МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я УКРАЇНИ

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

**ФІЛАТОВ МИКОЛА СЕРГІЙОВИЧ**

УДК: 616.37-006.6-06-089.197:616.36-008.5-02:616.361-007.272

**ПАЛІАТИВНЕ ХІРУРГІЧНЕ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА РАК ГОЛОВКИ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ, УСКЛАДНЕНИЙ МЕХАНІЧНОЮ ЖОВТЯНИЦЕЮ**

14.01.03 – хірургія

**АВТОРЕФЕРАТ**

дисертації на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

Київ – 2020

Дисертацією є рукопис

Робота виконана у Національному медичному університеті імені О.О. Богомольця МОЗ України

**Науковий керівник:**

Доктор медичних наук, професор **Безродний Борис Гаврилович** Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України, завідувач кафедри хірургії №2.

**Офіційні опоненти:**

доктор медичних наук **Копчак Костянтин Володимирович,** Національний інститут раку МОЗ України, провідний науковий співробітник [науково-дослідного відділення пухлин органів черевної порожнини](https://unci.org.ua/?page_id=3328);

доктор медичних наук, професор **Огородник Петро Васильович,** ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова» НАМНУ, провідний науковий співробітник відділу хірургії підшлункової залози, лапароскопічної та реконструктивної хірургії жовчовивідних проток

Захист дисертації відбудеться 03 грудня 2020 р. о 1330 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д.26.003.03 при Національному медичному університеті імені О.О. Богомольця МОЗ України за адресою: 01133, м. Київ, бульвар Т.Шевченка, 17.

Із дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (03057, м. Київ, вул. Зоологічна, 1).

Автореферат розісланий «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 2020 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради,
кандидат медичних наук, доцент Я.М. Вітовський

**ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ**

**Актуальність теми.** У світі захворюваність на рак підшлункової залози (РПЗ) становить 8-12 випадків на 100 тисяч населення на рік, а смертність від цієї патології є четвертою серед причин смерті від раку у США, п’ятою - у Японії, шостою - у Європі. Щорічно у світі діагностують до 200000 нових випадків захворювання на РПЗ. На нього припадає 7 % всіх смертей від ракових захворювань (Шалімов С.О. 2007, Копчак В.М. 2018, Beger H. Warshaw A., 2018, Siegel R., 2018, Garden O., Parks R., 2019), а за прогнозами фахівців, РПЗ до 2030 р. може вийти на 2-ге місце серед причин летальності, пов’язаної з раком. У структурі онкопатології в Україні, захворюваність на РПЗ займає 10 місце і складає 13,1 на 100000 населення, а сама пухлина є однією з найагресивніших ракових новоутворень органів черевної порожнини (Шалімов С.О., 2007, Дронов О.І., 2016). Радикальне хірургічне лікування вдається виконати лише 20-25% пацієнтів, після якого медіана виживаності складає 20-24 місяців, 5-річна виживаність спостерігається у 15-20% пацієнтів, 75-80% хворим на РПЗ виконують лише паліативне хірургічне лікування з медіаною виживаності 6-10 місяців (Шалімов С.О., 2007, Земсков С.В., 2015, Дронов О.І., 2018, J.L. Cameron J., 2014, Neoptolemos J., Urrutia R., Büchler M., 2018, Beger H. Warshaw A.,2018). Проблема регулярно обговорюється на Європейському товаристві медичної онкології та регулярно публікуються відповідні настанови (Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, 2015, 2019), подібні настанови щорічно видаються Національною мережею комплексної діагностики раку США (National Comprehensive Cancer Network – NCCN; NCCN Guidelines, 2015-2019). За локалізацією близько 80% пухлин ПЗ вражають головку органу, що ускладнює перебіг захворювання внаслідок обструкції загальної жовчної протоки (у 95-98% випадків), ДПК (у 8-10% випадків) та провокує розвиток обструктивного канцероматозного панкреатиту (у 3-8% випадків). При локалізації пухлини у головці ПЗ, близько 85% хворих госпіталізуються до загально-хірургічних стаціонарів із розповсюдженими, і тому нерезектабельними формами раку за наявністю таких ускладнень, як механічна жовтяниця і дуоденальна непрохідність. Ці пацієнти згідно клінічного протоколу лікування хворих РПЗ (наказ МОЗ України № 554 від 17.07.2007) підлягають паліативному хірургічному лікуванню в об’ємі біліодигестивного та гастродигестивного шунтування з метою відновлення пасажу жовчі та ліквідації порушень евакуації із шлунку. Після подібних втручань частота післяопераційних ускладнень сягає 25-30%, а летальність - до 20% (Gloria H. Su., 2019). Тому є актуальним розробка нових технологічних рішень паліативного хірургічного лікування хворих на нерезектабельний рак головки підшлункової залози (РГПЗ) з метою покращення безпосередніх та віддалених результатів. Зважаючи на вищезгадане, нами виконано власне дослідження, спрямоване на покращення безпосередніх результатів паліативного хірургічного лікування хворих на нерезектабельний РГПЗ, ускладнений механічною жовтяницею. Напрямки досліджень, які здатні покращити безпосередні результати лікування хворих полягають у наступному.

1. розробці удосконаленої тактики паліативного хірургічного лікування хворих з метою застосування адекватних обсягів і більш ефективних способів хірургічної корекції обструктивних ускладнень РГПЗ: механічної жовтяниці, порушень евакуації із шлунку, канцероматозного панкреатиту;

2. розробці нових способів хірургічної корекції біліарної обструкції, обструкції ДПК та канцероматозного панкреатиту, які зменшують кількість післяопераційних ускладнень, летальність та покращують якість життя пацієнтів;

3. впровадженні у випадках високого хірургічного та анестезіологічного ризику (фізичний статус пацієнтів відповідає градації ASA III) замість високо травматичних відкритих хірургічних втручань ендоскопічного стентування біліарної системи та ДПК саморозширювальними металевими стентами;

4. на основі розроблених методик хірургічної корекції ускладнень нерезектабельного РГПЗ сформулювати удосконалену технологію паліативного хірургічного лікування хворих.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.**

Дисертаційна робота - закінчене наукове дослідження, що є фрагментом теми науково-дослідної роботи кафедри хірургії № 2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця: "Розробка та впровадження методів діагностики та лікування гострої хірургічної патології органів черевної порожнини та гнійних захворювань м’яких тканин" (№ держреєстрації - 0114U003980). Дисертант, як співвиконавець теми науково-дослідної роботи кафедри, виконував її окремі фрагменти.

**Мета і завдання дослідження**

Покращити безпосередні результати паліативного хірургічного лікування хворих на нерезектабельний РГПЗ, ускладнений механічною жовтяницею, шляхом використання більш ефективної тактики та удосконалених способів хірургічної корекції. Для досягнення поставленої мети сформульовані наступні завдання дослідження:

1. Удосконалити тактику та розробити техніку оперативних втручань при паліативному хірургічного лікування хворих на нерезектабельний РГПЗ, ускладнений механічною жовтяницею.
2. Розробити показання та хірургічну техніку операції одномоментного із біліодигестивним гастродигестивного шунтування у хворих на нерезектабельний РГПЗ, ускладнений механічною жовтяницею.
3. Удосконалити методику та уточнити показання до ендоскопічного протезування металевими саморозширювальними стентами біліарної системи і ДПК при лікуванні нерезектабельного РГПЗ, ускладненого механічною жовтяницею і порушеннями евакуації із шлунку.
4. Розробити показання та хірургічну техніку операції одномоментного з біліодигестивним панкреатодигестивного шунтування при паліативному хірургічному лікуванні хворих на нерезектабельний РГПЗ, ускладнений механічною жовтяницею і канцероматозним панкреатитом.
5. На основі запропонованих новацій сформулювати та провести клінічну апробацію удосконаленої технології паліативного хірургічного лікування хворих на нерезектабельний РГПЗ, ускладнений механічною жовтяницею

*Об'єкт дослідження*. Нерезектабельний РГПЗ, обструктивні ускладнення раку головки підшлункової залози: механічна жовтяниця, дуоденальна обструкція, канцероматозний панкреатит.

*Предмет дослідження*. Технологія, способи, результати хірургічних операцій, якість життя хворих при паліативному хірургічному лікуванні пацієнтів на нерезектабельний РГПЗ.

**Наукова новизна отриманих результатів.**

Вперше у рандомізованому проспективному дослідженні доведена безпечність, клінічна ефективність та більш висока якість життя пацієнтів, яким з приводу ускладненого механічною жовтяницею, нерезектабельного РГПЗ одномоментно із біліодигестивним виконували гастродигестивне шунтування у порівнянні із хворими, яким було виконане тільки біліодигестивне шунтування.

Вперше у хворих на нерезектабельний РГПЗ, ускладнений механічною жовтяницею, порушеннями евакуації із шлунку, наявністю погано контрольованих поліморбідних станів з високим хірургічним та анестезіологічним ризиками обґрунтована доцільність відмови від виконання відкритих хірургічних втручань на користь ендоскопічного стентування саморозширювальними металевими стентами біліарної системи та ДПК.

Вперше науково обґрунтована доцільність виконання одномоментного із біліодигестивним панкреатодигестивного шунтування у хворих на ускладнений механічною жовтяницею та канцероматозним панкреатитом нерезектабельний РГПЗ, при наявності розширеної головної панкреатичної протоки.

Науково обґрунтована удосконалена технологія паліативного хірургічного лікування хворих на нерезектабельний РГПЗ, ускладнений механічною жовтяницею, що побудована на застосуванні малоінвазивних та превентивних методик лікування хворих, яка забезпечує зниження післяопераційних ускладнень та летальності.

**Практичне значення отриманих результатів**

Розроблено спосіб одномоментно із біліодигестивним гастродигестивного шунтування при паліативному хірургічному лікування хворих на нерезектабельний РГПЗ, ускладнений механічною жовтяницею (патент України на корисну модель 71046), проведено його клінічну апробацію та доведено його практичну значущість.

Розроблено спосіб одномоментного із біліодигестивним панкреатодигестивного шунтування у хворих на нерезектабельний РГПЗ, ускладнений механічною жовтяницею та канцероматозним панкреатитом (патент України на корисну модель 143751), проведено його клінічну апробацію та доведено його практичну значущість.

Розроблено спосіб установки зонда для ентерального харчування хворих при виконанні операцій біліодигестивного шунтування з використанням ізольованої по Брауну петлі порожньої кишки (патент України на корисну модель 78716).

Науково обґрунтовано положення тактики паліативного хірургічного лікування хворих на РГПЗ, ускладнений механічною жовтяницею середнього або тяжкого ступеню тяжкості, щодо доцільності двоетапного надання хірургічної допомоги з ендоскопічним трансдуоденальним, транспапілярним стентуванням гепатікохоледоха на першому етапі і відстроченим біліодигестивним шунтуванням після усунення холангіту, печінкової дисфункції, печінково-ниркового і геморагічного синдромів на другому.

Проведено клінічну апробацію розробленої технології паліативного хірургічного лікування хворих на нерезектабельний РГПЗ, ускладнений механічною жовтяницею, що ґрунтується на удосконаленій тактиці та техніці оперативних втручань яка забезпечує зниження післяопераційних ускладнень, летальності та покращення якості життя пацієнтів у післяопераційному періоді.

Отримані теоретичні результати та практичні рекомендації дисертаційної роботи впроваджено у практичну діяльність хірургічних клінік КНП «Київська міська клінічна лікарня № 4»; Національного військово-медичного клінічного центру «Головний військовий клінічний госпіталь»; хірургічних відділеннях КНП «Чернігівська обласна лікарня». Результати дисертаційної роботи включено до учбових планів кафедри хірургії №2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця.

**Особистий внесок здобувача**

За темою дисертації здобувачем самостійно проведено патентний пошук, проаналізовано літературу, визначено методи дослідження, сформульовано мету, завдання, дизайн роботи. Дисертант самостійно провів аналіз результатів лікування хворих архівної групи, приймав участь у хірургічному лікуванні переважної більшості хворих дослідної групи, самостійно виконував оперативні втручання з біліодигестивного та гастродигестивного шунтування у тематичних хворих. Ним зібрана вся первинна інформація, проведені клінічні обстеження хворих, сформовані бази даних та проведено анкетування хворих. Автором персонально проведена статистична обробка отриманих результатів, написані всі розділи дисертації, висновки та практичні рекомендації. Спільно із к.м.н., доцентом кафедри хірургії №2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, начальником відділення малоінвазивної хірургії та ендоскопії Національного військово-медичного клінічного центру (ГВКГ), полковником медичної служби Слободяником В.П. брав участь у виконанні операцій трансдуоденального, транспапілярного стентування біліарної системи та ДПК металевими саморозширювальними стентами у хворих на нерезектабельний РГПЗ, ускладнений механічною жовтяницею та порушеннями евакуації із шлунку. Частина публікацій підготовлена автором самостійно, частина у співавторстві зі співробітниками кафедри хірургії №2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. Особистий внесок здобувача у підготовці публікацій полягав у зборі, систематизації, статистичному аналізі результатів хірургічного лікування, підготовці статей до друку. Автор самостійно готував презентації для доповідей на науково-практичних конференціях, зокрема на засіданнях товариства хірургів м. Києва та області та XXIV з’їзді хірургів України. При цьому співавтори не використовували результати досліджень при інших публікаціях і не планують застосовувати їх при підготовці дисертацій.

**Апробація матеріалів дисертації.** Матеріали дисертації були представлені на XXIV з’їзді хірургів України, 2018; на засіданні Наукового товариства хірургів м. Києва та Київської області, 25.04.2018 р.;

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 6 наукових праць, які в повній мірі відображають її зміст. З них 6 статей (4 у виданнях, рекомендованих МОН України, 1 - у збірнику наукових праць військово-медичної академії, 1 - у міжнародному виданні); 1 - тези виступу на з’їзді хірургів України; отримано 3 патенти України на корисну модель.

**Обсяг та структура дисертації**. Дисертація викладена на 192 сторінках машинопису; складається з вступу, огляду літератури, матеріалів та методів, 3 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку літератури з 193 джерел (67 - кирилицею та 126 - латиницею), додатків; містить 46 таблиць та 20 рисунків.

**ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ**

**Матеріали та методи дослідження**. Викладено загальну методику дисертаційної роботи та її дизайн. Роботу виконано на клінічних базах кафедри хірургії № 2 Національного медичного університету імені О. О. Богомольця: КНП «Київська міська клінічна лікарня №4» та Національному військово-медичному клінічному центрі „Головний військовий клінічний госпіталь”. В основу роботи покладено досвід паліативного хірургічного лікування двох груп хворих на РГПЗ ускладнений механічною жовтяницею. Перша група (контрольна) складалась із 159 тематичних пацієнтів, що лікувались у клініках кафедри за період 1997-2006 рр. Друга група - дослідна (112 хворих), складалась із трьох підгруп пацієнтів, що лікувались у клініках кафедри за період 2007-2018 рр. Підгрупи хворих були утворені для вирішення завдань, сформульованих перед дисертаційним дослідження. Таким чином проведено аналіз результатів лікування хворих у 4-х окремих дослідження. В першому з них виконано ретроспективний аналіз результатів хірургічного лікування хворих I групи за період 1997-2006 рр. з метою визначення завдань щодо їх покращення.

Друге дослідження носило характер рандомізованого проспективного в якому обґрунтовувалась доцільність, безпечність та клінічна ефективність одномоментного виконання з біліодигестивним гастродигестивного шунтування. Шляхом рандомізації із пацієнтів, що лікувались у клініці за період 2007-2016 рр. сформовано підгрупу А (37 пацієнтів) і підгрупу Б (38 хворих). Пацієнтам підгрупи А з метою біліодигестивного шунтування накладали гепатікоєюноанастомози з ізольованою по Ру петлею порожньої кишки. Хворим підгрупи Б одномоментно із біліодигестивним анастомозом накладали гастродигестивний, згідно патенту України на корисну модель №71046. Якість життя хворих обох підгруп вивчена за допомогою опитувальника Європейської організації дослідження та лікування раку (EORTC), EORTC QLQ-C30 та його спеціального модуля для раку підшлункової залози - QLQ-PAN26. Порівняльний аналіз результатів здійснено за допомогою методів математичної статистики.

Третє дослідження носило характер двонаправленого когортного дослідження, присвяченого аналізу результатів лікуванні хворих на РГПЗ (T4,N1,M1) у випадках високого хірургічного та анестезіологічного ризику шляхом ендоскопічного стентування біліарної системи і ДПК саморозширювальними металевими стентами замість відкритих хірургічних операцій. Проведено порівняльний аналіз результатів застосування малоінвазивних технологій і традиційних відкритих операцій біліодигестивного шунтування. До ретроспективної когорти включено 11 тематичних пацієнти, до проспективної - 22 хворих.

Четверте дослідження також носило характер двонаправленого когортного дослідження і було присвячено розробці методики лікування хворих, у яких РГПЗ ускладнювався розвитком механічної жовтяниці і канцероматозного панкреатиту із розширенням головної панкреатичної протоки. До ретроспективної когорти (I підгрупа) включено 14 тематичних пацієнтів, проспективна когорта складалась із 15 хворих (II підгрупа). Обґрунтована доцільність лікування таких хворих шляхом виконання одномоментного із біліодигестивним панкреатодигестивного шунтування згідно патенту України на корисну модель №143751. Проведено порівняльний аналіз результатів хірургічного лікування пацієнтів обох підгруп.

При порівняльному аналізі результатів досліджень використані методи біостатистики. Аналіз розподілу показників у випадку кількісних ознак проводився з використанням критерію Шапіро-Уілка. Для представлення кількісних ознак у випадку нормального закону розподілу розраховувалося середнє значення показника () та його середньоквадратичне відхилення (±SD) або медіанне значення (Ме) та міжквартильний інтервал (QI–QIII) у випадку розподілу відмінного від нормального, для якісних розрахована частота ознаки (%). Для оцінки похибки наводився 95% вірогідний інтервал (95% ВІ) показника. При проведенні порівняння кількісних ознак у двох групах використано критерій Стьюдента (у випадку нормального закону розподілу) або критерій Манна-Уітні (у випадку закону розподілу, відмінного від нормального), для порівняння пов’язаних вибірок використано критерій Стьюдента для пов’язаних вибірок або критерій T-Вілкоксона, відповідно. Для порівняння якісних показників було використано критерій хі-квадрат (з урахуванням поправки Йєйтса). Для кількісної оцінки величини клінічного ефекту розраховувалася показник відношення ризиків (ВР) або показник відношення шансів (ВШ) та відповідний 95% ВІ. При проведенні порівняння кількісних ознак більш ніж в двох групах використано ANOVA, постеріорні порівняння проводилися за критерієм Шеффе або непараметричний аналог – критерій Крускала-Уолліса, постеріорні порівняння проводилися за критерієм Данна. Для порівняння якісних ознак більш ніж в трьох групах використано критерій хі-квадрат, постеріорні порівняння проводилися з урахуванням поправки Бонферроні. Аналіз динаміки кількісних показників проводився за ANOVA для повторних вимірювань, а у випадку закону розподілу відмінного від нормального використано критерій Фрідмана, постеріорні порівняння проводилися з урахуванням поправки Бонферроні. Аналіз виживаності хворих проведений за методом Каплана–Майєра, розраховувалася медіана виживання та її 95% ВІ. Для порівняння кривих виживання використано логранговий критерій. Обчислювався показник відносного ризику (HR) з 95% ВІ. Критичний рівень значимості при проведенні аналізу прийнято αкр.=0,05. Статистичний аналіз результатів дослідження проводився з використанням пакету EZR v. 1.40 (R statistical software version 3.4.3, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

**Результати дослідження та їх обговорення.**

*У розділі**«Обґрунтування виконання одномоментного із біліодигестивним гастродигестивного шунтування при паліативному хірургічному лікуванні хворих на рак головки підшлункової залози, ускладнений механічною жовтяницею»* - представлено результати аналізу ефективності, безпечності та доцільності виконання запропонованого нами способу одномоментного біліодигестивного та гастродигестивного шунтування замість загальноприйнятого тільки біліодигестивного. Шляхом рандомізації, із пацієнтів, що лікувались у клініці за період 2007-2016 рр. було сформовано підгрупу А (37 пацієнтів) і підгрупу Б (38 хворих). У осіб підгрупи А рівень гіпербілірубінемії становив 212,1 ± 19,0 мкмоль/л, у осіб підгрупи Б – 219,4±14,1 мкмоль/л. Пацієнтам підгрупи А з метою біліодигестивного шунтування накладали гепатікоєюноанастомози із ізольованою, по Ру, петлею порожньої кишки. Хворим підгрупи Б техніка гепатікоєюностомії була удосконалена таким чином, що на ізольовану, по Ру, петлю порожньої кишки накладали гепатікоєюноанастомоз, а на проксимальну частину порожньої кишки накладали гастроєюноанастомоз, згідно патенту України на корисну модель №71046. В результаті нашої модифікації операції до тонкої кишки одночасно дренувались як шлунок, так і загальна печінкова протока. Підгрупи хворих за основними клінічним, інструментально-діагностичними та лабораторними показниками були репрезентативними. Критерії включення до дослідження були: хворі на нерезектабельний (згідно рекомендацій National Comprehensive Cancer Network, 2005-2019), місцево розповсюджений РГПЗ, ускладнений механічною жовтяницею, особи жіночої та чоловічої статі, без рентгенологічних ознак дуоденальної непрохідності за умови відсутності даних, що свідчили про наявність віддалених метастазів. При цьому остаточне рішення щодо резектабельності пухлини ґрунтувалось не тільки на обліку ступеню залученості оточуючих пухлину структур та поширеності ракового процесу, а й на висновку мультидисциплінарного консенсусу лікарів-спеціалістів. Нерезектабельність пухлини головки ПЗ визначали за наступними критеріями:

* залучення верхньої брижової артерії, яке перевищує 180 градусів окружності судинної стінки, будь-яке розповсюдження на черевний стовбур;
* оклюзія верхньої брижової або воротної вени, яку неможливо усунути реконструктивним хірургічним втручанням;
* враження раковим процесом аорти.

Критеріями не включення хворих до дослідження були: наявність рентгенологічних ознак дуоденальної непрохідності, ознак генералізації ракового процесу у вигляді метастатичного ураження печінки, канцероматозу органів черевної порожнини, розповсюдження ракового процесу на анатомічні структури воріт печінки. У відповідності до класифікацій NCCN (2015-2019) та урахуванням вимог міжнародного протиракового союзу (Union for International Cancer Control – UICC – 2016, 8th edition) за системою TNM, всі хворі обох підгруп страждали на РГПЗ ІІІ стадії - T4,N1,M0. За гістологічною будовою ракова пухлина у всіх пацієнтів обох підгруп ідентифікувалась як протокова аденокарцинома. Зважаючи на обставини, що хворі обох підгруп були особами похилого віку, що страждали на довготривалу механічну жовтяницю з холангітом, явищами поліорганної дисфункції, тяжкою супутньою патологією з вираженими розладами з боку життязабезпечуючих органів і систем, консенсусом лікарів-спеціалістів було прийнято рішення про виконання їм тільки паліативного симптоматичного хірургічного лікування. Оскільки у 8 хворих підгрупи А та у 6 пацієнтів підгрупи Б внаслідок довготривалої обструкції біліарної системи розвивався холангіт із клініко-біохімічними ознаками печінкової дисфункції, геморагічного синдрому, при їх лікуванні була застосована тактика двоетапного надання хірургічної допомоги. На першому етапі виконували ендоскопічне, трансдуоденальне, транспапілярне стентування гепатікохоледоха тимчасовим пластмасовим стентом. Після усунення явищ холангіту, печінкової та поліорганної дисфункції шляхом відкритого хірургічного втручання виконували другий етап лікування - внутрішнє біліодигестивне шунтування. Безпосередні результати хірургічного лікування хворих в залежності від виду оперативного втручання наведено у таблиці 1. Питома вага післяопераційних ускладнень при хірургічному лікуванні хворих підгрупи А склала 8,1%, летальність – 2,7%, підгрупи Б, відповідно, - 7,89% та 2,63 (Р>0,05). Тобто результати хірургічного лікування пацієнтів обох груп статистично не відрізнялись, що свідчило про те, що профілактичне виконання одномоментного із біліодигестивним гастродигестивного шунтування не погіршувало безпосередні результати хірургічного лікування хворих, але запобігало необхідності повторних хірургічних втручань у випадках розвитку в пізньому післяопераційному періоді порушень евакуації із шлунку.

Таблиця 1.

Безпосередні результати хірургічного лікування хворих в залежності від виду оперативного втручання

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Вид оперативного втручання | Підгрупа А (n=37) | Підгрупа Б (n=38) |
| Кількість хворих | Ускладнення | Померло | Кількість хворих | Ускладнення | Померло |
| Позадободова гепатікоєюностомія  | 29 | 3 | 1 | - | - | - |
| Одномоментна гепатіко- та гастроєюностомія | - | - | - | 32 | 3 | 1 |
| Ендоскопічне, транспапілярне стентування(1 етап); одномоментна гепатіко- та гастроєюностомія (2 етап) | 8 | - | - | 6 | - | - |
| Разом: | 37 | 3(8,1%) | 1 (2,7%) | 38 | 3 (7,89) | 1(2,63%) |

Для визначення якості життя хворих у післяопераційному періоді в анкетуванні приймали участь 37 пацієнтів підгрупи A та 38 пацієнтів підгрупи Б. Встановлено, що для хворих підгрупи А, що вижили на момент анкетування, показники за шкалою вираженості симптомів, в середньому, поступово погіршувалися (p<0,001) від 31,4±5,2% до операції, до 52,2±9,8% через 8 місяців, та 60,9±6,3% через 9 місяців після операції (p<0,05). Що стосується загального стану здоров'я пацієнтів підгрупи А, які вижили на момент анкетування, то показник, в середньому, поступово знижувався (p=0,001) від 68,9±12,5% до операції до 42,9±8,9% через 8 місяців після операції (p<0,05). Показник загальної якості життя у пацієнтів підгрупи А, що вижили на момент анкетування, в середньому, також поступово знижувався (p<0,001) від 68,0±10,7% до операції, до 47,6±11,5% через 8 місяців після операції (p<0,05). Для пацієнтів підгрупи Б, що вижили на момент анкетування, показники за шкалою вираженості симптомів, в середньому, поступово погіршувалися (p<0,001) від 31,3±4,0% до операції, до 45,1±4,6% через 8 місяців, та 59,0±8,4% через 9 місяців після операції (p<0,05).

Що стосується загального стану здоров'я у пацієнтів підгрупи Б, що вижили на момент анкетування, то показник, в середньому, знизився (p<0,001) від 67,6±7,8% до операції, до 44,4±9,6% через 9 місяців після операції (p<0,05). Показник загальної якості життя у пацієнтів підгрупи Б, що вижили на момент анкетування показники, в середньому, також знизився (p<0,001) від 68,0±10,7% до операції, до 38,9±9,6% через 9 місяців після операції (p<0,05). Таким чином, до оперативного втручання, тобто на початок анкетування хворих обох підгруп за показниками шкали вираженості симптомів, загального стану здоров’я та якості життя хворих, статистично значимої різниці між отриманими значеннями не було (р>0,05), тобто обидві підгрупи пацієнтів були репрезентативні. У хворих підгрупи Б, яким виконувалося поєднане одномоментне біліодигестивне та гастродигестивне шунтування біліарної системи та шлунку, показники загального стану здоров'я та якості життя на протязі 7 місяців після операції зберігалися на рівні доопераційного періоду і не мали статистично значимої динаміки, а достовірна зміна у бік погіршення почалася з 8 місяця спостережень. У хворих підгрупи А, яким виконували лише біліодигестивне шунтування, статистичне значиме зниження показників загального стану здоров'я та якості життя почалося на 2 місяці раніше, а саме з 6 місяця спостережень, що вказувало на кращі віддалені результати лікування хворих підгрупи Б. Порівняльна динаміка зміни показників за шкалою вираженості симптомів у хворих на РГПЗ, згідно анкети EORTC QLQ-PAN26 в підгрупах А і Б наведено на малюнку 1.

Малюнок 1.

Порівняльна динаміка зміни показника за шкалою симптомів за анкетою EORTC QLQ-PAN26 у підгрупах А і Б.

****

***Примітки:*** *Порівняльна динаміка зміни показника за шкалою симптомів за анкетою EORTC QLQ-PAN26 в двох групах, наведено медіанне значення, міжквартильний інтервал, мінімальне та максимальне значення показника. p – рівень значимості відмінності між групами у відповідний часовий вимір.*

Криві виживання пацієнтів підгрупи А та підгрупи Б графічно представлені за методом Каплана - Маєра (малюнок 2).

Малюнок 2.

Криві виживання пацієнтів підгрупи А (n-37) та підгрупи Б (n-38).



Медіана виживання в підгрупі А становила 7 місяців (95% ВІ 6 місяців – 10 місяців), в підгрупі Б – 7 місяців (95% ВІ 7 місяців – 10 місяців). Піврічне виживання в підгрупі А склало 64,9±7,9%, в підгрупі Б – 86,8±5,5%. Не виявлено статистично значимої відмінності кривих виживання в двох підгрупах (p=0,08 за логранговим критерієм).

Із наведених матеріалів можна зробити висновок, що хворим на нерезектабельний РГПЗ, ускладнений механічною жовтяницею, доцільно одномоментно з біліодигестивним виконувати гастродигестивне шунтування, що не збільшує частоту післяопераційних ускладнень (8,10% і 7,99% у підгрупах порівняння, р>0,05); летальність (2,70% і 2,63% у підгрупах порівняння, р>0,05), покращує якість життя хворих у післяопераційному періоді та створює умови для проведення повноцінного хіміотерапевтичного лікування та променевої терапії.

*У розділі «Оцінка ефективності ендоскопічного стентування саморозширювальними металевими стентами біліарної системи та ДПК у хворих на нерезектабельний рак головки підшлункової залози, ускладнений механічною жовтяницею та порушеннями евакуації із шлунку»* - у двонаправленому когортному дослідженні проведено вивчення ефективності виконання замість традиційних відкритих хірургічних втручань ендоскопічного стентування біліарної системи та ДПК саморозширювальними нітіноловими стентами. До ретроспективної когорти включено 11 пацієнтів (1 підгрупа), до проспективної когорти увійшло 22 хворих (II підгрупа), які лікувались у хірургічних клініках кафедри хірургії № 2 Національного медичного університету на базі Київської міської клінічної лікарні № 4 та у хірургічної клініці Національного військово-медичного клінічного центру «ГВКГ» за період 2007-2018 р. Критеріями включення до дослідження були: хворі на нерезектабельний (згідно рекомендацій NCCN 2009-2019) РГПЗ, ускладнений механічною жовтяницею середнього і тяжкого ступеню тяжкості (згідно класифікації Е.І. Гальперина, 2014), холангітом II і III ступеню тяжкості (згідно класифікації Tokyo Guidelines, 2018) та клінічними ознаками порушення евакуації із шлунку внаслідок прогресуючої дуоденальної обструкції, особи чоловічої та жіночої статі з фізичним статусом градації ASA III (класифікація Американського товариства анестезіологів 2014, 2019). Відповідно до рекомендацій NCCN (2015-2019) усі хворі обох підгруп страждали на РГПЗ IV стадії (T4,N1,M1). За гістологічною структурою ракова пухлина у всіх пацієнтів ідентифікувалась як протокова аденокарцинома. При госпіталізації рівень гіпербілірубінемії у осіб першої підгрупи складав 238,2±18,34 мкмоль/л, другої - 216±19,3 мкмоль/л. Для стентування біліарної системи використовували нітинолові саморозширювальні стенти Boston Scientific WallStent Biliary Uncovered диаметром 8-10 Fr, довжиною 60-10 mm, виробництва Сполучених Штатів Америки. Для стентування ДПК використовували стенти HANAROSTENT Duodenum/Pylorus NDSL20-140-230, виробництва Південної Кореї. Порушення евакуації із шлунку визначали за допомогою шкали The Gastric Outlet Obstruction Scoring System (GOOSS) запропонованої D.G. Adler (2002) із Mayo Medical Center. Ця класифікація дозволяє об’єктивізувати оцінку можливостей пацієнтів харчуватись природним чином, оцінюючи в балах: неможливий оральний прийом їжі - 0 балів, можливий прийом тільки рідини - 1 бал, тільки «м'якої» їжі - 2 бали, повноцінна дієта - 3 бали. Підрахунок балів дозволяло провести статистичний аналіз результативності хірургічних процедур з оцінкою достовірності відмінностей до і після лікування. Згідно цієї шкали вираженість евакуаторних порушень у пацієнтів першої підгрупи становила 1,75±0,19 балів, другої підгрупи - 1,65±0,17 балів (р>0,05). Тобто за ступенем порушень евакуації із шлунку обидві підгрупи не відрізнялись. При цьому декомпенсованої дуоденальної непрохідності не спостерігали в жодному випадку. Згідно класифікації Tokyo Medical University, 2013 місце стенозу ДПК класифікували в залежності від відношення до Фатерового сосочка, а саме: тип I - місце стенозу знаходиться у зоні локалізації Фатерового сосочка; тип II - місце стенозу циркулярно огинає сосочок і стенозує другу частину ДПК; тип III - місце стенозу ближче до виходу із вертикальної частини ДПК до нижньої горизонтальної частини. Ендоскопічно у всіх 11 пацієнтів I підгрупи діагностували стеноз II типу, серед пацієнтів II підгрупи у 15 осіб діагностували стеноз II типу, у 7 хворих - стеноз III типу.

Безпосередні результати хірургічного лікування хворих першої (архівної) підгрупи представлено у таблиці 2. У 6 осіб біліодигестивне шунтування було здійснено одномоментно, а у 5 пацієнтів з метою зниження ризику хірургічних втручань використовували тактику двоетапного лікування. Результатом одноетапного хірургічного лікування було наявність ускладнень у всіх 6 хворих, 3 з яких померли від гострої печінкової недостатності. У випадках двоетапного лікування 5 пацієнтам на першому етапі під контролем УЗД було здійснено зовнішню холецистостомію із наступним проведенням інтенсивної терапії в умовах відділення реанімації і інтенсивної терапії. Через 10 днів після корекції явищ печінкової недостатності, холангіту всім хворим було виконано операції внутрішнього біліодигестивного шунтування шляхом накладання холецистоєюноанастомозів із ізольованою по Брауну-Шалімову петлею порожньої кишки. Летальності при використанні тактики двоетапного лікування не було. Із представлених матеріалів можна зробити висновок, що хірургічна тактика із одномоментним біліодигестивним шунтуванням у хворих з тяжкою механічною жовтяницею супроводжується недопустимо високою частотою післяопераційних ускладнень та летальністю. Застосування двоетапного підходу покращує безпосередні результати хірургічних втручань. До недоліків такого підходу можна віднести втрати жовчі внаслідок зовнішнього дренування та наявність у всіх пацієнтів декомпресійного синдрому із загостренням явищ печінково-ниркового синдрому після декомпресії жовчних шляхів.

Таблиця 2.

Безпосередні результати хірургічного лікування хворих першої підгрупи (n=11)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Вид хірургічного втручання  | Кількість хворих | Ускладнення (кількість хворих) | Померло(кількість) |
| - позадободова холецистоєюностомія із ізольованою по Брауну петлею порожньої кишки (n=6) | 6 | 6(пневмонія-2, гостра печінкова недостатність-4) | 3(гостра печінкова недостатність) |
| - зовнішня холецистостомія (I етап);- позадободова холецистоєюностомія із ізольованою по Брауну петлею порожньої кишки, (II етап) (n=5) | 5 | 2(Нагноєння п/о рани- 1, ШКК- 1) | - |
| Разом: | 11 | 8 (72,7%) | 3 (27,3%) |

З огляду на наведені факти нами проведено вивчення ефективності заміни традиційних шунтуючих хірургічних операцій ендоскопічними втручаннями із трансдуоденальним стентуванням металевими ендопротезами обтурованих жовчних протоків та звуженої ДПК, для чого і була сформована II підгрупа хворих (22 пацієнти). Цей етап дисертаційної роботи виконано у хірургічній клініці Національного військово-медичного клінічного центру «ГВКГ» сумісно із доцентом кафедри, к.м.н. В.П. Слободяником. Безпосередні результати ендоскопічного трансдуоденального стентування жовчних проток наведено у таблиці 3. Ступінь порушень орального харчування у пацієнтів II підгрупи відповідно до класифікації D.G. Adler складав 1,65±0,17 балів, що було показанням для здійснення дуоденального стентування. Після протезування біліарної системи, в межах 14-денного періоду проводилась інтенсивна терапія з використанням череззондового ентерального харчування. Після корекції метаболічних порушень, холангіту, супутньої патології здійснювали стентування ДПК. Післяопераційних ускладнень після проведення процедури не спостерігали.

Аналіз ефективності дуоденального стентування у хворих другої групи показав клінічно значиму успішність процедури у всіх випадках. Так, при початковій вираженості порушень орального харчування в 1,65±0,17 балів після корекції її рівень складав 2,6±0,19 балів (P <0,05), що свідчить про безумовне покращення перорального харчування. Ступінь ефективності процедури була різною. Так, із 22 пацієнтів у 19 були ліквідовані дисфагічні і диспепсичні явища. У 3 осіб їх вираженість ставала меншою, однак ці хворі до кінця життя могли харчуватися перорально.

Таблиця 3.

Безпосередні результати ендоскопічного ретроградного стентування жовчних проток саморозширювальними металевими стентами у хворих другої підгрупи

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Вид хірургічного втручання (n=22) | Кількість хворих | Ускладнення (кількість хворих) | Померло(кількість) |
| - ендоскопічне ретроградне стентування жовчних проток СМС\*- стентами | 19 | 3 - холангіт2 - пневмонія | - |
| - встановлення тимчасового біліодуоденального пластмасового стенту (I етап)- ендоскопічне ретроградне стентування жовчних проток СМС стентами (II етап) | 3 | - | - |
| Разом: | 22 | 5 (22,73%) | - |

*\* - саморозширювальні металеві стенти*

При порівняльному аналізі термінів перебування у стаціонарі пацієнтів першої і другої підгруп встановлено, що цей період становив 24,3±3,74 і 8,4±0,94 днів відповідно (P<0,05), що свідчило про переваги ендоскопічне стентування біліарної системи і ДПК перед традиційним хірургічним лікуванням. При цьому частота ускладнень у хворих першої та другої підгруп складало 72,7% і 22,73% (P<0,05) відповідно, при летальності 27,3% у пацієнтів першої і відсутності летальності у осіб другої групи. Середня тривалість життя після хірургічної корекції у пацієнтів першої підгрупи становила 51,3 ± 6,41 днів проти 59,1 ± 7,14 днів у хворих другої підгрупи (P>0,05). Як бачимо, різниця тривалості цих термінів статистично недостовірна, однак менша кількість ускладнень, відсутність летальності і краща якість життя при використанні малоінвазивних технологій свідчило про переваги нової технології перед традиційною.

*Розділ «Хірургічне лікування хворих на рак головки підшлункової залози, ускладнений механічною жовтяницею та канцероматозним панкреатитом»* присвячений розробці та апробації методики хірургічного лікування хворих у випадках ускладнення основного захворювання, крім механічної жовтяниці, обструктивним канцероматозним панкреатитом. Реалізацію поставлених задач здійснено у двонаправленому когортному дослідженні. До ретроспективної когорти за результатами аналізу архівної медичної документації (1 підгрупа) включено 14 тематичних пацієнтів, проспективну когорту (II підгрупа, 15 хворих) сформовано із тематичних пацієнтів які лікувались у хірургічних клініках кафедри хірургії № 2 за період 2007-2018 р. Гострий канцероматозний панкреатит верифікували згідно критеріїв 3-го перегляду класифікації гострого панкреатиту Атланта-92 (2012 р.) За розробленими показаннями при хірургічному лікуванні хворих II підгрупи використовували «Спосіб хірургічного лікування канцероматозного панкреатиту у хворих на нерезектабельний рак головки підшлункової залози, ускладнений механічною жовтяницею» (патент України на корисну модель №143751) та «Спосіб установки зонда для ентерального харчування хворих при хірургічному лікуванні» (патент України на корисну модель №78716). Рівень гіпербілірубінемії у хворих першої підгрупи складав 209±16,7 мкмоль/л, другої – 217,4±16,3 мкмоль/л. За гістологічною структурою ракова пухлина у всіх пацієнтів ідентифікувалась як протокова аденокарцинома. За основним діагнозом, його ускладненнями, супутньою патологією, віковими і гендерними даними групи пацієнтів були репрезентативними. Із аналізу результатів лікування хворих першої (архівної) підгрупи зроблено висновки, що канцероматозний панкреатит розвивається у 8,8% хворих на РГПЗ, ускладнений механічною жовтяницею. У 78,57% випадків він протікає як панкреатит легкого ступеня тяжкості і ефективно усувається методами інтенсивної терапії. У 21,43% випадків канцероматозний панкреатит протікає як гострий панкреатит середнього ступеню тяжкості, що у хворих з тривалою обструкцією жовчних проток і печінковою дисфункцією провокує розвиток печінково-ниркового і геморагічного синдромів, поліорганної дисфункції та печінкової недостатності. В таких випадках застосовувалось двоетапне хірургічне лікування, яке знижувало частоту післяопераційних ускладнень (таблиця 5).

Однак у 7,14% випадків подібна тактика лікування хворих виявилась недостатньо ефективною, оскільки після усунення біліарної обструкції, зберігалася стійка гіпертензії у системі панкреатичних проток, яка обумовлювала рецидивуючий перебіг канцероматозного панкреатиту. Нами удосконалена тактика хірургічного лікування хворих, результати якої були вивчені при наданні хірургічної допомоги пацієнтам другої підгрупи. Вона полягала у двоетапному лікуванні хворих з ендоскопічним транспапілярним стентуванням гепатікохоледоха і інтенсивною терапією пацієнтів на першому етапі та внутрішнім біліодигестивним шунтуванням на другому етапі лікування. У випадках канцероматозного панкреатиту з гіпертензією в протоковій системі ПЗ та розширенням головної панкреатичної протоки біліодигестивне шунтування поєднували із панкреатодигестивним (згідно патенту України на корисну модель №143751). Безпосередні результати хірургічного лікування хворих I і II підгруп наведено у таблиці 5.

Виконання хірургічних операцій внутрішнього біліодигестивного, а за показаннями і одномоментного з біліодигестивним панкреатодигестивного шунтування, після попередньої декомпресії біліарної системи шляхом ендобіліарного стентування, продемонструвало відсутність післяопераційної летальності. Якість життя пацієнтів II підгрупи після поєднаного біліо- та панкреатодигестивного шунтування була вищою, оскільки рецидиву явищ обструктивного канцероматозного панкреатиту не було. При цьому терміни перебування у стаціонарі осіб II підгрупи у порівнянні із тривалістю стаціонарного лікування хворих I групи були меншими на 31,68%, Р<0,05.

Із наведених матеріалів можна зробити висновок, що застосування удосконаленої тактики та техніки хірургічного лікування хворих на нерезектабельний РГПЗ, ускладнений механічною жовтяницею та канцероматозним панкреатитом сприяє більш ефективній корекції патологічних синдромів пов’язаних із механічною жовтяницею, холангітом, канцероматозним панкреатитом, поліорганною дисфункцією. Знижується летальність, покращується якість життя хворих у післяопераційному періоді та зменшується тривалість перебування у стаціонарі.

Таблиця 5.

Безпосередні результати хірургічного лікування хворих I і II підгруп на РГПЗ, ускладнений механічною жовтяницею і канцероматозним панкреатитом

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Вид оперативного втручання | I підгрупа (n=14) | II підгрупа (n=15) |
| Кількість хворих | Ускладнення | Померло | Кількість хворих | Ускладнення | Померло |
| Позадободова холецистоєюностомія із ізольованою по Брауну петлею порожньої кишки  | 11 | 1 | 0 | 6. | 1 | 0 |
| (I етап);Зовнішня холецистостомія; (II етап) позадободова холецистоєюностомія з ізольованою по Брауну петлею порожньої кишки  | 3 | 1 | 0 |  |  | 0 |
| (I етап)Зовнішня холецистостомія; (II етап) позадободова гепатікоєюностомія  |  |  | 0 | 4 | 0 | 0 |
| (I етап); Зовнішня холецистостомія;(II етап) гепатікоєюностомія + панкреатоєюноанастомоз  |  |  | 0 | 2 | 0 | 0 |
| (I етап) Ендоскопічне транспапілярне стентування гепатікохоледоха;(II етап) гепатікоєюностомія + панкреатоєюноанастомоз  |  |  | 0 | 3 | 0 | 0 |
| Разом: | 14 | 2(14,3%) | 0 | 15 | 1(6,7%) | 0 |

**ВИСНОВКИ**

У дисертаційній роботі теоретично обґрунтовано та представлено практичне рішення актуального завдання сучасної хірургії - покращення результатів паліативного хірургічного лікування хворих на ускладнений механічною жовтяницею нерезектабельний рак головки підшлункової залози шляхом використання удосконаленої технології хірургічного лікування хворих, що ґрунтується на удосконаленій тактиці та нових способах хірургічної корекції.

1. Нерезектабельний рак головки підшлункової залози, ускладнений механічною жовтяницею, у терміни 6-8 місяців після виконання біліодигестивного шунтування у 8,8% випадків супроводжується розвитком порушень евакуації з шлунку, що знижує якість життя пацієнтів та вимагає повторного втручання з накладанням гастродигестивного анастомозу;
2. У хворих на ускладнений механічною жовтяницею нерезектабельний рак головки підшлункової залози одномоментне виконання біліодигестивного та гастродигестивного шунтування (патент України на корисну модель №71046) є ефективною і безпечною процедурою, яка не збільшує частоту післяопераційних ускладнень порівняно з традиційним біліодигестивним шунтуванням (7,89% проти 8,1%, Р>0,05), летальність (2,63% проти 2,7%, Р>0,05) та запобігає необхідності проведення повторних гастродигестивних операцій і покращує якість життя пацієнтів;
3. Операцією вибору при хірургічному лікуванні хворих на нерезектабельний рак головки підшлункової залози, ускладнений обструкцією біліарної системи і дванадцятипалої кишки з високим хірургічним і анестезіологічним ризиками (фізичний статус пацієнтів градації ASA III), є ендоскопічне стентування жовчних протоків і дванадцятипалої кишки саморозширювальними металевими стентами, що супроводжується зменшенням частоти післяопераційних ускладнень з 72,7%до 22,73% **(**р<0,05), летальності з 27,3% до 0,0% та скороченням термінів перебування у стаціонарі з 24,3±3,74 до 8,4 ± 0,94 днів (P <0,05);
4. У хворих на нерезектабельний рак головки підшлункової залози, ускладнений механічною жовтяницею та тяжким канцероматозним панкреатитом із розширенням головної панкреатичної протоки, доцільно використовувати тактику двоетапного лікування з ендоскопічним транспапілярним стентуванням біліарної системи на першому етапі, та поєднаному із біліодигестивним панкреатодигестивному шунтуванні на другому (патент України на корисну модель №136140), що супроводжується скороченням термінів перебування у стаціонарі на 31,68% днів (Р<0,05) та покращенням якості життя пацієнтів;
5. Застосування удосконаленої технології паліативного хірургічного лікування хворих на ускладнений механічною жовтяницею нерезектабельний рак головки підшлункової залози у підгрупах хворих з тяжким ступенем механічної жовтяниці зменшує частоту післяопераційних ускладнень з 26,31% до 14,81% (Р<0,05) та зменшує загальну летальність з 6,3% до 3,6% (Р<0,05).

**ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. У хворих на нерезектабельний РГПЗ III-IV стадії, ускладнений довготривалою механічною жовтяницею, холангітом, явищами поліорганної дисфункції, вираженими розладами з боку життєзабезпечуючих органів і систем, доцільно застосовувати симптоматичне хірургічне лікування.
2. Об’єм паліативного хірургічного лікування необхідно планувати з урахуванням супутньої поліморбідності та виходячи із завдань корекції обструктивних уражень раковою пухлиною жовчних протоків, ДПК, головної панкреатичної протоки, які клінічно проявляються синдромами механічної жовтяниці, порушеннями евакуації із шлунку, канцероматозного панкреатиту.
3. У хворих на ускладнений механічною жовтяницею нерезектабельний РГПЗ корекцію обструкції жовчних протоків доцільно проводити шляхом одномоментного виконання біліодигестивного та гастродигестивного шунтування (патент України на корисну модель №71046), що у пізньому післяопераційному періоді запобігає необхідності повторних хірургічних втручань, спрямованих на усунення порушень евакуації з шлунку.
4. У хворих на ускладнений механічною жовтяницею і порушеннями евакуації з шлунку нерезектабельний РГПЗ з високим хірургічним і анестезіологічним ризиками (фізичний статус пацієнтів градації ASA III) операцією вибору є ендоскопічне трансдуоденальне стентування жовчних протоків і ДПК саморозширювальними металевими стентами.
5. У хворих на ускладнений механічною жовтяницею і тяжким канцероматозним панкреатитом нерезектабельний РГПЗ з розширеною головною панкреатичною протокою операцією вибору є поєднане із біліодигестивним панкреатодигестивне шунтування (патент України на корисну модель №136140).
6. У хворих на нерезектабельний РГПЗ, ускладнений довготривалою механічною жовтяницею з розвитком холангіту, поліорганної дисфункції, геморагічного синдрому та супутньою поліморбідністю доцільно використовувати тактику двоетапного лікування з ендоскопічним транспапілярним стентуванням біліарної системи на першому етапі та біліодигестивним шунтуванням на другому, після корекції гомеостатичних порушень.
7. Установку зонда для ентерального харчування при хірургічному лікування хворих на ускладнений механічною жовтяницею нерезектабельний РГПЗ доцільно здійснювати згідно патенту України на корисну модель №78716 «Спосіб установки зонда для ентерального харчування хворих при хірургічному лікуванні».

**СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

**Наукові праці в яких опубліковані основні наукові результати дисертації**

1. Б.Г. Безродний, В.П. Слободяник М.С. Філатов Застосування одномоментного з біліодигестивним гастродигестивного шунтування при паліативному хірургічному лікуванні хворих на місцево розповсюджений рак головки підшлункової залози/ Хірургія України. -2016.- №12.- С. 16-19. *(Здобувач брав участь у хірургічному лікуванні хворих, провів набір матеріалу з анкетуванням хворих, описав актуальність проблеми, виконав статистичну обробку даних, брав участь в написанні та оформленні статті).*
2. Безродный Б.Г., Слободяник В.П., Колосович И.В., Рагушин Д.А. Филатов Н. С. Эндоскопическое двойное стентирование билиарной системы и двенадцатиперстной кишки при лечении неоперабельных опухолей головки поджелудочной железы/ Хирургия. Восточная Европа.- 2017.- том 6. №3.- С. 423-428. . *(Дисертант провів набір, систематизацію та статистичну обробку матеріалу, брав участь у написанні статті).*
3. Б.Г. Безродний, І.В Колосович, В.П Слободяник, О.М. Петренко, М.С. Філатов Гострий канцероматозний панкреатит у хворих на рак головки підшлункової залози, ускладнений механічною жовтяницею/ Хірургія України. - 2019. - № 2, - С. 13-19. . *(Дисертант проводив лікування хворих, набір матеріалу, його статистичну обробку, брав участь у написанні статті).*
4. Б.Г. Безродний, В.П. Слободяник, І.В. Колосович, О.М. Петренко, М.С. Філатов Технологія паліативного хірургічного лікування хворих на нерезектабельний рак головки підшлункової залози, Ускладнений механічною жовтяницею./ Медична наука України. -2019.- № 1-2.- Vol.15 С. 40-50. . *(Дисертант проводив лікування хворих, набір матеріалу, його систематизацію та статистичну обробку, брав участь у написанні статті).*
5. Bezrodnyi B., Slobodjanyk V., Filatov N. Endoscopic double stenting of the biliary system and duodenum in the treatment of unresectable cancer of the head of the pancreas, complicated by obstructive jaundice./ Norwegian Journal of development of the International Science, №37/2019. Vol.1, Р. 35-37. . *(Дисертант провів набір клінічного матеріалу, виконав статистичну обробку даних, підготував статтю до друку).*

**Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації**

1. Сравнительная оценка методов декомпрессии желчевыводящих путей при механической желтухе опухолевой природы. Проблеми військової охорони здоров’я./ Збірник наукових праць військово-медичної академії, 2016 Випуск 46, С. 408-415. *(Дисертант описав актуальність проблеми, виконав статистичну обробку даних, брав участь у написанні та оформленні статті).*
2. Одномоментне біліодигестивне та гастродигестивне шунтування при паліативному хірургічному лікуванні хворих на рак головки підшлункової залози, ускладнений механічною жовтяницею./ Б. Г. Безродний, І. В. Колосович, В. П. Слободяник, М. С. Філатов// XXIV з’їзд хірургів України. Збірник наукових праць, 2018. С. 174. (*Дисертант провів набір матеріалу, його систематизацію та статистичну обробку, підготував матеріали для друку).*
3. Ендоскопічне біліарне і дуоденальне стентування у лікуванні стенозів жовчовивідних шляхів і 12-палої кишки при захворюваннях гепатопанкреатодуоденальної зони./ Безродний Б.Г., Слободяник В.П., Колосович І.В., Рагушин Д.А., М.С. Філатов// Доповідь на засіданні Наукового товариства хірургів м. Києва та Київської області. 25.04.2018 р. (*Дисертант брав участь у підготовці доповіді та дискусії на засіданні товариства).*
4. Патент України на корисну модель № 71046 МПК Cпосіб поєднаного одномоментного біліодигестивного та гастродигестивного шунтування біліарної системи та шлунка при неоперабельних пухлинах гепатопанкреатодуоденальної зони / Б. Г. Безродний, І. В. Колосович, М. С. Філатов (Україна). – № 71046; заявл. 24.02.2012; опубл. 25.06.2012. Бюл. №12. *(Дисертантом проведено патентний пошук, набір матеріалу, брав участь у розробці способу та оформленні заявки).*
5. Патент України на корисну модель № 78716 МПК Спосіб установки зонда для ентерального харчування при хірургічному лікуванні / Б. Г. Безродний, М. С. Філатов (Україна). – № 78716; заявл. 19.10.2012; опубл. 25.03.2013. Бюл. №6. *(Дисертантом проведено патентний пошук, набір клінічного матеріалу, брав участь в розробці способу та оформленні заявки).*
6. Патент України на корисну модель № 143751 МПК Спосіб хірургічного лікування канцероматозного панкреатиту у хворих на нерезектабельний рак головки підшлункової залози, ускладнений механічною жовтяницею/ Б. Г. Безродний, М. С. Філатов (Україна). – № 143751; заявл. 24.02.2020; опубл. 10.08.2020. Бюл. №15. *(Дисертантом проведено патентний пошук, набір клінічного матеріалу, брав участь в розробці способу та оформленні заявки).*

**АНОТАЦІЯ**

**Філатов М.С. Паліативне хірургічне лікування хворих на рак головки підшлункової залози, ускладнений механічною жовтяницею** - Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.03 – Хірургія. – Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, 2020.

Дана дисертація присвячена покращенню безпосередніх результатів паліативного хірургічного лікування хворих на нерезектабельний рак головки підшлункової залози, ускладнений механічною жовтяницею, шляхом використання більш ефективної тактики та удосконалених способів хірургічної корекції.

В дисертації обґрунтована доцільність при хірургічному лікуванні хворих виконання одномоментного з біліодигестивним гастродигестивного шунтування. замість традиційного біліодигестивного шунтування. Показано, що у пацієнтів із довготривалою механічною жовтяницею, холангітом, явищами поліорганної дисфункції, вираженими розладами з боку життязабезпечуючих систем організму та високим хірургічним і анестезіологічним ризиками (фізичний статус пацієнтів градації ASA III) операцією вибору є ендоскопічне трансдуоденальне стентування жовчних проток, а при порушенні евакуації із шлунку стентування і дванадцятипалої кишки саморозширювальними металевими стентами. У випадках ускладнення рака головки підшлункової залози механічною жовтяницею та канцероматозним панкреатитом з розширенням головної панкреатичної протоки, операцією вибору є виконання поєднаного з біліодигестивним панкреатодигестивного шунтування. Сформульовані показання та наведена техніка виконання подібних втручань.

Доведено, що у хворих на нерезектабельний рак головки підшлункової залози, ускладнений довготривалою механічною жовтяницею з розвитком холангіту, поліорганної дисфункції, геморагічного синдрому та супутньою поліморбідністю доцільно використовувати тактику двоетапного лікування з ендоскопічним транспапілярним стентуванням біліарної системи на першому етапі та після корекції гомеостатичних порушень біліодигестивним шунтуванням на другому.

Показано, що застосування удосконаленої технології паліативного хірургічного лікування хворих на нерезектабельний рак головки підшлункової залози, ускладнений механічною жовтяницею, забезпечує зменшення кількості післяопераційних ускладнень та летальності.

**Ключові слова**: рак головки підшлункової залози, паліативне хірургічне лікування, механічна жовтяниця, канцероматозний панкреатит, обструкція дванадцятипалої кишки, ендоскопічне транспапілярне стентування.

**АННОТАЦИЯ**

**Филатов Н.С. Паллиативное хирургическое лечение больных раком головки поджелудочной железы, осложненным механической желтухой.** - Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.03 - Хирургия. - Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев, 2020.

Данная диссертация посвящена улучшению непосредственных результатов паллиативного хирургического лечения больных нерезектабельным раком головки поджелудочной железы, осложненным механической желтухой путем использования более эффективной тактики и усовершенствованных способов хирургической коррекции.

В диссертации обоснована целесообразность выполнения при хирургическом лечении больных одновременного с билиодигестивным гастродигестивного шунтирования, вместо традиционного в таких случаях только билиодигестивного. Выполнение одномоментно с билиодигестивным гастродигестивного шунтирования, согласно декларационного патента Украины на изобретение № 71046, не увеличивает частоту послеоперационных осложнений (10,8% и 7,99% в подгруппах сравнения, Р> 0,05), летальность (2,70% и 2 , 63% в подгруппах сравнения, Р> 0,05), и в позднем послеоперационном периоде предотвращает необходимость проведения повторных оперативных вмешательств, направленных на коррекцию нарушений эвакуации из желудка, развивающихся в результате обструкцией опухолью головки поджелудочной железы двенадцатиперстной кишки и улучшает качество жизни пациентов. При этом для оценки качества жизни использовали опросник Европейской организации исследования и лечения рака (EORTC), EORTC QLQ-C30 и его специальный модуль для рака поджелудочной железы - QLQ-PAN26.

Показано, что у пациентов с длительной механической желтухой, осложненной холангитом, полиорганной дисфункцией, выраженными расстройствами со стороны жизнеобеспечивающих органов и систем организма, а так же высоким хирургическим и анестезиологическим рисками (физический статус пациентов соответствует градации ASA III), операцией выбора является эндоскопическое трансдуоденальное стентирование желчных протоков, а при нарушении эвакуации из желудка стентирование и двенадцатиперстной кишки, саморасширяющимися металлическими стентами. Показано, что применение эндоскопического стентирования для коррекции билиарной и дуоденальной обструкции саморасширяющимися металлическими стентами, по сравнению с открытым хирургическим билиодигестивных шунтированием, сопровождается меньшей частотой послеоперационных осложнений (72,7% против 22,73%, р <0,001), летальностью (27,3 % против 0,0%, р <0,05) и уменьшением сроков пребывания в стационаре (24,4 ± 9.4 против 8,4 ± 2,6 дней, P <0,001).

В случаях осложнения рака головки поджелудочной железы механической желтухой и канцероматозным панкреатитом, анализ клинического материала показал, что канцероматозный панкреатит развивается у 8,8% больных раком головки поджелудочной железы, осложненный механической желтухой. Из них в 78,6% случаев он протекает как панкреатит легкой степени тяжести и эффективно лечится интенсивной терапией в соответствии с протоколом лечения острого панкреатита. В 21,4% случаев канцероматозный панкреатит протекал как острый панкреатит средней степени тяжести, у больных с длительной обструкцией желчных протоков и печеночной дисфункцией провоцирует развитие полиорганной дисфункции, холангита, печеночно-почечного и геморрагического синдромов. Обосновано использование в таких случаях тактики двухэтапного хирургического лечения с декомпрессией билиарной системы и интенсивной терапией канцероматозный панкреатита на первом этапе и билиодигестивного шунтирования на втором. Сформулированы показания и описана техника выполнения подобных вмешательств. Использование разработанной тактики и техники хирургического лечения больных сопровождалось уменьшением частоты послеоперационных осложнений с 14,3% до 6,7%, P <0,05.

Доказано, что у больных с нерезектабельным раком головки поджелудочной железы, осложненным длительной механической желтухой с развитием холангита, полиорганной дисфункции, геморрагического синдрома, а также наличием сопутствующих полиморбидных состояний, целесообразно использовать тактику двухэтапного лечения с эндоскопическим транспапиллярным стентированием билиарной системы на первом этапе и, после коррекции гомеостатических нарушений, билиодигестивным шунтированием на втором.

В диссертационной работе решено актуальную задачу современной хирургии - улучшение результатов паллиативного хирургического лечения больных нерезектабельным раком головки поджелудочной железы, осложненный механической желтухой, путем использования усовершенствованной технологии хирургического лечения больных, основанной на использовании малоинвазивных хирургических технологий, поэтапном выполнении необходимого объема хирургической коррекции, усовершенствованной технике хирургических вмешательств, которая сопровождается уменьшением количества послеоперационных осложнений, послеоперационной летальности и повышением качества жизни прооперированных пациентов.

**Ключевые слова:** рак головки поджелудочной железы, паллиативное хирургическое лечение, механическая желтуха, канцероматозный панкреатит, обструкция двенадцатиперстной кишки, эндоскопическое транспапиллярное стентирование.

**SUMMARY**

**Filatov M. S. Palliative surgical treatment of patients with pancreatic head cancer complicated by obstructive jaundice** - Manuscript.

Thesis for the candidate degree of Medical Sciences in specialty 14.01.03 – Surgery. - Bohomolets National Medical University, Kyiv, 2020.

The thesis is devoted to improving the direct results of palliative surgical treatment of patients with inoperable pancreatic head cancer complicated by obstructive jaundice by using more effective tactics and improved methods of surgical correction.

The thesis substantiates the expediency of performing simultaneous gastrodigestive bypass surgery in the surgical treatment of patients, instead of traditional biliodigestive bypass surgery. It is shown that in patients with long-term obstructive jaundice, cholangitis, phenomena of multiple organ dysfunction, severe disorders of the life-supporting systems of the body, and high surgical and anesthetic risks (patients with ASA III physical status ), the surgery of choice shall be endoscopic bile duct transduodenal stenting, and in case of violation of motor-evacuation function of the stomach and duodenum - with self-expanding metal stents. In cases of complication of pancreatic head cancer with obstructive jaundice and carcinomatous pancreatitis with the main pancreatic duct ectasia, the surgery of choice shall be bypass surgery combined with simultaneous gastrodigestive bypass surgery. Indications are formulated; and the technique and procedure for such interventions is given.

It is proved that in patients with inoperable pancreatic head cancer complicated by long-term obstructive jaundice with the development of cholangitis, multiple organ dysfunction, hemorrhagic syndrome, and concomitant polymorbidity, it is advisable to use the tactics of two-stage treatment with endoscopic transpapillary stenting of the biliary system at the first stage, and biliodigestive bypass surgery following the correction of homeostatic disorders at the second stage.

It is shown that the use of advanced technology of palliative surgical treatment in patients with inoperable pancreatic head cancer complicated by obstructive jaundice reduces the number of postoperative complications and mortality.

**Key words:** pancreatic head cancer, palliative surgical treatment, obstructive jaundice, carcinomatous pancreatitis, duodenal obstruction, endoscopic transpapillary stenting.

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

ПЗ – підшлункова залоза

РПЗ – рак підшлункової залози

РГПЗ – рак головки підшлункової залози

ДПК – дванадцятипала кишка

ЛФ – лужна фосфатаза