

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«АЛТАЙСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ЦЕЙМАХ АЛЕКСАНДР ЕВГЕНЬЕВИЧ

**ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ С ПРИМЕНЕНИЕМ МИНИИНВАЗИВНЫХ
ТЕХНОЛОГИЙ И ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ
ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ
ГЕПАТОПАНКРЕАТОБИЛИАРНОЙ ЗОНЫ,
ОСЛОЖНЕННЫХ МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХОЙ**

14.01.17 – Хирургия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор,
А.Ф. Лазарев

Барнаул – 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
Глава 1 КОМПЛЕКСНОЕ ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ ГЕПАТОПАНКРЕАТОБИЛИАРНОЙ ЗОНЫ, ОСЛОЖНЕННОЙ МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХОЙ, С ПРИМЕНЕНИЕМ МИНИИНВАЗИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ И ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	13
1.1 Актуальность.....	13
1.2 Хирургическое лечение.....	15
1.3 Фотодинамическая терапия. Экспериментальные, фундаментальные, клинические исследования. Перспективы исследования	19
Глава 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	30
2.1 Клиническая характеристика обследованных лиц и дизайн исследований	30
2.2 Методы исследования	35
2.2.1 Общие клинические исследования.....	35
2.2.2 Статистическая обработка результатов исследования	37
Глава 3 КОМПЛЕКСНОЕ ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ С ПРИМЕНЕНИЕМ МИНИИНВАЗИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ ДЕКОМПРЕССИИ ЖЕЛЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ У БОЛЬНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ ГЕПАТОПАНКРЕАТОБИЛИАРНОЙ ЗОНЫ, ОСЛОЖНЕННЫХ МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХОЙ.....	40
3.1 Комплексное хирургическое лечение больных злокачественными новообразованиями гепатопанкреатобилиарной зоны, осложненной механической желтухой	40
3.2 Сравнительный анализ хирургического лечения больных злокачественными новообразованиями гепатопанкреатобилиарной зоны, осложненной механической желтухой, в зависимости от применения миниинвазивных методов	54

Глава 4 ВЫЖИВАЕМОСТЬ БОЛЬНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ ПАНКРЕАТОБИЛИАРНОЙ ЗОНЫ, ОСЛОЖНЕННЫХ МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХОЙ, В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПРИМЕНЕНИЯ МИНИИНВАЗИВНЫХ МЕТОДОВ, ПАЛЛИАТИВНОГО И РАДИКАЛЬНОГО ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ.....	66
4.1 Сравнительная характеристика больных злокачественными новообразованиями панкреатобилиарной зоны, осложненной механической желтухой, в зависимости от применения методов хирургического лечения.....	66
4.2 Сравнительный анализ выживаемости и летальности больных злокачественными новообразованиями панкреатобилиарной зоны, осложненной механической желтухой.....	73
Глава 5 КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ ПАНКРЕАТОБИЛИАРНОЙ ЗОНЫ, ОСЛОЖНЕННЫХ МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХОЙ, С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ.....	83
5.1 Клиническая характеристика больных, у которых проводилось комплексное лечение с применением фотодинамической терапии.....	83
5.2 Результаты собственных исследований	120
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	128
ВЫВОДЫ	132
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	134
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	136
СЛОВАРЬ ТЕРМИНОВ.....	138
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	139

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Рак поджелудочной железы и желчевыводящих путей является одним из самым неблагоприятных по прогнозу злокачественных новообразований, характеризующийся поздней диагностикой и плохим прогнозом [1, 3, 4, 8, 9, 10, 11, 12]. Наиболее частым осложнением злокачественных новообразований гепатопанкреатобилиарной зоны является механическая желтуха, встречающаяся в 70-80% случаев заболевания и способствующая развитию острого холангита, внутрипеченочных абсцессов, сепсиса, синдрома полиорганной недостаточности [2, 6, 7, 26, 33, 39, 43].

Рак поджелудочной железы занимает 4-ое место в мире, 5-ом место в России по показателю смертности у мужчин и женщин, имеет самую низкую пятилетнюю продолжительность жизни среди опухолей желудочно-кишечного тракта со средней медианой выживаемости не более 6 месяцев, при этом в последнее время прослеживается рост заболеваемости этой патологией как в России, так и в мире [5, 18, 19, 20, 21, 27, 55, 59, 113, 184, 202]. Несмотря на внедрение новых медицинских технологий, основным методом лечения данного заболевания остается хирургический [14, 28, 45, 53, 54, 100, 128, 145]. Однако на момент диагностирования менее чем у 20% пациентов процесс является резектабельным [156, 157, 158, 159, 160, 162, 177, 190]. Несмотря на внедрение новых методов комплексного лечения, новых схем химиотерапии и режимов лучевой терапии, улучшения методов диагностики онкологических заболеваний, особенно раннего выявления, за последние 20-25 лет ни прогноз, ни выживаемость пациентов, ни процент ранней диагностики рака поджелудочной железы статистически значимо не улучшились [27, 51, 55, 59, 82, 90, 102, 103].

Злокачественные новообразования желчевыводящих путей хотя и относятся к редкой по частоте встречаемости нозологической группе заболеваний, но в подавляющем большинстве случаев являются объектом паллиативного

хирургического лечения [69, 139, 143]. При этом не удастся достигнуть значимых положительных результатов в увеличении продолжительности жизни у данной группы пациентов, медиана выживаемости которых остается на уровне 3-6 месяцев [69, 139, 143].

Степень разработанности темы исследования

В последние годы были получены результаты нескольких крупных исследований эффективности применения фотодинамической терапии в лечении злокачественных новообразований панкреатобилиарной зоны, среди которых исследование Huggett et al., проведенное у пациентов с раком головки поджелудочной железы [167], а также два метаанализа Lu Y. et. al., Leggett et. al., которые систематизировали результаты исследований, проведенных у пациентов с нерезектабельным билиарным раком [83, 142].

Результаты исследований показали низкую токсичность и высокую безопасность фотодинамической терапии у данных категорий пациентов. Однако до сих пор недостаточно изучена эффективность действия фотодинамической терапии, а так же отсутствует достаточный объем клинических наблюдений, который бы позволил изучить как результаты лечения в период госпитализации, так и отдаленные исходы лечения.

Цель исследования

Повысить эффективность комплексного хирургического лечения рака гепатопанкреатобилиарной зоны, осложненного механической желтухой, при использовании миниинвазивных технологий декомпрессии желчных протоков и фотодинамической терапии.

Задачи исследования

1. Оценить ближайшие и отдаленные результаты комплексного паллиативного хирургического лечения у больных злокачественными новообразованиями гепатопанкреатобилиарной зоны, осложненных механической желтухой, без применения фотодинамической терапии.
2. Разработать способ комплексного миниинвазивного хирургического лечения рака гепатопанкреатобилиарной зоны, осложненного механической желтухой, с применением локальной и системной фотодинамической терапии.
3. Оценить ближайшие и отдаленные результаты комплексного паллиативного хирургического лечения у больных злокачественными новообразованиями гепатопанкреатобилиарной зоны, осложненных механической желтухой, с применением фотодинамической терапии.

Научная новизна исследования

Впервые разработан и подтвержден новый способ комплексного хирургического миниинвазивного лечения механической желтухи, холангита опухолевого генеза с применением локальной и системной фотодинамической терапии, при котором наблюдается удовлетворительный эффект наряду с отсутствием клинически значимых осложнений (Патент №2704474 от 28.10.2019).

На основе сравнительного анализа послеоперационных осложнений и летальности, а так же динамики после проведения паллиативного и радикального лечения доказана эффективность применения миниинвазивных технологий декомпрессии желчевыводящих путей в комплексном лечении механической желтухи, холангита опухолевого генеза.

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическая значимость исследования базируется на том, что:

получено практическое подтверждение теоретических представлений о механизмах фототоксического эффекта фотодинамической терапии применительно к злокачественным новообразованиям гепатопанкреатобилиарной зоны, эффективности локальной и системной фотодинамической терапии в лечении злокачественных новообразований гепатопанкреатобилиарной зоны.

Значение полученных результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

разработан и внедрен метод комплексного хирургического миниинвазивного лечения механической желтухи, холангита опухолевого генеза с применением локальной и системной фотодинамической терапии (Патент №2704474; заявл. 07.05.2018; опубл. 28.10.2019.);

результаты диссертационного исследования внедрены в лечебно-профилактическую работу КГБУЗ «Городская больница №5, г. Барнаул», КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер»;

определены критерии эффективности комплексного миниинвазивного лечения механической желтухи, холангита опухолевого генеза с применением локальной и системной фотодинамической терапии.

Методология и методы исследования

В основу работы положены данные о 1786 больных. В первой части было проведено открытое ретроспективное сравнительное исследование эффективности лечения больных злокачественными новообразованиями гепатопанкреатобилиарной зоны, осложненных механической желтухой, в зависимости от применения миниинвазивных методов. Объектами исследования явились 1371 госпитализированный больной со злокачественными новообразованиями гепатопанкреатобилиарной зоны, осложненными механической желтухой. Предметом исследования явился сравнительный анализ методов декомпрессии желчевыводящих протоков. Эффективность методов декомпрессии желчевыводящих протоков была оценена в анализируемых группах

больных, у которых было проведено комплексное лечение осложнений злокачественных новообразований гепатопанкреатобилиарной зоны с использованием миниинвазивных технологий декомпрессии билиарного дерева, и у пациентов, у которых было проведено комплексное хирургическое лечение осложнений без применения данных методов.

Во второй части было проведено открытое ретроспективное сравнительное исследование выживаемости больных злокачественными новообразованиями панкреатобилиарной зоны, осложненной механической желтухой, в зависимости от применения миниинвазивных методов, паллиативного и радикального оперативного лечения. Исследования были выполнены на базе 227 госпитализированных больных со злокачественными новообразованиями панкреатобилиарной зоны, осложненными механической желтухой. Предметом этой части исследования явилась сравнительная оценка выживаемости и летальности больных злокачественными новообразованиями панкреатобилиарной зоны, осложненной механической желтухой.

В третьей части было проведено открытое нерандомизированное проспективное сравнительное исследование эффективности комплексного лечения больных злокачественными новообразованиями панкреатобилиарной зоны, осложненных механической желтухой, с использованием фотодинамической терапии. Объектами исследования были 216 госпитализированных больных со злокачественными новообразованиями панкреатобилиарной зоны, осложненными механической желтухой. Предметом этой части исследования явилась сравнительная оценка эффективности локальной и системной фотодинамической терапии в лечении механической желтухи, острого холангита опухолевого генеза.

Проведение диссертационного исследования было одобрено комитетом по этике при ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол №11 от 21.11.2017).

Все этапы исследования проведены на основе правил доказательной медицины, с соблюдением этических принципов клинических исследований. Выбор методов исследования определялся задачами и включал общие клинические методы исследования пациентов; специальные методы исследования, в том числе видеоэндоскопические методы диагностики и лечения, мультиспиральную компьютерную томографию органов брюшной полости высокого разрешения с внутривенным болюсным контрастированием.

Статистическая обработка, анализ и представление данных проводились в соответствии с современными рекомендациями по статистическому анализу в научных трудах, с использованием лицензионных компьютерных программ [13, 16, 24]. Принятый уровень статистической значимости был $p < 0,05$ (при сравнении трех групп у попарных сравнений, с учетом поправки Бонферрони, эквивалентный критический уровень значимости был $p < 0,017$).

Положения, выносимые на защиту

1. Повышение эффективности комплексного хирургического лечения рака гепатопанкреатобилиарной зоны, осложненного механической желтухой, может быть достигнуто путем применения миниинвазивных технологий декомпрессии желчевыводящих путей и фотодинамической терапии.

2. Комплексное хирургическое лечение злокачественных новообразований гепатопанкреатобилиарной зоны, осложненных механической желтухой, включающее миниинвазивные технологии декомпрессии желчевыводящих путей, позволяет уменьшить частоту лапаротомических паллиативных хирургических вмешательств, послеоперационных осложнений, увеличить количество радикальных хирургических вмешательств.

3. Комплексное хирургическое лечение злокачественных новообразований гепатопанкреатобилиарной зоны, осложненных механической желтухой, включающее миниинвазивные технологии декомпрессии

желчевыводящих путей, позволяет увеличить послеоперационную выживаемость и уменьшить послеоперационную летальность.

4. Паллиативное хирургическое лечение злокачественных новообразований гепатопанкреатобилиарной зоны, осложненных механической желтухой, с применением фотодинамической терапии, позволяет восстановить просвет желчевыводящих протоков, снизить уровень билирубинемии, уменьшить наибольший размер злокачественного новообразования.

5. Паллиативное хирургическое лечение злокачественных новообразований гепатопанкреатобилиарной зоны, осложненных механической желтухой, с применением фотодинамической терапии, позволяет увеличить выживаемость больных, которым не показано радикальное оперативное лечение.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Теория построена на известных, проверяемых данных, включая предельные случаи, согласуется с опубликованными результатами экспериментальных и клинических исследований в области изучения комплексного лечения острых осложнений злокачественных новообразований гепатопанкреатобилиарной зоны.

Использованы современные методики сбора и обработки информации, проанализировано достаточное количество клинических наблюдений. Критерии формирования выборочных совокупностей пациентов и дизайн всех этапов исследования соответствовали поставленным цели и задачам. Результаты исследования получены с привлечением квалифицированных специалистов, на сертифицированном оборудовании. Положения диссертации, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации, основываются на большом объеме клинического материала, глубокой теоретической разработке вопросов методологии исследования на основе принципов доказательной медицины, обработке полученных данных с использованием современных методов статистического анализа биологических и медицинских данных, программного обеспечения.

Результаты исследования доложены и обсуждены на межкафедральном заседании кафедр ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России; ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России; ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; лаборатории пульмонологии и хирургии клинического научного центра научного кластера ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России; Алтайского филиала Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина; VII Всероссийском конгрессе «Фотодинамическая терапия и фотодиагностика»; I Сибирской межрегиональной научно-практической конференции «Оперативная эндоскопия».

Личный вклад соискателя

Личный вклад соискателя заключается в самостоятельном анализе литературы отечественных и зарубежных авторов, непосредственном участии в получении исходных данных, личной обработке и интерпретации полученных в исследовании результатов, личной курации более, чем 90% пациентов, а так же в личном участии овладении, апробации и внедрении результатов исследования, включая новый способ комплексного миниинвазивного лечения механической желтухи, холангита, внутripеченочных абсцессов опухолевого генеза с применением локальной и системной фотодинамической терапии. Все публикации по выполненной работе подготовлены лично автором.

Связь работы с научными программами

Исследование выполнено в соответствии с планом научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской

Федерации (номер государственной регистрации темы АААА-А20-120012190044-2).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 8 научных работ, включая 7 работ в рецензируемых научных изданиях, из которых 5 опубликованы в форме научных статей, 2 работы представлены в форме тезисов. По теме диссертации опубликованы 5 научных статьи в журналах, включенных в перечень рекомендованных ВАК рецензируемых научных изданий, в которых были опубликованы основные научные результаты диссертации на соискание ученой степени кандидата наук. Автором получен патент Российской Федерации на изобретение Патент №2704474 от 28.10.2019 «Способ комплексного миниинвазивного лечения механической желтухи, холангита, внутрипеченочных абсцессов опухолевого генеза с применением локальной и системной фотодинамической терапии».

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 163 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, трех глав с изложением и обсуждением результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций. Диссертация иллюстрирована 34 таблицами и 18 рисунками. Список литературы включает 230 источников, в том числе 24 работы отечественных авторов и 206 зарубежных публикаций.

Глава 1

КОМПЛЕКСНОЕ ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ ГЕПАТОПАНКРЕАТОБИЛИАРНОЙ ЗОНЫ, ОСЛОЖНЕННОЙ МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХОЙ, С ПРИМЕНЕНИЕМ МИНИИНВАЗИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ И ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Актуальность

Рак поджелудочной железы и желчевыводящих путей является одним из самым неблагоприятных по прогнозу злокачественных новообразований, характеризующийся поздней диагностикой и плохим прогнозом [1, 3, 4, 8, 9, 10, 11, 12]. Наиболее частым осложнением злокачественных новообразований гепатопанкреатобилиарной зоны является механическая желтуха, встречающаяся в 70-80% случаев заболевания и способствующая развитию острого холангита, внутрипеченочных абсцессов, сепсиса, синдрома полиорганной недостаточности [2, 6, 7, 26, 33, 39, 43].

Рак поджелудочной железы занимает 4-ое место в мире, 5-ом место в России по показателю смертности у мужчин и женщин, имеет самую низкую пятилетнюю продолжительность жизни среди опухолей желудочно-кишечного тракта со средней медианой выживаемости не более 6 месяцев, при этом в последнее время прослеживается рост заболеваемости этой патологией как в России, так и в мире [5, 18, 19, 20, 21, 27, 55, 59, 113, 184, 202]. Несмотря на внедрение новых медицинских технологий, основным методом лечения данного заболевания остается хирургический [14, 28, 45, 53, 54, 100, 128, 145]. Однако на момент диагностирования менее чем у 20% пациентов процесс является резектабельным [156, 157, 158, 159, 160, 162, 177, 190]. Несмотря на внедрение

новых методов комплексного лечения, новых схем химиотерапии и режимов лучевой терапии, улучшения методов диагностики онкологических заболеваний, особенно раннего выявления, за последние 20-25 лет ни прогноз, ни выживаемость пациентов, ни процент ранней диагностики рака поджелудочной железы статистически значимо не улучшились [27, 51, 55, 59, 82, 90, 102, 103].

При этом, несмотря на то, что удельный вес рака поджелудочной железы в структуре онкологических заболеваний в Российской Федерации относительно невелика – 3,3%, в динамике в сравнении с предыдущими годами прослеживается увеличение заболеваемости и смертности [5, 18, 19, 20, 21]. В структуре смертности от онкологических заболеваний в России в 2017 году рак поджелудочной железы составлял 6,2%, что соответствует 5-му месту, после рака лёгкого, желудка, ободочной кишки и молочной железы [5, 18, 19, 20, 21]. При этом 3-летняя выживаемость выявлена у больных раком поджелудочной железы I-II стадии в 17%, а у больных III-IV стадии лишь в 2% [123, 137, 138, 141, 146, 180, 191].

Злокачественные новообразования желчевыводящих путей хотя и относятся к редкой по частоте встречаемости нозологической группе заболеваний, но в подавляющем большинстве случаев являются объектом паллиативного хирургического лечения [69, 139, 143]. При этом не удастся достигнуть значимых положительных результатов в увеличении продолжительности жизни у данной группы пациентов, медиана выживаемости которых остается на уровне 3-6 месяцев [69, 139, 143].

Стандартизированный показатель распространенности злокачественных новообразований поджелудочной железы в Российской Федерации на 100000 населения в 2017 году составлял 13,1 с индексом накопления контингента 1,3 [20]. Стандартизированный показатель распространенности по злокачественным новообразованиям желчевыводящей системы составлял 5,6 с индексом накопления контингента 1,4 [20]. Летальность больных в течение года с момента установления диагноза злокачественного новообразования является одной из наивысших среди онкологических заболеваний, составляя 68,2% у

злокачественных новообразований головки поджелудочной железы и 41,5% у злокачественных новообразований желчевыводящей системы [20].

1.2 Хирургическое лечение

Основным методом радикального хирургического лечения при злокачественных новообразованиях головки поджелудочной железы является гастропанкреатодуоденальная резекция (операция Уиппла) [26, 27, 36, 49, 74, 75]. Среди пациентов со злокачественным новообразованием головки поджелудочной железы менее 20% пациентов имеют резектабельный процесс при постановке диагноза [131, 144, 146, 154, 187, 196, 197, 198]. Около 30-40% пациентов имеют местно-распространенный процесс с инвазией в крупные артериальные структуры, что делает процесс нерезектабельным, при этом средняя медиана выживаемости у таких пациентов составляет около 11 месяцев [180, 192, 193, 204, 207, 208, 213, 215]. Из-за микроскопической инвазии, характерной для данного типа новообразований, наблюдается рецидив опухолевого роста даже после радикальных операций [118, 119, 214, 218, 219, 223]. Хирургическое лечение в этих случаях сводится к паллиативному лечению с целью ликвидации осложнений, связанных с увеличением новообразования, прежде всего механической желтухи и острого холангита – наложению обходных билиодигестивных анастомозов, а при технической невозможности проведение минимально инвазивных оперативных вмешательств по декомпрессии желчевыводящей системы [97, 101, 114, 120]. При этом пятилетняя выживаемость после радикального хирургического лечения составляет примерно 25-30% у пациентов без метастазов в регионарные лимфатические узлы и около 10% у пациентов с метастазами в регионарные лимфоузлы [161, 163, 175, 176]. Паллиативное лапаротомное хирургическое вмешательство из-за длительного периода восстановления, наличия большого количества осложнений достоверно не увеличивает среднюю продолжительность жизни у данной категории пациентов [30, 57, 69, 70, 73, 83, 85].

При дистальной холангиокарциноме и раке Фатерова сосочка основным методом радикального хирургического лечения является частичная дуоденопанкреатэктомия с расширенной резекцией общего желчного протока до конfluence [8, 9, 45, 46]. Однако более 80% пациентов при постановке диагноза имеют нерезектабельный процесс, а предложенные варианты паллиативного хирургического лечения не показали статистически значимого увеличения медианы выживаемости [69, 139, 143]. Более того, от 10 до 45% резектабельных опухолей согласно данным предоперационного дообследования оказывались нерезектабельными во время проведения диагностической лапаротомии [69, 139, 143].

Наиболее частым осложнением опухолей гепатопанкреатобилиарной зоны является механическая желтуха, встречающаяся в 70-80% случаев заболевания [2, 6, 7, 26, 44]. Современным подходом к лечению злокачественным новообразованиями гепатопанкреатобилиарной зоны, осложненных механической желтухой, считается этапное хирургическое лечение [47, 48, 49, 50]. На первом этапе выполняют декомпрессию билиарного дерева [33, 39, 43]. После постепенного устранения клинико-лабораторных признаков механической желтухи и нормализации функции органов и систем, вторым этапом, проводят окончательное (в том числе, радикальное) оперативное вмешательство [33, 39, 43, 217, 222, 224, 226, 227]. На современном этапе выделяют следующие способы декомпрессии желчевыводящих протоков [61, 63, 71, 72]:

1. трансабдоминальные операции (в т. ч. под видеолапароскопическим контролем);
2. трансдуоденальные эндоскопические методы (ретроградные методы декомпрессии);
3. чрескожные чреспеченочные вмешательства (антеградные методы декомпрессии).

Хирургический способ желчеотведения должен отвечать следующим требованиям: быть эффективным, в кратчайшие сроки устранять гипербилирубинемию, сопровождаться низким уровнем осложнений и

послеоперационной летальности [61, 99, 121, 123, 195]. В основе использования каждого из них лежит уровень блокирования оттока желчи [61, 74, 78, 87]. В настоящее время, принято различать три вида внепеченочного блока: высокий, проксимальный (по отношению к конфлюэнса), средний и низкий (дистальный) [89, 143, 174, 200, 209].

На современном этапе выделяют следующие показания для проведения декомпрессии желчевыводящих путей в качестве первого этапа хирургического лечения [93, 94]:

- 1) острый холангит;
- 2) печеночная недостаточность;
- 3) необходимость в неоадьювантной химиотерапии;
- 4) предоперационная подготовка больных;
- 5) уменьшение болевого синдрома и зуда кожи;
- 6) повышение качества жизни больного.

На данный момент более предпочтительными считаются миниинвазивные антеградные и ретроградные методы декомпрессии желчевыводящих путей, при которых одномоментно осуществляется диагностика блока, одновременно решается вопрос лечения: ретроградное эндоскопическое стентирование при низком блоке, антеградная чрескожная чреспеченочная холангиостомия при высоком, среднем и низком блоке, наложение холецистостомы при низком блоке под ультразвуковым, рентгеноскопическим или видеоэндоскопическим контролем [56, 139, 187].

Эндоскопическое устранение механической желтухи за счет имплантации самораскрывающегося стента может быть окончательным методом лечения при нерезектабельных ситуациях – наличием отдаленных метастазов или прорастанием опухоли ветвей чревного ствола или верхней брыжеечной артерии [63, 71, 72, 74, 78, 87, 93, 94].

Кроме того, в качестве паллиативного метода желчеотведения при нерезектабельных опухолях с целью улучшения качества жизни может применяться наружно-внутреннее чрескожное чреспеченочное антеградное

дренирование и стентирование с баллонной дилатацией желчевыводящих протоков [150, 165, 179, 185, 200, 203, 205, 220].

При отсутствии технической возможности выполнения эндоскопических или чрескожных вмешательств в нерезектабельных случаях необходимы паллиативные трансабдоминальные операции, наиболее распространенными из которых являются различные билиодигестивные анастомозы [99, 127, 129, 140, 144, 147, 148, 149]. Для анастомозирования рекомендуется формировать изолированную по Ру петлю тощей кишки [221, 225]. На современном этапе среди билиодигестивных анастомозов методом выбора является гепатикоеюноанастомоз из-за высокого риска прорастания опухолью наложенного на более дистальном уровне билиодигестивного анастомоза [116, 132, 135, 136, 212].

Вследствие недостаточной эффективности хирургического лечения продолжается поиск новых методов комплексной терапии, однако при улучшении методов диагностики онкологических заболеваний ни прогноз, ни выживаемость пациентов, ни процент ранней диагностики рака поджелудочной железы статистически значимо не улучшились [27, 51, 55, 59, 82, 90, 102, 103]. Протоколы комплексной химиотерапии у пациентов со злокачественным новообразованием головки поджелудочной железы остаются предметом дискуссий [98, 108, 137, 138, 141, 146, 180, 191]. У пациентов, у которых было проведено радикальное оперативное лечение, за которым проводилась адъювантная химиотерапия и радиохимиотерапия, медиана выживаемости составила 20-22 месяцев [33, 34, 42, 59, 80, 101, 102]. При этом из-за пятилетней выживаемости 10% у пациентов после радикального оперативного лечения и у 25% при комплексном хирургическом лечении и адъювантной химиотерапии была рекомендована неоадъювантная химиотерапия [107, 109, 115, 133, 151, 164, 186]. Проблемой химиотерапии при резектабельном раке поджелудочной железы остается отсутствие эффективной схемы системной химиотерапии, а так же то, что лишь около 70% резектабельных новообразований согласно данным предоперационного обследования оказывались действительно резектабельными во время оперативного вмешательства [15, 25, 40, 41, 42, 56, 62, 66].

1.3 Фотодинамическая терапия. Экспериментальные, фундаментальные, клинические исследования. Перспективы исследования

Фотодинамическая терапия (ФДТ) – это метод лечения, при котором используются нетоксические лекарственные средства, которые называются фотосенсибилизаторами. Они становятся химически активными только под воздействием света в присутствии молекул кислорода [31, 37, 51, 58, 60, 76, 124]. Благодаря избирательности и специфичности, фотодинамическая терапия считается возможным методом лечения для опухолей, включая раковые заболевания кожи [230], головы и шеи [216], носоглотки [171], пищевода, легких [60], поджелудочной железы [169], рака желчевыводящих протоков [170, 172, 188] и мочевого пузыря [129]. Выделяют четыре основных вида фотосенсибилизаторов: производные порфирина, хлора, фталоцианина и порфицена [3, 5, 76, 83, 114, 121]. Механизм их действия состоит в формировании возбужденного триплетного состояния под действием монохроматического света определенной длины волны с дальнейшим прохождением двух типов реакций: тип I и тип II [211, 216, 228, 229, 230]. В реакции типа I, триплетный фотосенсибилизатор переносит электрон в соседний субстрат, после чего образуются свободных радикалы и радикальные ионы, которые далее взаимодействуют с молекулярным кислородом и продуцируют реакционноспособный кислородный радикал. В реакции типа II триплетный фотосенсибилизатор переносит свою энергию непосредственно на молекулярный кислород и образуют возбужденный синглетный кислород. Эти две реакции составляют основной механизм разрушения ткани новообразования методом ФДТ [211, 216, 228, 229, 230].

В исследованиях по воздействию фотодинамической терапии на раковые клетки изучаются три механизма клеточной смерти: аутофагии, апоптоза и некроза [211, 216, 228, 229, 230].

Апоптоз это процесс естественной гибели клеток, требующий АТФ, характеризующийся уменьшением цитоплазматического, клеточного объема,

конденсацией хроматина и фрагментацией ядра [211, 216, 228, 229, 230]. В исследованиях *in vitro* и на животных (сирийские золотые и китайские хомяки) было выявлено несколько путей действия ФДТ, играющие роль в апоптозе клеток [211, 216, 228, 229, 230]:

1) антиапоптотический белок семейства Bcl-2 может ослаблять свое действие после фотодинамической терапии. Он является молекулярной мишенью при проведении фотодинамической терапии с использованием митохондриальных фотосенсибилизаторов и может определить чувствительность раковых клеток к апоптозу и общий ответ новообразования на ФДТ;

2) активация каспаз-6, -7, -9 после высвобождения в цитозоль протеина С, выброс которого контролирует Bcl-2 с последующим расщеплением ADP-рибозы – белковой полимеразы репарации ДНК;

3) усиление экспрессии после фотодинамической терапии Fas-лиганда (FasL), который принадлежит к группе факторов некроза опухоли (TNF). Когда FasL связывается со своим рецептором на мембране раковой клетки, происходит апоптоз. Система Fas / FasL могла как давать сигнал к апоптозу непосредственно через активацию систем каспаз (рак носоглотки, толстой кишки, мочевого пузыря), так и через воздействие на митохондрии с инактивацией Bcl-2 (основной изученный на данный момент путь действия FasL);

4) важную роль в действии фотосенсибилизатора играет кальций. Индуцированное ФДТ увеличение уровня внутриклеточного кальция может быть связано с апоптозом раковых клеток. В исследованиях на животных выявлено, что хелаторы кальция ингибируют фотодинамически-индуцированное высвобождение цитохрома С, активацию фермента каспазы-3 и апоптоз, что указывает на то, что кальций играет роль в индуцированном фотодинамической терапией апоптозе.

Аутофагия - это процесс, при котором аномальная цитоплазма секвестрируется в двойные мембранные везикулы и сливается с лизосомами, при этом содержимое аутофагосом переваривается и перерабатывается [5, 39]. Из-за морфологических и биохимических особенностей смерти аутофагической клетки,

она отличается от апоптоза и некроза [8, 39]. Наиболее важным при развитии аутофагии после фотодинамической терапии является то, что аутофагия не зависит от молекулярной цели фотосенсибилизатора, поскольку она наблюдается при локализации фотосенсибилизаторов в эндоплазматическом ретикулуме, митохондриях, лизосомах и эндосомах [211, 216, 228, 229, 230]. Фотодинамическая терапия может не только влиять на аутофаги, повреждая органеллы (лизосомы и эндосомы), но также влиять на белки, которые участвуют в этом механизме, что играет ключевую роль при заметном снижении апоптоза после создания фотопамяти или фармакологической инактивации подавления функции Bcl-2 [211, 216, 228, 229, 230]. В этих случаях эффективность ФДТ не снижалась, поскольку подавление апоптоза приводило к усиленной аутофагии с сильной вакуолированной морфологией [211, 216, 228, 229, 230]. Предполагается, что аутофагия играют роль процесса, сопутствующего выживанию в компетентных в апоптозе клетках и роль процесса клеточной смерти в апоптотически недееспособных клетках [211, 216, 228, 229, 230].

Некроз морфологически характеризуется повышением клеточной проницаемости и объема, набуханием органелл и разрывом плазматической мембраны [211, 216, 228, 229, 230]. На данный момент считается, что более высокая световая доза всегда сопровождается клеточным некрозом с повреждением ДНК клетки [134, 142, 169, 170, 171]. Исследования на животных показали, что при увеличении дозы фотосенсибилизатора и/или продолжительности облучения, раковые клетки опухоли подвергаются некрозу, что давало более эффективный результат ФДТ в плане циторедуктивного эффекта у агрессивных опухолей [172, 188, 194]. Xie et al. [211] провели один из первых экспериментов сочетанного воздействия фотодинамической и химиотерапии, показав, что ФДТ приводит к некрозу при раковых поражениях и значительно уменьшает объем ткани рака поджелудочной железы. Они отметили, что частично опухолевая некротическая ткань была расслоена, а через 1 неделю после лечения ФДТ в месте воздействия образовался некротический край с вулканоподобным поднятием. В рандомизированном контролируемом исследовании

имплантированной поджелудочной железы с опухолевым процессом у сирийских золотых хомяков, обработанных фотосенсибилизатором 5-аминолаувелиновой кислотой, ФДТ-индуцированный некроз опухолей достигал до 8 мм в глубину, а время выживания обработанных фотосенсибилизатором 5-аминолаувелиновой кислотой животных было значительно больше, чем в необработанной контрольной группе [211]. В других исследованиях с другими препаратами максимальная глубина полученного некроза составила 12,4 мм с неравномерной зоной некроза и замещением ее соединительной тканью, что предположительно связано с изменением репаративными процессами и неравномерным распределением фотосенсибилизатора в опухолевой ткани [211, 216, 228, 229, 230].

Кроме прямого цитотоксического действия ФДТ оказывает еще два типа действия, опосредованно приводящих к разрушению опухолевой ткани [211, 216, 228, 229, 230]:

1) повреждение сосудов – механизм основан на том, что патологический ангиогенез играет важную роль в адекватном кровоснабжении опухоли кислородом и питательными веществами, а значит и в росте образования. Однако при развитии ФДТ-индуцированной гипоксии и повреждении сосудов опухоли с развитием микротромбозов и блокады микроциркуляторного русла раковая ткань вырабатывает факторы ангиогенеза, уменьшающие эффект действия ФДТ. Однако при сочетании ФДТ с ингибиторами ангиогенеза был показан более выраженный эффект ишемического и гипоксического воздействия на опухоль [3];

2) активация иммунной системы – ФДТ-индуцированный некроз опухолевых клеток приводит к последующей индукции воспалительного ответа с противоопухолевым иммунным ответом [228, 229]. Выявлено, что фотодинамическая терапия изменяет микроокружение опухоли путем стимулирования высвобождения или экспрессии различных провоспалительных и острофазовых белков-посредников [228, 229]. В ответ на стресс клетки продуцируют белки теплового шока (HSP), и считается, что фотодинамическая терапия может индуцировать экспрессию и высвобождение HSP, которые, в свою

очередь, стимулируют воспалительные и иммунные ответы [228, 229]. Кроме того, организм распознает повреждение и цитотоксическое действие ФДТ, и это дополнительно вызывает сильную реакцию хозяина с экспрессией нейтрофилов как одним из ее проявлений. В экспериментах на мышах с отдаленными раковыми метастазами показано, что ФДТ приводит к увеличению циркулирующих нейтрофилов и замедления роста опухоли [228, 229]. Истощение популяции нейтрофилов уменьшало ФДТ-опосредованное действие на опухолевый рост [228, 229]. Противоопухолевый иммунитет зависит от наличия активированных антиген-представляющих клеток (АПК) [228, 229]. ФДТ может увеличить активность этих клеток и стимулировать пролиферацию Т-клеток и Т-клеточную секрецию интерферонов гамма [228, 229]. Кроме того, ФДТ является не только прямым медиатором воспаления, но также стимулирует множество вторичных воспалительных молекул, таких как цитокины, интерлейкин-1бета (IL-1beta), TNF-альфа, IL-6, IL-10, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, тромбоксан, простагландины, лейкотриены, гистамины, и коэффициенты коагуляции [228, 229]. Более того, ФДТ в сочетании с низкодозным циклофосфамидом может продуцировать опухолеспецифические цитотоксические Т-клетки и стимулировать мощную иммунную память, что обусловило увеличение выживаемости и ремиссии у метастатических мышей [228, 229].

Первое клиническое исследование фотодинамической терапии при лечении местно локализованных опухолей поджелудочной железы было проведено в 2002 году [169]. Было изучено влияние ФДТ на 16 неоперабельных пациентов с раком головки поджелудочной железы с применением монохроматического лазера чрескожно с ультразвуковым и КТ-наведением через 3 дня после инфузии фотосенсибилизатора. Медианное время выживания после ФДТ составило 9,5 месяцев (диапазон 4-30 месяцев), при этом был выявлен значимый циторедуктивный эффект. В следующем году Tseng et al. [121] показали, что ФДТ может быть ценным методом для лечения только локализованных видов рака малых размеров у пациентов, которым либо не показано хирургическое

вмешательство вследствие общего состояния пациента, либо вследствие нерезектабельности опухоли. При больших опухолях с терапевтически значимой дозой и длительностью облучения были получены клинически значимые осложнения, такие как локальные геморрагические некрозы, гастроинтестинальные кровотечения и обструкции ДПК [121]. Кроме того, большие опухолевые массы не давали монохроматическому лазеру пройти через всю толщу образования, снижая эффективность ФДТ даже в пределах режимов апоптоза и аутофагии [121]. В одном из последних исследований Yusuf T. E. et. al. [228] показали возможности прицельной ФДТ под контролем эндо-УЗИ, что значительно улучшило прецизионность воздействия и позволило улучшить контроль терапии, уменьшив первичные негативные эффекты, особенно связанные с подбором режима с целью избежать геморрагического панкреонекроза.

Среди наиболее современных исследований одним из важнейших является исследование Huggett et al., проведенное у пациентов с местно распространенным раком головки поджелудочной железы [167]. В более раннем исследовании той же группы изучали фотосенсибилизатор мезотетрагидроксифенил хлорин (mTHPC) [167]. Однако это исследование также включало пациентов с раком поджелудочной железы I и II стадии, в то время как данные по раку поджелудочной железы III стадии не могли быть проанализированы отдельно [167]. В исследовании Huggett et al. использовали фотосенсибилизатор вертепорфина у 15 пациентов, средний размер опухоли составил 4,0 см [167]. Через один месяц 11 пациентов и через три месяца после фотодинамической терапии 6 пациентов из 13 не имели признаков прогрессирования опухоли. Медиана выживаемости после ФДТ увеличилась до 8,8 месяцев, а от момента постановки диагноза – до 15,5 месяцев. Побочные эффекты включали боль от легкой до умеренной ($n = 3$), переходное повышение уровня амилазы ($n = 1$), умеренную диарею ($n = 1$), стойкую стеаторрею ($n = 1$) и субклинические воспалительные изменения по данным мультиспиральной компьютерной томографии. Лечение относительно легко переносилось пациентами [167].

У пациентов с нерезектабельной холангиокарциномой лечение механической желтухи может быть дополнено использованием фотодинамической терапии [170, 172, 188]. После инъекции фотосенсибилизирующего агента местная фотодинамическая терапия позволяет провести целенаправленное разрушение опухоли в желчных протоках [170, 172, 188]. Два метаанализа показали значительные улучшения в оттоке желчи, качестве жизни и ожидаемой продолжительности жизни при стентировании желчных протоков с ФДТ по сравнению со стентированием без ФДТ [170, 172, 188]. Частота фототоксических реакций составляла приблизительно 11% [172]. Недавно опубликованное проспективное исследование сравнило ФДТ (+ стентирование, n = 12) со стентированием без ФДТ (n = 27) и подтвердило эти результаты. Однолетняя выживаемость составила 58,3% против 3,7%, а медиана выживаемости – 13,8 против 9,6 месяцев [142]. Выявлена более длительная общая выживаемость у пациентов, получивших ФДТ с дополнительной системной химиотерапией, по сравнению с пациентами, которые получали только ФДТ [81, 104, 105, 106, 170, 172, 211, 228].

Оперативное лечение остается основным методом лечения злокачественных новообразований [53, 54, 100, 128, 145, 156, 157, 158, 159, 160, 162, 177, 190, 195]. При этом более 80% пациентов с раком головки поджелудочной железы и злокачественными заболеваниями желчевыводящих протоков имеют местное или отдаленное метастатическое поражение и, следовательно, нерезектабельны ко времени диагностики [67, 76, 77, 80, 86, 91, 92, 96,]. Фотодинамическая терапия имеет большой потенциал в сочетании с хирургической резекцией в уничтожении остаточных злокачественных тканей [14, 28]. Хирургическая резекция может удалить слой опухоли в пределах очевидного разграничения, в то время как ФДТ может разрушить периферическую ткань на уровне микроинвазии и, в свою очередь, повысить радикальность операции [4, 10, 11, 14, 28]. Кроме того, ФДТ в комплексе с другими паллиативными методами лечения может увеличить пятилетнюю выживаемость и улучшить медиану выживания [4, 10, 11, 14, 28].

ФДТ имеет много преимуществ, включая избирательный эффект на раковые клетки поджелудочной железы по сравнению с нормальными тканями [60, 114]. Другим очевидным преимуществом ФДТ является ее относительная безопасность, отсутствие иммуносупрессии и даже иммуностимулирующий эффект, нетоксичность в сравнении с другими методами комплексного лечения рака поджелудочной железы [122, 230]. Кроме того, комбинация ФДТ с химиотерапией и другими методами лечения может привести к значительному увеличению эффективности паллиативной терапии у данной категории пациентов [38, 88, 95, 117, 139, 173, 178, 189].

Однако у ФДТ имеются и недостатки, связанные как с побочными эффектами ФДТ (гастроинтестинальные кровотечения, обструкция ДПК и геморрагические панкреонекрозы), так и с недостаточной изученностью и отсутствием четких рекомендаций по титрованию триады дозы, мощности лазера, длительности облучения для конкретных препаратов и аппаратов ФДТ с целью достижения апоптоза, аутофагии и некроза [38, 60, 114]. Кроме того, остается практически неизученным влияние ФДТ на систему гемостаза в аспекте тесной взаимосвязи системы прокоагуляции гемостаза и онкогенеза, что является предметом будущих исследований [17, 230]. Будущие исследования должны быть направлены на улучшение эффекта ФДТ как путем развития новых фотосенсибилизаторов, так и путем развития методов доступа и визуализации с целью увеличения охвата опухолевой массы монохроматическим облучением. Таким образом, фотодинамическая терапия представляется эффективным методом в составе комплексного лечения рака поджелудочной железы, как с целью паллиативной терапии, так и комплексе с радикальным хирургическим лечением [171, 172, 188, 194, 211, 216, 228, 229].

Резюме

Злокачественные новообразования поджелудочной железы и желчевыводящей системы продолжают оставаться одной из наиболее значимых

причин смертности у мужчин и женщин, имея самую низкую пятилетнюю продолжительность жизни среди опухолей желудочно-кишечного тракта со средней медианой выживаемости не более 6 месяцев, а так же характеризующиеся низкой выявляемостью вследствие неспецифичности клиники, что обуславливает их позднюю диагностику лишь в стадии острых хирургических осложнений [1, 3, 4, 8, 9, 10, 11, 12].

Несмотря на внедрение новых медицинских технологий, основным методом лечения данной нозологии остается хирургический. При этом на момент диагностирования менее 20% пациентов имеют резектабельный процесс, и даже такие пациенты часто не подвергаются радикальному оперативному лечению из-за диссеминации опухоли к моменту операции (до 25-30% у пациентов без метастазов в регионарные лимфоузлы и около 10% у пациентов с метастазами в регионарные лимфоузлы), что снижает послеоперационную пятилетнюю выживаемость [14, 28, 45, 53, 54, 100, 128, 145]. При этом при паллиативной лапаротомной хирургической операции из-за длительного периода восстановления, наличия большого количества осложнений достоверно не увеличивается средняя продолжительность жизни у данной категории пациентов, что выражается в медиане выживаемости 3-6 месяцев, в то время как при местно распространенном нерезектабельном процессе с инвазией в крупные сосуды без оперативного лечения медиана выживаемости составляет 11 месяцев [156, 157, 158, 159, 160, 162, 177, 190]. Более того, нерезектабельность опухоли из-за вариабельности местного распространения и диссеминации может обнаруживаться только во время эксплоративной лапаротомии [136, 139, 156, 157, 158, 159].

Вследствие недостаточной эффективности хирургического метода продолжается поиск новых методов комплексной терапии, новых хемioterapiи, а так же режимов лучевой терапии. Несмотря на улучшение методов диагностики онкологических заболеваний ни прогноз, ни выживаемость пациентов, ни процент ранней диагностики рака поджелудочной железы значимо не улучшились [27, 51, 55, 59, 82, 90, 102, 103, 123]. Протоколы комплексной

химиотерапии у пациентов со злокачественным новообразованием головки поджелудочной железы остаются предметом дискуссий. У пациентов, которым было проведено радикальное оперативное лечение, за которым затем следовала адъювантная химиотерапия и радиохимиотерапия, медиана выживаемости составила 20-22 месяцев [32, 34, 35, 36, 37, 52, 65]. Однако из-за пятилетней выживаемости 10% у пациентов после радикального оперативного лечения и 25% при комплексном хирургическом лечении и адъювантной химиотерапии была рекомендована неоадъювантная химиотерапия [155, 182, 183, 199, 201, 206, 210]. Проблемой химиотерапии при резектабельном раке поджелудочной железы остается отсутствие эффективной схемы системной химиотерапии, а так же то, что лишь около 70% резектабельных опухолей согласно данным предоперационного обследования оказывались действительно резектабельными во время оперативного вмешательства [152, 153, 166, 167, 168, 181].

Новым и перспективным методом лечения злокачественных новообразований поджелудочной железы и желчевыводящей системы является фотодинамическая терапия, несомненным преимуществом которой является избирательное воздействие лишь на раковые клетки. Фотодинамическая терапия способствует в зависимости от длительности воздействия аутофагии, апоптозу или некрозу. Такое таргетное действие вместе с отсутствием иммуносупрессии и даже стимуляцией иммунного ответа обеспечивает малую токсичность данного метода по сравнению с другими методами лечения [38, 60, 114, 122, 126, 130, 134, 142]. При этом база практических исследований фотодинамической терапии на пациентах с данной патологией все еще недостаточна и требует дальнейшего развития. Последние исследования показали увеличение медианы выживаемости у данной категории пациентов как при фотодинамической терапии без протокола химиотерапии, так и с проведением химиотерапии, что дало еще лучшие результаты [59, 113, 184, 202]. Хотя у ФДТ имеются и недостатки, связанные как с побочными эффектами ФДТ (гастроинтестинальные кровотечения, обструкция ДПК и геморрагические панкреонекрозы), так и с недостаточной изученностью и отсутствием четких рекомендаций по титрованию триады дозы, мощности лазера,

длительности облучения для конкретных препаратов и аппаратов ФДТ с целью достижения апоптоза, аутофагии и некроза [38, 60, 114], что уменьшает контролируемость терапевтических эффектов, но метод ФДТ безусловно является перспективным методом как в радикальной, так и в паллиативной комплексной терапии злокачественных новообразований поджелудочной железы и желчевыводящей системы, требующим дальнейшего изучения.

Глава 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Клиническая характеристика обследованных лиц и дизайн исследований

В основу работы положены данные о 1786 больных с новообразованиями гепатопанкреатобилиарной зоны, осложненной механической желтухой, острым холангитом, находившихся на лечении в КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер», являющийся клинической базой кафедры онкологии, лучевой терапии и лучевой диагностики с курсом ДПО Алтайского государственного медицинского университета и в хирургическом отделении КГБУЗ «Городская больница №5, г. Барнаул», являющимся клинической базой кафедры факультетской хирургии имени профессора И.И. Неймарка и госпитальной хирургии с курсом хирургии ДПО Алтайского государственного медицинского университета, в период с 2008 по 2019 гг.

Критериями включения в данное исследование были

- установленный диагноз злокачественного новообразования гепатопанкреатобилиарной зоны;
- наличие гистологической, цитологической верификации;
- возраст больных от 18 до 95 лет;
- подписанное информированное согласие в период госпитализации.

Критериями исключения больных были

- смерть в течение 24 часов после госпитализации;
- ВИЧ-инфицированность;
- наличие активного вирусного гепатита;
- онкологические заболевания крови;
- острый инфаркт миокарда с кардиогенным шоком.

Исследования носили сравнительный проспективный или ретроспективный открытый характер.

В соответствии с поставленными в работе задачами изучались эффективность комплексного лечения с применением

1. миниинвазивных технологий декомпрессии желчевыводящих путей;
2. локальной и системной фотодинамической терапии.

В зависимости от применения миниинвазивных технологий декомпрессии желчевыводящих путей или локальной и системной фотодинамической терапии в каждом исследовании выделялись соответственно основная группа (с применением указанной технологии) и сравнения (без применения указанной технологии).

С целью оценки влияния миниинвазивных технологий на тактику ведения больных со злокачественными новообразованиями гепатопанкреатобилиарной зоны, осложненных механической желтухой, в обсервационное сравнительное исследование включено 1570 больных.

На первом этапе в сравнительное исследование частоты осложнений и послеоперационной летальности в раннем послеоперационном периоде был включен 1371 больной, из которых в основную группу вошли 692 (50,47%) пациентов со злокачественными новообразованиями гепатопанкреатобилиарной зоны, проходивших комплексное лечение в специализированном гепатологическом центре в период с 2014 по 2016 гг. с применением миниинвазивных технологий. В группу сравнения вошли 679 (49,53%) пациентов со злокачественными новообразованиями гепатопанкреатобилиарной зоны, проходивших комплексное лечение в специализированном гепатологическом центре в период с 2008 по 2013 гг. без применения миниинвазивных технологий (рисунок 1).

На втором этапе в сравнительное исследование выживаемости и послеоперационной летальности в отдаленном послеоперационном периоде было включено 227 больных с новообразованиями панкреатобилиарной зоны. У всех этих больных проведено хирургическое лечение злокачественных

новообразований панкреатобилиарной зоны, осложненных синдромом механической желтухи, за период с 01.01.2014 по 01.05.2018 гг.

Больные были разделены на 4 группы:

1. первая группа – 20 больных, у которых было выполнено радикальное оперативное вмешательство при злокачественных новообразований панкреатобилиарной зоны без применения миниинвазивных желчеотводящих операций в качестве предоперационной подготовки;
2. вторая группа – 34 больных, у которых было выполнено радикальное оперативное вмешательство при злокачественных новообразований панкреатобилиарной зоны с применением миниинвазивных желчеотводящих операций в качестве предоперационной подготовки;
3. третья группа – 120 больных, у которых было выполнено паллиативное оперативное вмешательство при злокачественных новообразований панкреатобилиарной зоны без применения миниинвазивных желчеотводящих операций;
4. четвертая группа – 53 больных, у которых было выполнено паллиативное вмешательство при злокачественных новообразований панкреатобилиарной зоны с применением миниинвазивных желчеотводящих операций (рисунок 1).

С целью изучения влияния фотодинамической терапии на течение опухолевого процесса у больных злокачественным образованием головки поджелудочной железы, внутрипеченочных и внепеченочных желчевыводящих протоков при паллиативном и радикальном лечении оценивались системные и локальные проявления патологии, а так же качество жизни и медиану выживаемости. В проспективное сравнительное исследование было включено 216 больных, из которых в основную группу вошли 41 (18,98%) пациент со злокачественными новообразованиями панкреатобилиарной зоны, проходивших комплексное лечение в специализированном гепатологическом центре в период с 2017 по 2019 гг., предоставившие согласие на проведение фотодинамической терапии. В группу сравнения вошли 175 (81,02%) пациентов со

злокачественными новообразованиями панкреатобилиарной зоны, проходивших лечение в специализированном гепатологическом центре в период с 2012 по 2014 гг. без применения фотодинамической терапии (рисунок 1).

У всех пациентов основной группы проводилась паллиативная локальная и системная ФДТ с использованием фотосенсибилизаторов фотодитазина у 40 пациентов (ООО «ВЕТА-ГРАНД», Россия), в том числе у 35 больных однократный курс, у 5 – двукратный. У 1 пациента использовался радахлорин (ООО «РАДА-ФАРМА», Россия), выполнено 7 курсов. Инфузия проводилась внутривенно капельно из расчета 1 мг/кг. Рассчитанная доза растворялась в 200-500 мл 0,9% физиологического раствора в зависимости от гемодинамических показателей пациента и вводилась внутривенно капельно в течение 30-40 мин.

Комплексное лечение с применением локальной и системной фотодинамической терапии проводилось с использованием следующего алгоритма: фотодинамическая диагностика на лазерной электронно-спектральной установке «Биоспек» (Новые Хирургические Технологии, Россия), локальная и системная фотодинамическая терапия на программном специализированном лазерном двухволновом аппарате "ЛАМИ-Гелиос" (ООО "Новые хирургические технологии", Россия) по ТУ 9444-001-53807582-2010.

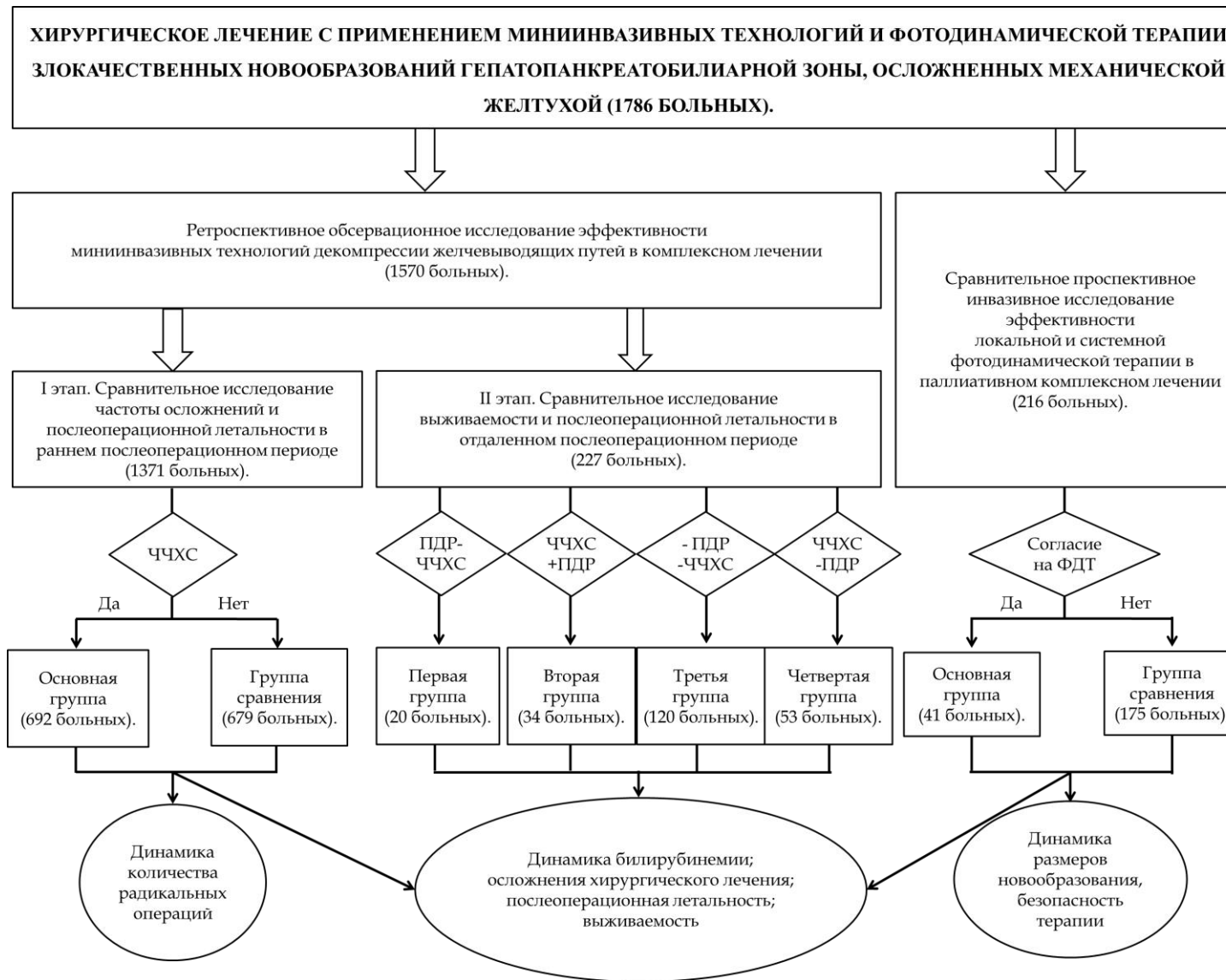


Рисунок 1 – Дизайн и материалы исследования

2.2 Методы исследования

2.2.1 Общие клинические исследования

В открытом обсервационном и проспективном сравнительном исследовании больных со злокачественными новообразованиями панкреатобилиарной зоны, осложненных механической желтухой осуществлялось комплексное развернутое клиническое, лабораторное и инструментальное обследование. Оно включало в себя следующие исследования:

- клинические данные;
- клиническую лабораторную диагностику: проведение клинического анализа крови на анализаторе «Mindray BC-5800» (Mindray, Китай) с определением уровней гемоглобина, гематокрита, содержания лейкоцитов и их субпопуляций: эозинофилов, базофилов, нейтрофилов, лимфоцитов и моноцитов; определялось количество тромбоцитов в периферической крови у части пациентов для оценки безопасности антикоагулянтной терапии, а также анализа агрегационной функции тромбоцитов;
- биохимический анализ крови на анализаторе «Cobas C 311» (Roche Diagnostics GmbH, Германия). Определялись показатели повреждения и нарушения функции печени, почек, уровня глюкозы, показателей билирубина и его фракций, лабораторных маркеров холестаза, амилаземии;
- общий анализ мочи на анализаторе «Uriscan Pro» (YD Diagnostics, Южная Корея) включал определение pH, относительной плотности, белка, глюкозы, кетоновых тел, клеточных элементов, билирубина мочи;
- ультрасонографию органов брюшной полости на ультразвуковой системе «Philips Affiniti 70» (Philips, Нидерланды) с целью определения размеров

образований панкреатобилиарной зоны, наличия УЗ-признаков расширения внепеченочных и внутрипеченочных желчных протоков, уровня блока, наличие трассы для проведения чрескожных чреспеченочных вмешательств;

— видеоэндоскопия: фиброгастродуодноскопия с помощью дуоденофиброскопа «Pentax FD-34V2» (Pentax, Япония) была проведена всем пациентам для определения состояния слизистой оболочки желудка и 12-ти перстной кишки и установки назобилиарного, и при необходимости назоэнтерального или назогастрального зонда. Определялись наличие желчи в кишке, наличие образований в области ДПК, большого дуоденального сосочка, желудка, наличие прорастания образований головки поджелудочной железы в ДПК. Колоноскопия с помощью колонофиброскопа «Pentax FC38-LV» (Pentax, Япония) выполнялась в рамках онкопоиска с целью дообследования и поиска первично-множественных новообразований с их гистологической верификации;

— лапароскопию, которая выполнялась по показаниям для выявления отдаленных МТС, преимущественно в области печени, канцероматоза брюшной полости, при их выявлении биопсия с целью гистологической верификации диагноза, определение операбельности новообразования пациента;

— КТ с болюсным контрастированием на 16-тисрезовом аппарате «Bright Speed Elit Select» (General Electric, Венгрия) являлась основным методом для определения размеров образования панкреатобилиарной зоны, а так же оценки инвазии новообразования в крупные нервные и сосудистые стволы, определения резектабельности процесса;

— рентгенологические методы исследования на аппарате: рентгеноскопия, рентгенография органов грудной клетки и брюшной полости, проводимая на телеуправляемом РДК «КРТ ОКО», мультисрезовая спиральная компьютерная томография органов брюшной полости, грудной клетки,

головного мозга на 16-тисрезовом аппарате «Bright Speed Elit Select» (General Electric, Венгрия) выполнялись в рамках онкопоиска с целью поиска первично-множественных новообразований и отдаленных метастазов;

— методы миниинвазивной интервенционной диагностики в рентгенангиографическом блоке, включая анте- и ретроградную холангиографию с и без 3D реконструкции на ангиографе «Innova 3100Q» (GE Healthcare, США) с целью установления уровня блока, диагностики новообразований внутри- и внепеченочных желчных протоков;

— функциональные методы включали в себя электрокардиографию на электрокардиографе «Kenz Cardico 1210» (Suzuken, Япония), по показаниям спирография на спирометре «Minispir» (Medical International Research, Италия);

— бактериологические исследования включали идентификацию вида патогенной микрофлоры в желчном отделяемом и периферической крови микробиологическим методом.

2.2.2 Статистическая обработка результатов исследования

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета статистических программ Sigmaplot 11,0. Выбор методов статистической обработки данных проводился на основании рекомендаций по статистическому анализу данных медицинских исследований [13, 16, 24].

Характер распределения изучаемых показателей оценивали с помощью критерия Шапиро-Уилка для выборок с числом наблюдений 50 и менее и Колмогорова-Смирнова для выборок более 50 наблюдений. Различие между дисперсиями двух выборок оценивали с помощью F-критерия Фишера, между дисперсиями трех выборок – с применением метода Ливеня.

Количественные данные для сравнения групп, независимо от характера распределения, представлялись в виде среднего арифметического выборочной совокупности ($\bar{X}$), стандартного отклонения (SD), стандартной ошибки среднего (m), что давало возможность оценить величину различий и ее клиническую значимость.

В случае, когда хотя бы в одной из двух сравниваемых групп данные не подчинялись закону нормального распределения, применялись непараметрические методы. В качестве непараметрических тестов использовали критерий Манна-Уитни для сравнения двух несвязанных групп, а при сравнении двух связанных выборок – критерий Вилкоксона.

Для сравнения трех и более групп применялся односторонний дисперсионный анализ.

Наличие корреляционной связи между параметрами, подчиняющимися закону нормального распределения, выявляли с помощью линейного корреляционного анализа с определением коэффициента Пирсона. Для выявления связи между параметрами, не имеющими нормального распределения, применяли коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

Сравнение удельного веса признаков между двумя группами осуществлялось с помощью z-критерия Фишера, сравнение частот бинарных признаков между двумя группами – точный критерий Фишера.

Для определения степени влияния изучаемых факторов на исходы заболеваний привлекались методы анализа относительного риска по четырехпольным таблицам. Данные представлялись в виде относительного риска (OR) и 95% доверительного интервала (95% $ДИ$). Достоверность статистических гипотез оценивалась с использованием критического уровня значимости 0,05.

Для проведения анализа выживаемости использовалась множительная оценка Kaplan-Meier, для сравнения кривых выживаемости использовалась функция Gehan-Breslow.

Таким образом, количество клинических наблюдений, их характеристика и проведенные стандартные и специальные исследования соответствуют поставленным в работе целям, задачи и достаточны для их решения.

Глава 3

КОМПЛЕКСНОЕ ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ С ПРИМЕНЕНИЕМ МИНИИНВАЗИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ ДЕКОМПРЕССИИ ЖЕЛЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ У БОЛЬНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ ГЕПАТОПАНКРЕАТОБИЛИАРНОЙ ЗОНЫ, ОСЛОЖНЕННЫХ МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХОЙ

3.1 Комплексное хирургическое лечение больных злокачественными новообразованиями гепатопанкреатобилиарной зоны, осложненной механической желтухой

В открытое ретроспективное исследование включено 1371 больных, разделенных на две группы:

1) в первой (основной) группе, включавшей 692 больных со злокачественными новообразованиями гепатопанкреатобилиарной зоны, осложненных механической желтухой, проходивших лечение в специализированном гепатологическом центре в период с 2014 по 2016 гг., было проведено комплексное лечение с применением миниинвазивных вмешательств в рентгенангиографическом блоке;

2) во второй группе (сравнения), включавшей 679 пациентов со злокачественными новообразованиями гепатопанкреатобилиарной зоны, осложненных механической желтухой, проходивших лечение в специализированном гепатологическом центре в период с 2008 по 2013 гг., было проведено комплексное лечение без применения миниинвазивных вмешательств.

У всех пациентов основной группы проводилась декомпрессия желчевыводящих путей с помощью миниинвазивных вмешательств под УЗ- и Rg-

контролем в условиях рентгенангиографического операционного блока, а так же лечение в дальнейшем послеоперационных осложнений (таблица 1).

Таблица 1 – Характер миниинвазивных вмешательств у больных злокачественными новообразованиями гепатопанкреатобилиарной зоны

Оперативное вмешательство	Количество	
	абс. число	%
Лечебное,	713	90,48
в том числе:		
наружное дренирование желчных протоков, в том числе	324	41,12
билобарное дренирование желчных протоков	57	7,23
наружно-внутреннее дренирование желчных протоков	85	10,79
стентирование желчных протоков	22	2,79
баллонная дилатация желчных протоков	21	2,66
дренирование абсцессов, кист	59	7,49
дренирование желчного пузыря	103	13,07
дренирование и санация гематом, биом	88	11,17
наружное дренирование желчных протоков с	9	1,14
последующей внутрисосудистой инфузией, в том числе		
в верхнюю брыжеечную артерию	2	0,25
в общую печеночную артерию	7	0,89
Диагностическое: анте- и ретроградная холангиография	75	9,52
Всего	788	100,00

После ликвидации или значительного уменьшения механической желтухи у 127 пациентов было проведено паллиативное хирургическое лечение основного заболевания в виде наложения билиодигестивного анастомоза, а у 29 больных было проведено радикальное хирургическое лечение.

У 75 больных основной группы были проведены анте- и ретроградные холангиографии для диагностики уровня блока. На этапе выполнения ретроградной холангиографии в условиях рентгенангиографического блока возможна 3D реконструкция полученных изображений с целью уточнения как уровня блока, так и основного заболевания.

У 324 (38,03%) больных основной группы было проведено наружное дренирование желчных протоков под УЗ- и Rg-контролем как с целью ликвидации билиарной гипертензии, так и с целью лечения гнойного холангита.

Для иллюстрации приводим следующее клиническое наблюдение:

Больной, 68 лет, поступил в клинику 14.09.2016 г. с жалобами на потемнение мочи, обесцвеченный стул, желтушность кожных покровов, зуд. Считает себя больным с 09.09.2016 г., когда заметил вышеописанные симптомы. Лихорадку не отмечает. При поступлении состояние больного средней степени тяжести. Кожные покровы и видимые слизистые оболочки желтушные.

Дыхание везикулярное, выслушивается над всеми отделами легких, частота дыхательных движений - 16 в мин., тоны сердца приглушены, пульс - 72 ударов в мин., АД - 130/80 мм рт. ст. Живот не вздут, мягкий, безболезненный. Печень не выступает из-под края реберной дуги, размеры по Курлову – 9*8*7 мм. Желчный пузырь пальпируется, безболезненный. Перитонеальные симптомы отрицательные. Кал ахоличный. Дизурических явлений не выявлено.

Общий анализ крови от 15.09.2016 г.: гемоглобин - 143 г/л; гематокрит - 41,8 %; лейкоциты - $3,7 \cdot 10^9$ /л; СОЭ - 7 мм/ч; нейтрофилы палочкоядерные - 2 %; сегментоядерные - 60 %; лимфоциты - 28 %; моноциты - 10 %. Биохимический анализ крови от 15.09.2016 г.: билирубин общий - 537 мкмоль/л; непрямой - 152

мкмоль/л; прямой - 385 мкмоль/л; АСТ - 155 Ед/л; АЛТ - 240 Ед/л; щелочная фосфатаза - 1681 Ед/л; альфа-амилаза - 15 мг/л*с; общий белок - 65 г/л; мочевины - 3,9 ммоль/л; креатинин - 103 мкмоль/л; глюкоза натощак - 10,3 ммоль/л; натрий - 142 ммоль/л; калий - 4,0 ммоль/л.

При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости от 15.09.2016 установлено: печень – КВР - 170 мм; толщина правой доли - 141 мм; ККР - 113 мм; толщина левой доли - 75 мм; хвостатая доля не визуализируется, контуры ровные, четкие, край закруглен, структура среднезернистая, однородная, эхогенность повышена. Диаметр воротной вены - 11 мм; нижняя полая вена (НПВ) не лоцируется. Объемных образований не выявлено. Желчный пузырь – лоцируется в обычной проекции, правильной формы, размеры - 120*35,5 мм; стенки желчного пузыря не утолщены, повышенной эхогенности, конкрементов нет. Полость желчного пузыря заполнена сладжем. Внутривенные протоки расширены с обеих сторон – долевые - до 8,5 мм; сегментарные - до 4 мм. Конфлюенс сохранен. Гепатикохоледох визуализируется фрагментарно, расширен до 13 мм. Поджелудочная железа расположена в обычной проекции, максимальный размер головки - 40 мм, тела - 18 мм, хвоста - 28 мм. Контуры ее нечеткие, неровные, структура неоднородная, повышенной эхогенности. По задней поверхности нечетко лоцируется гипоехогенное образование с неровными контурами, с максимальными размерами - 41*35 мм. Ширина вирсунгова протока - 3,5 мм. В плевральных полостях жидкости нет. Свободной жидкости в брюшной полости нет. Заключение: «Объемное образование поджелудочной железы. Синдром билиарной гипертензии, низкий уровень блока. Расширение вирсунгова протока. Увеличение размеров печени. Диффузно-неоднородные изменения структуры печени». Больному поставлен диагноз: «Новообразование головки поджелудочной железы, осложненное механической желтухой».

С целью купирования механической желтухи больному произведено наружное дренирование желчного пузыря под УЗ-контролем с холангиографией. По данным

холангиографии выявлено расширение внутрипеченочных протоков, расширение гепатикохоледоха с обрывом и нитевидным прохождением контраста на уровне головки поджелудочной железы. При динамическом клинико-лабораторном наблюдении выявлено повышение общего билирубина до 620 ммоль/л, непрямого – до 209 ммоль/л, прямого – до 411 ммоль/л. С целью купирования механической желтухи выполнено наружное дренирование желчных протоков под УЗ-контролем справа (рисунок 2). Осложнений не выявлено. На фоне комплексного консервативного лечения и регулярного промывания дренажа клиника механической желтухи купирована.



Рисунок 2 – Больной, 68 лет. Злокачественное новообразование поджелудочной железы. Механическая желтуха. Наружное дренирование желчного пузыря с последующим наружным дренированием желчных протоков.

Патологоанатомическое заключение: аденокарцинома головки поджелудочной железы

Общий анализ крови от 22.10.2016 г.: гемоглобин - 123 г/л; гематокрит - 34,8 %; лейкоциты - $5,8 \cdot 10^9/\text{л}$; СОЭ - 18 мм/ч; нейтрофилы палочкоядерные - 2 %; сегментоядерные - 57 %; лимфоциты - 35 %; моноциты - 6 %. Биохимический анализ

крови от 22.10.2016: билирубин общий - 79 мкмоль/л; непрямой - 15 мкмоль/л; прямой - 64 мкмоль/л; АСТ - 27 Ед/л; АЛТ - 25 Ед/л; щелочная фосфатаза - 619 Ед/л; альфа-амилаза - 31 мг/л*с; общий белок - 65 г/л; мочевины - 2,3 ммоль/л; креатинин - 77 мкмоль/л; глюкоза натощак - 6,8 ммоль/л; натрий - 137 ммоль/л; калий - 3,8 ммоль/л.

Больной выписан на амбулаторное наблюдение по его просьбе в удовлетворительном состоянии с нормотермией с заключительным диагнозом: «Злокачественное новообразование головки поджелудочной железы, T₄N₁M₀, механическая желтуха» с рекомендациями последующей госпитализации для решения вопроса о радикальном оперативном лечении. 30.11.2016 у больного была проведена эксплоративная лапаротомия с биопсией. Осложнений не было. Вследствие распространения процесса на крупные сосудистые стволы гепато-дуоденальной связки, лимфоузлы гепато-дуоденальной связки процесс признан неоперабельным. Патологоанатомическое заключение по интраоперационной биопсии: аденокарцинома головки поджелудочной железы.

Таким образом, у пациента, поступившего в клинику со злокачественным новообразованием головки поджелудочной железы, осложненным механической желтухой тяжелой степени, с помощью чрескожного наружного дренирования желчного пузыря и желчных протоков удалось купировать механическую желтуху.

При разобщении долевых протоков, некупирующейся механической желтухе у 57 пациентов (6,69%) применялось билобарное наружное дренирование.

У 85 (9,09%) пациентов проводилось наружно-внутреннее дренирование желчных протоков. Постановка наружно-внутреннего дренажа послужила в последующем при наличии технической возможности доступом для антеградного стентирования у 22 больных, что составило 2,35% проведенных декомпрессивных миниинвазивных вмешательств.

Для иллюстрации приводим следующее клиническое наблюдение:

Больной, 45 лет, поступил в клинику 28.10.2016 г. с жалобами на потемнение мочи, обесцвеченный стул, желтушность кожных покровов, зуд, ноющие боли в правом подреберье. Считает себя больным с 18.10.2016 г., когда заметил вышеописанные симптомы. Лихорадку не отмечает. При поступлении состояние больного средней степени тяжести. Кожные покровы и видимые слизистые желтушные. Дыхание везикулярное, выслушивается над всеми отделами легких, частота дыхательных движений - 18 в мин., тоны сердца приглушены, пульс - 78 ударов в мин., АД-135/85 мм рт. ст. Живот не вздут, мягкий, безболезненный. Печень не выступает из-под края реберной дуги, размеры по Курлову - 9*8*6 см, желчный пузырь не пальпируется. Перитонеальные симптомы отрицательные. Кал ахоличный. Дизурических явлений не выявлено.

Общий анализ крови от 28.10.2016 г.: гемоглобин - 124 г/л; гематокрит - 36,4 %; лейкоциты - $7,5 \cdot 10^9$ /л; СОЭ - 36 мм/ч; нейтрофилы палочкоядерные - 6 %; сегментоядерные - 66 %; лимфоциты - 16 %; моноциты - 12 %. Биохимический анализ крови от 28.10.2016 г.: билирубин общий - 371 мкмоль/л; непрямой - 105 мкмоль/л; прямой - 266 мкмоль/л; АСТ - 36 Ед/л; АЛТ - 61 Ед/л; щелочная фосфатаза - 627 Ед/л; альфа-амилаза - 136 мг/л*с; общий белок - 70 г/л; мочевины - 4,7 ммоль/л; креатинин - 37 мкмоль/л; глюкоза натощак - 10,8 ммоль/л; натрий - 143 ммоль/л; калий - 4,8 ммоль/л.

При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости от 29.10.2016 установлено: печень – КВР - 170 мм; толщина правой доли - 136 мм; ККР - 116 мм; толщина левой доли - 80 мм; толщина хвостатой доли – 23 мм. Контуры ровные, четкие, край закруглен, структура мелкозернистая, неоднородная, эхогенность умеренно повышена. Диаметр воротной вены - 12 мм; НПВ - 14мм. Объемных образований в печени не выявлено. Желчный пузырь удален. Внутривенные протоки расширены: сегментарные до 5 - 5,3мм; долевые до 7 – 8 мм. Гепатикохоледох расширен до 19 мм; тупо обрывается на уровне головки поджелудочной железы, имеет неллинейный ход. Поджелудочная железа -

расположена в обычной проекции. Максимальный размер головки - 40 мм, тела – 20 мм, хвоста – 25 мм. Контуры нечеткие, неровные, структура неоднородная, повышенной эхогенности, вирсунгов проток расширен до 7 мм в области тела. В проекции задней поверхности головки поджелудочной железы лоцируется гипозохогенное образование с неровными контурами максимальными размерами до 42,8*34,8 мм. Сосуды, подходящие к образованию, не визуализируются. В плевральных полостях жидкости нет. Свободной жидкости в брюшной полости нет. Заключение: «Объемное образование головки поджелудочной железы. Синдром билиарной гипертензии низкий уровень блока. Увеличение размеров печени. Диффузно - неоднородные умеренные изменения печени. Состояние после холецистэктомии». Больному поставлен диагноз: «Злокачественное новообразование головки поджелудочной железы, осложненный механической желтухой».

С целью купирования механической желтухи больному произведено наружное дренирование желчных протоков под УЗ-контролем справа с холангиографией с последующим стентированием гепатикохоледоха под УЗ- и Rg-контролем (рисунок 3). По данным холангиографии выявлено расширение внутрипеченочных протоков, расширение гепатикохоледоха с обрывом на уровне головки поджелудочной железы. В послеоперационном периоде по данным контрольной холангиографии выявлено неадекватное функционирование стента со сбросом контраста в кишку лишь при активной компрессии. С целью восстановления проходимости стента, адекватного билобарного дренирования больному проведено наружно-внутреннее дренирование желчных протоков под УЗ- и Rg-контролем слева с 3D-реконструкцией (рисунок 3). Осложнений не было. На фоне комплексного консервативного лечения и регулярного промывания дренажей клиника механической желтухи купирована.



Рисунок 3 – Больной, 45 лет. Злокачественное новообразование поджелудочной железы. Механическая желтуха. Стентирование холедоха. Чрескожное наружное дренирование желчных протоков правой доли печени. Наружно-внутреннее дренирование желчных протоков левой доли печени (внутреннее дренирование через стент). Патологоанатомическое заключение: высокодифференцированная аденокарцинома головки поджелудочной железы

Общий анализ крови от 14.11.2016 г.: гемоглобин - 121 г/л; гематокрит - 35,5 %; лейкоциты - $8,0 \cdot 10^9/\text{л}$; СОЭ - 34 мм/ч; нейтрофилы палочкоядерные - 2 %; сегментоядерные - 67 %; лимфоциты - 24 %; моноциты - 7 %. Биохимический анализ крови от 14.11.2016 г.: билирубин общий - 69 мкмоль/л; непрямой - 18 мкмоль/л; прямой - 51 мкмоль/л; АСТ - 21 Ед/л; АЛТ - 56 Ед/л; щелочная фосфатаза - 356 Ед/л; альфа-амилаза - 14 мг/л*с; общий белок - 59 г/л, мочевины - 8,0 ммоль/л; креатинин - 108 мкмоль/л; глюкоза натощак - 8,7 ммоль/л; натрий - 136 ммоль/л; калий 4,7 - ммоль/л.

Больной выписан на амбулаторное наблюдение и лечение в удовлетворительном состоянии с нормотермией с заключительным диагнозом: «Злокачественное новообразование поджелудочной железы, $T_3N_xM_0$, механическая желтуха» с рекомендациями плановой госпитализации для решения вопроса о возможности радикального оперативного лечения. В последующую госпитализацию 27.12.2016 больному была проведена гастропанкреатодуоденальная резекция. Осложнений не было.

Патологоанатомическое заключение по интраоперационной биопсии: рост низкодифференцированной аденокарциномы.

Патологоанатомическое заключение по удаленному органокомплексу: высокодифференцированная аденокарцинома головки поджелудочной железы с метастазом в один из регионарных узлов. По линии резекции опухолевого роста нет.

Больной выписан на амбулаторное наблюдение и лечение по его просьбе в удовлетворительном состоянии с нормотермией с заключительным диагнозом: «Злокачественное новообразование (аденокарцинома) головки поджелудочной железы, T₃N₀M₀, механическая желтуха».

Таким образом, у пациента, поступившего в клинику с раком головки поджелудочной железы, осложненным механической желтухой тяжелой степени с помощью чрескожного билобарного наружного дренирования правой доли печени, наружно-внутреннего дренирования левой доли печени и стентирования желчных протоков удалось купировать осложнение злокачественного новообразования и осуществить радикальное оперативное вмешательство.

Ретроградное стентирование также позволило получить доступ для проведения наружно-внутреннего дренирования у больных, которым не показано дальнейшее оперативное лечение.

При наличии холангиолитических абсцессов печени у 9 (1,14%) больных проводилась декомпрессия желчевыводящих путей в сочетании с наружным дренированием крупных абсцессов печени, а так же катетеризацией общей печеночной или верхней брыжеечной артерии с целью проведения внутриартериальной антибактериальной терапии.

Для иллюстрации приводим следующее клиническое наблюдение:

Больная, 46 лет, поступил в клинику 16.07.2015 г. с жалобами на потемнение мочи, обесцвеченный стул, желтушность кожных покровов, зуд, боли в правом подреберье. Считает себя больной с апреля 2015 года, когда заметила вышеописанные симптомы. В анамнезе больная с гистологически верифицированным раком головки

поджелудочной железы проходила лечение в хирургическом абдоминальном отделении Московского научно-исследовательского онкологического института имени П.А. Герцена г. Москва, где у больной была выполнена холецистостомия, гистологическая верификация диагноза. Патологоанатомическое заключение: «Среди соединительной ткани инфильтративный рост высокодифференцированной протоковой аденокарциномы». После выписки с заключительным диагнозом: «Злокачественное новообразование поджелудочной железы, IV ст. T₄N₁M₁. Метастазы в печень» проведены курсы полихимиотерапии в Алтайском краевом онкологическом диспансере. После прекращения отделения желчи по дренажу направлена в клинику. Лихорадку не отмечает. При поступлении состояние больной средней степени тяжести. Кожные покровы и видимые слизистые желтушные. Дыхание везикулярное выслушивается над всеми отделами легких, частота дыхательных движений - 16 в мин., тоны сердца приглушены, пульс - 78 ударов в мин., АД - 120/80 мм рт. ст. Живот не вздут, мягкий, болезненный в правом подреберье. Печень не выступает из-под края реберной дуги, размеры по Курлову - 9*8*7 см, желчный пузырь не пальпируется. Перитонеальные симптомы отрицательные. На передней брюшной стенке дренаж (холецистостома). Отделяемого нет, в просвете дренажа следы хлопьев фибрина и желчи. Кал ахоличный. Дизурических явлений не выявлено.

Общий анализ крови от 16.07.2015 г.: гемоглобин - 105 г/л; гематокрит - 31,2 %; лейкоциты - $1,9 \cdot 10^9$ /л; СОЭ - 31 мм/ч; нейтрофилы палочкоядерные - 3 %; сегментоядерные - 58 %; лимфоциты - 30 %; моноциты - 9 %. Биохимический анализ крови от 16.07.2016 г.: билирубин общий - 153 мкмоль/л; непрямой - 36 мкмоль/л; прямой - 117 мкмоль/л; АСТ - 110 Ед/л; АЛТ - 60 Ед/л; щелочная фосфатаза - 1300 Ед/л; альфа-амилаза - 12 мг/л*с; общий белок - 72 г/л; мочевины - 2,6 ммоль/л; креатинин - 81 мкмоль/л; глюкоза натощак - 6,5 ммоль/л; натрий - 139 ммоль/л; калий - 3,8 ммоль/л.

При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости от 17.07.2015 установлено: печень – КВР - 170 мм; толщина правой доли - 132 мм; ККР - 105 мм; толщина левой доли - 70 мм; толщина хвостатой доли - 23,9 мм. Контуры ровные, край острый, структура среднезернистая, умеренно неоднородная, эхогенность умеренно повышена. Диаметр воротной вены - 8,5 мм; НПВ - 18,8 мм. Желчный пузырь – лоцируется в обычной проекции, правильной формы, с максимальными размерами до 46*25 мм; стенки желчного пузыря не утолщены - до 2 мм, повышенной эхогенности. Имеется холецистостом. Гепатикохоледох расширен до 12,9 мм; просвет заполнен густой желчью, обрывается на уровне головки поджелудочной железы. Внутривенечные протоки: уплотнение стенок, правый долеой расширен до 8,5 мм; левый долеой - до 8,5 мм; кофлюенс протоков сохранен. Правые сегментарные протоки не визуализируются, левые сегментарные протоки расширены до 4 мм. Поджелудочная железа - расположена в обычной проекции. Максимальный размере головки - 34,8 мм; тела - 14,6 мм; хвоста - 29,6 мм. Контуры нечеткие, волнистые, структура однородная, сниженной эхогенности, вирсунгов проток не визуализируется. В области тела-хвоста определяется округлое образование, с неровным контуром с максимальными размерами до 42*32 мм, по ЦДК - без кровотока. В плевральных полостях жидкости нет. Свободной жидкости в брюшной полости нет. Заключение: «Синдром билиарной гипертензии, низкий уровень блока. Объемное образование поджелудочной железы (suspicio neoplasmae). Диффузно-неоднородные изменения структуры печени. Состояние после холецистостомии». Больному поставлен диагноз: «Злокачественное новообразование поджелудочной железы, осложненное механической желтухой, гнойным холангитом. Множественные холангиогенные абсцессы печени».

С целью купирования механической желтухи больному произведено наружное дренирование желчных протоков под УЗ-контролем справа с холангиографией (рисунок 4).

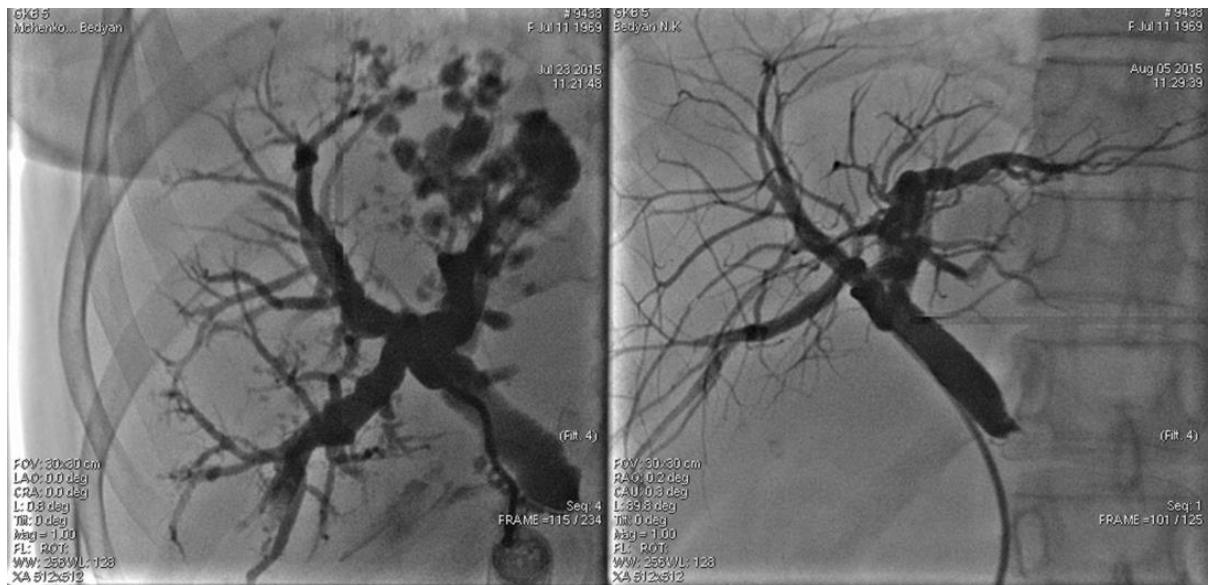


Рисунок 4 – Больная, 46 лет. Злокачественное новообразование поджелудочной железы. Механическая желтуха. Гнойный холангит. Холангитические абсцессы. Наружное дренирование протоков в сочетании с катетеризацией собственной печеночной артерии. Патологоанатомическое заключение: высококодифференцированная протоковая аденокарцинома головки поджелудочной железы»

По данным холангиографии выявлено расширение внутрипеченочных протоков, гепатикохоледоха с обрывом его на уровне головки поджелудочной железы, множественные холангиогенные абсцессы печени с размерами до 0,8 см в диаметре. С целью проведения внутриартериальной антибактериальной терапии больной выполнена катетеризация собственной печеночной артерии. Осложнений не отмечено. На фоне комплексного консервативного лечения, включающего внутриартериальную антибактериальную терапию и регулярное промывание дренажа механическая желтуха и холангит купированы. При контрольном ультразвуковом исследовании органов брюшной полости и холангиографии холангитические абсцессы не определялись. Билиарная гипертензия не выявлялась.

Общий анализ крови от 03.08.2015 г.: гемоглобин - 114 г/л; гематокрит - 34,5%; лейкоциты - $8,8 \cdot 10^9/\text{л}$; СОЭ - 28 мм/ч; эозинофилы - 3%; нейтрофилы

палочкоядерные - 4 %; сегментоядерные - 61 %; лимфоциты - 22 %; моноциты - 10 %. Биохимический анализ крови от 03.08.2015 г.: билирубин общий - 172 мкмоль/л; непрямой - 59 мкмоль/л; прямой - 113 мкмоль/л; АСТ - 93 Ед/л; АЛТ - 43 Ед/л; щелочная фосфатаза - 1035 Ед/л; альфа-амилаза - 39 мг/л*с; общий белок - 81 г/л; мочевины - 2,1 ммоль/л; креатинин - 53 мкмоль/л; глюкоза натощак - 5,1 ммоль/л; натрий - 136 ммоль/л; калий - 4,5 ммоль/л.

Больная выписана на амбулаторное наблюдение и лечение по ее просьбе в удовлетворительном состоянии с нормотермией с заключительным диагнозом: «Злокачественное новообразование поджелудочной железы, T₄N₁M₁. Инвазия в пузырный проток. Отключенный желчный пузырь. Метастазы в печень. Механическая желтуха. Гнойный холангит. Множественные холангиогенные абсцессы печени».

Таким образом, у пациентки, поступившей в клинику с запущенным раком головки поджелудочной железы, осложненным механической желтухой средней степени тяжести, гнойным холангитом и холангитическими абсцессами. Проведено чрескожное наружное дренирование желчных протоков, катетеризации печеночной артерии с внутриартериальной антибактериальной инфузией. Удалось купировать механическую желтуху, холангит, множественные абсцессы печени и достигнуть удовлетворительного состояния для дальнейшего амбулаторного наблюдения и лечения по поводу основного заболевания.

3.2 Сравнительный анализ хирургического лечения больных злокачественными новообразованиями гепатопанкреатобилиарной зоны, осложненной механической желтухой, в зависимости от применения миниинвазивных методов

Сравнительный анализ характера заболеваний у больных злокачественными новообразованиями гепатопанкреатобилиарной зоны в зависимости от применения миниинвазивных хирургических вмешательств показал (таблица 2), что в основной группе количество больных со злокачественными новообразованиями печени было меньше, чем в группе сравнения на 12,17% ($p < 0,001$), а частота злокачественных новообразований внутрипеченочных протоков была больше, чем в группе сравнения на 4,51% ($p < 0,001$).

В основной группе больных частота злокачественных новообразований головки поджелудочной железы были больше, чем в группе сравнения соответственно на 9,55% ($p < 0,001$).

Разница частоты злокачественных новообразований желчных протоков в 1,51%, внепеченочных желчных протоков в 3,33%, ампулы Фатерова сосочка в 1,98%, тела и хвоста поджелудочной железы в 1,12% в основной группе и группе сравнения была статистически не значимой ($p > 0,1$).

Таблица 2 – Сравнительная характеристика заболевания у больных с острыми осложнениями новообразований гепатопанкреатобилиарной зоны в анализируемых группах

Злокачественное новообразование	Группа больных				
	основная		сравнения		p
	абс. число	%	абс. число	%	
печени	45	6,50	127	18,67	< 0,001
желчных протоков, в том числе:	254	36,71	239	35,20	> 0,1
внутрипеченочных	57	8,24	25	3,73	< 0,001
внепеченочных	119	17,20	139	20,53	> 0,1
желчного пузыря	36	5,20	24	3,47	> 0,1
ампулы Фатерова	42	6,07	51	7,47	> 0,1
сосочка					
поджелудочной железы, в том числе:	393	56,79	313	46,13	< 0,001
головки	365	52,75	293	43,20	< 0,001
тела и хвоста	28	4,05	20	2,93	> 0,1
Всего	692	100,00	679	100,00	
Примечание – Здесь и в таблицах 2-4; 6-7; 13-14; 16-26; 29-34: p – статистическая значимость различий между первой основной группой и группой сравнения (z-критерий)					

Среди сравниваемых групп не выявлено статистически значимых различий по стадии основного процесса (таблица 3).

В основной группе больных частота гипертонической болезни, сахарного диабета, ишемической болезни сердца, постинфарктного кардиосклероза, хронической анемии, хронической обструктивной болезни легких была выше, чем в группе сравнения (таблица 4).

Таблица 3 – Сравнительная характеристика стадии и распространенности основного процесса у больных с острыми осложнениями новообразований гепатопанкреатобилиарной зоны

Стадия	TNM (7-е издание, 2010 г.)	Группа больных				
		основная		сравнения		p
		абс. число	%	абс. число	%	
0	T _{is} N ₀ M ₀	0	0,00	0	0,00	> 0,1
IA	T ₁ N ₀ M ₀	8	1,16	7	1,01	> 0,1
IB	T ₂ N ₀ M ₀	136	19,65	112	16,18	> 0,1
IIA	T ₃ N ₀ M ₀	204	29,48	213	30,78	> 0,1
IIB	T ₁ N ₁ M ₀	0	0,00	0	0,00	> 0,1
	T ₂ N ₁ M ₀	0	0,00	0	0,00	> 0,1
	T ₃ N ₁ M ₀	51	7,37	41	5,92	> 0,1
	Всего	51	7,37	41	5,92	> 0,1
III	T ₄ любая N M ₀	115	16,62	125	18,06	> 0,1
IV	Любая T любая N M ₁	178	25,72	179	25,87	> 0,1
Всего		692	100,00	679	100,00	

Таблица 4 – Сравнительный характер сопутствующих заболеваний у больных с новообразованиями гепатопанкреатобилиарной зоны в анализируемых группах

Сопутствующее заболевание	Группа больных				
	основная		сравнения		Р
	абс. число	%	абс. число	%	
Гипертоническая болезнь	194	28,03	81	11,93	< 0,001
Сахарный диабет	105	15,17	53	7,81	< 0,001
Ишемическая болезнь сердца. ПИКС	96	13,87	39	5,74	< 0,001
Хроническая анемия	44	6,36	13	1,91	< 0,001
Хроническая обструктивная болезнь легких	19	2,75	7	1,03	< 0,05
Всего больных	692	100,00	679	100,00	

Сравнительный анализ характера осложнений основного заболевания у больных злокачественными новообразованиями гепатопанкреатобилиарной зоны в зависимости от применения миниинвазивных хирургических вмешательств показал (таблица 5), что в основной группе количество больных с острыми холангитами было больше, чем в группе сравнения на 6,85 % ($p < 0,001$), количество больных с острой печеночной и почечной недостаточностью в основной группе было больше, чем в группе сравнения соответственно на 3,15 % ($p < 0,001$) и на 1,57 % ($p < 0,05$). Количество больных с явлениями сепсиса и полиорганной недостаточности было больше в основной группе, чем в группе сравнения на 3,72 % ($p < 0,001$). Разница в частоте острой печеночно-почечной недостаточности была статистически недостоверна ($p > 0,1$). Таким образом, основной группа по большинству осложнений была более отягощенной, чем группа сравнения.

Таблица 5 – Сравнительный характер осложнений основного заболевания у больных со злокачественными новообразованиями гепатопанкреатобилиарной зоны в анализируемых группах

Осложнение	Группа больных				
	основная		сравнения		p
	абс. число	%	абс. число	%	
Механическая желтуха	692	100,00	679	100,00	> 0,1
Острый холангит	80	11,56	32	4,71	< 0,001
Острая печеночная недостаточность	31	4,48	9	1,33	< 0,001
Острая почечная недостаточность	18	2,60	7	1,03	< 0,05
Острая печеночно-почечная недостаточность	12	1,73	5	0,74	> 0,1
Сепсис, полиорганная недостаточность	38	5,49	12	1,77	< 0,001
Всего больных	692	100,00	679	100,00	

У 692 больных основной группы было выполнено 935 операций, а у 679 пациентов группы сравнения произведено 679 операций, что на 35,12 % меньше, чем в основной группе. Разница в 35,12% в анализируемых группах статистически значима ($p < 0,05$).

Частота паллиативных операций в основной группе больных была на 35,94 % ($p < 0,001$) больше, чем в группе сравнения. Частота радикальных операций в анализируемых группах была одинакова.

Среди 935 операций в основной группе больных на паллиативные вмешательства приходится 96,68 %, а среди группы сравнения – 94,70 % (таблица 6).

У 127 пациентов основной группы наложены билиодигестивные анастомозы, а у 29 больных проведены радикальные хирургические операции.

Среди 679 больных группы сравнения преобладающим объемом операции было наложение билиодигестивного анастомоза в 78,79%.

Сравнительный анализ характера оперативных вмешательств у больных злокачественными новообразованиями показал статистически значимые различия в количестве паллиативных и радикальных операций.

В основной группе количество паллиативных операций было больше, чем в группе сравнения на 4,12 % ($p < 0,001$), а радикальных операций меньше на 2,2 % ($p < 0,05$).

Сравнительный анализ осложнений после оперативного лечения в анализируемых группах позволил выявить статистически значимое различие в проценте общего количества осложнений: в основной группе число осложнений было меньше на 5,29% ($p < 0,001$), чем в группе сравнения (таблица 7). Частота несостоятельности анастомоза с развитием желчного перитонита и формированием наружного желчного свища в основной группе была меньше, чем в группе сравнения, соответственно на 4,71% ($p < 0,001$) и 0,74% ($p < 0,05$).

Таблица 6 – Сравнительный характер оперативных вмешательств в анализируемых группах

Объем операции	Группа больных				
	основная		сравнения		р
	абс. число	%	абс. число	%	
Паллиативный, в том числе	904	96,68	643	94,70	< 0,001
наружное дренирование желчных протоков	324	34,65	0	0,00	< 0,001
наружно-внутреннее дренирование желчных протоков	85	9,09	0	0,00	< 0,001
стентирование желчных протоков	22	2,35	0	0,00	< 0,001
баллонная дилатация желчных протоков	21	2,25	0	0,00	< 0,001
дренирование абсцессов, кист	59	6,31	0	0,00	< 0,001
дренирование желчного пузыря	103	11,02	0	0,00	< 0,001
дренирование и санация гематом, биллом	88	9,41	0	0,00	< 0,001
наружное дренирование желчных протоков с последующей внутрисосудистой инфузией	75	8,02	0	0,00	< 0,001
наложение билиодигестивного анастомоза	127	13,58	535	78,79	< 0,001
сквозное транспеченочное дренирование	0	0,00	108	15,91	< 0,001
Радикальный	29	3,10	36	5,30	< 0,05
Всего операций	935	100,00	679	100,00	

Выпадение дренажа при проведении ЧЧХС с развитием желчного перитонита в основной группе отмечено в 1,50 %. В группе сравнения желчный перитонит развился при несостоятельности анастомоза у 32 больных (4,71%) ($p < 0,001$). Различия частоты внутрибрюшного кровотечения, образования подпеченочной гематомы, ранней спаечной кишечной непроходимости между основной группой и группой сравнения были статистически не значимы. В группе сравнения у 5 (0,74%) сформировался наружный желчный свищ, что не наблюдалось в основной группе.

Таблица 7 – Характер осложнений оперативного лечения у больных с острыми осложнениями новообразований панкреатобилиарной зоны в анализируемых группах

Осложнение по видам оперативного лечения в анализируемых группах	Группа больных				
	основная (n – 935)		сравнения (n – 679)		p
	абс. число	%	абс. число	%	
Желчный перитонит	14	1,50	32	4,71	< 0,001
Внутрибрюшное кровотечение	2	0,21	7	1,03	> 0,05
Наружный желчный свищ	0	0,00	5	0,74	< 0,05
Подпеченочная гематома	2	0,21	4	0,59	> 0,1
Ранняя спаечная кишечная непроходимость	0	0,00	1	0,15	> 0,1
Всего	18	1,93	49	7,22	< 0,001
Примечание – n – количество операций					

В основной группе из 692 прооперированных пациентов умерли 59 (8,53%) человек. В группе сравнения из 679 прооперированных пациентов умерли 111 (16,35%) человек. Разница в 7,82% статистически значима ($p < 0,001$).

Активное внедрение миниинвазивных методов декомпрессии желчевыводящих протоков позволило уменьшить выполнение открытых билиодигестивных анастомозов с целью ликвидации механической желтухи на 81,12% ($p < 0,001$), что снизило частоту послеоперационных осложнений, желчных перитонитов в период с 2014-2016 гг., которым не показано радикальное оперативное лечение (рисунок 5). В период с 2008 по 2019 гг. возросло количество радикальных операций по поводу основной патологии у больных механической желтухой на фоне увеличения количества пациентов со злокачественными новообразованиями панкреатобилиарной зоны (рисунок 6, 7). Количество радикальных хирургических вмешательств увеличилось более чем в 2,5 раза с 6,19% до 14,76% от общего количества больных со злокачественными новообразованиями в 2019 году ($p < 0,05$) на фоне роста количества онкологических больных.

При этом после внедрения миниинвазивных технологий декомпрессии желчевыводящих протоков (в период с 2014 по 2019 гг.) статистически значимо увеличилось количество радикальных вмешательств ($p < 0,05$).

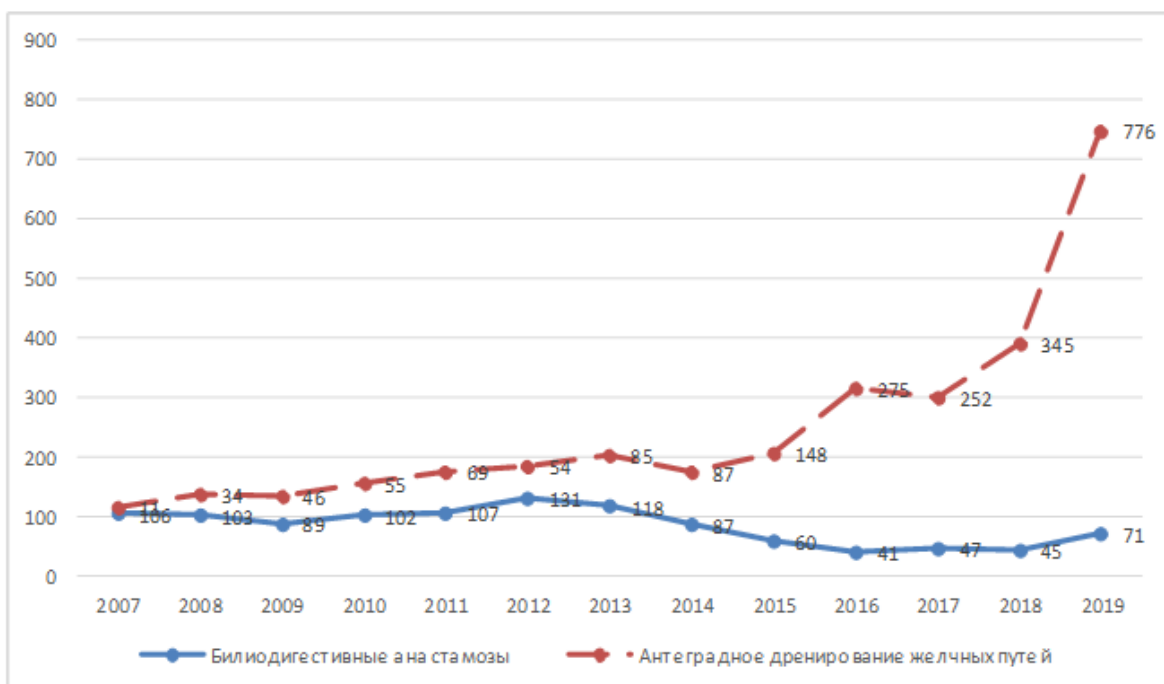


Рисунок 5 – Динамика применения билиодигестивных анастомозов и антеградного дренирования желчных протоков у больных механической желтухой опухолевого генеза

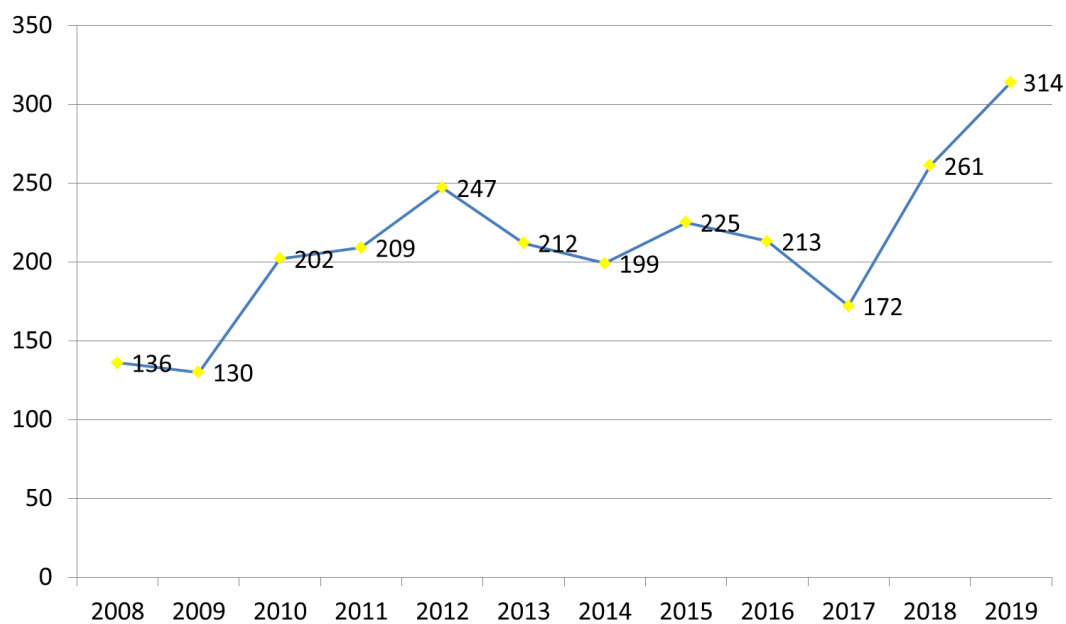
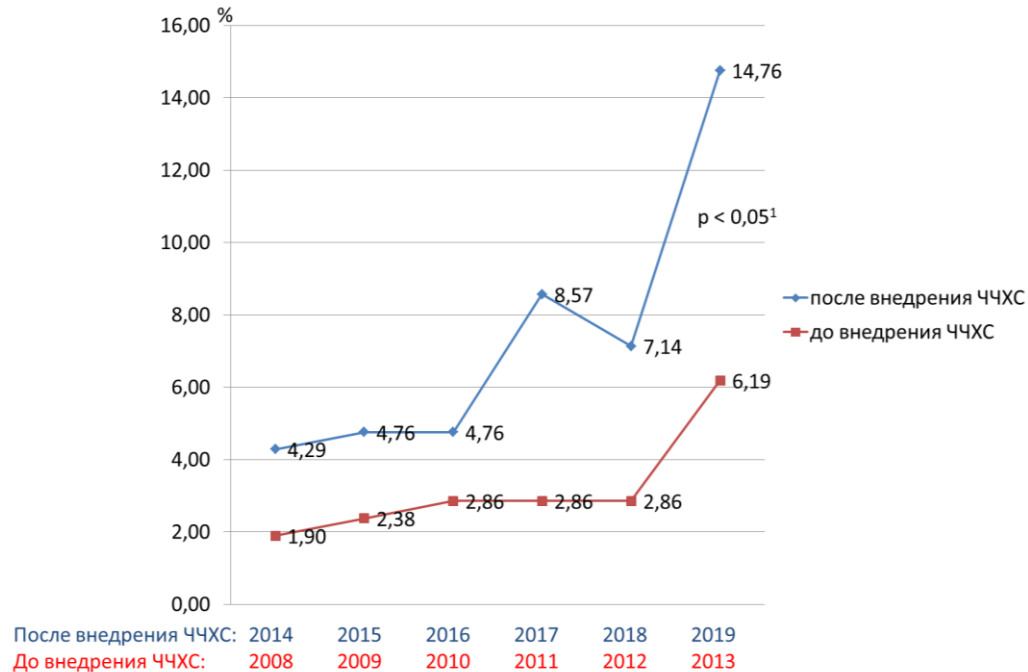


Рисунок 6 – Динамика количества больных со злокачественными новообразованиями гепатопанкреатобилиарной зоны



Примечание 1 – оценка статистической значимости различий между показателями удельного веса радикальных хирургических вмешательств до и после внедрения миниинвазивных технологий декомпрессии желчевыводящих протоков с применением критерия Манна-Уитни

Рисунок 7 – Динамика выполнения радикальных оперативных вмешательств у больных злокачественными новообразованиями гепатопанкреатобилиарной зоны в период до и после внедрения миниинвазивных технологий декомпрессии желчевыводящих протоков (в процентах к среднегодовому количеству прооперированных пациентов)

Резюме

Комплексное лечение злокачественных новообразований гепатобилиарной зоны, осложненных механической желтухой, включающее миниинвазивные технологии декомпрессии желчевыводящих путей, позволило уменьшить частоту лапаротомических паллиативных хирургических вмешательств на 81,12% ($p < 0,001$), послеоперационных осложнений на 5,29%, желчных перитонитов на 4,71% ($p < 0,001$).

При этом количество радикальных хирургических вмешательств увеличилось более чем в 2,5 раза с 6,19% до 14,76% от общего количества больных со злокачественными новообразованиями в 2019 году ($p < 0,05$) на фоне роста количества онкологических больных.

Комплексное лечение злокачественных новообразований гепатобилиарной зоны, осложненных механической желтухой, включающее миниинвазивные технологии декомпрессии желчевыводящих путей, позволило расширить показания для проведения оперативного лечения у категории пациентов, которые в силу тяжести состояния, обусловленной клиникой холангита, сепсиса, полиорганной недостаточности, не перенесут трансабдоминальное хирургическое вмешательство.

Глава 4

ВЫЖИВАЕМОСТЬ БОЛЬНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ ПАНКРЕАТОБИЛИАРНОЙ ЗОНЫ, ОСЛОЖНЕННЫХ МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХОЙ, В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПРИМЕНЕНИЯ МИНИИНВАЗИВНЫХ МЕТОДОВ, ПАЛЛИАТИВНОГО И РАДИКАЛЬНОГО ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ

4.1 Сравнительная характеристика больных злокачественными новообразованиями панкреатобилиарной зоны, осложненной механической желтухой, в зависимости от применения методов хирургического лечения

В открытое ретроспективное исследование включено 227 больных с новообразованиями панкреатобилиарной зоны, из которых у 165 пациентов диагноз был морфологически верифицирован с помощью биопсии, у 62 пациентов диагноз был поставлен по данным патологоанатомического исследования после летального исхода. Пациенты были в возрасте от 30 до 88 лет. Среди них 2 (0,88%) больных в возрасте от 30 до 40 лет, 13 (5,73%) больных – в возрасте от 41 до 50 лет, 70 (30,84%) больных – в возрасте от 51 до 60 лет, 75 (33,04%) больных – в возрасте от 61 до 70 лет, 51 (22,47%) больных – в возрасте от 71 до 80 лет, 17 (7,49%) больных – в возрасте от 81 до 88 лет. Из 227 больных было 101 (44,49%) мужчин и 126 (55,51%) женщин. У всех этих больных проведено хирургическое лечение злокачественных новообразований панкреатобилиарной зоны, осложненных синдромом механической желтухи. Больные были разделены на 4 группы, характеристики которых представлены в таблицах 8, 9, 10, 11, 12:

- первая группа – 20 больных, у которых было выполнено радикальное оперативное вмешательство при злокачественных новообразованиях

панкреатобилиарной зоны без применения миниинвазивных желчеотводящих операций в качестве предоперационной подготовки;

- вторая группа – 34 больных, у которых было выполнено радикальное оперативное вмешательство при злокачественных новообразованиях панкреатобилиарной зоны с применением миниинвазивных желчеотводящих операций в качестве предоперационной подготовки;

- третья группа – 120 больных, у которых было выполнено паллиативное оперативное вмешательство при злокачественных новообразованиях панкреатобилиарной зоны без применения миниинвазивных желчеотводящих операций;

- четвертая группа – 53 больных, у которых было выполнено паллиативное вмешательство при злокачественных новообразованиях панкреатобилиарной зоны с применением миниинвазивных желчеотводящих операций.

У всех больных до оперативного лечения были выявлены клинко-лабораторные признаки механической желтухи. Средний уровень билирубинемии крови до оперативного лечения составил 228,47 ммоль/л, что соответствует механической желтухе тяжелой степени.

При сравнении не выявлено статистически значимых различий по полу и стадии основного заболевания в 4 сравниваемых группах больных, за исключением статистически значимых различий между первой, второй, третьей и четвертой группами по стадии IV, что объясняется критерием отбора в первую и вторую группу, где было проведено радикальное оперативное лечение.

Таблица 8 – Характеристика групп больных по возрасту

Возраст, лет	Группа больных								Всего	
	первая		вторая		третья		четвертая			
	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%
30-40	0	0,00	1	2,90	0	0	1	1,90	2	0,88
41-50	5 ³	25,00	4	11,80	3	2,50	1	1,90	13	5,73
51-60	7	35,00	16	47,10	35	30,80	12	22,60	70	30,84
61-70	7	35,00	12	35,30	41	34,20	15	28,30	75	33,04
71-80	1 ¹	5,00	1 ²	2,90	31	25,80	17	32,10	51	22,47
81-88	0	0,00	0	0,00	10	8,30	7	13,20	17	7,49
Всего	20	100,00	34	100,00	120	100,00	53	100,00	227	100,00

Примечание 1 – Статистическая значимость различий в сравнении с третьей и четвертой группами: ¹p < 0,05; ²p < 0,01; ³p < 0,001

Таблица 9 – Характеристика групп больных по полу

Пол	Группа больных								р
	первая		вторая		третья		четвертая		
	п	%	п	%	п	%	п	%	
Мужской пол	13	65,00	19	55,90	45	37,50	24	45,30	> 0,1
Женский пол	7	35,00	15	44,10	75	62,50	29	54,70	> 0,1
Всего	20	100,00	34	100.00	120	100,00	53	100,00	
Примечание – Здесь и в таблицах 9-12 п – абсолютное число									

По возрасту между сравниваемыми группами не выявлено статистически значимых различий, за исключением различий между первой и третьей, первой и четвертой группами в возрасте от 41 до 50 лет, первой и третьей, первой и четвертой, второй и третьей, второй и четвертой группами в возрасте от 71 до 80 лет.

Примечание ¹ $p < 0,001$ – статистическая значимость различий между частотой рака головки поджелудочной железы и внепеченочных желчных протоков группе

Таблица 11 – Характеристика групп больных по системе TNM

Стадия	TNM (7-е издание, 2010 г.)	Группа больных								p
		первая		вторая		третья		четвертая		
		n	%	n	%	n	%	n	%	
0	TisN ₀ M ₀	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	> 0,1
IA	T ₁ N ₀ M ₀	2	10,00	0	0,00	1	0,83	2	3,77	> 0,1
IB	T ₂ N ₀ M ₀	1	5,00	3	8,82	4	3,33	2	3,77	> 0,1
IIA	T ₃ N ₀ M ₀	7	35,00	17	50,00	33	27,50	17	39,62	> 0,1
IIB	T ₁ N ₁ M ₀	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	> 0,1
	T ₂ N ₁ M ₀	0	0,00	0	0,00	3	2,50	0	0,00	> 0,1
	T ₃ N ₁ M ₀	2	10,00	5	14,71	5	4,17	4	7,54	> 0,1
	Всего	2	10,00	5	14,71	8	6,67	4	7,54	> 0,1
III	T ₄ любая N M ₀	8	40,00	9	26,47	37	30,83	17	32,08	> 0,1
IV	Любая T любая N M ₁	0	0,00	0	0,00	37	30,83	11	20,75	< 0,01
Всего		20	100,00	34	100,00	120	100,00	53	100,00	

Таблица 12 – Характеристика групп больных по проведенным оперативным вмешательствам

Оперативное вмешательство	Группа больных							
	первая		вторая		третья		четвертая	
	п	%	п	%	п	%	п	%
Чрескожное чреспеченочное дренирование желчных протоков под УЗ- и Rg-контролем	0	0,00	0	0,00	0	0,00	53	100,00
Обходной илеотрансверзоанастомоз	0	0,00	0	0,00	1	0,83	0	0,00
Наружное дренирование желчного пузыря	0	0,00	0	0,00	4	3,33	0	0,00
Наружное дренирование холедоха	0	0,00	0	0,00	5	4,17	0	0,00
Обходной гастроэнтероанастомоз	0	0,00	0	0,00	7	5,83	0	0,00
Резекция холедоха	0	0,00	0	0,00	3	2,50	0	0,00
Билиодигестивные анастомозы, в т.ч.	0	0,00	0	0,00	100	83,33	0	0,00
Холецистоеюноанастомоз	0	0,00	0	0,00	2	1,67	0	0,00
Гепатикоеюноанастомоз	0	0,00	0	0,00	98	81,67	0	0,00
Панкреатодуоденальная резекция	20	100,00	34	100,00	0	0,00	0	0,00
Всего	20	100,00	34	100,00	120	100,00	53	100,00

4.2 Сравнительный анализ выживаемости и летальности больных злокачественными новообразованиями панкреатобилиарной зоны, осложненной механической желтухой

В первой группе из 20 больных, наблюдавшихся в период до 6 месяцев после операции, выжили 17 (85,00%). Из 17 пациентов, наблюдавшихся в период от 6 месяцев до 1 года, выжили 12 (70,60%) больных. Из 12 пациентов, наблюдавшихся в период от 1 года до 2 лет, выжили 9 (75,00%) пациентов. В периоды от 2 до 3 лет и от 3 до 4 лет наблюдались 9 оперированных больных без летальных исходов. В первой группе 1-летняя послеоперационная выживаемость составила 60%, 2-летняя – 45%, 4-летняя – 45%.

Во второй группе из 34 наблюдавшихся больных в период до 6 месяцев после операции, выжили 33 (97,00%) пациента. В период от 6 месяцев до 1 года из наблюдавшихся 33 пациентов выжили 28 (84,80%) пациентов. В период от 1 года до 2 лет из 28 пациентов выжили 22 (78,60%) пациента. В период от 2 до 3 лет и от 3 до 4 лет летальных исходов среди 22 больных не было. Во второй группе 1-летняя послеоперационная выживаемость составила 82,4%, 2-летняя – 64,6%, 4-летняя – 64,6%.

В третьей группе из 120 больных, наблюдавшихся в период до 6 месяцев после операции, выжили 54 (45,00%) пациента. В период от 6 месяцев до 1 года после операции из 54 больных выжили 27 (50,00%) пациентов. В период от от 1 до 2 лет после операции из 27 наблюдавшихся пациентов выжили 19 (70,40%) больных. В период от 2 до 3 лет после операции из наблюдавшихся 19 больных выжили 16 (84,20%) пациентов. В период от 3 до 4 лет после операции все 16 пациентов выжили. В третьей группе 1-летняя послеоперационная выживаемость составила 22,5%, 2-летняя – 15,8%, 4-летняя – 13,3%.

В четвертой группе в период до 6 месяцев после операции из 53 наблюдавшихся больных выжили 35 (66,00%) пациентов. В период от 6 месяцев до 1 года после операции из 35 наблюдавшихся больных выжили 23 (65,70%) пациента. В период от 1 до 2 лет из 23 наблюдавшихся больных выжили 19

(82,60%) пациентов. В период от 2 до 3 лет из наблюдавшихся 19 пациентов выжили 18 (94,70%), и в период от 3 до 4 лет из 18 наблюдавшихся пациентов выжили 17 (94,40%) пациентов. В четвертой группе 1-летняя послеоперационная выживаемость составила 43,4%, 2-летняя – 35,8%, 4-летняя – 32,1%.

В параллельно сравниваемых группах была проведена сравнительная оценка послеоперационной выживаемости четырех групп множительной оценкой Kaplan-Meier, в которой выявлена самая высокая средняя продолжительность жизни наряду с самой низкой летальностью в группе пациентов, у которых было выполнено радикальное оперативное вмешательство с применением миниинвазивных желчеотводящих операций в качестве предоперационной подготовки (вторая группа). При этом в группе, в которой применялось радикальное оперативное лечение без желчеотводящих операций медиана выживания была больше, а летальность меньше, чем в группах пациентов с паллиативным лечением. Среди больных, у которых проводилось паллиативное вмешательство, большая средняя продолжительность жизни и меньшая послеоперационная летальность выявлены у больных, у которых применялось паллиативное вмешательство с использованием миниинвазивных желчеотводящих операций. Сравнительная характеристика показателей послеоперационной выживаемости и летальности представлена в таблице 13. Сравнительная характеристика показателей послеоперационной выживаемости и летальности за 4-летний период наблюдения, стратифицированной по сопоставимым в группах стадиям представлена в таблицах 14, 15 и 16.

Таблица 13 – Сравнительная характеристика групп больных по показателям послеоперационной выживаемости и летальности

Группа	Медиана выживания, дни	95% доверительный интервал	Летальность, %
Первая	450	334,07-565,93	55,00
Вторая	459 (0,75 квантиль)	297,37-620,63	35,29
Третья	167	135,71-198,29	86,67
Четвертая	307	223,23-390,77	67,93

Таблица 14 – Сравнительная характеристика групп больных по показателям послеоперационной выживаемости и летальности у пациентов основного заболевания стадии IIa

Группа	Медиана выживания, дни	95% доверительный интервал	Летальность, %
Первая	274	136,59-411,41	42,86
Вторая	459 (0,75 квантиль)	221,77-696,24	29,41
Третья	229	186,07-271,93	81,82
Четвертая	388	114,21-661,78	64,71
Примечание ¹ p < 0,001 – статистическая значимость различий между выживаемостью и летальностью второй и третьей групп больных			

Таблица 15 – Сравнительная характеристика групп больных по показателям послеоперационной выживаемости и летальности у пациентов основного заболевания стадии III

Группа	Медиана выживания, дни	95% доверительный интервал	Летальность, %
Первая	336	330,87-341,13	75,00
Вторая	702 (0,75 квантиль)	-114,17-1518,17	22,22
Третья	164	94,25-233,75	83,78
Четвертая	282	-32,81-596,81	68,75
Примечание $^1p < 0,001$ – статистическая значимость различий между выживаемостью и летальностью второй и третьей групп больных			

Таблица 16 – Сравнительная характеристика групп больных по показателям послеоперационной выживаемости и летальности у пациентов основного заболевания стадии IV

Группа	Медиана выживания, дни	95% доверительный интервал	Летальность, %
Третья	55	26,39-83,60	91,89
Четвертая	215	40,38-389,62	63,64

Проведено сравнение кривых выживаемости изучаемых групп. Выявлено, что средняя продолжительность жизни во второй группе больных выше, а показатель летальности этой группы статистически значимо ниже, нежели в первой группе (на 9 дней и 19,71%) ($p < 0,05$), третьей группе (на 292 дней и 51,38%) ($p < 0,001$), четвертой группе (на 152 дня и 32,64%) ($p < 0,01$) больных при сравнении групп без стратификации по стадии основного заболевания

(рисунок 8) ($p < 0,05$). У больных с IIa и III стадией основного заболевания было выявлено, что средняя продолжительность жизни во второй группе больных выше (на 330 дней у больных стадии IIa, на 538 дней у больных стадии III), а показатель летальности этой группы статистически значимо ниже (на 62,41% у больных стадии IIa, на 61,56% у больных стадии III), чем в четвертой группе больных (рисунок 9) ($p < 0,001$). Наряду с этим при сравнении первой и четвертой групп не было выявлено статистически значимых различий показателей средней продолжительности жизни и летальности как при сравнении групп без стратификации по стадии основного заболевания, так и у больных с IIa и III стадией (рисунок 10, 12, 13).

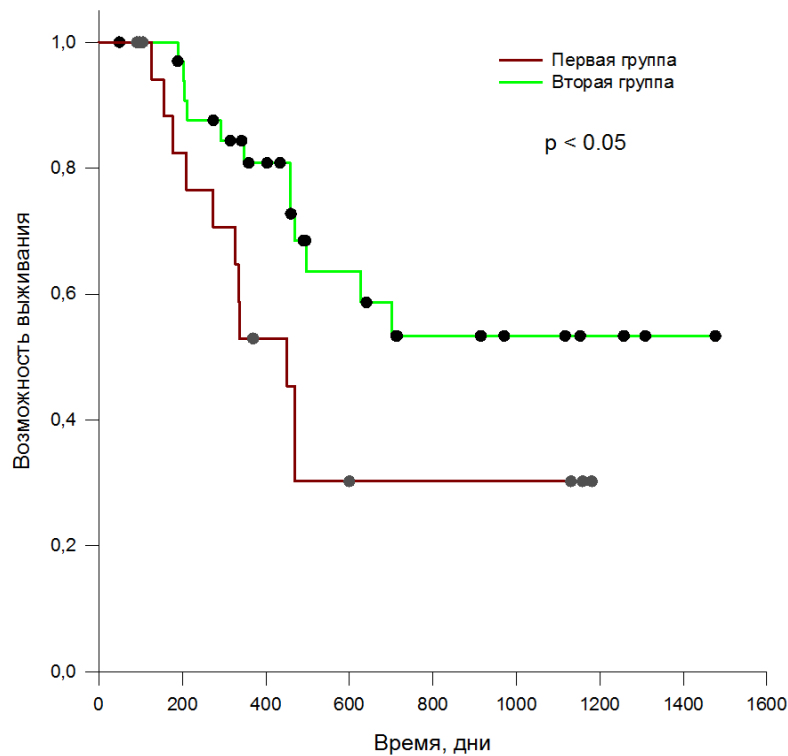


Рисунок 8 – Сравнение кривых выживаемости Kaplan-Meier больных после радикальной операции без предварительного ЧЧХС (первая группа) и с ЧЧХС (вторая группа)

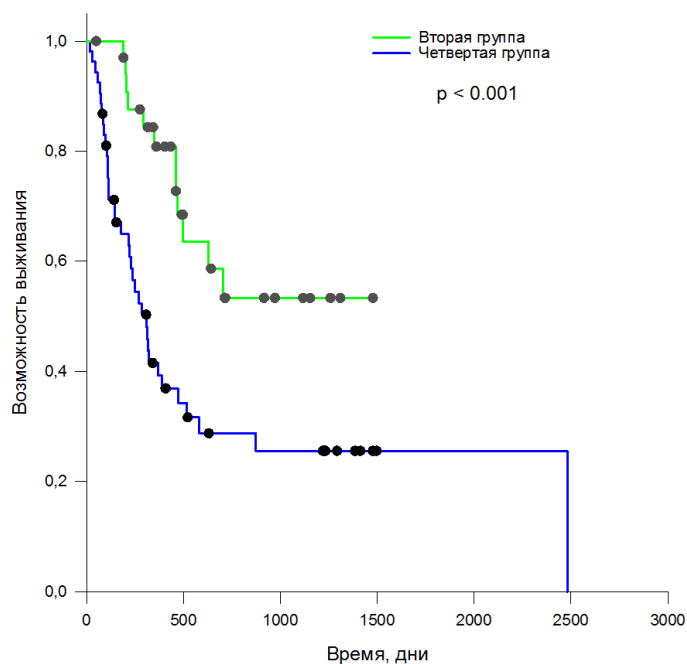


Рисунок 9 – Сравнение кривых выживаемости Kaplan-Meier больных после радикальной операции с предварительным ЧЧХС (вторая группа) и после паллиативной операции с применением миниинвазивных желчеотводящих операций (четвертая группа)

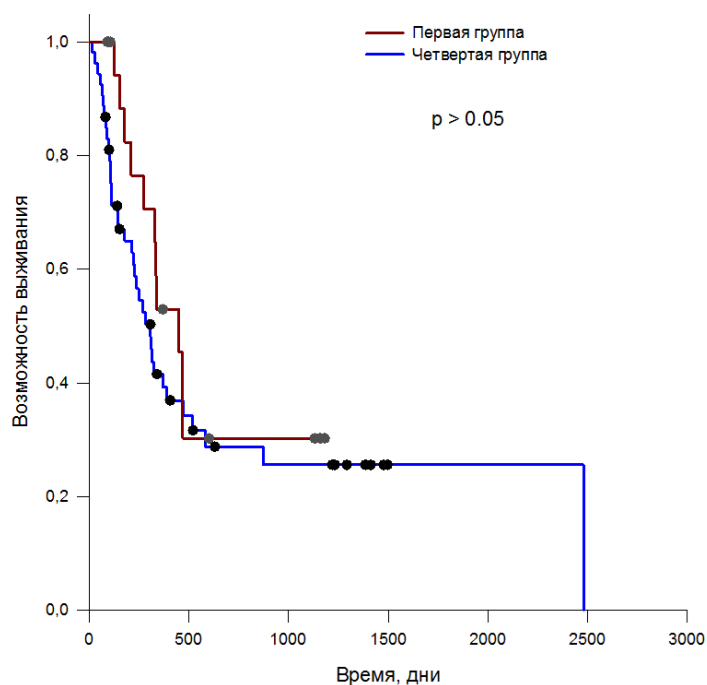


Рисунок 10 – Сравнение кривых выживаемости Kaplan-Meier больных после радикальной операции без предварительного ЧЧХС (первая группа) и после паллиативной операции с применением миниинвазивных желчеотводящих операций (четвертая группа)

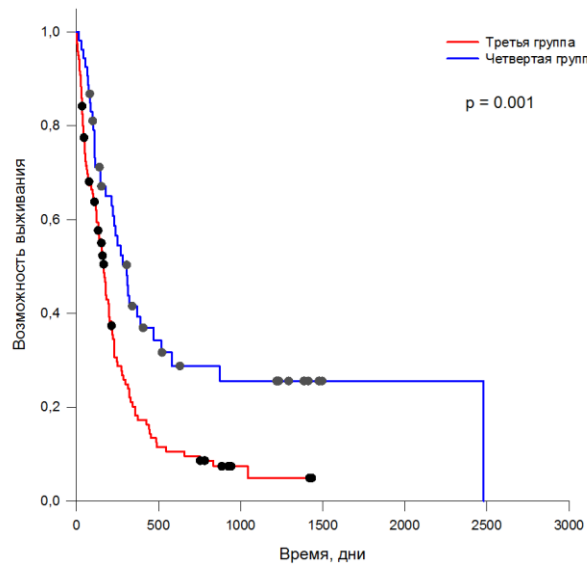


Рисунок 11 – Сравнение кривых выживаемости Kaplan-Meier больных после паллиативной операции без применения миниинвазивных желчеотводящих операций (третья группа) и с применением миниинвазивных желчеотводящих операций (четвертая группа)

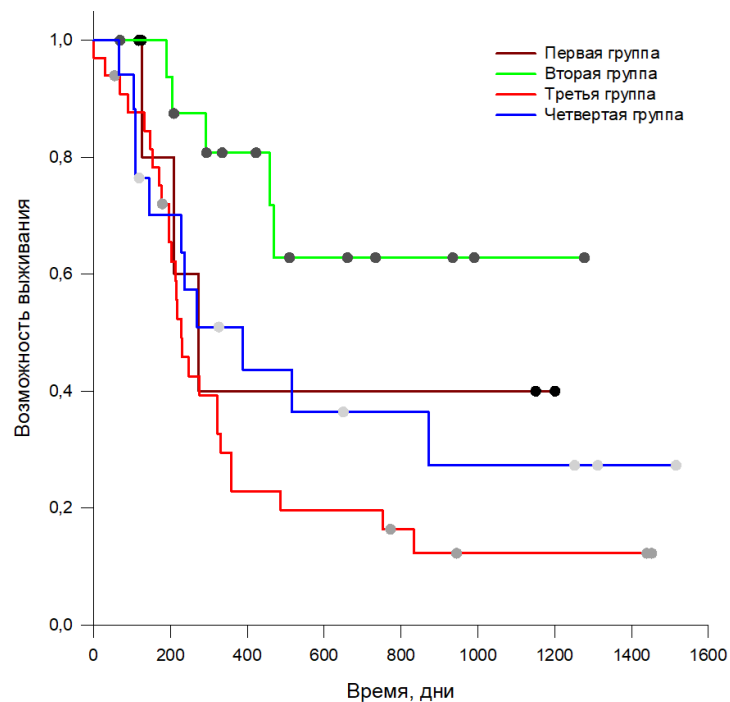


Рисунок 12 – Сравнение кривых выживаемости Kaplan-Meier больных со стадией основного заболевания IIa после радикальной операции без предварительного ЧЧХС (первая группа) и с ЧЧХС (вторая группа) и после паллиативной операции без и с применением желчеотводящих операций (третья и четвертая группа)

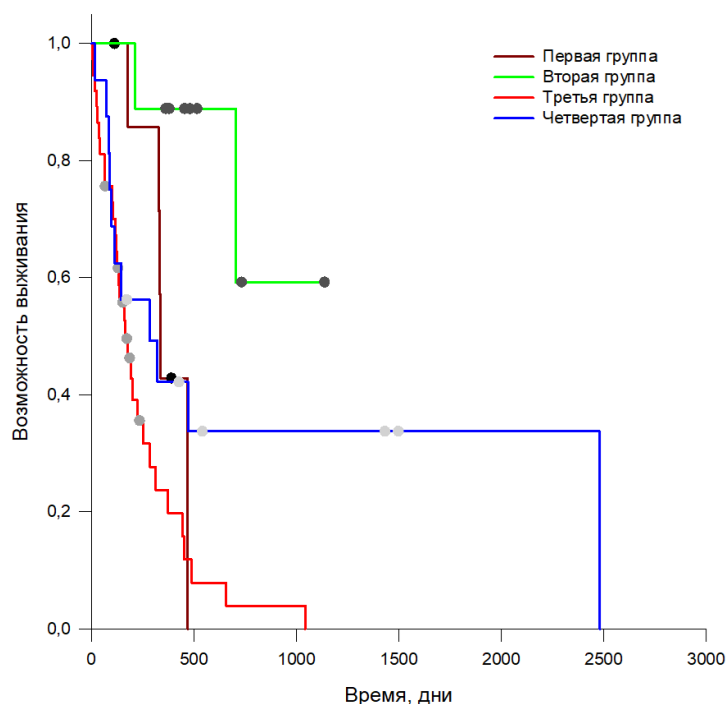


Рисунок 13 – Сравнение кривых выживаемости Kaplan-Meier больных со стадией основного заболевания III после радикальной операции без предварительного ЧЧХС (первая группа) и с ЧЧХС (вторая группа) и после паллиативной операции без и с применением желчеотводящих операций (третья и четвертая группа)

При сравнении групп, которым проведено паллиативное лечение, выявлено статистически значимое увеличение медианы выживаемости и снижение летальности в группе, в которой применялись миниинвазивные желчеотводящие операции как при сравнении групп без стратификации по стадии основного заболевания, так и у больных с IV стадией. ($p = 0,001$; $p < 0,05$) (рисунок 11, 14).

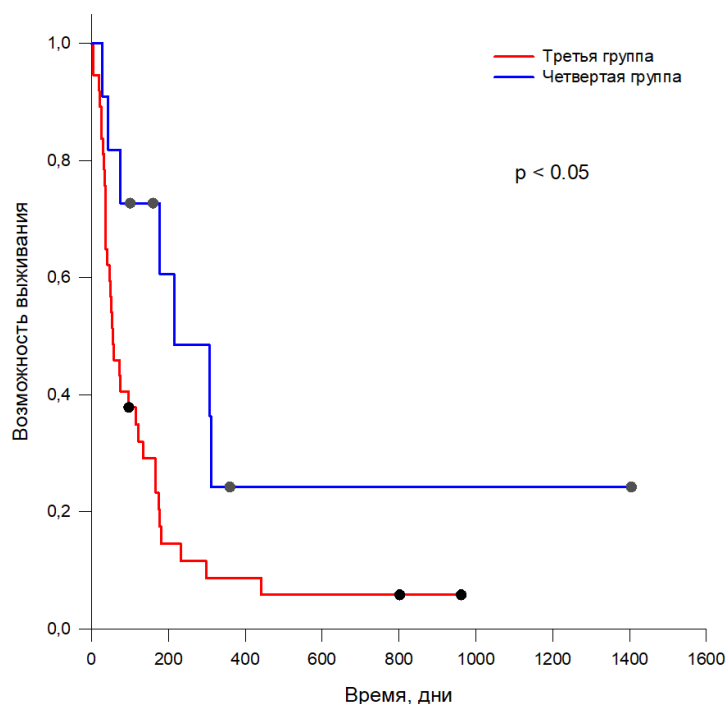


Рисунок 14 – Сравнение кривых выживаемости Kaplan-Meier больных со стадией основного заболевания IV после паллиативной операции без применения желчеотводящих операций (третья группа) и с применением желчеотводящих операций (четвертая группа)

Резюме

Радикальное хирургическое лечение злокачественных новообразований панкреатобилиарной зоны, осложненной механической желтухой, с применением миниинвазивных технологий декомпрессии желчевыводящих протоков позволяет увеличить медиану выживаемости до 1,25 лет, а так же уменьшить летальность у данной категории больных до 35,29% за 4 года ($p < 0,001$).

При этом радикальное хирургическое лечение злокачественных новообразований панкреатобилиарной зоны, осложненной механической желтухой, без применения миниинвазивных технологий декомпрессии желчевыводящих протоков не имеет достоверного преимущества по показателям послеоперационной выживаемости и летальности перед паллиативным лечением данной патологии с применением миниинвазивных технологий декомпрессии желчевыводящих протоков ($p > 0,1$).

Паллиативное лечение злокачественных новообразований панкреатобилиарной зоны, осложненной механической желтухой, с применением миниинвазивных технологий декомпрессии желчевыводящих протоков позволяет увеличить медиану выживаемость до 7 месяцев и снизить летальность до 63,64% у той категории больных, которым не показано радикальное оперативное лечение ($p < 0,05$).

Глава 5

КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ ПАНКРЕАТОБИЛИАРНОЙ ЗОНЫ, ОСЛОЖНЕННЫХ МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХОЙ, С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

5.1 Клиническая характеристика больных, у которых проводилось комплексное лечение с применением фотодинамической терапии

В открытое нерандомизированное проспективное исследование по оценке эффективности комплексного лечения больных злокачественными новообразованиями панкреатобилиарной зоны, осложненных механической желтухой, с использованием фотодинамической терапии включено 216 больных. Комплексное лечение включало спазмолитическую, инфузионную терапию растворами кристаллоидов, антибактериальную терапию, блокаторы протонной помпы, оперативные вмешательства по декомпрессии желчевыводящих протоков.

Больные были разделены на две группы:

- в первой (основной) группе, включавшей 41 больного со злокачественными новообразованиями панкреатобилиарной зоны, осложненных механической желтухой, было проведено комплексное лечение с применением фотодинамической терапии;
- во второй группе (сравнения), включавшей 175 пациентов со злокачественными новообразованиями панкреатобилиарной зоны, осложненных механической желтухой, было проведено комплексное лечение без применения фотодинамической терапии.

В основной группе было 32 пациента с раком головки поджелудочной железы (78,05 %) и 9 пациентов (21,95 %) с раком желчевыводящих протоков (таблица 13). Среди больных раком желчевыводящих протоков наибольшая доля пришлась на больных с раком внутрипеченочных желчных протоков (9,76%). Рак

ампулы Фатерова сосочка отмечен в 7,32% случаев. Наиболее редкой нозологией был рак внепеченочных желчных протоков (4,88 %). Пациенты с раком желчного пузыря отсутствовали.

В группе сравнения было 112 пациентов с раком головки поджелудочной железы (64,00 %) и 63 пациента (36,00 %) с раком желчевыводящих протоков. Среди больных раком желчевыводящих протоков наибольшую долю занимали больные с раком внепеченочных желчных протоков (12,57%). Кроме того, в практически равных соотношениях был рак внутриспеченочных желчных протоков (9,14 %) и ампулы Фатерова сосочка (9,71%). Наиболее редкой нозологией был рак желчного пузыря (4,57%).

Таблица 13 – Сравнительная характеристика заболевания у больных со злокачественными новообразованиями панкреатобилиарной зоны в анализируемых группах

Злокачественное новообразование	Группа больных				
	основная		сравнения		p
	абс. число	%	абс. число	%	
головки поджелудочной железы	32	78,05	112	64,00	> 0,1
желчевыводящих протоков, в том числе:	9	21,95	63	36,00	> 0,1
внутрипеченочных	4	9,76	16	9,14	> 0,1
внепеченочных	2	4,88	22	12,57	> 0,1
желчного пузыря	0	0,00	8	4,57	> 0,1
ампулы Фатерова сосочка	3	7,32	17	9,71	> 0,1
Всего	41	100,00	175	100,00	

Сравнительный анализ характера заболеваний у больных злокачественными новообразованиями панкреатобилиарной зоны в зависимости от применения фотодинамической терапии показал, что в анализируемых группах частота злокачественных новообразований поджелудочной железы и желчевыводящих протоков статистически значимо не отличались ($p > 0,1$).

В основной группе наибольшую долю составили больные в возрасте от 60 до 70 лет (43,90 %); больные в возрасте 70 лет и старше составили 34,15%, а наиболее редко встречались больные в возрасте меньше 60 лет (21,95 %) (таблица 14). В группе сравнения наибольшую долю составили больные в возрасте 70 лет и старше (47,43 %); больные в возрасте от 60 до 70 лет составили 34,86%, а наиболее редко встречались больные в возрасте меньше 60 лет (17,71 %).

Сравнительный анализ возраста у больных злокачественными новообразованиями панкреатобилиарной зоны в анализируемых группах показал отсутствие статистически значимых различий.

В основной группе было 32 (78,05%) больных с раком поджелудочной железы (таблица 15). Наибольшую долю среди них составили пациенты в возрасте от 60 до 70 лет (31,71 %), несколько меньше было больных в возрасте 70 лет и старше (26,83 %). Среди больных раком желчевыводящих протоков, основную долю которых составили больные с раком внутрипеченочных желчных протоков (9,76 %), наибольшую долю составляли пациенты от 60 до 70 лет (12,20 %). Больные в возрасте 70 лет и старше среди пациентов с этой нозологией составили 7,32%. В группе сравнения было 112 (64,00%) больных с раком поджелудочной железы. Наибольшую долю среди них составили пациенты в возрасте в возрасте 70 лет и старше (26,86 %), несколько меньше было больных в возрасте от 60 до 70 лет (26,29 %). Среди больных раком желчевыводящих протоков, основную долю которых составили больные с раком внепеченочных желчных протоков (3,43 %), наибольшую долю составляли пациенты в возрасте 70 лет и старше (20,57 %). Больные в возрасте от 60 до 70 лет среди пациентов с этой нозологией составили 8,57%.

Сравнительный анализ возраста у больных злокачественными новообразованиями панкреатобилиарной зоны в анализируемых группах показал, что в основной группе наибольшую долю занимали пациенты в возрасте от 60 до 70 лет, в группе сравнения наибольшую долю занимали пациенты в возрасте 70 лет и старше. Основную долю среди всех возрастных групп составили больные с раком головки поджелудочной железы.

В основной группе среди пациентов с раком желчевыводящих протоков в возрасте от 60 до 70 лет наибольшую долю составили пациенты с раком внутрипеченочных желчевыводящих протоков и ампулы Фатерова сосочка. А группе сравнения в возрасте до 60 лет и 70 лет и старше наибольшую долю составил рак внепеченочных желчевыводящих протоков. Статистически значимых различий по возрасту между двумя группами не было ($p > 0,1$). В основной группе не наблюдалось статистически значимых различий по полу как внутри группы, так и при стратификации по основному заболеванию (таблица 16). Мужской пол составил 56,10% группы, из них 50,00 % было с раком поджелудочной железы, 77,78 % было с раком желчевыводящих протоков. Женский пол составил 43,90 % группы, из них 50,00 % составили больные с раком поджелудочной железы, 22,22 % больные с раком желчевыводящих протоков.

В группе сравнения не наблюдалось статистически значимых различий по полу как внутри группы, так и при стратификации по основному заболеванию. Мужской пол составил 49,71% группы, из них 47,32 % было с раком поджелудочной железы, 53,97 % было с раком желчевыводящих протоков. Женский пол составил 50,29 % группы, из них 52,68 % составили больные с раком поджелудочной железы, 46,03 % больные с раком желчевыводящих протоков.

Сравнительный анализ пола у больных злокачественными новообразованиями панкреатобилиарной зоны в анализируемых группах показал, что в обеих группах и между группами отсутствовали статистически значимые различия по полу ($p > 0,1$).

Таблица 14 – Сравнительная характеристика возраста у больных со злокачественными новообразованиями панкреатобилиарной зоны в анализируемых группах

Возрастные группы, лет	Группа больных					в том числе с раком									
	основная		сравнения		р	головки поджелудочной железы				желчевыводящих протоков					
						основная		сравнения		р	основная		сравнения		р
	п	%	п	%		п	%	п	%		п	%	п	%	
до 60	9	21,95	31	17,71	> 0,1	8	25,00	19	16,96	> 0,1	1	11,11	12	19,05	> 0,1
от 60 до 70	18	43,90	61	34,86	> 0,1	13	40,63	46	41,07	> 0,1	5	55,56	15	23,81	> 0,1
70 и больше	14	34,15	83	47,43	> 0,1	11	34,38	47	41,96	> 0,1	3	33,33	36	57,14	> 0,1
Все больные	41	100,00	175	100,00	> 0,1	32	100,00	112	100,00	> 0,1	9	100,00	63	100,00	> 0,1
Примечание – п – абсолютное число															

Таблица 15 – Сравнительная характеристика возраста, стратифицированного по основному заболеванию, у больных со злокачественными новообразованиями панкреатобилиарной зоны в анализируемых группах

Нозология	Возраст больных, лет															
	основная группа								группа сравнения							
	всего		меньше 60		от 60 до 70		70 и больше		всего		меньше 60		от 60 до 70		70 и больше	
	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%
Рак головки поджелудочной железы	32	78,05	8	19,51	13	31,71	11	26,83	112	64,00	19	10,86	46	26,29	47	26,86
Рак желчевыводящих протоков, в том числе: внутрипеченочных внепеченочных желчного пузыря ампулы БДС	9	21,95	1	2,44	5	12,20	3	7,32	63	36,00	12	6,86	15	8,57	36	20,57
	4	9,76	1	2,44	2	4,88	1	2,44	16	9,14	2	1,14	4	2,29	10	5,71
	2	4,88	0	0,00	1	2,44	1	2,44	22	12,57	6	3,43	1	0,57	15	8,57
	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	8	4,57	1	0,57	2	1,14	5	2,86
	3	7,32	0	0,00	2	4,88	1	2,44	17	9,71	3	1,71	8	4,57	6	3,43
Всего	41	100,00	10	24,39	21	51,22	17	41,46	175	100,00	31	17,71	61	34,86	83	47,43
Примечание 1 – п – абсолютное число. Примечание 2 – Статистическая значимость различий между основной группой и группой сравнения ¹ p < 0,05; ² p < 0,01; ³ p < 0,001 (z-критерий Фишера)																

Таблица 16 – Сравнительная характеристика пола у больных со злокачественными новообразованиями панкреатобилиарной зоны в анализируемых группах

Пол	Группа больных					В том числе с раком									
	основная (n – 41)		сравнения (n – 175)		p	головки поджелудочной железы					желчевыводящих протоков				
						основная (n – 32)		сравнения (n – 112)		p	основная (n – 9)		сравнения (n – 63)		p
	n	%	n	%		n	%	n	%		n	%	n	%	
мужской	23	56,10	87	49,71	> 0,1	16	50,00	53	47,32	> 0,1	7	77,78	34	53,97	> 0,1
женский	18	43,90	88	50,29	> 0,1	16	50,00	59	52,68	> 0,1	2	22,22	29	46,03	> 0,1
p	> 0,1		> 0,1			> 0,1		> 0,1			> 0,1		> 0,1		
Примечание – n – абсолютное число															

В основной группе среди 32 больных с раком головки поджелудочной железы наиболее распространенными были пациенты со стадией основного заболевания IV (62,50 %) (таблица 17). Реже наблюдались больные со стадией IIA (15,63 %), IB (3,13 %), IIB (3,13 %) и III (15,63%).

В группе сравнения среди 112 больных с раком головки поджелудочной железы наиболее распространенными были пациенты со стадией основного заболевания IIA (39,29 %). Реже наблюдались больные со стадией IV (21,43 %), IB (16,96 %) и III (16,96%).

Сравнительный анализ стадийности основного заболевания у больных злокачественными новообразованиями головки поджелудочной железы в зависимости от применения фотодинамической терапии показал, что степень запущенности основной группы была статистически значимо выше, чем у группы сравнения за счет пациентов со стадией основного заболевания IV, которых было в 2,92 раз больше в основной группе, чем в группе сравнения ($p < 0,001$).

В основной группе среди 4 больных с раком внутрипеченочных желчных протоков было 2 (50,00%) пациента со стадией IIIA; 2 (50,00%) пациента со стадией IVB.

В группе сравнения среди 16 больных с раком внутрипеченочных желчных протоков было 5 (31,25%) пациентов со стадией заболевания II; 4 (25,00%) пациента со стадией IIIA; 3 (18,75%) больных со стадией IIIB; 2 (12,50%) больных со стадией IVA; 2 (12,50%) пациента со стадией IVB.

Сравнительный анализ стадийности основного заболевания у больных злокачественными новообразованиями внутрипеченочных желчных протоков в зависимости от применения фотодинамической терапии показал, что в анализируемых группах частота стадий злокачественных новообразований статистически значимо не отличалась ($p > 0,1$).

В основной группе среди 2 больных с раком внепеченочных желчных протоков был 1 пациент со стадией IV основного заболевания (50,00%), 1 (18,18 %) пациент со стадией заболевания IIA.

В группе сравнения среди 22 больных с раком внепеченочных желчных протоков наибольшую долю составили пациенты со стадией IV основного заболевания (36,36%). 4 (18,18 %) пациента были стадией IB; 4 (18,18 %) пациента со стадией заболевания IIA; 2 (9,09 %) пациентов со стадией IIB; 4 (18,18 %) больных со стадией III.

Сравнительный анализ стадийности основного заболевания у больных злокачественными новообразованиями внепеченочных желчных протоков в зависимости от применения фотодинамической терапии показал, что в анализируемых группах частота стадий злокачественных новообразований статистически значимо не отличалась ($p > 0,1$).

В основной группе не было больных раком желчного пузыря.

В группе сравнения среди 8 больных раком желчного пузыря наибольшую долю занимали пациенты со стадией IVB (62,50 %).

Сравнительный анализ стадийности основного заболевания у больных злокачественными новообразованиями желчного пузыря в зависимости от применения фотодинамической терапии показал, что в анализируемых группах частота стадий злокачественных новообразований статистически значимо не отличалась ($p > 0,1$).

В основной группе среди 3 больных с раком Фатерова сосочка наибольшую долю составили 2 (66,67 %) пациентов со стадией IIA; 1 (33,33%) пациента со стадией IV.

В группе сравнения среди 17 больных с раком Фатерова сосочка наибольшую долю составили 6 (35,29 %) пациентов со стадией IB; 4 (23,53 %) пациента со стадией III; 3 (17,65%) пациента со стадией IV.

Сравнительный анализ стадийности основного заболевания у больных злокачественными новообразованиями Фатерова сосочка в зависимости от применения фотодинамической терапии показал, что в анализируемых группах частота стадий злокачественных новообразований статистически значимо не отличалась ($p > 0,1$).

Таблица 17 – Сравнительная характеристика стадии и распространенности у больных со злокачественными новообразованиями головки поджелудочной железы в анализируемых группах

Стадия	TNM (7-е издание, 2010 г.)	Группа больных				
		основная		сравнения		p
		абс. число	%	абс. число	%	
0	TisN ₀ M ₀	0	0,00	0	0,00	
IA	T ₁ N ₀ M ₀	0	0,00	2	1,79	> 0,1
IB	T ₂ N ₀ M ₀	1	3,13	19	16,96	> 0,05
IIA	T ₃ N ₀ M ₀	5	15,63	44	39,29	< 0,05
IIB	T ₁ N ₁ M ₀	0	0,00	0	0,00	> 0,1
	T ₂ N ₁ M ₀	1	3,13	2	1,79	> 0,1
	T ₃ N ₁ M ₀	0	0,00	2	1,79	> 0,1
	Всего	1	3,13	4	3,57	> 0,1
III	T ₄ любая N M ₀	5	15,63	19	16,96	> 0,1
IV	Любая T любая N M ₁	20	62,50	24	21,43	< 0,001
Всего		32	100,00	112	100,00	

В основной группе среди 32 больных с раком поджелудочной железы больные с анамнезом заболевания от 14 до 31 дня составили 13 (40,63 %) пациентов; 31 день и больше – 13 (40,63 %) человек; меньше 14 дней – 6 (18,75 %) пациентов (таблица 18).

Среди 9 пациентов с раком желчевыводящих путей больные с анамнезом заболевания 31 день и больше составили наибольшую долю – 4 (44,44 %) пациентов; от 14 до 31 дня составили – 3 (33,33 %) пациентов; меньше 14 дней – 2 (22,22 %) пациентов.

В группе сравнения среди 112 больных с раком поджелудочной железы больные с анамнезом заболевания от 14 до 31 дня составили наибольшую долю – 47 (41,96 %) пациентов; 31 день и больше – 31 (27,68 %) человек; меньше 14 дней – 34 (30,36 %) пациента.

Среди 63 пациентов с раком желчевыводящих путей больные с анамнезом заболевания 31 день и больше составили наибольшую долю – 24 (38,10 %); от 14 до 31 дня составили – 23 (36,51 %) пациентов; меньше 14 дней – 16 (25,10 %) пациентов.

Сравнительный анализ анамнеза заболевания у больных злокачественными новообразованиями панкреатобилиарной зоны в зависимости от применения фотодинамической терапии показал, что в анализируемых группах продолжительность заболевания от момента выявления до госпитализации статистически значимо не отличалась ($p > 0,1$).

Среди осложнений основного заболевания у всех больных в основной группе до лечения была механическая желтуха; следующим наиболее частым осложнением была острая печеночная недостаточность – у 18 (24,00 %); у 8 (13,14 %) пациентов – холангит (таблица 19).

Среди осложнений основного заболевания у всех больных в группе сравнения до лечения была механическая желтуха; следующим наиболее частым осложнением была острая печеночная недостаточность – у 42 (24,00 %); у 23 (13,14 %) пациентов – холангит; у 4 (2,29 %) – сепсис и полиорганная недостаточность; у 1 (0,57%) – острая сердечная недостаточность; у 5 (2,86 %) – острая дыхательная недостаточность; у 4 (2,29 %) – острая почечная недостаточность.

Сравнительный анализ осложнений основного заболевания у больных злокачественными новообразованиями панкреатобилиарной зоны в зависимости от применения фотодинамической терапии показал, что в обеих группах наиболее частыми осложнениями были механическая желтуха, печеночная недостаточность и острый холангит. Основная группа была статистически значимо более отягощенная за счет статистически большего числа пациентов с печеночной

недостаточностью, которых было в 1,83 раз больше в основной группе, чем в группе сравнения ($p < 0,01$).

Среди сопутствующих заболеваний у больных в основной группе наиболее распространенными (73,17 %) были заболеваниями системы органов кровообращения, эндокринной системы (29,28 %) и системы кроветворения (9,76 %) (таблица 20).

Среди сопутствующих заболеваний у больных в группе сравнения наиболее распространенными (67,43 %) были заболеваниями системы органов кровообращения, эндокринной системы (18,86 %) и системы кроветворения (21,71 %).

Сравнительный анализ сопутствующей патологии у больных злокачественными новообразованиями панкреатобилиарной зоны в зависимости от применения фотодинамической терапии показал, что в обеих группах наиболее частыми сопутствующими заболеваниями были заболевания органов кровообращения, кроветворения и эндокринной системы. В анализируемых группах частота сопутствующей патологии по системам органов статистически значимо не отличалась, за исключением заболеваний органов мочевого выделения и кожи, пациентов с которыми в основной группе было в 3,2 раз больше, чем в группе сравнения ($p < 0,001$).

Таблица 18 – Сравнительная характеристика анамнеза заболевания от момента выявления до госпитализации у больных со злокачественными новообразованиями панкреатобилиарной зоны в анализируемых группах

Длительность анамнеза заболевания, дней	Группа больных					В том числе больные с раком									
	основная группа		группа сравнения		р	головки поджелудочной железы					желчевыводящих протоков				
						основная		сравнения		р	основная		сравнения		р
п	%	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%	п	
до 14	8	19,51	50	25,58	> 0,1	6	18,75	34	30,36	> 0,1	2	22,22	16	25,40	> 0,1
от 14 до 31	16	39,02	70	40,00	> 0,1	13	40,63	47	41,97	> 0,1	3	33,33	23	36,51	> 0,1
31 и больше	17	41,46	55	31,43	> 0,1	13	40,63	31	27,68	> 0,1	4	44,44	24	38,10	> 0,1
Все больные	41	100,00	175	100,00		32	100,00	112	100,00		9	100,00	63	100,00	
Примечание – п – абсолютное число															

Таблица 19 – Сравнительная характеристика осложнений основного заболевания у больных со злокачественными новообразованиями панкреатобилиарной зоны в анализируемых группах до лечения

Осложнение	Группа больных					В том числе больные с раком									
	основная группа		группа сравнения		р	головки поджелудочной железы					желчевыводящих протоков				
						основная		сравнения		р	основная		сравнения		р
	п	%	п	%		п	%	п	%		п	%	п	%	
Механическа я желтуха	41	100,00	175	100,00	> 0,1	32	100,00	112	100,00	> 0,1	9	100,00	63	100,00	> 0,1
Холангит	8	19,51	23	13,14	> 0,1	7	21,88	9	8,04	> 0,05	1	11,11	14	22,22	> 0,1
Сепсис. ПОН	0	0,00	4	2,29	> 0,1	0	0,00	3	2,68	> 0,1	0	0,00	1	1,59	> 0,1
ОСН	0	0,00	1	0,57	> 0,1	0	0,00	1	0,89	> 0,1	0	0,00	0	0,00	> 0,1
ОДН	0	0,00	5	2,86	> 0,1	0	0,00	4	3,57	> 0,1	0	0,00	1	1,59	> 0,1
ОПН	0	0,00	4	2,29	> 0,1	0	0,00	3	2,68	> 0,1	0	0,00	1	1,59	> 0,1
Печеночная недостаточн ость	18	43,90	42	24,00	<0,01	14	43,75	29	25,89	> 0,05	4	44,00	13	20,63	> 0,1
Всего больных	41	100,00	175	100,00		32	100,00	112	100,00		9	100,00	63	100,00	

Примечание – п – абсолютное число

Таблица 20 – Сравнительная характеристика сопутствующих заболеваний у больных со злокачественными новообразованиями панкреатобилиарной зоны в анализируемых группах, стратифицированные по системам органов

Сопутствующее заболевание систем организма	Группа больных					В том числе больные с раком									
	основная группа		группа сравнения		р	головки поджелудочной железы					желчевыводящих протоков				
						основная		сравнения		р	основная		сравнения		р
	п	%	п	%		п	%	п	%		п	%	п	%	
Кровообращения	30	73,17	118	67,43		> 0,1	22	68,75	62		55,36	> 0,1	8	88,89	
Дыхания	1	2,44	4	2,29	> 0,1	1	3,13	4	3,57	> 0,1	0	0,00	0	0,00	> 0,1
Центральная нервная	1	2,44	1	0,57	> 0,1	1	3,13	1	0,89	> 0,1	0	0,00	0	0,00	> 0,1
Кроветворения	4	9,76	38	21,71	> 0,1	3	9,38	24	21,43	> 0,1	1	11,11	14	22,22	> 0,1
Эндокринная	12	29,28	33	18,86	> 0,1	10	31,25	24	21,43	> 0,1	2	22,22	9	14,29	> 0,1
Мочевыделения и кожа	3	7,32	4	2,29	< 0,001	2	6,25	3	2,68	> 0,1	1	11,11	1	1,59	> 0,1
Всего больных	41	100,00	175	100,00		32	100,00	112	100,00		9	100,00	63	100,00	
Примечание – п – абсолютное число															

Уровень общего билирубина у больных основной группы до лечения у большинства пациентов был выше 169 ммоль/л (18 пациентов), из них 14 (77,78%) были с раком головки поджелудочной железы, 4 (22,22 %) были с раком желчевыводящих путей, либо от 85 до 169 ммоль/л (14 пациентов), из них 11 (78,57 %) были с раком головки поджелудочной железы, 3 (21,43 %) были с раком желчевыводящих путей (таблица 21).

Уровень общего билирубина у больных группы сравнения до лечения у большинства пациентов был выше 169 ммоль/л (98 пациентов), из них 64 (65,31 %) были с раком головки поджелудочной железы, 34 (34,69 %) были с раком желчевыводящих путей, либо от 85 до 169 ммоль/л (36 пациентов), из них 23 (63,89 %) были с раком головки поджелудочной железы, 13 (36,11 %) были с раком желчевыводящих путей.

Уровень печеночных ферментов у больных основной группы до лечения у большинства больных был умеренно повышен (24 пациента), из них 20 (83,33 %) были с раком головки поджелудочной железы, 4 (16,67 %) были с раком желчевыводящих путей, либо легко повышен (12 пациентов), из них 7 (58,33 %) были с раком головки поджелудочной железы, 5 (41,77 %) были с раком желчевыводящих путей (таблица 22).

Уровень печеночных ферментов у больных группы сравнения до лечения у большинства больных был легко повышен (102 пациента), из них 64 (62,75 %) были с раком головки поджелудочной железы, 38 (37,25 %) были с раком желчевыводящих путей, либо умеренно повышен (35 пациентов), из них 21 (60,00 %) были с раком головки поджелудочной железы, 14 (40,00 %) были с раком желчевыводящих путей.

Уровень щелочной фосфатазы у больных основной группы до лечения у большинства больных был выраженно повышен (26 пациентов), из них 21 (80,77 %) были с раком головки поджелудочной железы, 5 (19,23 %) был с раком желчевыводящих путей (таблица 23).

Уровень щелочной фосфатазы у больных группы сравнения до лечения у большинства больных был выраженно повышен (137 пациентов), из них 89 (60,54

%) были с раком головки поджелудочной железы, 48 (39,46 %) был с раком желчевыводящих путей.

Сравнительный анализ уровня общего билирубина до лечения у больных злокачественными новообразованиями панкреатобилиарной зоны в зависимости от применения фотодинамической терапии показал, что в обеих группах уровень билирубина статистически значимо не отличался ($p > 0,1$).

Сравнительный анализ уровня печеночных ферментов до лечения у больных злокачественными новообразованиями панкреатобилиарной зоны в зависимости от применения фотодинамической терапии показал, что в основной группе уровень печеночных ферментов был статистически значимо выше, чем в группе сравнения ($p < 0,001$).

Сравнительная характеристика уровня щелочной фосфатазы до лечения в анализируемых группах показала, что в группе сравнения статистически значимо был значительно выше, чем у основной группы ($p < 0,01$).

Таблица 21 – Сравнительная характеристика уровня общего билирубина у больных со злокачественными новообразованиями панкреатобилиарной зоны в анализируемых группах до лечения (по классификации Быкова М.И. и соавт., 2016)

Уровень общего билирубина, мкмоль/л	Группа больных					В том числе больные с раком									
	основная группа		группа сравнения		р	головки поджелудочной железы					желчевыводящих протоков				
						основная		сравнения		р	основная		сравнения		р
	п	%	п	%		п	%	п	%		п	%	п	%	
0-20,5	3	7,32	11	6,29	> 0,1	2	6,25	6	5,36	> 0,1	1	11,11	5	7,94	> 0,1
< 85	6	14,63	30	17,14	> 0,1	5	15,63	19	16,96	> 0,1	1	11,11	11	17,46	> 0,1
85 – 169	14	34,15	36	20,57	> 0,1	11	34,38	23	20,54	> 0,1	3	33,33	13	20,63	> 0,1
≥ 170	18	43,90	98	56,00	> 0,1	14	43,75	64	57,14	> 0,1	4	44,44	34	53,97	> 0,1
Все больные	41	100,00	175	100,00		32	100,00	112	100,00		9	100,00	63	100,00	
Примечание – п – абсолютное число															

Таблица 22 – Сравнительная характеристика уровня печеночных ферментов у больных со злокачественными новообразованиями панкреатобилиарной зоны в анализируемых группах до лечения (по классификации Marshall M. et al, 2003)

Уровень АЛТ/АСТ, Е/л	Группа больных					В том числе больные с раком									
	основная группа		группа сравнения		р	головки поджелудочной железы					желчевыводящих протоков				
						основная		сравнения		р	основная		сравнения		р
	п	%	п	%							п	%	п	%	
Норма (N), (3-32 Е/л)	4	9,76	27	15,43	> 0,1	5	15,63	17	15,18	> 0,1	0	0,00	10	15,87	> 0,1
Легкое повышение (в 2-3 раза выше N)	12	29,27	102	58,29	< 0,001	7	21,88	64	57,14	< 0,001	5	55,56	38	60,32	> 0,1
Умеренное повышение (в 3- 20 раз выше N)	24	58,54	35	14,29	< 0,001	20	62,50	21	18,75	< 0,001	4	44,44	14	22,22	> 0,1
Выраженное повышение (более чем в 20 раз выше N)	0	0,00	11	6,29	> 0,1	0	0,00	10	8,93	> 0,1	0	0,00	1	1,59	> 0,1
Все больные	41	100,00	175	100,00		32	100,00	112	100,00		9	100,00	63	100,00	
Примечание – п – абсолютное число															

Таблица 23 – Сравнительная характеристика уровня щелочной фосфатазы у больных со злокачественными новообразованиями панкреатобилиарной зоны в анализируемых группах до лечения (по классификации Marshall M. et al, 2003)

Уровень щелочной фосфатазы, Е/л	Группа больных					В том числе больные с раком									
	основная группа		группа сравнения		р	головки поджелудочной железы					желчевыводящих протоков				
						основная		сравнения		р	основная		сравнения		р
	п	%	п	%		п	%	п	%		п	%	п	%	
Норма (N), (35-105 Е/л)	1	2,44	2	1,23	> 0,1	1	3,13	1	0,95	> 0,1	0	0,00	1	1,75	> 0,1
Легкое повышение (в 1,5-2 раза выше N)	2	4,88	5	3,09	> 0,1	2	6,25	4	3,81	> 0,1	0	0,00	1	1,75	> 0,1
Умеренное повышение (в 2-5 раз выше N)	12	29,27	18	11,11	< 0,01	8	25,00	11	10,48	> 0,05	4	44,44	7	12,28	> 0,05
Выраженное повышение (более чем в 5 раз выше N)	26	63,41	137	84,57	< 0,01	21	65,63	89	84,76	< 0,05	5	55,56	48	84,21	> 0,1
Все больные	41	100,00	162	100,00		32	100,00	105	100,00		9	100,00	57	100,00	
Примечание – п – абсолютное число															

В основной группе наиболее распространенными оперативными вмешательствами были чрескожные чреспеченочные вмешательства – 41 (65,08 %), антеградные стентирования – 16 (25,40 %), билиодигестивные анастомозы – 5 (7,94%) (таблица 24). В группе было проведено 2 условно радикальных вмешательства, из которых 1 (50,00%) составили гастропанкреатодуоденальные резекции, 1 (50,00 %) составили резекции печени.

В группе сравнения наиболее распространенными оперативными вмешательствами были билиодигестивные анастомозы – 85 (41,67 %), чрескожные чреспеченочные вмешательства – 72 (35,29 %), сквозное транспеченочное дренирование – 32 (15,69 %) (таблица 25). В группе было проведено 16 радикальных вмешательств, из которых 12 (75,00%) составили гастропанкреатодуоденальные резекции, 4 (25,00 %) составили резекции печени.

Сравнительная характеристика оперативных вмешательств в анализируемых группах показала (таблица 26), что в основной группе статистически значимо было больше чрескожных чреспеченочных вмешательств и антеградных стентирований, чем в группе сравнения, в то время, как в группе сравнения статистически значимо больше билиодигестивных анастомозов, чем в основной группе ($p < 0,001$). Данные различия обусловлены статистически значимо большей отягощенностью и запущенностью основной группы, что обуславливало противопоказания к открытым оперативным вмешательствам.

Таблица 24 – Характеристика оперативных вмешательств у основной группы

Оперативное вмешательство/Основное заболевание	Рак pancreas		Рак желчевыводящих протоков										Всего	
			всего	в том числе										
				ВНЖП		ВЖП		желчного пузыря		ампулы БДС				
	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Чрескожные чреспеченочные вмешательства, в т.ч.	41	65,08	41	65,08	6	66,67	2	50,00	0	0,00	4	50,00	12	63,16
Односторонняя наружная чрескожная чреспеченочная холангиостомия	24	38,10	24	38,10	2	22,22	1	25,00	0	0,00	2	25,00	5	26,32
Двусторонняя наружная чрескожная чреспеченочная холангиостомия	0	0,00	0	0,00	1	11,11	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1	5,26
Наружно-внутренняя чрескожная чреспеченочная холангиостомия	16	25,40	16	25,40	3	33,33	0	0,00	0	0,00	2	25,00	5	26,32
Наружная чрескожная чреспеченочная холецистостомия	1	1,59	1	1,59	0	0,00	1	25,00	0	0,00	0	0,00	1	5,26

Продолжение таблицы 24

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Эндоскопические вмешательства, в т.ч.	0	0,00	0	0,00	2	22,22	0	0,00	0	0,00	0	0,00	2	10,53
ЭПСТ	0	0,00	0	0,00	1	11,11	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1	5,26
Ретроградное стентирование холедоха и БДС	0	0,00	0	0,00	1	11,11	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1	5,26
Назобилиарное дренирование	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00
Антеградное стентирование холедоха	16	25,40	16	25,40	0	0,00	0	0,00	0	0,00	2	25,00	0	0,00
Сквозное транспеченочное дренирование	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00
Наружное дренирование холедоха по Керу	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00
Наружное дренирование холедоха по Вишневскому	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1	12,50	1	5,26
Билиодигестивные анастомозы, в т.ч.	5	7,94	5	7,94	0	0,00	1	25,00	0	0,00	1	12,50	2	10,53
Холедохоеюноанастомоз	1	1,59	1	1,59	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00

Продолжение таблицы 24

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Гепатикоеюноанастамоз	4	6,35	4	6,35	0	0,00	1	25,00	0	0,00	1	12,50	2	10,53
Резекция холедоха	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00
Холецистэктомия с дренированием холедоха по Пиковскому	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1	25,00	0	0,00	0	0,00	1	5,26
Гемиколэктомия	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00
Резекция печени	0	0,00	0	0,00	1	11,11	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1	5,26
Корпорокаудальная резекция поджелудочной железы	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00
Панкреатодуоденальная резекция	1	1,59	1	1,59	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00
Всего	63	100,00	99	100,00	9	100,00	4	100,00	0	0,00	8	100,00	19	100,00
Примечание – n – абсолютное число														

Таблица 25 – Характеристика оперативных вмешательств у группы сравнения

Оперативное вмешательство/Основное заболевание	Рак pancreas		Рак желчевыводящих протоков										Всего	
			всего	в том числе										
				ВНЖП		ВЖП		желчного пузыря		ампулы БДС				
	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Чрескожные чреспеченочные вмешательства, в т.ч.	25	17,99	10	45,45	6	17,95	5	71,43	1	4,35	22	24,44	47	20,52
Односторонняя наружная чрескожная чреспеченочная холангиостомия	24	17,27	6	27,30	5	12,82	4	57,14	1	4,35	16	17,78	40	17,47
Двусторонняя наружная чрескожная чреспеченочная холангиостомия	0	0,00	1	4,55	1	2,56	1	14,29	0	0,00	3	3,33	3	1,31
Наружно-внутренняя чрескожная чреспеченочная холангиостомия	1	0,72	3	13,65	0	0,00	0	0,00	0	0,00	3	3,33	4	1,75

Продолжение таблицы 25

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Наружная чрескожная чреспеченочная холецистостомия	16	11,51	0	0,00	4	10,26	1	14,29	4	17,39	9	10,00	25	10,92
Эндоскопические вмешательства, в т.ч.	3	2,16	2	9,10	1	2,56	0	0,00	2	8,70	5	5,56	8	3,49
ЭПСТ	3	2,16	1	4,55	1	2,56	0	0,00	2	8,70	4	4,44	7	3,06
Ретроградное стентирование холедоха и БДС	0	0,00	1	4,55	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1	1,11	1	0,44
Назобилиарное дренирование	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00
Антеградное стентирование холедоха	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00
Сквозное транспеченочное дренирование	13	9,35	7	31,85	8	20,51	2	28,57	2	8,70	19	21,11	32	13,97
Наружное дренирование холедоха по Керу	4	2,88	0	0,00	1	2,56	0	0,00	1	4,35	2	2,22	6	2,62
Наружное дренирование холедоха по Вишневскому	0	0,00	1	4,55	0	0,00	0	0,00	1	4,35	2	2,22	2	0,87
Билиодигестивные анастомозы, в т.ч.	69	49,64	1	4,55	7	17,95	0	0,00	8	34,78	16	17,78	85	37,12

Продолжение таблицы 25

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Холедохоеюноанастомоз	4	2,88	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1	4,35	1	1,11	5	2,18
Гепатикоеюноанастомоз	65	46,76	1	4,55	7	17,95	0	0,00	7	30,43	15	16,67	80	34,93
Резекция холедоха	0	0,00	0	0,00	1	2,56	0	0,00	0	0,00	1	1,11	1	0,44
Холецистэктомия с дренированием холедоха по Пиковскому	2	1,44	0	0,00	2	5,13	2	28,57	0	0,00	4	4,44	6	2,62
Гемиколэктомия	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1	14,29	0	0,00	1	1,11	1	0,44
Резекция печени	0	0,00	2	9,10	0	0,00	2	28,57	0	0,00	4	4,44	4	1,75
Корпорокаудальная резекция поджелудочной железы	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00
Панкреатодуоденальная резекция	7	5,04	0	0,00	1	2,56	0	0,00	4	17,39	5	5,56	12	5,24
Всего	139	100,00	22	100,00	39	100,00	7	100,00	23	100,00	90	100,00	229	100,00

Примечание – п – абсолютное число.1

Таблица 26 – Сравнительная характеристика оперативных вмешательств у больных со злокачественными новообразованиями панкреатобилиарной зоны в анализируемых группах

Оперативное вмешательство	Группы больных				p
	основная		сравнения		
	п	%	п	%	
1	2	3	4	5	6
Чрескожные чреспеченочные вмешательства, в т.ч.	53	63,86	47	23,04	< 0,001
Односторонняя наружная чрескожная чреспеченочная холангиостомия	29	34,94	40	19,61	< 0,01
Двусторонняя наружная чрескожная чреспеченочная холангиостомия	1	1,20	3	1,47	> 0,1
Наружно-внутренняя чрескожная чреспеченочная холангиостомия	21	25,30	4	1,96	< 0,001
Холецистостомия	2	2,41	25	12,25	< 0,05
Эндоскопические вмешательства, в т.ч.	2	2,41	8	3,92	> 0,1
ЭПСТ	1	1,20	7	3,43	> 0,1
Ретроградное стентирование холедоха и БДС	1	1,20	1	0,49	> 0,1
Назобилиарное дренирование	0	0,00	0	0,00	> 0,1
Антеградное стентирование холедоха	18	21,69	0	0,00	< 0,001
Сквозное транспеченочное дренирование	0	0,00	32	15,69	< 0,001
Наружное дренирование холедоха по Керу	0	0,00	6	2,94	> 0,1
Наружное дренирование холедоха по Вишневскому	1	1,20	2	0,98	> 0,1
Билиодигестивные анастомозы, в т.ч.	6	7,23	85	41,67	< 0,001

Продолжение таблицы 26

1	2	3	4	5	6
Холедохоеюноанастомоз	1	1,20	5	2,45	> 0,1
Гепатикоеюноанастомоз	5	6,02	80	39,22	< 0,001
Резекция холедоха	0	0,00	1	0,49	> 0,1
Холецистэктомия с дренированием холедоха по Пиковскому	1	1,20	6	2,94	> 0,1
Гемиколэктомия	0	0,00	1	0,49	> 0,1
Резекция печени	1	1,20	4	1,96	> 0,1
Корпорокаудальная резекция поджелудочной железы	0	0,00	0	0,00	> 0,1
Панкреатодуоденальная резекция	1	1,20	12	5,88	> 0,1
Всего	83	100,00	204	100,00	
Примечание – n – абсолютное число					

В первые сутки после оперативного вмешательства больным были взяты контрольные лабораторные анализы в динамике.

Уровень общего билирубина у больных основной группы после лечения у большинства пациентов был меньше 85 ммоль/л (21 пациентов), из них 17 (66,67%) были с раком головки поджелудочной железы, 4 (33,33 %) были с раком желчевыводящих путей, либо в норме (17 пациентов), из них 13 (76,47 %) были с раком головки поджелудочной железы, 4 (23,53 %) были с раком желчевыводящих путей (таблица 27).

Уровень общего билирубина у больных группы сравнения после лечения у большинства пациентов был меньше 85 ммоль/л (75 пациентов), из них 51 (68,00%) были с раком головки поджелудочной железы, 24 (32,00 %) были с раком желчевыводящих путей, либо в норме (31 пациентов), из них 19 (61,29 %)

были с раком головки поджелудочной железы, 12 (38,71 %) были с раком желчевыводящих путей.

Уровень печеночных ферментов у больных основной группы после лечения у большинства больных был в норме (23 пациентов), из них 18 (78,26 %) были с раком головки поджелудочной железы, 5 (21,74 %) были с раком желчевыводящих путей, либо легко повышен (15 человек), из них 13 (86,67 %) были с раком головки поджелудочной железы, 2 (13,33 %) были с раком желчевыводящих путей (таблица 28).

Уровень печеночных ферментов у больных группы сравнения после лечения у большинства больных был легко повышен (87 пациентов), из них 58 (66,67 %) были с раком головки поджелудочной железы, 29 (33,33 %) были с раком желчевыводящих путей, либо в норме (53 человека), из них 32 (60,38 %) были с раком головки поджелудочной железы, 21 (39,62 %) были с раком желчевыводящих путей.

Уровень щелочной фосфатазы у больных основной группы после лечения у большинства больных был умеренно повышен (19 пациента), из них 17 (89,47 %) были с раком головки поджелудочной железы, 2 (10,53 %) были с раком желчевыводящих путей, либо выраженно повышен (11 пациентов), из них 7 (63,64 %) были с раком головки поджелудочной железы, 4 (36,36 %) был с раком желчевыводящих путей (таблица 29).

Уровень щелочной фосфатазы у больных группы сравнения после лечения у большинства больных был выраженно повышен (84 пациента), из них 50 (59,52 %) были с раком головки поджелудочной железы, 34 (40,48 %) были с раком желчевыводящих путей, либо умеренно повышен (63 пациента), из них 44 (69,84 %) были с раком головки поджелудочной железы, 19 (30,16 %) был с раком желчевыводящих путей.

Сравнительный анализ уровня общего билирубина после лечения у больных злокачественными новообразованиями панкреатобилиарной зоны в зависимости от применения фотодинамической терапии показал, что в основной группе после

лечения уровень общего билирубина снизился до нормы статистически значимо у большего числа пациентов, чем в группе сравнения ($p < 0,01$).

Сравнительный анализ уровня печеночных ферментов после лечения у больных злокачественными новообразованиями панкреатобилиарной зоны в зависимости от применения фотодинамической терапии показал, что в основной группе после лечения уровень печеночных ферментов снизился до нормы статистически значимо у большего числа пациентов, чем в группе сравнения ($p < 0,01$).

Сравнительный анализ уровня щелочной фосфатазы после лечения в анализируемых группах показал, что в основной группе после лечения уровень щелочной фосфатазы был легко повышен статистически значимо у большего числа пациентов, чем в группе сравнения ($p < 0,01$).

Таблица 27 – Сравнительная характеристика уровня общего билирубина у больных со злокачественными новообразованиями панкреатобилиарной зоны в анализируемых группах после лечения (по классификации Быкова М.И. и соавт., 2016)

Уровень общего билируби на, мкмоль/л	Группа больных					В том числе больные с раком									
	основная группа		группа сравнения		p	головки поджелудочной железы					желчевыводящих протоков				
						основная		сравнения		p	основная		сравнения		p
	n	%	n	%		n	%	n	%		n	%	n	%	
0-20,5	17	41,46	31	17,71	< 0,01	13	40,63	19	16,96	< 0,01	4	44,44	12	19,05	> 0,1
< 85	21	51,22	75	42,86	> 0,1	17	53,13	51	45,54	> 0,1	4	44,44	24	38,10	> 0,1
85 – 169	3	7,32	23	13,14	> 0,1	2	6,25	13	11,61	> 0,1	1	11,11	10	15,87	> 0,1
≥ 170	0	0,00	46	26,29	< 0,001	0	0,00	29	25,89	< 0,01	0	0,00	17	26,98	> 0,1
Все больные	41	100,00	175	100,00	> 0,1	32	100,00	112	100,00	> 0,1	9	100,00	63	100,00	> 0,1
Примечание – n – абсолютное число															

Таблица 28 – Сравнительная характеристика уровня печеночных ферментов у больных со злокачественными новообразованиями панкреатобилиарной зоны в анализируемых группах после лечения (по классификации Marshall M. et al, 2003)

Уровень АЛТ/АСТ, Е/л	Группа больных					В том числе больные с раком									
	основная группа		группа сравнения		p	головки поджелудочной железы					желчевыводящих протоков				
						основная		сравнения		p	основная		сравнения		p
	п	%	п	%		п	%	п	%		п	%	п	%	
Норма (N), (3-32 Е/л)	23	56,10	53	30,29	< 0,01	18	56,25	32	28,57	< 0,01	5	55,56	21	33,33	> 0,1
Легкое повышение (в 2-3 раза выше N)	15	36,59	87	49,71	> 0,1	13	40,63	58	51,79	> 0,1	2	22,22	29	46,03	> 0,1
Умеренное повышение (в 3-20 раз выше N)	3	7,32	33	18,86	> 0,1	1	3,13	20	17,86	> 0,1	2	22,22	13	20,63	> 0,1
Выраженное повышение (более чем в 20 раз выше N)	0	0,00	2	1,14	> 0,1	0	0,00	2	1,79	> 0,1	0	0,00	0	0,00	> 0,1
Все больные	41	100,00	175	100,00	> 0,1	32	100,00	112	100,00	> 0,1	9	100,00	63	100,00	> 0,1
Примечание – п – абсолютное число															

Таблица 29 – Сравнительная характеристика уровня щелочной фосфатазы у больных со злокачественными новообразованиями панкреатобилиарной зоны в анализируемых группах после лечения (по классификации Marshall M. et al, 2003)

Уровень щелочной фосфатазы, Е/л	Группа больных					В том числе больные с раком									
	основная группа		группа сравнения		р	головки поджелудочной железы					желчевыводящих протоков				
						основная		сравнения		р	основная		сравнения		р
	п	%	п	%		п	%	п	%		п	%	п	%	
Норма (N), (35-105 Е/л)	0	0,00	1	0,61	> 0,1	0	0,00	1	1,01	> 0,1	0	0,00	0	0,00	> 0,1
Легкое повышение (в 1,5-2 раза выше N)	9	23,08	6	3,66	< 0,001	7	22,58	4	4,04	< 0,01	2	25,00	2	3,64	> 0,1
Умеренное повышение (в 2-5 раз выше N)	19	48,72	63	38,41	> 0,1	17	54,84	44	44,44	> 0,1	2	25,00	19	34,55	> 0,1
Выраженное повышение (более чем в 5 раз выше N)	11	28,21	84	51,22	< 0,05	7	22,58	50	50,51	< 0,05	4	50,00	34	61,82	> 0,1
Все больные	39	100,00	164	100,00	> 0,1	31	100,00	99	100,00	> 0,1	8	100,00	55	100,00	> 0,1
Примечание – п – абсолютное число															

В основной группе среди осложнений оперативного вмешательства у больных была эмпиема желчного пузыря после антеградного стентирования (7,32%) (таблица 30).

В группе сравнения среди осложнений оперативного вмешательства у больных преобладали острые операционные анемии (28,19 %), анастомозиты с развитием несостоятельности анастомоза (16,11 %), абсцессы подпеченочного и поддиафрагмального пространств (10,07 %), а так же наружные желчные свищи (9,40 %).

Сравнительный анализ осложнений оперативного вмешательства в анализируемых группах показал, что в основной группе было статистически значимо больше эмпием желчного пузыря, развившихся после антеградного стентирования холедоха ($p < 0,01$).

Таблица 30 – Сравнительная характеристика осложнений оперативного вмешательства у больных со злокачественными новообразованиями панкреатобилиарной зоны в анализируемых группах после лечения

Осложнение оперативного вмешательства	Группа больных				р
	основная		сравнения		
	п	%	п	%	
1	2	3	4	5	6
Выпадение дренажа с развитием местного желчного перитонита	0	0,00	2	1,14	> 0,1
Дислокация дренажа	0	0,00	6	3,43	> 0,1
Кровотечение	0	0,00	12	6,86	> 0,1
Флегмона передней брюшной стенки	0	0,00	8	4,57	> 0,1
Абсцессы подпеченочного и поддиафрагмального пространств	0	0,00	15	8,57	> 0,1
Анастомозит с развитием несостоятельности анастомоза	0	0,00	24	13,71	> 0,1

Продолжение таблицы 30

1	2	3	4	5	6
Наружный желчный свищ	0	0,00	14	8,00	> 0,1
Локальный перитонит	0	0,00	3	1,71	> 0,1
Эвентрация кишки в подкожно-жировую клетчатку	0	0,00	2	1,14	> 0,1
Распространенный перитонит	0	0,00	8	4,57	> 0,1
Острая кишечная непроходимость	0	0,00	3	1,71	> 0,1
Острая послеоперационная анемия	0	0,00	42	24,00	> 0,1
Пневмония	0	0,00	7	4,00	> 0,1
Плеврит	0	0,00	2	1,14	> 0,1
Эмпиема плевры	0	0,00	1	0,57	> 0,1
Эмпиема желчного пузыря	3	7,32	0	0,00	< 0,01
Сепсис. ПОН	0	0,00	5	2,86	> 0,1
ОСН	0	0,00	3	1,71	> 0,1
ОДН	0	0,00	1	0,57	> 0,1
ОПН	0	0,00	6	3,43	> 0,1
Печеночная недостаточность	0	0,00	5	2,86	> 0,1
Всего больных	41	100,00	175	100,00	
Примечание – n – абсолютное число					

В основной группе летальных случаев не было (таблица 31).

Среди 15 случаев летального исхода в группе сравнения 9 (60,00 %) составили больные с раком поджелудочной железы; 6 (40,00 %) составили больные с раком желчевыводящих протоков.

Сравнительный анализ больных с летальным исходом в анализируемых группах не выявил статистически значимых различий.

Таблица 31 – Сравнительная характеристика основного заболевания у больных с летальным исходом в анализируемых группах

Злокачественное новообразование	Группа больных				
	основная		сравнения		p
	абс. число	%	абс. число	%	
поджелудочной железы	0	0,00	9	5,14	> 0,1
желчевыводящих протоков	0	0,00	6	3,43	> 0,1
Всего	0	0,00	15	8,57	> 0,1
Всего больных	41	100,00	175	100,00	

Наибольший размер злокачественных новообразований поджелудочной железы в двух группах по данным ультразвукового исследования органов брюшной полости (УЗИ ОБП) до лечения статистически значимо не отличался (таблица 32).

Таблица 32 – Сравнительная характеристика наибольших размеров злокачественных новообразований поджелудочной железы в двух группах до лечения по данным ультразвукового исследования органов брюшной полости (Me (Q₁; Q₃), в мм)

Метод исследования	Группа больных		
	основная	сравнения	p
	Me (Q ₁ ; Q ₃)	Me (Q ₁ ; Q ₃)	
Ультразвуковое исследование органов брюшной полости	40,00 (32,75;49,75)	42,66 (39,36;45,95)	>0,1

5.2 Результаты собственных исследований

Первым этапом проводилась системная ФДТ. В процессе инфузии через периферический доступ в кубитальную вену надвенно проводилось лазерное облучение крови монохроматическим светом с длиной волны 662-665 нм с экспозиционной дозой света 1200-1400 Дж/см² мощностью 0,7 Вт с плотностью мощности излучения 0,22 Вт/см².

По истечении 3-5 ч с момента окончания инфузии вторым этапом осуществлялась локальная контактная ФДТ путем облучения монохроматическим светом с длиной волны 662 нм с экспозиционной дозой света 220 Дж/см² программным специализированным лазерным двухволновым аппаратом мощностью 0,7 Вт с плотностью мощности излучения 0,22 Вт/см² через чрескожный чреспеченочный антеградный доступ и/или эндоскопически при видеоэзофагодуоденоскопии через ретроградный доступ в зависимости от характера заболевания пациента: у пациентов со злокачественными новообразованиями вне- и внутripеченочных желчевыводящих протоков и желчного пузыря только через антеградный доступ, у пациентов со злокачественными новообразованиями ампулы Фатерова сосочка и поджелудочной железы сначала через антеградный, затем через ретроградный доступ.

У всех больных основной группы со злокачественными новообразованиями поджелудочной железы проводилась диагностика размеров новообразования до, в течение недели и в течение месяца после ФДТ с помощью инструментальных методов обследования: УЗИ, мультиспиральная компьютерная томография с внутривенным болюсным контрастированием.

При наблюдении в течение недели во время госпитализации у больных не наблюдалось признаков осложнений после процедуры как клинически, так и по данным инструментальных методов исследования.

Для иллюстрации приводим следующее клиническое наблюдение:

Больной, 75 лет, поступил в клинику хирургии КГБУЗ «Городская больница №5, г. Барнаул» с жалобами на потемнение мочи, обесцвеченный стул, желтушность кожных покровов, зуд, ноющие боли в правом подреберье.

Считает себя больным в течение 5 месяцев, когда заметил вышеописанные симптомы. Установлен механический характер желтухи опухолевого генеза. Больному произведено наружное дренирование желчных протоков под УЗ-контролем справа с холангиографией. По данным холангиографии выявлено расширение внутрипеченочных протоков, гепатикохоледоха с обрывом на уровне средней трети гепатикохоледоха. Механическая желтуха купирована.

Через месяц в КГБУЗ «Краевая клиническая больница скорой медицинской помощи, г. Барнаул» у больного проведена холецистэктомия в связи с острым деструктивным холециститом. Холедохолитоэкстракция. Биопсия опухоли в гепатикохоледохе. Патологоанатомическое заключение по интраоперационной биопсии: «Рак слизистой оболочки общего желчного протока (аденокарцинома) T₃N₁M₀ (по интраоперационным данным)».

В последующем больной поступил в КГБУЗ «Городская больница №5, г. Барнаул» в состоянии средней степени тяжести. Кожные покровы желтушные. Пульс - 70 ударов в мин., АД-110/60 мм рт. ст. Размеры печени по Курлову - 9*8*6 см. Перитонеальные симптомы отрицательные. Кал ахоличный. Моча темная.

Общий анализ крови при поступлении: гемоглобин - 154 г/л; гематокрит - 48,2 %; лейкоциты - $4,8 \cdot 10^9$ /л; СОЭ - 10 мм/ч. Биохимический анализ крови при поступлении: билирубин общий - 118 мкмоль/л; непрямой - 5 мкмоль/л; прямой - 113 мкмоль/л; АСТ - 67 Ед/л; АЛТ - 128 Ед/л; щелочная фосфатаза - 449 Ед/л; альфа-амилаза - 85 мг/л*с; общий белок - 67 г/л; креатинин - 99 мкмоль/л; глюкоза натощак - 5,3 ммоль/л; натрий - 136 ммоль/л; калий - 4,9 ммоль/л.

При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости установлено: печень – косой вертикальный размер - 170 мм; толщина правой доли - 136 мм; краниокаудальный размер - 116 мм; толщина левой доли - 80 мм; толщина хвостатой доли – 23 мм. Объемных образований в печени не выявлено. Диаметр воротной вены - 12 мм; нижней полой вены - 14мм. Внутрипеченочные протоки

расширены: сегментарные до 5мм; долевые до 9 мм. Гепатикохоледох расширен до 15 мм; тупо обрывается на уровне головки поджелудочной железы, имеет нелинейный ход. Максимальный размер головки - 30 мм, тела – 20 мм, хвоста – 25 мм. Вирсунгов проток не расширен. Заключение: «Синдром билиарной гипертензии низкий уровень блока. Увеличение размеров печени».

При поступлении у больного выполнена антеградная холангиография. Затем проведена эндоскопическая папиллосфинктеротомия. Стентирование холедоха. Локальная и системная фотодинамическая терапия. У больного проведены антеградная и ретроградная холангиография до проведения комплексного лечения (рисунок 15) и ретроградная холангиография и холедохоскопия после проведения комплексной терапии с использованием фотодинамической терапии (рисунок 16, 17). Просвет холедоха восстановлен.

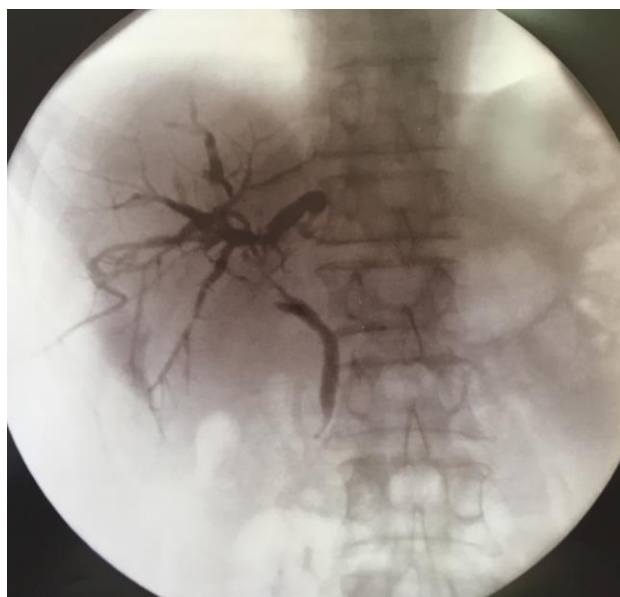


Рисунок 15 – Антеградная и ретроградная холангиография пациента 75 лет до проведения комплексного лечения с применением фотодинамической терапии.
Обрыв просвета холедоха

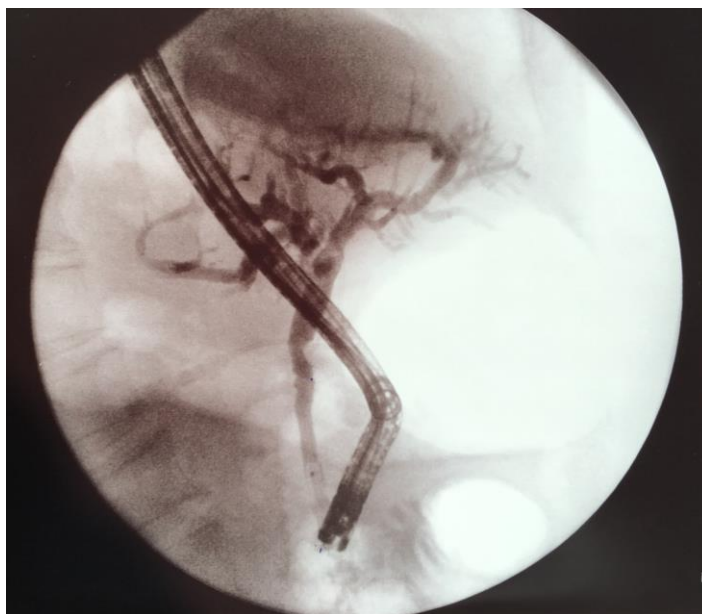


Рисунок 16 – Ретроградная холангиография пациента 75 лет после проведения комплексного лечения с применением фотодинамической терапии.
Восстановление просвета холедоха

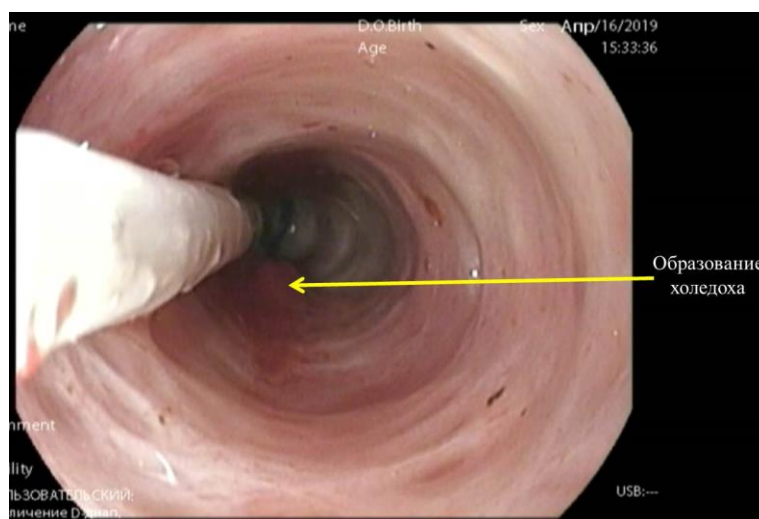


Рисунок 17 – Ретроградная холедохоскопия пациента после проведения комплексного лечения с применением фотодинамической терапии.
Восстановление просвета холедоха

Общий анализ крови при выписке: гемоглобин - 140 г/л; гематокрит - 45,4 %; лейкоциты - $5,48 \cdot 10^9/\text{л}$; СОЭ - 34 мм/ч;. Биохимический анализ крови при

выписке: билирубин общий - 11 мкмоль/л; непрямой - 6 мкмоль/л; прямой - 5 мкмоль/л; АСТ - 14 Ед/л; АЛТ - 19 Ед/л; щелочная фосфатаза - 158 Ед/л; альфа-амилаза - 98 мг/л*с; общий белок - 67 г/л, мочевины - 5,2 ммоль/л; креатинин - 79 мкмоль/л; глюкоза натощак - 7,04 ммоль/л; натрий - 145 ммоль/л; калий 4,5 - ммоль/л.

Больной выписан на амбулаторное наблюдение и лечение в удовлетворительном состоянии с нормотермией с заключительным диагнозом: «Злокачественное новообразование поджелудочной железы, T₃N₁M₀, механическая желтуха»

Анализ наибольших размеров злокачественных новообразований головки поджелудочной железы основной группы по данным ультразвукового исследования и МСКТ с внутривенным болюсным контрастированием брюшной полости в динамике показал статистически значимое уменьшение размеров злокачественного новообразования по результатам УЗИ ОБП с 40,00 мм до 31,00 мм через месяц после курса фотодинамической терапии и статистически значимое уменьшение размеров злокачественного новообразования по результатам МСКТ ОБП с внутривенным контрастированием с 42,50 мм до 36,00 мм через неделю после курса фотодинамической терапии (таблица 33). Статистически значимого увеличения размеров новообразования, развития отека в период госпитализации не наблюдалось (таблица 33).

В основной группе из 41 больного, наблюдавшихся в период до 6 месяцев после операции, выжило 30 (73,17%) пациентов. В период от 6 месяцев до 1 года после операции из 25 наблюдавшихся больных выжило 24 (92,86%) пациентов. В период от 1 до 2 лет после операции из 24 наблюдавшихся пациентов выжили все. В период от 2 до 3 лет после операции из наблюдавшихся 8 больных выжили все.

В основной группе 1-летняя послеоперационная выживаемость составила 58,54%, 2-летняя – 58,54%, 3-летняя – 19,51%. Анализ функции выживания множительной оценкой Kaplan-Meier выявил, что вероятность выживания в основной группе через 6 месяцев составила 62,12%, через 1 год 55,78%, через 2 года 56,68%.

В группе сравнения из 118 больных, наблюдавшихся в период до 6 месяцев после операции, выжило 50 (42,38%) пациентов. В период от 6 месяцев до 1 года после операции из 50 больных выжил 21 (17,79%) пациент. В период от 1 до 2 лет после операции из 21 наблюдавшихся пациентов умерли все.

В группе сравнения 1-летняя послеоперационная выживаемость составила 17,79%, 2-летняя – 0,00%. Анализ функции выживания выявил, что вероятность выживания в группе сравнения через 6 месяцев составила 43,97%, через 1 год 17,51%, через 2 года 0,00%.

Было произведено сравнение кривых выживаемости изучаемых групп (таблица 34). Было выявлено, что средняя продолжительность жизни в основной группе больных выше, чем в группе сравнения более чем на год ($p < 0,001$) (рисунок 18).

Таблица 33 – Сравнительная характеристика наибольших размеров злокачественных новообразований головки поджелудочной железы основной группы по данным ультразвукового исследования и МСКТ с внутривенным болюсным контрастированием брюшной полости в динамике (Me (Q₁; Q₃), в мм)

Метод исследования	Время исследования по отношению к ФДТ			p ₁	p ₂
	до	в течение недели после	в течение месяца после		
	Me (Q ₁ ; Q ₃)	Me (Q ₁ ; Q ₃)	Me (Q ₁ ; Q ₃)		
УЗИ	40,00 (32,75;49,75)	35,50 (30,00; 44,00)	31,00 (29,50; 35,00)	> 0,1	< 0,05
МСКТ с внутривенным болюсным контрастированием	42,50 (31,80; 52,00)	36,00 (31,00; 46,00)	-	< 0,05	-

Примечание 1: Me – медиана, Q₁, Q₃ – нижний и верхний квартили.

Примечание 2: p₁ – статистическая значимость различий размеров до и в течение недели после ФДТ, p₂ – статистическая значимость различий размеров до и в течение месяца после ФДТ

Таблица 34 – Сравнительная характеристика групп больных по показателям выживаемости (Me (Q₁; Q₃), в днях)

Группа	Медиана выживания, дни	95% доверительный интервал	p
	Me (Q ₁ ; Q ₃)		
Основная	539 (-; 153)	387,65-689,65	< 0,001
Сравнения	141 (287;38)	82,45-199,55	
Примечание 1: Me – медиана, Q ₁ , Q ₃ – нижний и верхний квартили			

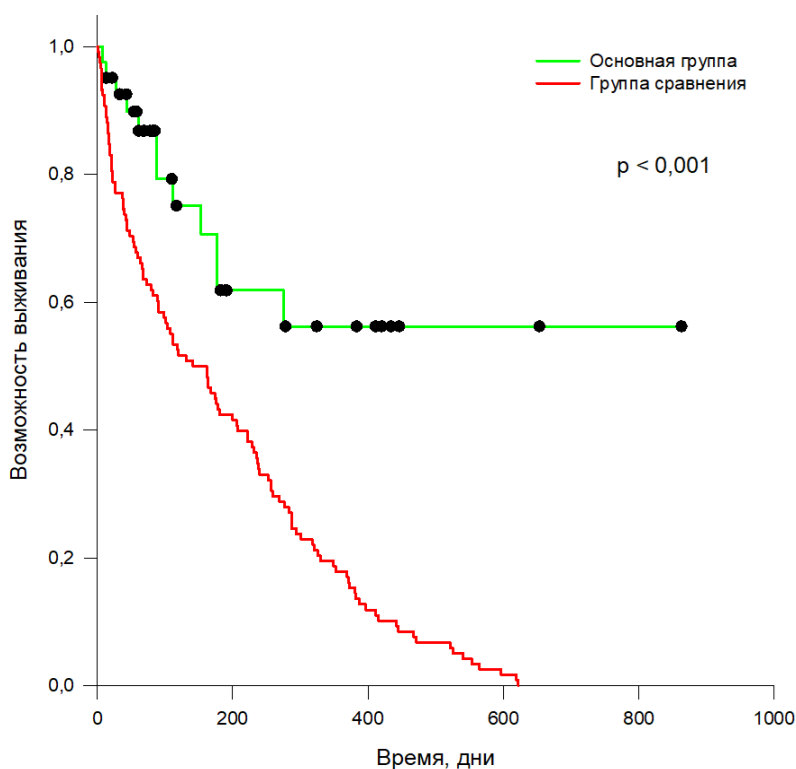


Рисунок 18 – Сравнение кривых выживаемости Kaplan-Meier больных со злокачественными новообразованиями панкреатобилиарной зоны, осложненными механической желтухой, после комплексного лечения, включавшего фотодинамическую терапию (основная группа) и без нее (группа сравнения)

Таким образом, анализ выживаемости в основной группе и группе сравнения выявил статистически значимое увеличение продолжительности жизни

и улучшение прогноза у больных, получавших комплексное хирургическое лечение с применением фотодинамической терапии ($p < 0,001$).

Резюме

Паллиативное лечение с применением фотодинамической терапии злокачественных новообразований панкреатобилиарной зоны позволило восстановить просвет желчевыводящих протоков, что способствовало статистически более значимому снижению уровня общего билирубина до нормы ($p < 0,01$), печеночных ферментов до нормы ($p < 0,01$) и щелочной фосфатазы до уровня легкого повышения ($p < 0,001$) в основной группе, чем в группе сравнения. При этом уровень осложнений после оперативного лечения статистически значимо не отличался в двух группах ($p > 0,1$), за исключением эмпиемы желчного пузыря после антеградного стентирования желчевыводящих протоков ($p < 0,05$), которое отсутствовало в группе сравнения.

Паллиативное лечение с применением фотодинамической терапии злокачественных новообразований головки поджелудочной железы, осложненных механической желтухой, позволило уменьшить наибольший размер новообразования в течение месяца по данным ультразвукового исследования органов брюшной полости с 40 мм до 31 мм ($p < 0,05$) и в течение недели по данным мультиспиральной компьютерной томографии органов брюшной полости с внутривенным болюсным контрастированием с 42,5 мм до 36 мм ($p < 0,05$), что делает перспективным дальнейшее исследование применения фотодинамической терапии в комплексном лечении, а так же позволило увеличить выживаемость у той категории больных, которым не показано радикальное оперативное лечение более чем на год ($p < 0,001$). При этом данный метод показал высокую безопасность, что особенно важно для больных, отягощенных недостаточностью систем органов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рак поджелудочной железы и желчевыводящих путей является одним из самым неблагоприятных по прогнозу злокачественных новообразований, характеризующийся поздней диагностикой и плохим прогнозом [1, 3, 4, 8, 9, 10, 11, 12]. Наиболее частым осложнением злокачественных новообразований гепатопанкреатобилиарной зоны является механическая желтуха, встречающаяся в 70-80% случаев заболевания и способствующая развитию острого холангита, внутрипеченочных абсцессов, сепсиса, синдрома полиорганной недостаточности [2, 6, 7, 26, 33, 39, 43].

Рак поджелудочной железы занимает 4-ое место в мире, 5-ом место в России по показателю смертности у мужчин и женщин, имеет самую низкую пятилетнюю продолжительность жизни среди опухолей желудочно-кишечного тракта со средней медианой выживаемости не более 6 месяцев, при этом в последнее время прослеживается рост заболеваемости этой патологией как в России, так и в мире [5, 18, 19, 20, 21, 27, 55, 59, 113, 184, 202]. Несмотря на внедрение новых медицинских технологий, основным методом лечения данного заболевания остается хирургический [14, 28, 45, 53, 54, 100, 128, 145]. Однако на момент диагностирования менее чем у 20% пациентов процесс является резектабельным [156, 157, 158, 159, 160, 162, 177, 190]. Несмотря на внедрение новых методов комплексного лечения, новых схем химиотерапии и режимов лучевой терапии, улучшения методов диагностики онкологических заболеваний, особенно раннего выявления, за последние 20-25 лет ни прогноз, ни выживаемость пациентов, ни процент ранней диагностики рака поджелудочной железы статистически значимо не улучшились [27, 51, 55, 59, 82, 90, 102, 103].

Злокачественные новообразования желчевыводящих путей хотя и относятся к редкой по частоте встречаемости нозологической группе заболеваний, но в подавляющем большинстве случаев являются объектом паллиативного хирургического лечения [69, 139, 143]. При этом не удастся достигнуть значимых положительных результатов в увеличении продолжительности жизни у данной

группы пациентов, медиана выживаемости которых остается на уровне 3-6 месяцев [69, 139, 143].

С целью повышения эффективности комплексного лечения рака панкреатобилиарной зоны, осложненного механической желтухой, использованы миниинвазивные технологии декомпрессии желчных протоков и фотодинамическая терапия.

С целью оценки влияния миниинвазивных технологий на тактику ведения больных со злокачественными новообразованиями гепатопанкреатобилиарной зоны, осложненных механической желтухой, в обсервационное сравнительное исследование включено 1570 больных.

В сравнительном исследовании частоты осложнений и послеоперационной летальности в раннем послеоперационном периоде был включен 1371 больной, из которых в основную группу вошли 692 (50,47%) пациентов со злокачественными новообразованиями гепатопанкреатобилиарной зоны, проходивших комплексное лечение в специализированном гепатологическом центре в период с 2014 по 2016 гг. с применением миниинвазивных технологий. В группу сравнения вошли 679 (49,53%) пациентов со злокачественными новообразованиями панкреатобилиарной зоны, проходивших комплексное лечение в специализированном гепатологическом центре в период с 2008 по 2013 гг. без применения миниинвазивных технологий.

Выявлено, что комплексное лечение злокачественных новообразований гепатобилиарной зоны, осложненных механической желтухой, включающее миниинвазивные технологии декомпрессии желчевыводящих путей, позволило уменьшить частоту лапаротомических паллиативных хирургических вмешательств на 81,12% ($p < 0,001$), послеоперационных осложнений на 5,29%, желчных перитонитов на 4,71% ($p < 0,001$).

При этом количество радикальных хирургических вмешательств увеличилось более чем в 2,5 раза с 6,19% до 14,76% от общего количества больных со злокачественными новообразованиями в 2019 году ($p < 0,05$) на фоне роста количества онкологических больных.

Кроме того, комплексное лечение злокачественных новообразований гепатобилиарной зоны, осложненных механической желтухой, включающее миниинвазивные технологии декомпрессии желчевыводящих путей, позволило расширить показания для проведения оперативного лечения у категории пациентов, которые в силу тяжести состояния, обусловленной клиникой холангита, сепсиса, полиорганной недостаточности, не перенесут трансабдоминальное хирургическое вмешательство.

В сравнительное исследование выживаемости и послеоперационной летальности в отдаленном послеоперационном периоде было включено 227 больных с новообразованиями панкреатобилиарной зоны. У всех этих больных проведено хирургическое лечение злокачественных новообразований панкреатобилиарной зоны, осложненных механической желтухой, за период с 01.01.2014 по 01.05.2018 гг. Больные были разделены на 4 группы:

- первая группа: 20 больных, у которых было выполнено радикальное оперативное вмешательство при злокачественных новообразованиях панкреатобилиарной зоны без применения миниинвазивных желчеотводящих операций в качестве предоперационной подготовки;
- вторая группа: 34 больных, у которых было выполнено радикальное оперативное вмешательство при злокачественных новообразованиях панкреатобилиарной зоны с применением миниинвазивных желчеотводящих операций в качестве предоперационной подготовки;
- третья группа: 120 больных, у которых было выполнено паллиативное оперативное вмешательство при злокачественных новообразованиях панкреатобилиарной зоны без применения миниинвазивных желчеотводящих операций;
- четвертая группа: 53 больных, у которых было выполнено паллиативное вмешательство при злокачественных новообразованиях панкреатобилиарной зоны с применением миниинвазивных желчеотводящих операций.

Выявлено, что радикальное хирургическое лечение злокачественных новообразований панкреатобилиарной зоны, осложненной механической желтухой, с применением миниинвазивных технологий декомпрессии желчевыводящих протоков позволяет увеличить медиану выживаемости до 1,25 лет, а так же уменьшить летальность у данной категории больных до 35,29% ($p < 0,001$).

При этом радикальное хирургическое лечение злокачественных новообразований панкреатобилиарной зоны, осложненной механической желтухой, без применения миниинвазивных технологий декомпрессии желчевыводящих протоков не имеет достоверного преимущества по показателям послеоперационной выживаемости и летальности перед паллиативным лечением данной патологии с применением миниинвазивных технологий декомпрессии желчевыводящих протоков ($p > 0,1$).

Выявлено, что паллиативное лечение злокачественных новообразований панкреатобилиарной зоны, осложненной механической желтухой, с применением миниинвазивных технологий декомпрессии желчевыводящих протоков позволяет увеличить медиану выживаемость до 7 месяцев и снизить летальность до 63,64% у той категории больных, которым не показано радикальное оперативное лечение ($p < 0,05$).

С целью изучения влияния фотодинамической терапии на течение опухолевого процесса у больных злокачественным образованием головки поджелудочной железы, внутрипеченочных и внепеченочных желчевыводящих протоков при паллиативном и радикальном лечении оценивались системные и локальные проявления патологии, а так же качество жизни и медиану выживаемости. В проспективное сравнительное исследование было включено 216 больных, из которых в основную группу вошли 41 (18,98%) пациент со злокачественными новообразованиями панкреатобилиарной зоны, проходивших комплексное лечение в специализированном гепатологическом центре в период с 2017 по 2019 гг. с применением фотодинамической терапии. В группу сравнения вошли 175 (81,02%) пациентов со злокачественными новообразованиями

панкреатобилиарной зоны, проходивших лечение в специализированном гепатологическом центре в период с 2012 по 2014 гг. без применения фотодинамической терапии.

В сравнительном проспективном исследовании проведен анализ системных и локальных проявлений фотодинамической терапии при злокачественных новообразованиях панкреатобилиарной зоны, а так же медианы выживаемости.

Выявлено, что паллиативное лечение с применением фотодинамической терапии злокачественных новообразований головки поджелудочной железы, осложненных механической желтухой, позволило уменьшить наибольший размер новообразования в течение месяца по данным ультразвукового исследования органов брюшной полости с 40 мм до 31 мм ($p < 0,05$) и в течение недели по данным мультиспиральной компьютерной томографии органов брюшной полости с внутривенным болюсным контрастированием с 42,5 мм до 36 мм ($p < 0,05$), что делает перспективным дальнейшее исследование применения фотодинамической терапии в комплексном лечении, а так же позволило увеличить выживаемость у той категории больных, которым не показано радикальное оперативное лечение более чем на год ($p < 0,001$). При этом данный метод показал высокую безопасность, что особенно важно для больных, отягощенных недостаточностью систем органов.

ВЫВОДЫ

1. Комплексное хирургическое лечение, включающее миниинвазивные технологии декомпрессии желчевыводящих путей и фотодинамическую терапию, позволило повысить эффективность лечения злокачественных новообразований гепатопанкреатобилиарной зоны, осложненных механической желтухой.

2. Комплексное хирургическое лечение злокачественных новообразований гепатопанкреатобилиарной зоны, осложненных механической желтухой, включающее миниинвазивные технологии декомпрессии желчевыводящих путей, позволило уменьшить частоту лапаротомических

паллиативных хирургических вмешательств на 81,12%, послеоперационных осложнений на 5,29%, увеличить количество радикальных хирургических вмешательств на 8,57%. При этом радикальное оперативное лечение без использования миниинвазивных технологий декомпрессии желчевыводящих путей не имеет статистически значимого преимущества перед паллиативным лечением с применением миниинвазивных технологий декомпрессии желчевыводящих путей.

3. Комплексное хирургическое лечение злокачественных новообразований гепатопанкреатобилиарной зоны, осложненных механической желтухой, включающее миниинвазивные технологии декомпрессии желчевыводящих путей, позволило увеличить послеоперационную выживаемость до 1,25 лет после радикального хирургического вмешательства, до 7 месяцев после паллиативного хирургического вмешательства, и уменьшить послеоперационную летальность на 35,29% после радикального хирургического вмешательства, на 63,64% после паллиативного хирургического вмешательства.

4. Паллиативное хирургическое лечение злокачественных новообразований гепатопанкреатобилиарной зоны, осложненных механической желтухой, с применением фотодинамической терапии, позволяет восстановить просвет желчевыводящих протоков, снизить уровень билирубинемии, уменьшить наибольший размер злокачественного новообразования в течение месяца.

5. Паллиативное хирургическое лечение злокачественных новообразований гепатопанкреатобилиарной зоны с применением фотодинамической терапии, осложненной механической желтухой, позволяет увеличить выживаемость на 13 месяцев больных, которым не показано радикальное оперативное лечение, включая наиболее запущенную группу пациентов с IV стадией заболевания.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для устранения или снижения выраженности механической желтухи, обусловленной злокачественными новообразованиями гепатопанкреатобилиарной зоны, целесообразно применить миниинвазивные технологии декомпрессии желчевыводящих путей.

2. У больных злокачественными новообразованиями гепатопанкреатобилиарной зоны, у которых не показано радикальное оперативное лечение, включая пациентов с IV стадией заболевания, осложненных механической желтухой, следует ограничиться паллиативным вмешательством с применением локальной и системной фотодинамической терапии, позволяющее восстановить просвет желчевыводящих протоков, уменьшить наибольший размер опухоли, увеличить выживаемость больных.

3. Критерием эффективности паллиативного лечения с применением локальной и системной фотодинамической терапии при злокачественных новообразованиях гепатопанкреатобилиарной зоны, осложненных механической желтухой, является отсутствие осложнений лечебных технологий, уменьшение размеров опухоли в динамике через месяц после купирования реактивного местного воспаления.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Необходима разработка программы комплексных исследований при злокачественных новообразованиях гепатопанкреатобилиарной зоны, осложненных механической желтухой, острым холангитом, при комплексном хирургическом лечении, включающем декомпрессию желчевыводящих путей с использованием миниинвазивных технологий и применением локальной и системной фотодинамической терапии для формирования схемы паллиативного и радикального комплексного хирургического лечения.

Влияние фотодинамической терапии на механизмы сопряжения окислительного стресса, гемостаза и протеиназно-ингибиторного дисбаланса, а так же механизмы ангиогенеза злокачественных новообразований остаются малоизученными.

Изучение механизмов влияния эффектов фотодинамической терапии на реакции системного протеолиза, воспаления и фибринолиза при злокачественных новообразованиях гепатопанкреатобилиарной зоны позволит оценить влияние фотодинамической терапии на риски артериальных и венозных тромбозов и тромбоэмболий, риски смерти от всех причин, в краткосрочном и отдаленном периоде наблюдения не только у пациентов с данными опухолями, но и у всех пациентов со злокачественными заболеваниями, что позволит улучшить прогноз данной категории больных.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- АД – артериальное давление
- АЛТ – аланинаминотрансфераза
- АСТ – аспартатаминотрансфераза
- БДС – большой дуоденальный сосочек
- ВЖП – внепеченочные желчные протоки
- ВНЖП – внутрипеченочные желчные протоки
- Ед – единица действия
- ИБС – ишемическая болезнь сердца
- ИВЛ – искусственная вентиляция легких
- ИЛ-1 β – интерлейкин-1 β
- ИЛ-6 – интерлейкин-6
- ИМ – инфаркт миокарда
- КВР – косой вертикальный размер
- ККР – кранио-каудальный размер
- КТ – компьютерная томография
- НПВ – нижняя полая вена
- ОБП – органов брюшной полости
- ОДН – острая дыхательная недостаточность
- ОПН – острая почечная недостаточность
- ОСН – острая сердечная недостаточность
- ПИКС – постинфарктный кардиосклероз
- ПОН – полиорганная недостаточность
- СОЭ – Скорость оседания эритроцитов
- ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии
- УЗИ – ультразвуковое исследование
- УЗ-контроль – ультразвуковой контроль
- ФГДС – фиброгастродуоденоскопия
- ФДТ – фотодинамическая терапия

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЧДД – частота дыхательных движений

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЧЧХС – чрескожная чреспеченочная холангиостомия

ЭКГ – электрокардиография

ЭПСТ – эндоскопическая папиллосфинктеротомия

ЭРПХГ – эндоскопическая ретроградная панкреатохолангиография

СЛОВАРЬ ТЕРМИНОВ

общая выживаемость: процент пациентов с определенным заболеванием и стадией, переживающий определенный период времени с момента постановки диагноза.

послеоперационная выживаемость: процент пациентов с определенным заболеванием и стадией, переживающий определенный период времени с момента анализируемой операции.

летальность: показатель, равный отношению числа умерших в анализируемой группе за определённый период времени к общему числу пациентов в этой группе, выраженный в процентах.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Барыков, В.Н. Диагностика, предоперационная подготовка и хирургическое лечение опухолей панкреатодуоденальной области (клинико–экспериментальное исследование): автореферат ... д-ра мед. наук / В.Н. Барыков. – Челябинск, 2002. – 41с.
2. Гальперин, Э.И. Классификация тяжести механической желтухи / Э.И. Гальперин, О.Н. Момунова // Хирургия. – 2014. – № 1. – С.5–9.
3. Гарин, А.М. Злокачественные опухоли пищеварительной системы / А.М. Гарин, И.С. Базин. - М.: «Инфомедиа Пабlishерз», 2003. – 264 с.
4. Гарин, А.М. Современные подходы к терапии рака поджелудочной железы / А.М. Гарин, И.С. Базин // РМЖ. – 2006. – № 6. – С.488–495.
5. Здравоохранение в России. 2017: Статистический сборник / Росстат. – М., 2017. – 170 с.
6. Клинические рекомендации Рак желчевыводящей системы / Ассоциация онкологов России – 2018. – 35 с. – URL:http://oncology-association.ru/docs/biliarniy_rak.pdf (дата обращения 20.12.2018). - Текст: электронный.
7. Клинические рекомендации Рак поджелудочной железы / Ассоциация онкологов России – 2017. – 36 с. – URL:http://oncology-association.ru/files/clinical-guidelines_adults/rak_podzheludochnoy_zhelezy.pdf (дата обращения 01.11.2017). - Текст: электронный.
8. Клинические рекомендации Рак поджелудочной железы / Ассоциация онкологов России – 2018. – 36 с. – URL:http://oncology-association.ru/docs/rak_podzheludochnoy_zhelezy.pdf (дата обращения 20.12.2018). - Текст: электронный.
9. Клинические рекомендации. Билиарный рак / Ассоциация онкологов России – 2017. – 37 с. – URL:<http://oncology-association.ru/files/clinical->

guidelines_adults/rak_zhelchevyvodyashey_sistemy.pdf (дата обращения 01.11.2017).
- Текст: электронный.

10. Клинические рекомендации. Механическая желтуха / Российское общество хирургов, Ассоциация гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ. – 2018. – 114 с. – URL:http://xn----9sdbbejx7bdduahou3a5d.xn--p1ai/upload/m_zeltukha.doc (дата обращения 20.12.2018). - Текст: электронный.

11. Клинические рекомендации. Острый холангит / Российское общество хирургов, Ассоциация гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ, Российское общество эндоскопических хирургов, Российское общество рентгенологов и радиологов. – 2018. – 49 с. – URL:[http://xn----9sdbbejx7bdduahou3a5d.xn--p1ai/upload/nkr_acute_cholangitis\(project\)_sovcov.doc](http://xn----9sdbbejx7bdduahou3a5d.xn--p1ai/upload/nkr_acute_cholangitis(project)_sovcov.doc) (дата обращения 20.12.2018). - Текст: электронный.

12. Онкология для практикующих врачей / под ред. С.С. Чистякова. – М.: Авторская академия, 2009. – 632 с.

13. Основы доказательной медицины / М.Г. Бубнова, Е.К. Бутина, В.А. Выгодин; под Р.Г. Оганова. – М.: Силиacea–Полиграф, 2010. – 136 с.

14. Охлобыстин, А.В. International diseases propedeutics. Textbook / А.В. Охлобыстин, В.Т. Ивашкин. - М.: ГЭОТАР – Медиа, 2019. – 176 с.

15. Охлобыстин, А.В. Рак поджелудочной железы / А.В. Охлобыстин, В.Т. Ивашкин // Краткое руководство по гастроэнтерологии / под ред. В.Т. Ивашкина, Ф.И. Комарова, С.И. Раппопорта). - Москва: М–Вести, 2001. – С. 138–146.

16. Петри, А. Наглядная медицинская статистика / А. Петри, К. Сабин; под ред. В.П. Леонова. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2009. – 168 с.

17. Современные методы распознавания состояния тромботической готовности: монография / А.П. Момот, Л.П. Цывкина, И.А. Тараненко и др.; под ред. А. П. Момота. – Барнаул: АГУ, 2011. – 138 с.

18. Состояние онкологической помощи населению России в 2015 году / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017. – 256 с.

19. Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017. – 236 с.
20. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2018. – 236 с.
21. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2019. – 236 с.
22. TNM Атлас [пер. с англ.] / под ред. Ч. Виттекинд, Х. Асамура, Л.Х. Собин. – М.: Издательство Панфилова, 2017. – 400 с.
23. TNM: Классификация злокачественных опухолей / под ред. Дж.Д. Брайерли и др.; пер. с англ. Е.А. Дубовой, К.А. Павлова. – М.: Логосфера, 2018. – 344 с.
24. Унгурияну, Т.Н. Краткие рекомендации по описанию, статистическому анализу и представлению данных в научных публикациях / Т.Н. Унгурияну, А.М. Гржибовский // Экология человека. – 2011. – № 5. – С. 55 – 60.
25. A Case of Conversion Surgery for a Patient With Initially Unresectable Pancreatic Cancer With a Pathological Complete Response to S-1 Chemotherapy / K. Kamei, I. Matsumoto, Y. Makutani et al. // Gan To Kagaku Ryoho. – 2017. – N 44 (12). – P. 1191-1193.
26. A Case of Locally Advanced Pancreatic Cancer Showing R0 Resection After Resection of the Portal Vein Following Preoperative Chemoradiotherapy / R. Nakano, D. Satoh, N. Tokumoto et al. // Gan To Kagaku Ryoho. – 2016. – N 43(4). – P. 459-461.
27. A Case of Synchronous Double Cancers of the Liver and Pancreas Treated Using Pancreaticoduodenectomy and Liver Resection / Y. Hashimoto, Y. Sasaki, S. Yokoyama et al. // Gan To Kagaku Ryoho. – 2016. – N 43 (12). – P. 1994-1996.

28. A Meta-Analysis of the Utility of the Neutrophil-To-Lymphocyte Ratio in Predicting Survival After Pancreatic Cancer Resection / N.G. Mowbray, D. Griffith, M. Hammoda et al. // HPB (Oxford). – 2018. – N 20(5). – P. 379-384.
29. A Multidisciplinary Approach to Pancreas Cancer in 2016: A Review / E.L. Fogel, S. Shahda, K. Sandrasegaran et al. // Am J Gastroenterol. – 2017. – N 112(4). – P. 537–554.
30. A New Intraductal Radiofrequency Ablation Device for Inoperable Biliopancreatic Tumors Complicated by Obstructive Jaundice: The IGNITE-1 Study / W. Laleman, S. van der Merwe, L. Verbeke et al. // Endoscopy. – 2017. – N 49(10). – P. 977-982.
31. A Useful Case of Photodynamic Diagnosis of Inferior Vena Cava Invasion by Pancreatic Head Cancer Using 5-Aminolevulinic Acid(5-ALA) / T. Mizutani, Y. Murayama, H. Ikoma et al. // Gan To Kagaku Ryoho. – 2018. – N 45 (3). – P. 575-577.
32. Abraham, N.S. Palliation of malignant biliary obstruction: a prospective trial examining impact on quality of life / N.S. Abraham, J.S. Barkun, A.N. Barkun // Gastrointest Endosc. – 2002. – N56. – P. 835–841.
33. Adjuvant and Neoadjuvant Therapies in Resectable Pancreatic Cancer: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials / F.A. D'Angelo, L. Antolino, M. La Rocca et al. // Med Oncol. – 2016. – N33 (3). – Article id 28.
34. Adjuvant Chemotherapy Followed by Concurrent Chemoradiation Is Associated With Improved Survival for Resected Stage I-II Pancreatic Cancer / S.J. Ma, G.M. Hermann, K.M. Prezzano et al. // Cancer Med. – 2019. – N 8 (3). – P. 939-952.
35. Adjuvant Surgery for Initially Unresectable Locally Advanced Pancreatic Cancer Following Gemcitabine and S-1 Chemotherapy--A Case Report / T. Tono, Y. Kawasaki, M. Hashimoto // Gan To Kagaku Ryoho. – 2015. – N 42 (12). – P. 2373-2375.
36. Advances in the Surgical Management of Resectable and Borderline Resectable Pancreas Cancer / B.A. Helmink, R.A. Snyder, K. Idrees et al. // Surg Oncol Clin N Am. – 2016. – N 25(2) – P. 287-310.

37. Alderton, G.K. Autophagy: Surviving Stress in Pancreatic Cancer / G.K. Alderton // *Nat Rev Cancer*. – 2015. – N 15(9). – P. 513.
38. Almadi, M.A. No benefit of covered vs. uncovered self-expandable metal stents in patients with malignant distal biliary obstruction: a meta-analysis / M.A. Almadi, A.N. Barkun, M. Martel // *Clin Gastroenterol Hepatol*. – 2013. – N11. – P. 27–37.
39. Analysis of free-form radiology dictations for completeness and clarity for pancreatic cancer staging / L.P. Marcal, P.S. Fox, D.B. Evans et al. // *Abdom Imag*. – 2015. – N40. – P. 2391–2397.
40. Angiogenesis in Pancreatic Cancer: Current Research Status and Clinical Implications / S. Li, H. Xu, C. Wu et al. // *Angiogenesis*. – 2019. – N 22 (1). – P. 15-36.
41. Application of Three-Dimensional Visualization in Pancreatic Tumor: A Pilot Study / S. Z. Wang, X. B. Wang, M. Li // *Ke Za Zhi*. – 2017. – N55 (10). – P. 760-764.
42. Available Technologies and Clinical Applications of Targeted Chemotherapy in Pancreatic Cancer / I. Mukherjee, B. Powell, M. Parianos et al. // *Cancer Genet*. – 2016. – N 209(12). – P. 582-591.
43. Balachandran, V.P. Broadening the Impact of Immunotherapy to Pancreatic Cancer: Challenges and Opportunities / V.P. Balachandran, G.L. Beatty, S.K. Dougan // *Gastroenterology*. – 2019. – N156 (7). – P. 2056-2072.
44. Bile and Circulating HMGB1 Contributes to Systemic Inflammation in Obstructive Jaundice / R. Yang, S. Zhu, S. E. Pischke et al. // *J Surg Res*. – 2018. – N 228. – P. 14-19.
45. Bile Duct Patency Maintained After Intraductal Radiofrequency Ablation in a Case of Hepatocellular Cholangiocarcinoma With Bile Duct Invasion / S.Y. Han, G.A. Song, D.U. Kim et al. // *Clin Endosc*. – 2018. – N 51 (2). – P. 201-205.
46. Biliary cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up / J.W. Valle, I. Borbath, S.A. Khan et al. // *Annals of Oncology*. – 2016. – N 27. – P. 28–37.

47. Biliary Plastic Stent Does Not Influence the Accuracy of Endoscopic Ultrasound-Guided Sampling of Pancreatic Head Masses Performed With Core Biopsy Needles / F. Antonini, L. Fuccio, S. Giorgini et al. // *Dig Liver Dis.* – 2017. – N 49(8). – P. 898-902.
48. Biodegradable Biliary Stents Preferable to Plastic Stent Therapy in Post-Cholecystectomy Bile Leak and Avoid Second Endoscopy / A. Siiki, Y. Vaalavuo, A. Antila et al. // *Scand J Gastroenterol.* – 2018. – N 53 (10-11). – P. 1376-1380.
49. Borderline Resectable Pancreatic Cancer. Challenges and Controversies / L. Sabater, E. Muñoz, S. Roselló et al. // *Cancer Treat Rev.* – 2018. – N 68. – P. 124-135.
50. Boulay, B.R. Managing malignant biliary obstruction in pancreas cancer: choosing the appropriate strategy / B.R. Boulay, M. Parepally // *World J Gastroenterol.* – 2014. – N20. – P. 9345–9353.
51. Bovine Hemoglobin Derived Peptide Asn-Phe-Gly-Lys Inhibits Pancreatic Cancer Cells Metastasis by Targeting Secreted Hsp90 α / Y. Wang, T. Zhang, H. Zhang // *J Food Sci.* – 2017. – N 82 (12). – P. 3005-3012.
52. BRCA1 Missense Polymorphisms Are Associated With Poor Prognosis of Pancreatic Cancer Patients in a Chinese Population / Y. Zhu, K. Zhai, J. Ke et al. // *Oncotarget.* – 2017. – N 30. – P. 8-22.
53. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up / M. Ducreux, A.S. Cuhna, C. Caramella et al. // *Ann Oncol.* – 2015. – N26 (5). – P. 56–68.
54. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up / M. Ducreux, A.S. Cuhna., C. Caramella et al. // *Annals of Oncology.* – 2015. – N 26. – P. 56–68.
55. Cancer survival in Europe 1999–2007 by country and age: results of EURO CARE—5—a population-based study / R. De Angelis, M. Sant, M. P. Coleman et al. // *Lancet Oncol.* – 2014. – N15 (1). – P. 23–34.

56. Case 265: Lemmel Syndrome or Biliary Obstruction Due to a Periapillary Duodenal Diverticulum / N. Venkatanarasimha, Y.R. Yong, A. Gogna et al. // *Radiology*. – 2019. – N 291(2). – P. 542-545.
57. Celiac plexus block for pancreatic cancer pain in adults / P.G. Arcidiacono, G. Calori, S. Carrara et al. // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2011. – N CD007519.
58. Chaetospirilactone Reverses the Apoptotic Resistance Towards TRAIL in Pancreatic Cancer / W. Hu, X. Jia, Y. Gao et al. // *Biochem Biophys Res Commun*. – 2018. – N 495(1). – P. 621-628.
59. Chemoresistance in Pancreatic Cancer / S. Zeng, M. Pöttler, B. Lan et al. // *Int J Mol Sci*. – 2019. – N 20 (18). – P. 4504-4525.
60. Chen, M. Role of photodynamic therapy in unresectable esophageal and lung cancer / M. Chen, A. Pennathur, J. D. Luketich // *Lasers in Surgery and Medicine*. – 2006. – N 38 (5). – p. 396–402
61. Chronic Pancreatitis and Pancreatic Cancer - Tumor Risk and Screening / G. Beyer, J.G. D'Haese, S. Ormanns et al. // *Dtsch Med Wochenschr*. – 2018. – N 143 (12). – P. 895-906.
62. Combined contrast-enhanced power Doppler and real-time sonoelastography performed during EUS, used in the differential diagnosis of focal pancreatic masses (with videos) / A. Săftoiu, S. A. Iordache, D. I. Gheonea et al. // *Gastrointest Endosc*. – 2010. – N72. – P. 739–747.
63. Comparison between uncovered and covered self-expandable metal stent placement in malignant duodenal obstruction / J.W. Kim, J.B. Jeong, K.L. Lee et al. // *World J Gastroenterol*. – 2015. – N21. – P. 1580–1587.
64. Comparison of Efficacy and Complications of Endoscopic and Percutaneous Biliary Drainage in Malignant Obstructive Jaundice: A Systematic Review and Meta-Analysis / F. Duan, L. Cui, Y. Bai et al. // *Cancer Imaging*. – 2017. – N17 – P. 27-34.
65. Comparison of endoscopic ultrasonography and multidetector computed tomography for detecting and staging pancreatic cancer / J. DeWitt, B. Devereaux, M. Chriswell et al. // *Ann Int Med*. – 2004. – N141. – P. 753–763.

66. Comparison of endoscopic ultrasound and computed tomography for the preoperative evaluation of pancreatic cancer: a systematic review / J. DeWitt, B. M. Devereaux, G. A. Lehman et al. // *Clin Gastroenterol Hepatol.* – 2006. – N4. – P.717–725.
67. Comparison of outcomes and the use of multimodality therapy in young and elderly people undergoing surgical resection of pancreatic cancer / A.S. Barbas, R.S. Turley, E.P. Ceppa et al. // *J Am Geriatr Soc.* – 2012. – N60 (2). – P. 344–350.
68. Comparison of the utility of covered metal stents versus uncovered metal stents in the management of malignant biliary strictures in 749 patients / J.H. Lee, S.G. Krishna, A. Singh et al. // *Gastrointest Endosc.* – 2013. – N78. – P. 312–324.
69. Conformable covered versus uncovered self-expandable metallic stents for palliation of malignant gastroduodenal obstruction: a randomized prospective study / S.G. Lim, J.H. Kim, K.M. Lee et al. // *Dig Liver Dis.* – 2014. – N46. – P. 603–608.
70. Convey, A.M. Palliative percutaneous drainage in malignant biliary obstruction part 2: mechanisms and postprocedure management / A.M. Convey, K.T. Brown // *J Support Oncol.* – 2006. – N4. – P. 329–335.
71. Cost efficacy of metal stents for palliation of extrahepatic bile duct obstruction in a randomized controlled trial / D. Walter, P.G. van Boeckel, M.J. Groenen et al. // *Gastroenterology.* – 2015. – N149. – P. 130–138.
72. Cote, G.A. Endoscopic palliation of pancreatic cancer / G. A. Cote, S. Sherman // *Cancer J.* – 2012. – N18. – P. 584–590.
73. Covered self-expandable metal stents with an anti-migration system improve patency duration without increased complications compared with uncovered stents for distal biliary obstruction caused by pancreatic carcinoma: a randomized multicenter trial / M. Kitano, Y. Yamashita, K. Tanaka et al. // *Am J Gastroenterol.* – 2013. – N108. – P. 1713–1722.
74. Delayed gastric emptying (DGE) after pancreatic surgery: a suggested definition by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS) / M.N. Wente, C. Bassi, C. Dervenis et al. // *Surgery.* – 2007. – N142. – P. 761–768.

75. Diabetes and risk of pancreatic cancer: a pooled analysis of three large case-control studies / D. Li, H. Tang, M.M. Hassan et al. // *Cancer Causes Control*. – 2011. – N22. – P. 189–197.
76. Dickson, I. Autophagy Inhibitor Combination Strategies for Pancreatic Cancer / I. Dickson // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. – 2019. – N 16(5). – P. 262-263.
77. Do the benefits of metal stents justify the cost? A systematic review and meta-analysis of trials comparing endoscopic stents for malignant biliary obstruction / A.C. Moss, E. Morris, J. Leyden et al. // *Eur J Gastroenterol Hepatol*. – 2007. – N19. – P. 1119–1124.
78. Does pancreatic stump closure method influence distal pancreatectomy outcomes? / E.P. Ceppa, R.M. McCurdy, D.C. Becerra et al. // *J Gastrointest Surg*. – 2015. – N19. – P. 1449–1456.
79. Early Pancreatic Cancer - The Role of Endoscopic Ultrasound With or Without Tissue Acquisition in Diagnosis and Staging / P. Moutinho-Ribeiro, J. Iglesias-Garcia, R. Gaspar et al. // *Dig Liver Dis*. – 2019. – N 51(1). – P. 4-9.
80. Effect of chemoradiotherapy vs chemotherapy on survival in patients with locally advanced pancreatic cancer controlled after 4 months of gemcitabine with or without erlotinib: the LAP07 randomized clinical trial / P. Hammel, F. Huguet, J. L.van Laethem et al. // *JAMA*. – 2016. – N315 (17). – P. 1844–1853.
81. Effect of hospital volume on in-hospital morbidity and mortality following pancreatic surgery in Germany / C. Krautz, U. Nimptsch, G.F. Weber et al. // *Ann Surg*. – 2018. – N267 (3). – P. 411–417.
82. Efficacy and safety of a partially covered duodenal stent for malignant gastroduodenal obstruction: a pilot study / D. Oh, S.S. Lee, T.J. Song et al. // *Gastrointest Endosc*. – 2015. – N82. – P. 32–36.
83. Efficacy and safety of photodynamic therapy for unresectable cholangiocarcinoma: a meta-analysis / Y. Lu, I. Liu, J.C. Wu, L.K. Bie, et al. // *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. – 2015. – N39. – P. 718–724.
84. Endoscopic stenting versus operative gastrojejunostomy for malignant gastric outlet obstruction — a systematic review and meta-analysis of randomized and

non-randomized trials / V. Nagaraja, G.D. Eslick, M.R. Cox // *J Gastrointest Oncol.* – 2014. – N5. – P.92–98.

85. Endoscopic ultrasound-assisted bile duct access and drainage: multicenter, long-term analysis of approach, outcomes, and complications of a technique in evolution / K. Gupta, M. Perez-Miranda, M. Kahaleh et al. // *J Clin Gastroenterol.* – 2014. – N48. – P. 80–87.

86. Endoscopic ultrasound-guided celiac ganglia neurolysis vs. celiac plexus neurolysis: a randomized multicenter trial / S. Doi, I. Yasuda, H. Kawakami et al. // *Endoscopy.* – 2013. – N45. – P. 362–369.

87. Endoscopic ultrasound-guided choledochoduodenostomies with fully covered self-expandable metallic stents / T.J. Song, Y.S. Hyun, S.S. Lee et al. // *World J Gastroenterol.* – 2012. – N18. – P. 4435–4440.

88. Endoscopic Ultrasound-Guided Radiofrequency Ablation of the Pancreatic Tumors: A Promising Tool in Management of Pancreatic Tumors / K. Changela, R. Patil, S. Duddempudi et al. // *Can J Gastroenterol Hepatol.* – 2016. – N 2016. – Article id 4189358.

89. European cancer mortality predictions for the year 2016 with focus on leukaemias / M. Malvezzi, G. Carioli, P. Bertuccio et al. // *Ann Oncol.* – 2016. – N27 (4). – P. 725–731.

90. EUS elastography for diagnosis of solid pancreatic masses: a meta-analysis / M. Mei, J. Ni, D. Liu et al. // *Gastrointest Endosc.* – 2013. – N77. – P. 578–589.

91. EUS-guided biliary drainage by using a standardized approach for malignant biliary obstruction: rendezvous versus direct transluminal techniques (with videos) / M. A. Khashab, A.K. Valeshabad, R. Modayil R et al. // *Gastrointest Endosc.* – 2013. – N78. – P. 734–741.

92. EUS-guided Celiac Ganglion Radiofrequency Ablation Versus Celiac Plexus Neurolysis for Palliation of Pain in Pancreatic Cancer: A Randomized Controlled Trial (With Videos) / J.Y. Bang, B. Sutton, R.H. Hawes et al. // *Gastrointest Endosc.* – 2019. – N 89(1). – P. 58-66.

93. EUS-guided Fine Needle Biopsy of Pancreatic Masses Can Yield True Histology / J.Y. Bang, S. Hebert-Magee, U. Navaneethan et al. // *Gut*. – 2018. – N 67 (12). – P. 2081-2084.
94. EUS-Guided Pancreatic Duct Drainage for Repeat Pancreatitis in a Patient With Pancreatic Cancer / K. Kamata, M. Takenaka, K. Minaga et al. // *Oncology*. – 2017. – N 93 (1). – P. 87-88.
95. Evaluation of Dynamic Tumor-tracking Intensity-modulated Radiotherapy for Locally Advanced Pancreatic Cancer / A. Nakamura, M. Hiraoka, S. Itasaka et al. // *Sci Rep*. – 2018. – N 8(1). – Article id 17096.
96. Evans, D.B. Non-metastatic pancreatic cancer: resectable, borderline resectable, and locally advanced—definitions of increasing importance for the optimal delivery of multimodality therapy / D.B. Evans, B. George, S. Tsai // *Ann Surg Oncol*. – 2015. – N22 (11). – P. 3409–3413.
97. Extracellular Acidosis Differentiates Pancreatitis and Pancreatic Cancer in Mouse Models Using acidoCEST MRI / R.A. High, E.A. Randtke, K.M. Jones et al. // *Neoplasia*. – 2019. – N 21(11). – P. 1085-1090.
98. Failed biliary cannulation: clinical and technical outcomes after tertiary referral endoscopic retrograde cholangiopancreatography / M.P. Swan, M.J. Bourke, S.J. Williams et al. // *World J Gastroenterol*. – 2011. – N17. – P. 4993–4998.
99. Fasting but Not Casual Blood Glucose Is Associated With Pancreatic Cancer Mortality in Japanese: EPOCH-JAPAN / M. Nagai, Y. Murakami, A. Tamakoshi et al. // *Cancer Causes Control*. – 2017. – N 28(6). – P. 625-633.
100. Ferlay, J. More deaths from pancreatic cancer than breast cancer in the EU by 2017 / J. Ferlay, C. Partensky, F. Bray // *Acta Oncol*. – 2016. – N55 (9–10). – P. 1158–1160.
101. First-line Treatment With FOLFOXIRI for Advanced Pancreatic Cancer in Clinical Practice: Patients' Outcome and Analysis of Prognostic Factors / C. Vivaldi, C. Caparello, G. Musettini et al. // *Int J Cancer*. – 2016. – N 139(4). – P. 938-945.

102. FOLFIRINOX for locally advanced pancreatic cancer: a systematic review and patient-level meta-analysis / M. Suker, B.R. Beumer, E. Sadot et al. // *Lancet Oncol.* – 2016. – N17 (6). – P. 801–810.
103. Frequent detection of pancreatic lesions in asymptomatic high-risk individuals / M.I. Canto, R.H. Hruban, E.K. Fishman et al. // *Gastroenterology.* – 2012. – N142. – P. 796–804.
104. From Friend to Enemy: Dissecting the Functional Alteration of Immunoregulatory Components During Pancreatic Tumorigenesis / H.-Ch. Wang, W.-Ch. Hung, L.-T. Chen et al. // *Int J Mol Sci.* – 2018. – N 19(11). – Article id 3584.
105. Furuse, J. Adjuvant Chemotherapy After Surgery for Pancreatic Cancer / J. Furuse // *Gan To Kagaku Ryoho.* – 2016. – N43 (2). – P. 160-164.
106. Furuse, J. Recent advances in chemotherapy for pancreatic cancer: evidence from Japan and recommendations in guidelines / J. Furuse, T. Okusaka // *J Gastroenterol.* – 2020. – N 55(4). – P. 369-382.
107. Furuse, J. Up to Date of Chemotherapy for Pancreatic Cancer / J. Furuse // *Nihon Shokakibyo Gakkai Zasshi.* – 2017. – N 114 (4). – P. 637-643.
108. Gemcitabine Induces Apoptosis and Autophagy via the AMPK/mTOR Signaling Pathway in Pancreatic Cancer Cells / J. Zhu, Y. Chen, Y. Ji et al. // *Biotechnol Appl Biochem.* – 2018. – N 65(5). – P. 665-671.
109. Genome-wide Association Study Using Diversity Outcross Mice Identified Candidate Genes of Pancreatic Cancer / C. Yang, Y. Wang, W. Xu et al. // *Genomics.* – 2019. – N 111(6). – P. 1882-1888.
110. Glaucarubinone Combined With Gemcitabine Improves Pancreatic Cancer Survival in an Immunocompetent Orthotopic Murine Model / D. Yeo, N. Huynh, J.A. Beutler et al. // *J Invest Surg.* – 2016. – N 29(6). – P. 366-372.
111. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries / F. Bray, J. Ferlay, I. Soerjomataram et al. // *CA Cancer J Clin.* – 2018. – N 68(6). – P. 394-424.
112. Global cancer statistics, 2012 / L.A. Torre, F. Bray, R.L. Siegel et al. // *CA Cancer J Clin.* – 2015. – N65 (2). – P. 87–108.

113. Glycoprotein Biomarkers for the Detection of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma / E. Llop, P.E. Guerrero, A. Duran et al. // *World J Gastroenterol.* – 2018. – N 24 (24). – P. 2537-2554.
114. Imaging of Pancreatic Cancer: What the Surgeon Wants to Know / R. Yeh, J. Steinman, L. Luk et al. // *Clin Imaging.* – 2017. – N42. – P. 203-217.
115. Impact of Diabetes Mellitus on Clinical Outcomes of Pancreatic Cancer After Surgical Resection: A Systematic Review and Meta-Analysis / X. Lv, W. Qiao, Y. Leng et al. // *PLoS One.* – 2017. – N 12(2). – P. e0171370.
116. Impact of Intraoperative Re-resection to Achieve R0 Status on Survival in Patients With Pancreatic Cancer: A Single-center Experience With 483 Patients / P. Nitschke, A. Volk, T. Welsch et al. // *Ann Surg.* – 2017. – N265 (6). – P. 1219-1225.
117. Impact of nationwide centralization of pancreaticoduodenectomy on hospital mortality / R.F. de Wilde, M.G. Besselink, I. van der Tweel et al. // *Br J Surg.* – 2012. – N99 (3). – P. 404–410.
118. Impact of Resection Margin Distance on Survival of Pancreatic Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis / K.S. Kim, J. Kwon, K. Kim et al. // *Cancer Res Treat.* – 2017. – N49 (3). – P. 824-833.
119. Impact of S100A4 Expression on Clinicopathological Characteristics and Prognosis in Pancreatic Cancer: A Meta-Analysis / S. Huang, J. Zheng, Y. Huang et al. // *Dis Markers.* – 2016. – N 2016. – Article ID 8137378.
120. Improved survival after palliative resection of unsuspected stage IV pancreatic ductal adenocarcinoma / Y. Kim, S.C. Kim, K.B. Song et al. // *HPB (Oxford).* – 2016. – N18 (4). – P. 325–331.
121. Improving in vitro photodynamic therapy through the development of a novel iron chelating aminolaevulinic acid prodrug / A. Curnow, A. Perry, M. Wood // *Photodiagnosis Photodyn Ther.* – 2019. – N25. – P. 157–165.
122. Improving outcome for patients with pancreatic cancer through centralization / V.E. Lemmens, K. Bosscha, G. van der Schelling et al. // *Br J Surg.* – 2011. – N98 (10). – P. 1455–1462.

123. Increased survival in pancreatic cancer with nab–paclitaxel plus gemcitabine / D.D. Von Hoff, T. Ervin, F.P. Arena et al. // *N Engl J Med.* – 2013. – N369. – P. 1691–1703.

124. Indwelling Stent Embedded With Light-Emitting Diodes for Photodynamic Therapy of Malignant Biliary Obstruction / T.M. Baran, O. Mironov, A.K. Sharma et al. // *Cardiovasc Intervent Radiol.* – 2016. – N 39 (6). – P. 916-919.

125. Inhibition of Autophagy With Chloroquine Enhanced Sinoporphyrin Sodium Mediated Photodynamic Therapy-induced Apoptosis in Human Colorectal Cancer Cells / B. Zhu, S. Li, L. Yu et al. // *Int J Biol Sci.* – 2019. – N 15(1). – P. 12-23.

126. Initial experience with EUS–guided cholangiopancreatography for biliary and pancreatic duct drainage: a Spanish national survey / J.J. Vila, M. Perez–Miranda, E. Vazquez–Sequeiros et al. // *Gastrointest Endosc.* – 2012. – N76. – P. 1133–1141.

127. Intraparticle FRET for Enhanced Efficiency of Two-Photon Activated Photodynamic Therapy / H. Cao, Y. Yang, Y. Qi et al. // *Adv Healthc Mater.* – 2018. – N7 (12). – P. e1701357.

128. Is Irreversible Electroporation Safe and Effective in the Treatment of Hepatobiliary and Pancreatic Cancers? / L. Wu, L. Zhang, X. Chen // *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* – 2019. – N 18(2). – P. 117-124.

129. Jain, S. The role of photodynamic diagnosis in the contemporary management of superficial bladder cancer / S. Jain, R.C. Kockelbergh // *BJU International.* – 2005. – N 96(1). – P. 17–21.

130. Kwon, C. Relief of Obstruction in the Management of Pancreatic Cancer / C. Kwon // *Korean J Gastroenterol.* – 2019. – N 74(2). – P. 69-80.

131. Late referrals to specialized palliative care service in Japan / T. Morita, T. Akechi, M. Ikenaga et al. // *J Clin Oncol.* – 2005. – N23. – P. 2637–2644.

132. Lee, E.S. Imaging diagnosis of pancreatic cancer: a state–of–the–art review / E.S. Lee, J.M. Lee // *World J Gastroenterol.* – 2014. – N20. – P. 7864–7877.

133. Li, W. Perspectives on the Role of Photodynamic Therapy in the Treatment of Pancreatic Cancer / W. Li, Q. Ma, E. Wu // *International Journal of Photoenergy.* – 2012. – N 637429. – P. 9.

134. Locally Advanced Pancreatic Cancer: A Review of Local Ablative Therapies / R. Alette, V. Laurien, P. Robbert et al. // *Cancers*. – 2018. – N10, Iss. 16. – P. 1–18.

135. Locally advanced, unresectable pancreatic cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline / E.P. Balaban, P.B. Mangu, A.A. Khorana et al. // *J Clin Oncol*. – 2016. – N34 (22). – P. 2654–2668.

136. Long-term follow-up of patients with clinically indeterminate suspicion of pancreatic cancer and normal EUS / A. Catanzaro, S. Richardson, H. Veloso et al. // *Gastrointest Endosc*. – 2003. – N58. – P. 836–840.

137. Long-term survival and metastatic pattern of pancreatic and periampullary cancer after adjuvant chemoradiation or observation: long-term results of EORTC trial 40891 / H.G. Smeenk, C.H. van Eijck, W.C. Hop et al. // *Ann Surg*. – 2007. – N246. – P. 734–740.

138. Lower provider volume is associated with higher failure rates for endoscopic retrograde cholangiopancreatography / G.A. Cote, T.D. Imler, H. Xu et al. // *Med Care*. – 2013. – N51. – P. 1040–1047.

139. Luman, W. Quality of life in patients stented for malignant biliary obstructions / W. Luman, A. Cull, K.R. Palmer // *Eur J Gastroenterol Hepatol*. – 1997. – N9. – P.481–484.

140. Measuring quality of life in routine oncology practice improves communication and patient well-being : a randomized controlled trial / G. Velikova, L. Booth, A. B. Smith et al. // *J Clin Oncol*. – 2004. – N22. – P. 714–724.

141. Meier, B. Endoscopic and Photodynamic Therapy of Cholangiocarcinoma / B. Meier, K. Caca // *Visc. Med*. – 2016. – N32 (6). – P. 411–413.

142. Meta-analysis of randomized trials comparing the patency of covered and uncovered self-expandable metal stents for palliation of distal malignant bile duct obstruction / A. Saleem, C.L. Leggett, M.H. Murad et al. // *Gastrointest Endosc*. – 2011. – N74. – P. 321–327.

143. Metal or plastic stents for preoperative biliary drainage in resectable pancreatic cancer / J.A. Tol, J.E. van Hooft, R. Timmer et al. // *Gut*. – 2015. – N308762.

144. Metastatic pancreatic cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline / D.P. Sohal, P.B. Mangu, A.A. Khorana et al. // J Clin Oncol. – 2016. – N34 (23). – P. 2784–2796.
145. Modha, K. Clinical Approach to Patients With Obstructive Jaundice / K. Modha // Tech Vasc Interv Radiol. – 2015. – №18 (4). – p. 197-200
146. Morbidity and mortality after pancreaticoduodenectomy in patients with borderline resectable type C clinical classification / C.W. Tzeng, M.H. Katz, J.B. Fleming et al. // J Gastrointest Surg. – 2014. – N18. – P. 146–155.
147. Moss, A.C. Palliative biliary stents for obstructing pancreatic carcinoma / A.C. Moss, E. Morris, P. Mathuna // Cochrane Database Syst Rev. 2006. – P. CD004200.
148. Multicenter randomized trial of 10–French versus 11.5–French plastic stents for malignant biliary obstruction / M.S. Wagh, M. DeBellis, E.L. Fogel et al. // Diag Ther Endosc. – 2013. – N89. – P. 1915.
149. Multicenter retrospective study of endoscopic ultrasound–guided biliary drainage for malignant biliary obstruction in Japan / K. Kawakubo, H. Isayama, H. Kato et al. // J Hepatobiliary Pancreat Sci. – 2014. – N21. – P. 328–334.
150. Multicenter study on endoscopic ultrasound–guided expandable biliary metal stent placement: choice of access route, direction of stent insertion, and drainage route / V. Dhir, E.L. Artifon, K. Gupta et al. // Dig Endosc. – 2014. – N26. – P. 430–435.
151. Negative predictive value of endoscopic ultrasound in a large series of patients with a clinical suspicion of pancreatic cancer / J.B. Klapman, K.J. Chang, J.G. Lee et al. // Am J Gastroenterol. – 2005. – N100. – P. 2658–2661.
152. Neoadjuvant chemoradiotherapy for adenocarcinoma of the pancreas: treatment variables and survival duration / T.M. Breslin, K.R. Hess, D.B. Harbison et al. // Ann Surg Oncol. – 2001. – N8. – P. 123–132.
153. Neoadjuvant chemotherapy generates a significant tumor response in resectable pancreatic cancer without increasing morbidity: results of a prospective

phase II trial / S. Heinrich, M. Schäfer, A. Weber et al. // *Ann Surg.* – 2008. – N248. – P. 1014–1022.

154. Optimal management of delayed gastric emptying after pancreatectomy: an analysis of 1,089 patients / J.D. Beane, M.G. House, A. Miller et al. // *Surgery.* – 2014. – N156. – P. 939–946.

155. Palliative care needs of cancer outpatients receiving chemotherapy: an audit of a clinical screening project / T. Morita, K. Fujimoto, M. Namba et al. // *Support Care Cancer.* – 2008. – N16. – P. 101–107.

156. Pancreatic adenocarcinoma, version 2.2012: featured updates to the NCCN Guidelines / M.A. Tempero, J.P. Arnoletti, S.W. Behrman et al. // *J Natl Compr Canc Netw.* – 2012. – N10. – P. 703–713.

157. Pancreatic adenocarcinoma, version 2.2014: featured updates to the NCCN guidelines / M.A. Tempero, M.P. Malafa, S.W. Behrman et al. // *J Natl Compr Cancer Netw.* – 2014. – N12 (8). – P. 1083–1093.

158. Pancreatic cancer in chronic pancreatitis: aetiology, incidence, and early detection / S. Raimondi, A.B. Lowenfels, A.M. Morselli-Labate et al. // *Best Pract Res Clin Gastro.* – 2010. – N24. – P. 349–358.

159. Pancreatic cancer surgery in elderly patients: balancing between short-term harm and long-term benefit. A population-based study in the Netherlands / L.G. van der Geest, M.G. Besselink, Y.R. van Gestel et al. // *Acta Oncol.* – 2016. – N55 (3). – P. 278–285.

160. Pancreatic exocrine insufficiency in pancreatic cancer: a review of the literature / M.J. Bartel, H. Asbun, J. Stauffer et al. // *Dig Liver Dis.* – 2015. – N47. – P. 1013–1020.

161. Pancreatic fistula following pancreaticoduodenectomy: clinical predictors and patient outcomes / C.M. Schmidt, J. Choi, E.S. Powell et al. // *HPB Surg.* – 2009. – N404520.

162. Pancreatic surgery: evolution at a high-volume center / K.M. Ziegler, A. Nakeeb, H.A. Pitt et al. // *Surgery.* – 2010. – N148. – P. 702–709.

163. Pancreaticoduodenectomy with or without distal gastrectomy and extended retroperitoneal lymphadenectomy for periampullary adenocarcinoma, part 2: randomized controlled trial evaluating survival, morbidity, and mortality / C.J. Yeo, J.L. Cameron, K.D. Lillemoe et al. // *Ann Surg.* – 2002. – N236. – P. 355–366.

164. Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer / A.B. Lowenfels, P. Maisonneuve, G. Cavallini et al. // *N Engl J Med.* - 1993. – N328. – P. 1433–1437.

165. Percutaneous placement of biliary metallic stents in patients with malignant hilar obstruction: unilobar versus bilobar drainage / M. Inal, E. Akgul, A. Aksungur et al. // *J Vasc Interv Radiol.* – 2003. – N14. – P. 1409–1416.

166. Phase 2 multi-institutional trial evaluating gemcitabine and stereotactic body radiotherapy for patients with locally advanced unresectable pancreatic adenocarcinoma / J.M. Herman, D.T. Chang, K.A. Goodman et al. // *Cancer.* – 2015. – N121. – P. 1128–1137.

167. Phase I/II study of verteporfin photodynamic therapy in locally advanced pancreatic cancer / M.T. Huggett, M. Jermyn, A. Gillams et al. // *Br. J. Cancer.* – 2014. – N110. – P. 1698–1704.

168. Phase III trial comparing intensive induction chemoradiotherapy (60 Gy, infusional 5-FU and intermittent cisplatin) followed by maintenance gemcitabine with gemcitabine alone for locally advanced unresectable pancreatic cancer. Definitive results of the 2000–01 FFCD/SFRO study / B. Chauffert, F. Mornex, F. Bonnetain et al. // *Ann Oncol.* – 2008. – N19. – P. 1592–1599.

169. Photodynamic therapy for cancer of the pancreas / S.G. Bown, A.Z. Rogowska, D.E. Whitelaw et al. // *Gut.* – 2002. – N 50 (4). – P. 549–557.

170. Photodynamic therapy for unresectable cholangiocarcinoma: a comparative effectiveness systematic review and meta-analyses / C.L. Leggett, E.C. Gorospe, M.H. Murad et al. // *Photodiagnosis Photodyn Ther.* – 2012. – N9. – P. 189–195.

171. Photodynamic therapy in the therapy for recurrent/persistent nasopharyngeal cancer / M.A. Wildeman, H.J. Nyst, B. Karakullukcu et al. // *Head & Neck Oncology.* – 2009. – N 1. – Article 40.

172. Photodynamic therapy plus chemotherapy compared with photodynamic therapy alone in hilar nonresectable cholangiocarcinoma / R. Wentrup, N. Winkelmann, A. Mitroshkin et al. // *Gut Liver*. – 2016. – N 10. – P. 470–475.

173. Placebo controlled trial of enteric coated pancreatin microsphere treatment in patients with unresectable cancer of the pancreatic head region / M.J. Bruno, E.B. Haverkort, G.P. Tijssen et al. // *Gut*. – 1998. – N42. – P. 92–96.

174. Plastic biliary stent patency in patients with locally advanced pancreatic adenocarcinoma receiving downstaging chemotherapy / P.S. Ge, C.M. Hamerski, R.R. Watson et al. // *Gastrointest Endosc*. – 2015. – N81. – P. 360–366.

175. Postoperative pancreatic fistula: an international study group (ISGPF) definition / C. Bassi, C. Dervenis, G. Butturini et al. // *Surgery*. – 2005. – N138. – P. 8–13.

176. Postpancreatectomy hemorrhage (PPH): an International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS) definition / M.N. Wente, J.A. Veit, C. Bassi et al. // *Surgery*. – 2007. – N142. – P. 20–25.

177. Potentially curable pancreatic Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline / J. Berlin, P.B. Mangu, A.A. Khorana et al. // *J Clin Oncol*. – 2016. – N34 (21). – P. 2541–2556.

178. Predictive factors for pain relief after endoscopic ultrasound–guided celiac plexus neurolysis / K. Iwata, I. Yasuda, M. Enya et al. // *Dig Endosc*. – 2011. – N23. – P. 140–145.

179. Preoperative biliary drainage for cancer of the head of the pancreas / N.A. van der Gaag, E.A. Rauws, C.H. van Eijck et al. // *N Engl J Med*. – 2010. – N362. – P. 129–137.

180. Preoperative factors predict perioperative morbidity and mortality after pancreaticoduodenectomy / D.Y. Greenblatt, K.J. Kelly, V. Rajamanickam et al. // *Ann Surg Oncol*. – 2011. – N18. – P. 2126–2135.

181. Preoperative gemcitabine–based chemoradiation for patients with resectable adenocarcinoma of the pancreatic head / D.B. Evans, G.R. Varadhachary, C.H. Crane et al. // *J Clin Oncol*. – 2008. – N26. – P. 3496–3502.

182. Preoperative modified FOLFIRINOX (mFOLFIRINOX) followed by chemoradiation (CRT) for borderline resectable (BLR) pancreatic cancer (PDAC). – p. initial results from Alliance Trial A021101 / M.H. Katz, Q. Shi, S.A. Ahmad et al. // *J Clin Oncol.* – 2015. – N33. – P. 4008.

183. Preoperative/neoadjuvant therapy in pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis of response and resection percentages / D. Gillen, T. Schuster, C.M. zum Büschenfelde et al. // *PLoS Med.* – 2010. – N7. – P. 1000267.

184. Proposed modification of the 8th edition of the AJCC staging system for pancreatic ductal adenocarcinoma / S. Shi, J. Hua, C. Liang et al. // *Ann Surg.* – 2018. – N 269(5). – P. 944-950.

185. Prospective study of outcomes after percutaneous biliary drainage for malignant biliary obstruction / P.C. Robson, N. Heffernan, M. Gonen et al. // *Ann Surg Oncol.* – 2010. – N17. – P. 2303–2311.

186. Quantitative contrast-enhanced harmonic EUS in differential diagnosis of focal pancreatic masses (with videos) / A. Săftoiu, P. Vilman, C.F. Dietrich et al. // *Gastrointest Endosc.* – 2015. – N82. – P. 59–69.

187. Ramirez, F.C. Success of repeat ERCP by the same endoscopist / F.C. Ramirez, B. Dennert, R. A. Sanowski // *Gastrointest Endosc.* – 1999. – N49. – P. 58–61.

188. Randomised phase II trial of photodynamic therapy plus oral fluoropyrimidine, S-1, versus photodynamic therapy alone for unresectable hilar cholangiocarcinoma / D.H. Park, S.S. Lee, S.E. Park et al. // *Eur J Cancer.* – 2014. – N 50. – P. 1259–1268.

189. Randomized, double-blind, controlled trial of early endoscopic ultrasound-guided celiac plexus neurolysis to prevent pain progression in patients with newly diagnosed, painful, inoperable pancreatic cancer / J.M. Wyse, M. Carone, S.C. Paquin et al. // *J Clin Oncol.* – 2011. – N29. – P. 3541–3546.

190. Recent progress in pancreatic cancer / C.L. Wolfgang, J.M. Herman, D.A. Laheru et al. // *CA Cancer J Clin.* – 2013. – N63 (5). – P. 318–348.

191. Recent trends in survival of patients with pancreatic Cancer in Germany and the United States / E. Sirri, F.A. Castro, J. Kieschke et al. // *Pancreas*. – 2016. – N45 (6). – P. 908–914.
192. Reducing readmissions after pancreatectomy: limiting complications and coordinating the care continuum / E.P. Ceppa, H.A. Pitt, A. Nakeeb et al. // *J Am Coll Surg*. – 2015. – N221. – P. 708–716.
193. Resection of pancreatic cancer in Europe and USA: an international large-scale study highlighting large variations / L. Huang, L. Jansen, Y. Balavarca et al. // *Gut*. – 2019. – N68(1). – P. 130–139.
194. Robertson, C. A. Photodynamic therapy (PDT): a short review on cellular mechanisms and cancer research applications for PDT / C.A. Robertson, D.H. Evans, H. Abrahamse // *Journal of Photochemistry and Photobiology B*. – 2009 – N 96 (1). – P. 1–8.
195. Ryan, D.P. Pancreatic adenocarcinoma / D.P. Ryan, T.S. Hong, N. Bardeesy // *N Engl J Med*. – 2014. – N371 (22). – P. 2140–2141.
196. Săftoiu, A. Differential diagnosis of focal pancreatic masses by semiquantitative EUS elastography: between strain ratios and strain histograms / A. Săftoiu, P. Vilmann // *Gastrointest Endosc*. – 2013. – N78. – P. 188–189.
197. Screening for pancreatic cancer in a high-risk population with serum CA 19–9 and targeted EUS: a feasibility study / R. Zubarik, S.R. Gordon, S.D. Lidofsky et al. // *Gastrointest Endosc*. – 2011. – N74. – P. 87–95.
198. Screening for pancreatic neoplasia in high-risk individuals: an EUS-based approach / M.I. Canto, M. Goggins, C.J. Yeo et al. // *Clin Gastroenterol Hepatol*. – 2004. – N2. – P. 606–621.
199. Second-line oxaliplatin, folinic acid, and fluorouracil versus folinic acid and fluorouracil alone for gemcitabine-refractory pancreatic cancer: outcomes from the CONKO-003 trial / H. Oettle, H. Riess, J. Stieler et al. // *J Clin Oncol*. – 2014. – N32. – P. 2423–2429.

200. Sharma, V. Endoscopic ultrasound guided interventional procedures / V. Sharma, S.S. Rana, D.K. Bhasin // *World J Gastrointest Endosc.* – 2015. – N7. – P.628–642.
201. Short-term and long-term pancreatic exocrine and endocrine functions after pancreatectomy / N. Sato, K. Yamaguchi, K. Yokohata et al. // *Dig Dis Sci.* – 1998. – N43. – P. 2616–2621.
202. Siegel, R.L. Cancer statistics, 2016 / R.L. Siegel, K.D. Miller, A. Jemal // *CA Cancer J Clin.* – 2016. – N66. – P. 7–30.
203. Smith, T.P. Sepsis in the interventional radiology patient / T.P. Smith, J.M. Ryan, I.E. Niklason // *J Vasc Interv Radiol.* – 2004. – N15. – P. 317–325.
204. Standard versus extended lymphadenectomy associated with pancreatoduodenectomy in the surgical treatment of adenocarcinoma of the head of the pancreas: a multicenter, prospective, randomized study. Lymphadenectomy Study Group / S. Pedrazzoli, V. DiCarlo, R. Dionigi et al. // *Ann Surg.* – 1998. – N228. – P. 508–517.
205. Stent Placement by EUS or ERCP for Primary Biliary Decompression in Pancreatic Cancer: A Randomized Trial (With Videos) / J.Y. Bang, U. Navaneethan, M. Hasan et al. // *Gastrointest Endosc.* – 2018. – N88 (1). – P. 9-17.
206. Stratified survival of resected and overall pancreatic cancer patients in Europe and the USA in the early twenty-first century: a large, international population-based study / L. Huang, L. Jansen, Y. Balavarca et al. // *BMC Med.* – 2018. – N16. – P. 125.
207. Success of ERCP at a referral center after a previously unsuccessful attempt / C.P. Choudari, S. Sherman, E.L. Fogel et al. // *Gastrointest Endosc.* – 2000. – N52. – P. 478–483.
208. Sundaralingam, P. Early precut sphincterotomy does not increase risk during endoscopic retrograde cholangiopancreatography in patients with difficult biliary access: a meta-analysis of randomized controlled trials / P. Sundaralingam, P. Masson, M.J. Bourke // *Clin Gastroenterol Hepatol.* – 2015. – N13. – P. 1722–1729.

209. Surgical gastrojejunostomy or endoscopic stent placement for the palliation of malignant gastric outlet obstruction (SUSTENT study: a multicenter randomized trial / S.M. Jeurnink, E.W. Steyerberg, J.E. van Hooft et al. // *Gastrointest Endosc.* – 2010. – N71. – P. 490–499.
210. Survival in patients with primary liver cancer, gallbladder and extrahepatic biliary tract cancer and pancreatic cancer in Europe 1999–2007: results of EUROCORE-5 / C. Lepage, R. Capocaccia, M. Hackl et al. // *Eur J Cancer.* – 2015. – N51 (15). – P. 2169–2178.
211. Synergetic anticancer effect of combined gemcitabine and photodynamic therapy on pancreatic cancer in vivo / Q. Xie, L. Jia, Y.H. Li et al. // *World Journal of Gastroenterology.* – 2009. – N 15 (6). – P. 737–741.
212. Talamonti, M.S. Management Controversies and Treatment Strategies for Borderline Resectable Pancreatic Cancer / M.S. Talamonti // *Cancer Treat Res.* – 2016. – N 168. – P. 59-75.
213. The characterization and prediction of ISGPF grade C fistulas following pancreaticoduodenectomy / M.T. McMillan, C.M. Vollmer, H.J. Asbun et al. // *J Gastrointest Surg.* – 2016. – N20. – P. 262–276.
214. The impact of vascular resection on early postoperative outcomes after pancreaticoduodenectomy: an analysis of the American College of Surgeons / A.W. Castelberry, R.R. White, S.G. De La Fuente et al. // *National Surgical Quality Improvement Program database. Ann Surg Oncol.* – 2012. – N19. – P. 4068–4077.
215. The no Endosonographic Detection of Tumor (NEST) Study: a case series of pancreatic cancers missed on endoscopic ultrasonography / M.S. Bhutani, F.G. Gress, M. Giovannini et al. // *Endoscopy.* – 2004. – N36. – P. 385–389.
216. The surgical palliation of advanced head and neck cancer using photodynamic therapy / W. Jerjes, T. Upile, S. Akram et al. // *Clinical Oncology.* – 2010. – N 22 (9). – P. 785–791.
217. The yield of first-time endoscopic ultrasonography in screening individuals at a high risk of developing pancreatic cancer / J.W. Poley, I. Kluijt, D.J. Gouma et al. // *Am J Gastroenterol.* – 2009. – N104. – P. 2175–2181.

218. Use of expandable metallic biliary stents in resectable pancreatic cancer / S.M. Wasan, W.A. Ross, G.A. Staerke et al. // *Am J Gastroenterol.* – 2005. – N100. – P. 2056–2061.
219. Volume–outcome relationships in pancreatoduodenectomy for cancer / L.G. van der Geest, L.B. van Rijssen, I.Q. Molenaar et al. // *HPB (Oxford).* – 2016. – N18 (4). – P. 317–324.
220. Wallstents versus plastic stents in malignant biliary obstruction: effects of stent patency of the first and second stent on patient compliance and survival / A. Schmassmann, E. von Gunten, J. Knuchel et al. // *Am J Gastroenterol.* – 1996. – N91. – P. 654–659.
221. Wang, A.Y. Is plastic stenting for pancreatic cancer still relevant or obsolete in 2015? / A.Y. Wang // *Gastrointest Endosc.* – 2015. – N81. – P. 367–369.
222. What do abnormal liver function test results really mean? / M. Marshall, M. Kaplan, B. Emmet et al. // *Patient Care for the Nurse Practitioner.* – 2003. – N 6 (5). – P. 7.
223. When to perform a pancreatoduodenectomy in the absence of positive histology? A consensus statement by the International Study Group of Pancreatic Surgery / H.J. Asbun, K. Conlon, L. Fernandez–Cruz et al. // *Surgery.* – 2014. – N155. – P. 887–892.
224. Whole genomes redefine the mutational landscape of pancreatic cancer / N. Waddell, M. Pajic, A.M. Patch et al. // *Nature.* – 2015. – N518. – P. 495–501.
225. Winick, A. B. Complications of percutaneous transhepatic biliary interventions / A.B. Winick, P.N. Waybill, A.C. Vanbrux // *Tech Vasc Inter Radiol.* – 2001. – N4. – P. 200–206.
226. Wong, J.C. Staging of pancreatic adenocarcinoma by imaging studies / J.C. Wong, D.S. Lu // *Clin Gastroenterol Hepatol.* – 2008. – N6. – P.1301–1308.
227. Yadav, D. The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer / D. Yadav, A.B. Lowenfels // *Gastroenterology.* – 2013. – N144. – P. 1252–1261.
228. Yusuf, T.E. EUS–guided photodynamic therapy with verteporfin for ablation of normal pancreatic tissue: a pilot study in a porcine model (with video) / T.E.

Yusuf, K. Matthes, W.R. Brugge // *Gastrointestinal Endoscopy*. – 2008. – N 67 (6). – P. 957–961.

229. Zhang Y. Nanoparticles in Photodynamic Therapy / Y. Zhang, S.S. Lucky, K.C. Soo // *Chemical Reviews*. – 2015. – N 115 (4). – P. 1990-2042.

230. Zhao, B. Recent advances in the prevention and treatment of skin cancer using photodynamic therapy / B. Zhao, Y.Y. He // *Expert Review of Anticancer Therapy*. – 2010. – N 10 (11). – P. 1797–1809.