendocrine tumours // Best Pract Res ClinEndocrinolMetab. 2007. V. 21. № 1. P. 87–109.

19. Aranha G.V., Aaron J.M., Shoup M. Critical analysis of a large series of pancreaticogastrostomy after pancreaticoduodenectomy. *Arch Surg.* 2006; 141(6): 574–579.
20. Baiocchi G.L., Portolani N., Missale G., Baronchelli C., Grazioli L., Giulini S.M. Intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas (IPMN): clinico-pathological correlations and surgical indications. *World Journal of Surgical Oncology.* 2010; 8: 25.
21. Ball C.G., Howard T.J. Does the type of pancreaticojejunostomy after Whipple alter the leak rate? *Adv Surg.* 2010; 44: 131–148.
22. Bassi C., Dervenis C., Butturini G., et al. Postoperative pancreatic fistula: an international study group (ISGPF) definition. *Surgery.* 2005; 138(1): 8–13.
23. Bartsch D.K. Familial pancreatic cancer. *Br J Surg.* 2003; 90: 386–387.
24. Beger H., Matsumo S., Cameron J.L. Diseases of the pancreas. Current surgical therapy. Springer – Berlin, Heidelberg, New York. 2008; 945.
25. Benzoni E., Zompicchiatti A., Saccomano E. et al. Postoperative Complications Linked to Pancreaticoduodenectomy. An Analysis of Pancreatic Stump Management. *Gastrointestin Liver Dis.* 2008; 17(1): 43–47.
26. Brentnall T.A. Cancer surveillance of patients from familial pancreatic cancer kinders. *Med Clin North Am* 2000; 84(3): 707–718.
27. Buchler M.W., Wagner M., Schmied B.M. et al. Changes in morbidity after pancreatic resection: toward the end of completion pancreatectomy. *Arch Surg.* 2003.138. P. 1310 –1315.
28. Cameron J.L., Pitt H.A., Yeo C.J. et al. One hundred and forty-five consecutive pancreaticoduodenectomies without mortality. *Ann Surg.* 1993; 217: 430–438.
29. Casadei R., Monari F., Buscemi S., Laterza M., Ricci C., Rega D., M. D’Ambra, Pezzilli R., Calculli L., D. Santini, Minni F. Total pancreatectomy: indications, operative technique, and results. A single centre experience and review of literature. *Updates Surg.* 2010; 62: 41–46.

30. Charpentier K.P., Brentnall T.A., Bronner M.P., Byrd D., Christopher M. A new indication for pancreas transplantation: high grade pancreatic dysplasia. *Clin Transplant*. 2004; 18: 105–107.
31. Choon-Kiat H.O., Friess H., Buchker M.W. et al. Complications of pancreatic surgery. *HPB*. 2005; 7: 99–108.
32. Cuillerier E., Cellier C., Palazzo L., Deviere J., Wind P., Rickaert F., Cugnenc P.H., Cremer M., Barbier J.P. Outcome after surgical resection of intraductal papillary and mucinous tumors of the pancreas. *Am J Gastroenterol* 2000; 95(2): 441–445.
33. De Castro S.M., Kuhlmann K.F., Busch O.R. et al. Delayed massive hemorrhage after pancreatic and biliary surgery: embolization or surgery? *Ann. Surg.* 2005; 241: 85–91.
34. Di Carlo V, Chiesa R, Pontiroli AE, et al . Pancreato-duodenectomy with occlusion of the residual stump by Neoprene injection. *World J Surg*. 1989; 13: 105–110.
35. Egorov V.I., Kharazov A.F., Pavlovskaya A.I., Petrov R.V., Starostina N.S., Kondratiev E.V., Filippova E.M. Extensive multiarterial resection attending total duodenopancreatectomy and adrenalectomy for MEN-1-associated neuroendocrine carcinomas. *World J Gastrointest Surg*. 2012; 4(10): 238–245.
36. Eriksson J., Stalberg P., Nilsson A. et al. Surgery and radiofrequency ablation for treatment of liver metastases from midgut and foregut carcinoids and endocrine pancreatic tumors. *World J Surg*. 2008; 32(5): 930–938.
37. Farley D.R., Schwall G., Trede M. Completion pancreatectomy for surgical complications after pancreaticoduodenectomy. *Br J Surg*. 1996; 83(2): 176–179.
38. Fendrich V., Bartsch D. K. Surgical treatment of gastrointestinal neuroendocrine tumors. *Langenbecks Arch Surg*. 2011; 396(3): 299–311.
39. Fortner JG. Regional resection of cancer of the pancreas: A new surgical approach. *Surgery*. 1973; 73: 307–320
40. Fortner JG, Kim DK, Cubilla A, Turnbull A, Pahnke LD, Shils ME: Regional pancreatectomy: En bloc pancreatic, portal vein and lymph node resection. *Ann Surg* 1977;186: 42–50.

41. Fortner J.G. Regional pancreatectomy for cancer of the pancreas, ampulla, and other related sites. Tumor staging and results. *Ann. Surg.* 1984; 199(4): 418–425.
42. Fortner J.G., Klimstra D.S., Senie R.T., Maclean B.J.: Tumor size is the primary prognostic factor for pancreatic cancer after regional pancreatectomy. *Ann Surg.* 1996; 223: 147–153.
43. Friess H., Beger H.G., Sulkowski U., et al. Randomized controlled multicentre study of the prevention of complications by octreotide in patients undergoing surgery for chronic pancreatitis. *Br J Surg.* 1995; 82: 1270–1273.
44. Halfdanarson T.R., Rabe K.G., Rubin J., Petersen G.M. Pancreatic neuroendocrine tumors (PNTs): incidence, prognosis and recent trend toward improved survival. *Ann Oncol.* 2008; 19: 1727–1733.
45. Hamanaka Y., Suzuki T. Total pancreatic duct drainage for leakproof pancreatojejunostomy. // *Surgery.* 1994; 115(1): 22–6.
46. Hashimoto Y., Traverso L.W. Pancreatic anastomotic failure rate after pancreaticoduodenectomy decreases with microsurgery. *J Am Coll Surg.* 2010; 211(4): 510–521.
47. Hauso O., Gustafsson B.I., Kidd M., Waldum H.L., Drozdov I., Chan A.K., Modlin I.M. Neuroendocrine tumor epidemiology: contrasting Norway and North America. *Cancer.* 2008; 113: 2655–2664
48. Heidt D.G., Burant C., Simeone D.M. Total Pancreatectomy: Indications, Operative Technique, and Postoperative Sequelae. *J Gastrointest Surg.* 2007; 11: 209–216.
49. Jang J.Y., Kim S.W., Ahn Y.J., Yoon Y.S., Choi M.G., Lee K.U., et al. Multicenter analysis of clinicopathologic features of intraductal papillary mucinous tumor of the pancreas: is it possible to predict the malignancy before surgery? *Ann Surg Oncol.* 2005; 12(2): 124–132.
50. Janot M.S., Belyaev O., Kersting S., Chromik A.M., Seelig M. H., Sulberg D., Mittelkotter U. Indications and Early Outcomes for Total Pancreatectomy at a High-Volume Pancreas Center. *Clinical Study. HPB.* 2010; 10: 2–8.

51. Gaston E.A. Total Pancreatectomy. *New England J. Med.* 1948; 238: 345–354.
52. Greenhalf W., McFaul C., Earl J., Howes N., Neoptolemos J., Kress R., Sina-Frey M., Rieder H., Hahn S.A., Bartsch D. Anticipation in familial pancreatic cancer. *Gut.* 2006; 2155(2): 252–258.
53. Gueroult S., Parc Y., Duron F. et al. Completion pancreatectomy for postoperative peritonitis after pancreaticoduodenectomy: early and late outcome. *Arch. of Surgery.* 2004; 139(1): 16–19.
54. Ito T., Sasano H., Tanaka M. et al. Epidemiological study of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors in Japan. *J. Gastroenterol.* 2010; 45: 234–243.
55. Karpoff H., Klimstra D.S., Brennan M.F., Conlon K.C. Results of total pancreatectomy for adenocarcinoma of the pancreas. *Arch. Surg.* 2001; 136: 44–47.
56. Kazanjian K.K., Hines O.J., Eibl G. et al. Management of pancreatic fistulas after pancreaticoduodenectomy: results in 437 consecutive patients. *Arch Surg.* 2005; 140: 849–855.
57. Kloppel G., Solcia E., Longnecker D.S., Capella C., Sobin L.H. *World Health Organization International Histological Typing of Tumors of the Exocrine Pancreas.* Berlin. Springer. 1996; 1–61.
58. Koukoutsis I., Bellagamba R., Morris-Stiff G., et al. Haemorrhage following Pancreaticoduodenectomy: Risk Factors and the Importance of Sentinel Bleed. *Dig Surg.* 2006; 23: 224–228.
59. Kulu Y., Schmied B.M., Werner J., Muselli P., Buchler M.W, Schmidt J. Total pancreatectomy for pancreatic cancer: indications and operative technique. *HPB.* 2009; 11: 469–475.
60. Kurosaki I., Hatayama K. Omental wrapping of skeletonized major vessels after pancreaticoduodenectomy. *Int Surg.* 2004; 89: 90–94.
61. Limongelli P., Khorsandi S.E., Pai M. et al. Management of Delayed Postoperative Hemorrhage After Pancreaticoduodenectomy. *Arch surg.* 2008; 143(10): 1000–1007.

62. Lai E.C., Lau S.H., Lau W.Y. Measures to prevent pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy: a comprehensive review. *Arch Surg.* 2009; 144(11):1074–80.
63. Lin J.W., Cameron J.L., Yeo C.J. et al. Risk factors and outcomes in postpancreaticoduodenectomy pancreaticocutaneous fistula. *J Gastrointest Surg.* 2004; 8(8): 951–959.
64. Lynch H.T., Lanspa S.J., Fitzgibbons R.J et al. Familial pancreatic cancer: genetic pathology review. *Nebr Med J.* 1989; 74: 109–112.
65. Matsumoto G., Muta M., Tsuruta K., Karasawa K., Okamoto A. Tumor size significantly correlates with postoperative liver metastases and COX-2 expression in patients with resectable pancreatic cancer. *Pancreatology.* 2007; 7(2–3): 167–73.
66. Mayo S. C., de Jong M. C., Pulitano C. et al. Surgical management of hepatic neuroendocrine tumor metastasis: results from an international multi-institutional analysis. *Ann Surg Oncol.* 2010; 17(12): 3129–36.
67. Muller M.W., Friess H., Kleeff J. et al. Is There Still a Role for Total Pancreatectomy? *Annals of Surgery.* 2007; 246(6): 996–975.
68. Murphy M.M., Knaus W.J. II, Sing Chaung et al. Total pancreatectomy: a national study. *HPB.* 2009; 11: 476–482.
69. Norton J.A., Kivlen M., Li M., Schneider D., Chuter T., Jensen R.T. Morbidity and mortality of aggressive resection in patients with advanced neuroendocrine tumors. *Arch Surg.* 2003;138: 859–866.
70. Obara T., Maguchi H., Saitoh Y., Itoh A., Arisato S., Ashida T., Nishino N., Ura H., Namiki M. Mucin-producing tumor of the pancreas: natural history and serial pancreatogram changes. *Am J Gastroenterol.* 1993; 88: 564–569.
71. Ohhashi K., Murakami Y., Takekoshi T., Ohta H., Ohhashi I. Four cases of “mucin-producing” cancer of the pancreas on specific findings of the papilla of Vater. *Progress of Digestive Endoscopy* 1982; 20: 348–351.
72. Pederzoli P., Bassi C., Falconi M. et al. Efficacy of octreotide in the prevention of complications of pancreatic surgery. *Br J Surg.* 1994; 81: 265-269.
73. Priestley J.T., Comfort M., Randcliff J. Total pancreatectomy for hyperinsulism due to an islet cell adenoma. *Annals of Surgery.* 1944; 199: 211–221.

74. Priestley J.T., Comfort M., Sprague R. Total Pancreatectomy for hyperinsulinism due to islet-cell adenoma follow-up report five and one-half years after operation including metabolic studies. *Annals of Surgery*. 1949; 400: 211–217.
75. Puppala S., Patel J., Nicholson A. et al. Hemorrhagic complications after Whipple surgery: imaging and radiologic intervention. *AJR. American journal of roentgenology*. 2011; 196: 192–197.
76. Rebours V., Boutron-Ruault M.C., Schnee M., Ferec C., Maire F., Hammel P. Risk of pancreatic adenocarcinoma in patients with hereditary pancreatitis: a national exhaustive series. *Am J Gastroenterol*. (2008); 103: 111–119.
77. Ramacciato G., Mercantini P., Petrucciani N. et al. Risk factors of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy: a collective review. *Am Surg*. 2011; 77(3): 257–269.
78. Ribero D., Amisano M., Zimmitti G., et al. External tube pancreaticostomy reduces the risk of mortality associated with completion pancreatectomy for symptomatic fistulas complicating pancreaticoduodenectomy. *J of Gastrointestinal Surgery*. 2013; 17(2): 332.
79. Reid-Lombardo K.M., Farnell M.B., Crippa S. et al. Pancreatic anastomotic leakage after pancreaticoduodenectomy in 1,507 patients: a report from the Pancreatic Anastomotic Leak Study Group. 2007; 11(11): 1451–1458.
80. Reider H., Sina-Frey M., Ziegler A., Hahn S.A., Przepadlo E., Kress R., et al. German national case collection of familial pancreatic cancer-clinical-genetic analysis of the first 21 families. *Onkologie*. 2002; 25: 262–266.
81. Reissman P, Perry Y, Cuenca A, et al. Pancreaticojejunostomy versus controlled pancreaticocutaneous fistula in pancreaticoduodenectomy for periampullary carcinoma. *Am J Surg*. 1995; 169(6): 585–588.
82. Rockey E.W. Total pancreatectomy for carcinoma: case report. *Ann Surg*. 1943; 118: 603–611.
83. Rulyak S.J., Brentnall T.A. Inherited pancreatic cancer: surveillance and treatment strategies for affected families. *Pancreatology*. 2001; 1(5): 477–485.

84. Saif Muhammad Wasif. Pancreatic Cancer: Are We Moving Forward Yet? Highlights from the Gastrointestinal Cancers Symposium. Orlando, FL, USA. January 20th, 2007 JOP. *J Pancreas (Online)* 2007; 8(2):166-176.
85. Salvia R., Fernández-del Castillo C., Bassi C., et al. Main-duct intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: clinical predictors of malignancy and long-term survival following resection. *Ann Surg.* 2004; 239: 678–85.
86. Santoro R., Carlini M., Carboni F., et al. Delayed massive arterial hemorrhage after pancreaticoduodenectomy for cancer. Management of a life-threatening complication. *Hepatogastroenterology.* 2003; 50: 2199–2204.
87. Sarr M.G., Kendrick M.L., Nagorney D.M. et al. Cystic neoplasms of the pancreas: benign to malignant epithelial neoplasms. *Surg Clin North Am.* 2001; 81(3): 497–509.
88. Sasson A.R., Hoffman J.P., Ross E.A., Kagan S.A., Pingpank J.F., Eisenberg B.L. En bloc resection for locally advanced cancer of the pancreas: is it worthwhile? *J Gastrointest Surg.* 2002; 6: 147–157; discussion 157–158.
89. Sauve L. Des pancreatectomies et specialement de la pancreatectomie cephalique. *Rev. de chir.* 1908; 37: 113–152 and 335–385.
90. Schneider R., Slater E.P., Sina M., Habbe N., Fendrich V., Langer P., Bartsch D.K. German national case collection for familial pancreatic cancer (FaPaCa): ten years experience. *Fam Cancer.* 2011 Jun;10(2):323–30.
91. Sohn T.A., Yeo C.J., Cameron J.L. et al. Resected adenocarcinoma of the pancreas – 616 patients: results, outcomes and prognostic indicators. *J Gastrointest Surg.* 2000; 4: 567–579.
92. Sindelar W.F. Clinical experience with regional pancreatectomy for adenocarcinoma of the pancreas. *Arch Surg.* 1989; 124: 127–132.
93. Smith C.D., Sarr M.G., van Heerden J.A.. Completion pancreatectomy following pancreaticoduodenectomy: clinical experience. *World J Surg.* 1992; 16(3): 521–524.

94. Takano S., Ito Y., Watanabe Y., et al. Pancreaticojejunostomy versus pancreaticogastrostomy in reconstruction following pancreaticoduodenectomy. *Br J Surg.* 2000; 87: 423–427.
95. Tamijmarane A.A., Ahmed I.I., Bhati C.S. et al. Role of completion pancreatectomy as a damage control option for post-pancreatic surgical complications. // *Dig Surg.* 2006; 23(4): 229–234.
96. Tanaka M., Chari S., Adsay V. et al. International Association of Pancreatology: International consensus guidelines for management of intraductal papillary mucinous neoplasms and mucinous cystic neoplasms of the pancreas. *Pancreatology.* 2006; 6: 17–32.
97. Tersmette A.C., Petersen G.M., Offerhaus G.J., et al. Increased risk of incident pancreatic cancer among first-degree relatives with familial pancreatic cancer. *Clin Cancer Res.* 2001; 7: 738–744.
98. Tien Y.W., Lee P.H., Yang C.Y. et al. Risk factors of massive bleeding related to pancreatic leak after pancreaticoduodenectomy. *J Am Coll Surg.* 2005; 201: 554–559.
99. Trede M., Schwall G. The complications of pancreatectomy. *Ann Surg.* 1988; 207: 39–47.
100. Yamamoto M., Baba H., Kakeji Y., et al: Postoperative morbidity/mortality and survival rates after total gastrectomy, with splenectomy/pancreaticosplenectomy for patients with advanced gastric cancer. *Hepatogastroenterology.* 2004; 51: 298–302.
101. Yeo C.J. Management of complications following pancreaticoduodenectomy. *Surg Clin N Am.* 1995; 75: 13–924.
102. Yeo C.J., Cameron J.L., Lillemoe K.D., et al. Does prophylactic octreotide decrease the rates of pancreatic fistula and other complications after pancreaticoduodenectomy? Results of a prospective randomized placebo-controlled trial. *Ann Surg.* 2000; 232: 419–429.
103. Yekebas E., Wolfram L., Cataldegirmen G. et al. Postpancreatectomy Hemorrhage: Diagnosis and Treatment. An Analysis in 1669 Consecutive Pancreatic Resections. *Annals of Surgery.* 2007; 246(2): 269-280.

104. van Berge M.I., Allema J.H., van Gulik T.M. et al. Delayed massive haemorrhage after pancreatic and biliary surgery. *Br J Surg.* 1995; 82: 1527–1531.
105. Wagner M., Redaelli C., Lietz M. et al. Curative resection is the single most important factor determining outcome in patients with pancreatic adenocarcinoma. *Br J Surg.* 2004 May;91(5):586–94.
106. Waugh J. M., Dixon C. F., Clagett O. T., et al. Total Pancreatectomy: a Symposium Presenting Four Successful Cases and a Report on Metabolic Observations. *Proc. Staff Meet., Mayo Clin.* 1946., 21: 25–46.
107. Wittmann D.H., Schein M., Condon R.E. Management of secondary peritonitis. *Ann Surg.* 1996; 224: 10–18.
108. Wolters U., Wolf T., Stützer H. ASA classification and perioperative variables as predictors of postoperative outcome. *British Journal of Anaesthesia.* 1996. 77: 217–222.
109. Wu C.C., Hwang C.R., et al. Treatment of dehiscence of the pancreaticojejunostomy after pancreaticoduodenectomy: is the resection of the residual pancreas necessary? *Hepatogastroenterology.* 1996; 43: 271–274.
110. Z'Graggen K., Uhl W., Friess H., Buchler MW. How to do a safe pancreatic anastomosis. *J. Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2002; 9: 733– 737.