



Дронов А.И.✉, Ковальская И.А., Земсков С.В., Бакунец П.П., Бакунец Ю.П.,
Левченко Л.В., Прытков Ф.О., Онищенко М.А., Малыш А.А.
Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев, Украина

Оценка факторов риска неблагоприятных результатов лечения и их влияние на выживаемость у пациентов с резектабельными опухолями панкреатобилиарной зоны, осложненными обтурационной желтухой

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Дронов А.И., Земсков С.В., Ковальская И.А. – концепция и дизайн исследования; Левченко Л.В. – написание статьи; Бакунец Ю.П., Бакунец П.П., Левченко Л.В. – исследование, внесение изменений в текст; Левченко Л.В., Онищенко М.А., Прытков Ф.О., Малыш А.А. – обработка материалов, анализ данных, оценка результатов исследования.

Подана: 16.02.2022

Принята: 28.02.2022

Контакты: general.surg1@nmu.ua

Резюме

Введение. Выполнение предоперационной билиарной декомпрессии (ПБД) у пациентов с обтурационной желтухой опухолевого генеза (ОЖОГ) остается одной из главных тем дискуссии последних лет, учитывая преимущества и недостатки данного метода лечения, влияние его на продолжительность жизни пациентов и уровень послеоперационных осложнений.

Цель. Определить факторы риска и оценить их влияние при ПБД на частоту ранних послеоперационных осложнений и общую выживаемость пациентов с ОЖОГ.

Материалы и методы. Проведено одноцентровое ретроспективное нерандомизированное когортное исследование 136 пациентов с ОЖОГ. Критерии включения – пациенты с резектабельными опухолями панкреатобилиарной зоны (ПБЗ), осложненными обтурационной желтухой (ОЖ). Все пациенты были разделены на две группы, сопоставимые по нозологии и виду оперативного вмешательства и отличающиеся имеющейся или отсутствующей предварительной билиарной декомпрессией. Группа А – 84 пациента с ПБД, группа В – 52 пациента без ПБД. Все пациенты пролечены на клинической базе кафедры общей хирургии № 1 НМУ имени А.А. Богомольца в период 2016–2021 гг. Медиана наблюдения за каждым пациентом составляла 24,5 месяца (9,5–43,5 Q1–Q3). Конечная точка исследования – неблагоприятный клинический результат (смерть пациента) в течение указанного периода наблюдения. Общую выживаемость вычисляли по методу Каплана – Мейера и сравнивали по logrank-тесту. Для выявления прогностически неблагоприятных факторов, влияющих на результат лечения и выживаемости, использован однофакторный и многофакторный регрессионный анализ Кокса.

Результаты. Выживаемость пациентов с ПБД статистически не отличалась от выживаемости в группе пациентов без ПБД (медиана выживаемости 23 месяца против

21 месяца, $p=0,48$). В качестве факторов риска, влияющих на уровень выживаемости, как при однофакторном, так и при многофакторном анализе Кокса определены: гипербилирубинемия >250 мкмоль/л, HR 1,0 (1,0–1,01% ДИ), $p=0,02$; длительная желтуха до момента госпитализации (более 20 суток), HR 1,1 (1,03–1,18% ДИ), $p=0,003$; подтвержденный холангит на момент выполнения ПБД, HR 0,07 (0,03–0,1 95% ДИ), $p<0,001$; отсрочка оперативного лечения после ПБД >3 недель из-за печеночной недостаточности, HR 5,27 (1,37–20,2 95% ДИ), $p=0,01$; наличие послеоперационных осложнений, HR 0,14 (0,07–0,29 95% ДИ), $p<0,001$.

Выводы. ПБД не ухудшает результаты выживаемости пациентов с ОЖ по сравнению с пациентами группы без билиарной декомпрессии. Планирование ПБД с соблюдением четких показаний является важным этапом лечения пациентов с ОЖОГ. Предоперационный холангит – один из основных факторов риска, влияющих на частоту ранних послеоперационных осложнений и выживаемость пациентов.

Ключевые слова: предоперационное билиарное дренирование, послеоперационная выживаемость, предоперационный восходящий холангит, обтурационная желтуха

Dronov A. ✉, Kovalskaya I., Zemskov S., Bakunets P., Bakunets Yu., Levchenko L., Prytkov F., Onishchenko M., Malyshev A.
Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Assessment of Risk Factors for Adverse Treatment Outcomes and their Impact on Survival in Patients with Resectable Pancreatobiliary Tumors Complicated by Obstructive Jaundice

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Dronov O., Zemskov S., Kovalskaya I. – concept and design of the study; Levchenko L. – writing an article; Bakunets Yu., Bakunets P., Levchenko L. – research study, making changes of the text; Levchenko L., Onishchenko M., Prytkov F., Malyshev A. – processing materials, data analysis, evaluation of research results.

Submitted: 16.02.2022

Accepted: 28.02.2022

Contacts: general.surg1@nmu.ua

Abstract

Introduction. Preoperative biliary decompression (PBD) happening in patients with malignant obstructive jaundice (MOJ) remains one of the main topics for discussion in recent years; given the advantages and disadvantages of this method of treatment, its impact on patient life expectancy and postoperative complications.

Purpose. Identify risk factors and confirm their impact on PBD on the incidence of early postoperative complications and overall survival of patients with MOJ.

Materials and methods. The one-center retrospective non-randomized cohort study of 136 patients with MOJ was performed. Inclusion criteria: patients with resectable tumors of the pancreatobiliary region, complicated by MOJ. All patients were divided into two

groups, comparable in diagnosis and type of surgery and differing in the presence or absence of PBD. Group A – 84 patients with PBD, group B – 52 patients without PBD. All patients were treated at the clinical hospital of the Department of General Surgery № 1, Bogomolets National Medical University from 2016–2021 period of time. The median follow-up for each patient was 24.5 months (9.5–43.5 Q1–Q3). The end point of the study was an unfavorable clinical outcome (death of the patient) during the specified observation period. Overall survival was calculated by the Kaplan – Meier method and compared by log-rank test. One-factor and multifactorial Cox regression analysis was used to identify prognostic factors influencing treatment outcome and survival.

Results. The survival of patients with PBD did not differ statistically from the group of patients without PBD (median survival 23 versus 21 months, $p=0.48$). Risk factors influencing the level of survival in both one-way and multifactorial Cox's analysis revealed: hyperbilirubinemia $>250 \mu\text{mol/l}$, HR 1.0 (1.0–1.01 95% CI), $p=0.02$; prolonged jaundice until hospitalization (more than 20 days), HR 1.1 (1.03–1.18 95% CI), $p=0.003$; confirmed cholangitis at the time of PBD, HR 0.07 (0.03–0.1 95% CI), $p<0.001$; delay of surgical treatment after PBD >3 weeks, which was due to hepatic insufficiency, HR 5.27 (1.37–20.2 95% CI), $p=0.01$; the presence of postoperative complications, HR 0.14 (0.07–0.29 95% CI), $p<0.001$.

Conclusions. PBD does not worsen the survival of patients with MOJ compared with patients in the group without biliary decompression. Planning PBD with clear indications is an important step in the treatment of patients with MOJ. Preoperative cholangitis is a major risk factor influencing the incidence of early postoperative complications and patient survival.

Keywords: preoperative biliary drainage, postoperative survival, preoperative ascending cholangitis, obstructive jaundice

■ ВВЕДЕНИЕ

Частота выявления злокачественных опухолей панкреатобилиарной зоны (ПБЗ) в течение последнего десятилетия постепенно растет [1, 2], тогда как показатель пятилетней продолжительности жизни после комбинированного лечения составляет 10–25% [3–7]. У 80–85% пациентов обтурационная желтуха опухолевого генеза (ОЖОГ) является первым симптомом заболевания и свидетельствует о его поздней стадии [8–10], коррелирует с нарушением функции печени, коагулопатией, развитием холангита, что ухудшает послеоперационный прогноз [11, 12]. Выполнение предоперационной билиарной декомпрессии (ПБД) в последние годы обращает на себя все большее внимание, учитывая преимущества и недостатки данного метода лечения, а вопрос влияния ПБД на продолжительность жизни пациентов и уровень послеоперационных осложнений остается дискуссионным.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить факторы риска и оценить их влияние при ПБД на частоту ранних послеоперационных осложнений и общую выживаемость пациентов с ОЖОГ.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено одноцентровое ретроспективное нерандомизированное когортное исследование 136 пациентов. Критерии включения – пациенты с резектабельными опухолями ПБЗ, осложненными ОЖ. Из исследования исключены пациенты с ОЖ неопухолевого генеза и нерезектабельными опухолями ПБЗ, с наличием осложнений, непосредственно связанных с билиарной декомпрессией и проведенным неоадьювантным лечением. Все пациенты, участвовавшие в исследовании, были разделены на две группы, сопоставимые по нозологии и объему радикального оперативного вмешательства и отличавшиеся только имеющейся или отсутствующей предыдущей билиарной декомпрессией. Группа А – 84 пациента, которым была выполнена ПБД, из них 56 (66,7%) пациентам было выполнено эндобилиарное стентирование (ЭБС), 28 (33,3%) пациентам – чрескожная чреспеченочная холангиостомия (ЧЧХС); в группу В включено 52 пациента без ПБД. Наличие сопутствующей патологии (коморбидные состояния) выявлено у 69 пациентов (50,7%). Все пациенты пролечены на клинической базе кафедры общей хирургии № 1 НМУ имени А.А. Богомольца в период 2016–2021 гг. Демографические и клиничко-патологические характеристики были собраны проспективно, включая возраст, пол, индекс массы тела (ИМТ), окончательный патоморфологический диагноз и степень дифференциации опухоли, время от постановки диагноза и ПБД до операции, объем интраоперационной кровопотери, продолжительность операции, длительность пребывания пациента в стационаре после операции. Клиничко-лабораторный мониторинг включал определение уровня общего билирубина, аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), альбумина, лейкоцитов, С-реактивного протеина (СРП), СА 19-9. Медиана наблюдения за каждым пациентом составляла 24,5 месяца (9,5–43,5 Q1–Q3). Конечная точка исследования – неблагоприятный клинический результат (смерть пациента) в течение указанного периода наблюдения. Стадирование опухолей проводилось согласно 8-му изданию классификации TNM staging system, резектабельность опухоли оценивалась по критериям NCCN Clinical Guidelines. Диагноз и степень тяжести холангита определялись по критериям Tokyo Guidelines (TG18). Общую выживаемость вычисляли по методу Каплана – Мейера и сравнивали по logrank-тесту. Для выявления прогностически неблагоприятных факторов, влияющих на результат лечения и выживаемость, использован однофакторный и многофакторный регрессионный анализ Кокса.

Follow-up

Общая выживаемость пациентов контролировалась через каждые 6 месяцев согласно информированному согласию пациента и его родственников.

Предоперационное билиарное дренирование

Методами билиарной декомпрессии были ЭБС пластиковым стентом и ЧЧХС. ЧЧХС в большинстве случаев являлась методом выбора при невозможности постановки ЭБС из-за технических или анатомических особенностей. В мировой литературе единственным показателем тяжести ОЖ является уровень билирубина крови [13]. Показаниями к ПБД были: острый восходящий холангит, гипербилирубинемия >250 мкмоль/л, тяжелый нутритивный дефицит, отсрочка оперативного лечения [14].

Диагноз восходящего холангита верифицирован по критериям Tokyo Guidelines, 2018 (наличие системного воспаления, холестаза и обструкция желчевыводящих путей). Системный воспалительный ответ определялся гипертермией $>38^{\circ}\text{C}$, лихорадкой, количеством лейкоцитов $<4,0 \times 10^9/\text{л}$ или $>10,0 \times 10^9/\text{л}$ или повышением СРП $\geq 10 \text{ мг/л}$. Холестаз диагностировался клинически – проявлением желтухи кожных покровов и склер, уровнем общего билирубина $\geq 34 \text{ мкмоль/л}$ или повышением АЛТ, АСТ более чем в 1,5 раза. Обструкция желчевыводящих путей диагностирована по результатам ультразвунографического (УЗИ), рентгенологического (КТ, МРТ) или эндоскопического методов исследований. Окончательный диагноз восходящего холангита устанавливался, если присутствовал хотя бы один признак из 3 категорий [15]. Степень тяжести холангита определялась по TG18-calculator. Пациенты с диагнозом восходящего холангита после ПБД получали антибиотикотерапию согласно результатам бактериологического посева.

Оперативное вмешательство

Хирургические методы лечения включали панкреатодуоденальную резекцию (ПДР) по Whipple, ПДР по Traverso – Longmire, операцию Накао со стандартной или расширенной лимфаденэктомией. Если опухоль инфильтрировала воротную вену или верхнюю брыжеечную вену, была выполнена сегментарная или краевая резекция вены для достижения резекции R0. Послеоперационные осложнения были определены по классификации Clavien – Dindo [16]. Послеоперационные инфекционные осложнения определяли как: инфекция со стороны раны, послеоперационный панкреатический свищ степени В и С, интраабдоминальный абсцесс, несостоятельность билиодигестивных анастомозов (при наличии желчи или желудочно-кишечного содержимого в дренажах или абдоминальном пунктате). Панкреатический свищ, гастростаз и послеоперационная кровопотеря определялись по критериям International Study Group of Pancreatic Surgery [17–19].

Статистический анализ

Сначала был проведен анализ факторов риска в каждой группе пациентов с определением медианы показателей, средних значений, стандартных отклонений и межквартильных диапазонов, оценкой результатов и сравнением между группами по непараметрическому критерию Вилкоксона и Мак-Немара (с учетом поправки Йетса). Общую выживаемость оценивали по методу Каплана – Мейера и сравнивали по logrank-тесту. Для выявления прогностически неблагоприятных факторов, влияющих на выживаемость, использована модель пропорциональных интенсивностей Кокса. Значение $p < 0,05$ считали статистически значимым. Статистическую обработку результатов исследования проводили по общепринятым методикам с использованием пакетов MedStat, EZR (R-STATISTICS).

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

За период с 2016 по 2021 год было проведено ретроспективное исследование результатов лечения 136 пациентов с резектабельными опухолями ПБЗ, осложненными ОЖ. Медиана наблюдения составила 24,5 месяца (9,5–43,5 Q1–Q3) (рис. 1).

Группы пациентов были репрезентативны по возрасту ($p=0,6$), полу ($p=0,06$), ИМТ ($p=0,4$), сопутствующей патологии ($p=0,08$), степени операционного риска (ASA II,

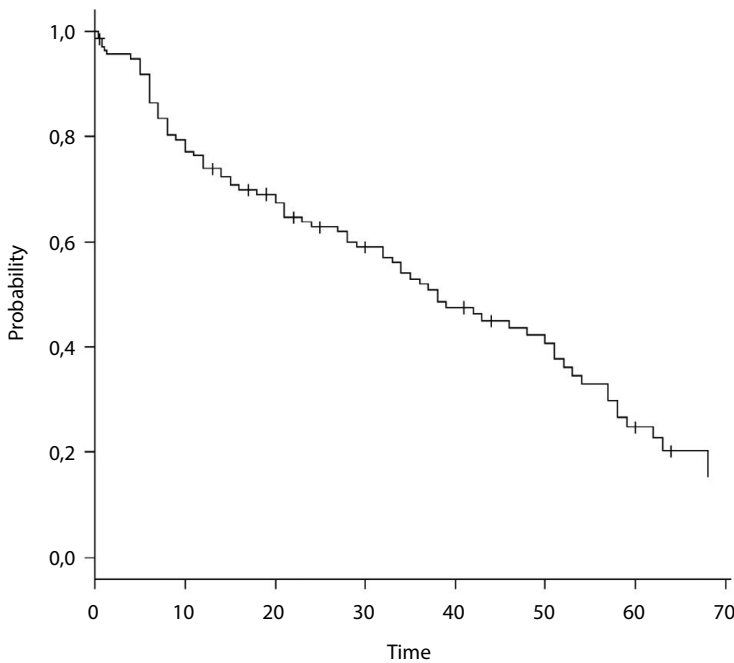


Рис. 1. Медиана follow-up общей когорты пациентов
Fig. 1. Median follow-up of the general cohort of patients

$p=0,7$; ASA III, $p=0,06$; ASA IV, $p=0,06$). Статистически не выявлено разницы в группах между структурой диагноза, стадией заболевания, гистологическим типом и степенью дифференциации опухоли, объемом и видом оперативного лечения, проведением адъювантной полихимиотерапии. Уровень послеоперационных осложнений не различался ($p=0,2$), разницы медианы выживаемости у пациентов группы А и В не обнаружено ($p=0,5$). Гендерно-демографическая и клиничко-лабораторная характеристика представлена в табл. 1.

Наличие сопутствующей патологии (коморбидные состояния) выявлено у 69 пациентов (50,7%) (табл. 2).

Пациенты были разделены на группы А и В. Группа А – 84 (61,8%) пациента с ПБД, группа В – 52 (38,2%) пациента без ПБД. Методикой ПБД у 56 пациентов (66,7%) было ЭБС, 28 пациентам (33,3%) выполнена ЧЧХС (табл. 3).

Тактика ведения пациентов в предоперационном периоде отличалась только предоперационной антибиотикопрофилактикой согласно результатам бактериологического посева у пациентов с ПБД.

Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 4.

Медиана продолжительности желтухи до госпитализации группы А составляла 16 суток (14–26 Q1–Q3) и статистически отличалась от группы В – 3 суток (2–4 Q1–Q3), $p=0,001$ (рис. 2).

Уровень билирубина крови >250 мкмоль/л выявлен у 56 (66,7%) пациентов группы А, $p=0,01$. Медиана гипербилирубинемии группы ПБД составляла 271 мкмоль/л (227–296 Q1–Q3), группы без ПБД – 76 мкмоль/л (56–90 Q1–Q3), $p=0,001$ (рис. 3).

Таблица 1
Гендерно-демографическая и клинико-лабораторная характеристика пациентов
Table 1
Gender-demographic and clinical-laboratory characteristics of patients

	Всего пациентов (n=136); N (%)	Группа А, ПБД (n=83)	Группа В, без ПБД (n=53)	p-value
Возраст		62 (56–69 Q ₁ –Q ₃)	61 (55–67 Q ₁ –Q ₃)	0,6
Мужчины	76 (55,9)	50	26	0,06
Женщины	60 (44,1)	24	36	
Индекс массы тела (ИМТ), кг/см ²		26,4 (23,8–28,6 Q ₁ –Q ₃)	26,7 (24–28,4 Q ₁ –Q ₃)	0,4
Коморбидная патология	69 (50,7)	45	24	0,08
Гистологический тип опухоли (аденокарцинома)		84	52	1
Степень дифференциации опухоли				
G2	109 (80,1)	69	40	0,6
G3	27 (19,9)	15	12	
Структура диагноза				
Рак поджелудочной железы	85 (62,5)	55	29	0,3
Рак холедоха	21 (15,5)	9	12	0,8
Рак большого дуоденального сосочка	26 (19,1)	16	10	0,8
Рак двенадцатиперстной кишки	4 (2,9)	3	1	0,9
T1	12 (4,1)	5	7	0,2
T2	73 (36,1)	47	26	0,6
T3	45 (43,3)	28	17	0,9
T4	6 (11,3)	4	2	0,9
N0	98 (72,1)	56	42	0,1
N1	38 (27,9)	28	10	
M0	136 (100)	84	36	1
Стадия				
Стадия I	26 (19,1)	17	9	0,8
Стадия II	63 (46,3)	42	21	0,4
Стадия III	47 (34,6)	25	22	0,2
ASA II		3	2	0,7
ASA III		21	22	0,06
ASA IV		60	28	0,06
Объем оперативного вмешательства				
Whipple	123 (90,4)	77	46	0,8
Сегментарная, краевая резекция v. portae	5 (4,1)	4	1	0,7
Traverso – Longmire	9 (6,6)	7	2	0,5
Nakao	4 (2,9)	1	3	0,2
Объем лимфаденэктомии				
Стандартная	112 (82,4)	66	46	0,2
Расширенная	24 (17,6)	18	6	
R0-резекция	136 (100)	84	52	1
Послеоперационные осложнения	44 (32,4)	31	13	0,2
Адъювантная полихимиотерапия по схеме FOLFIRINOX или Gem/Car	97 (71,3)	63	34	0,3
Медиана выживаемости, количе- ство месяцев		23	21	0,48

Таблица 2

Характер сопутствующей патологии пациентов с обтурационной желтухой опухолевого генеза
Table 2

The nature of concomitant pathology of patients with malignant obstructive jaundice

Заболевание	Количество пациентов – 69	
	Абсолютное количество	Относительное количество, %
Гипертоническая болезнь	19	27,5
I стадия	5	
II стадия	10	
III стадия	4	
Ишемическая болезнь сердца	27	39,1
Сердечная недостаточность		
I	15	
II	12	
Хронический гастрит, гастродуоденит	8	11,6
Желчекаменная болезнь	8	11,6
Хронический гепатит по данным УЗД ОБП (повышенная эхогенность паренхимы печени)	28	20,6
Хроническое обструктивное заболевание легких	4	5,8
Сахарный диабет II типа, стадия субкомпенсации	15	21,7
Инсулинозависимый вариант	5	
Хронический пиелонефрит	2	2,9
Посттромбофлебитический синдром, хроническая венозная недостаточность	2	2,9
Гипотиреоз	4	5,8
Гипотрофия	4	5,8
Ожирение	19	27,5
1–2-я степень	11	
3-я степень	8	

Таблица 3

Характеристика пациентов групп А и В

Table 3

Characteristics of patients in groups A and B

Всего – 136 пациентов	Количество пациентов, n	%
Оперативное лечение	52	38,3
Оперативное лечение + ПБД	84	61,7
ЭБС	56	66,7
ЧЧХС	28	33,3

Показатели уровня трансаминаз к моменту госпитализации различались. Уровень АЛТ в группе А составлял 326 Ед/л (297–418 Q1–Q3), в группе В – 122 Ед/л (97–156 Q1–Q3), $p=0,001$. Показатели АСТ составляли 223 Ед/л (174–294 Q1–Q3) в группе А, 99 Ед/л (84–127 Q1–Q3) в группе В, $p=0,001$ (рис. 4, 5).

Перед оперативным вмешательством уровень билирубина в группе А составил 46 мкмоль/л (25–73 Q1–Q3), в группе В – 28 мкмоль/л (21–38 Q1–Q3), $p=0,27$ (рис. 6).

У пациентов группы А уровень альбумина к моменту ПБД отличался от показателей группы В к моменту госпитализации. Медиана составляла 25 г/л (23–28 Q1–Q3)

Таблица 4
Клиническая характеристика пациентов с и без ПБД
Table 4
Clinical characteristics of patients with and without PBD

	ПБД (N=84), n (%)	Без ПБД (N=52), n (%)	p-value
Me (Q₁–Q₃)			
Длительность желтухи, дней	16 (14–26)	3 (2–4)	0,001
Уровень билирубина перед ПБД, мкмоль/л	271 (227–296)	76 (56–90)	0,001
Билирубин перед операцией, мкмоль/л	46 (24,5–73)	28 (21–38)	0,21
Аланинаминотрансфераза перед ПБД, Ед/л	326 (297–418)	122 (97–156)	0,001
Аспартатаминотрансфераза перед ПБД, Ед/л (медиана)	223 (174–294)	99 (84–127)	0,001
СА 19-9, Ед/мл	197 (49–356)	282 (82–347)	0,42
Длительность от ПБД до операции, дней	24 (14–30)	5 (4–7)	0,001
Длительность от диагностики желтухи до операции, дней			
Длительность операции, мин.	400 (356–433)	375 (338–405)	0,004
Интраоперационная кровопотеря, мл	350 (300–500)	300 (200–300)	0,007
Продолжительность пребывания в стационаре	19 (14–28)	19 (13,5–31,5)	0,94
Альбумин перед ПБД, г/л	25 (23–28)	38 (32–40)	0,001
Альбумин перед оперативным вмешательством, г/л	41 (39–42)	42 (40–44)	0,13
n (%)			
Предоперационный восходящий холангит	84 (100)		
I степень тяжести	48 (57,1)	21 (40,4)	0,09
II степень тяжести	36 (42,9)	–	0,001
Гипербилирубинемия			
<250 мкмоль/л	28 (33,3%)	52 (100)	0,001
>250 мкмоль/л	56 (66,7%)	–	
Продолжительность от ПБД до операции или с момента появления желтухи до операции			
>3 недель	54 (64,3)	1 (1,9)	0,001
<3 недель	30 (35,7)	51 (98,1)	

против 38 г/л (32–40 Q1–Q3), $p=0,001$ (рис. 7). Разницы медианы уровня альбумина на момент операции между группами не обнаружено: 41 (39–42 Q1–Q3) против 42 (40–44), $p=0,13$ (рис. 7, 8).

Восходящий холангит различной степени тяжести диагностирован у всех пациентов группы с ПБД: у 48 пациентов (57,1%) – I степени тяжести, у 36 пациентов (42,9%) – II степени тяжести; среди группы без ПБД холангит I степени тяжести обнаружен у 21 пациента (40,4%), у 31 пациента (59,6%) проявлялся холестаз.

Статистического отличия в обеих группах пациентов при наличии холангита I степени не было, $p=0,09$; отличие определено при наличии холангита II степени, $p=0,001$, и при холестазе без проявления холангита, $p=0,001$.

Выполнена оценка выживаемости пациентов, учитывая наличие или отсутствие холангита, определено, что холангит – независимый фактор воздействия на выживаемость пациентов, $p=0,00005$ (рис. 9), при анализе влияния холангита I степени и холангита II степени тяжести статистической разницы не выявлено, $p=0,26$.

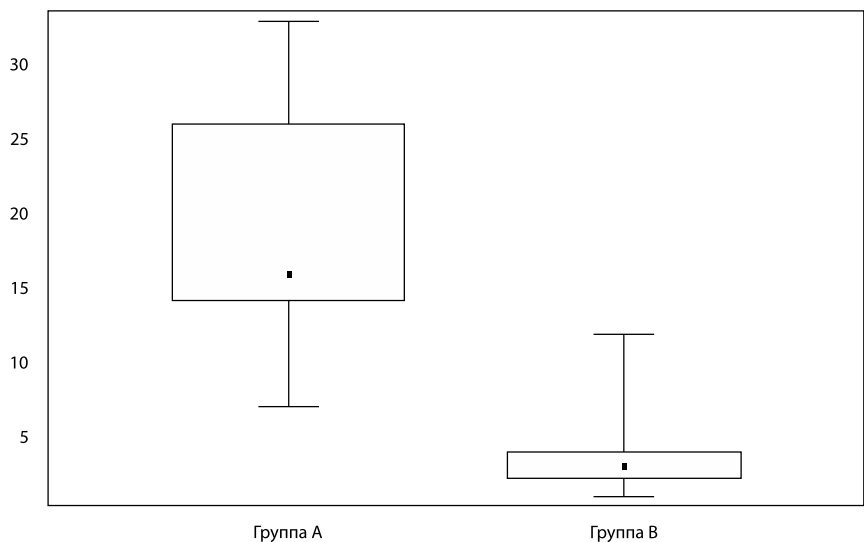


Рис. 2. Продолжительность желтухи до ПБД или госпитализации в стационар
Fig. 2. Duration of jaundice before PBD or hospitalization

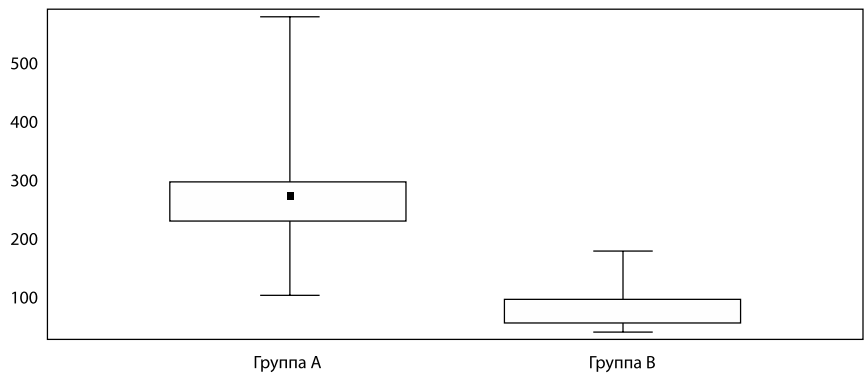


Рис. 3. Уровень гипербилирубинемии у пациентов с ПБД и без ПБД
Fig. 3. The level of hyperbilirubinemia in patients with PBD and without PBD

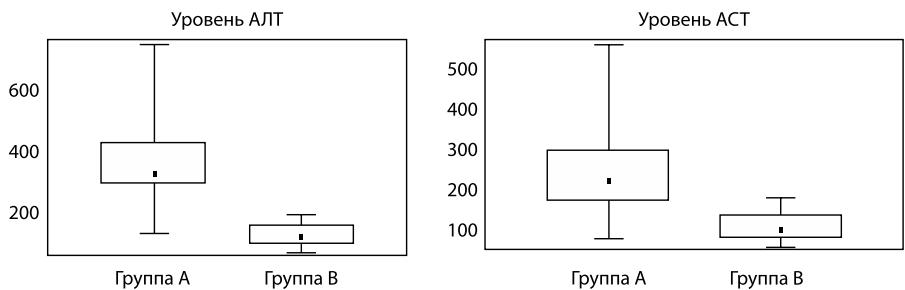


Рис. 4, 5. Уровень трансаминаз к моменту ПБД или госпитализации
Fig. 4, 5. The level of ALT and AST at the time of PBD or hospitalization

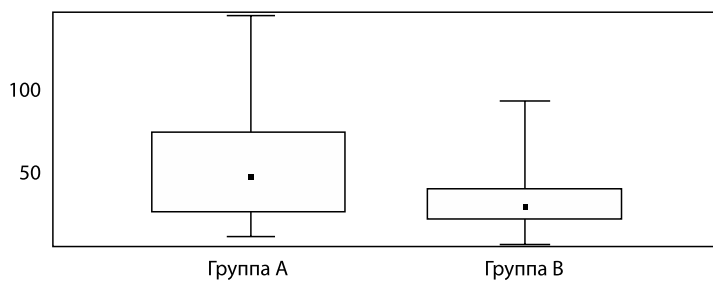


Рис. 6. Уровень билирубина на момент операции
Fig. 6. Bilirubin level at the time of surgery

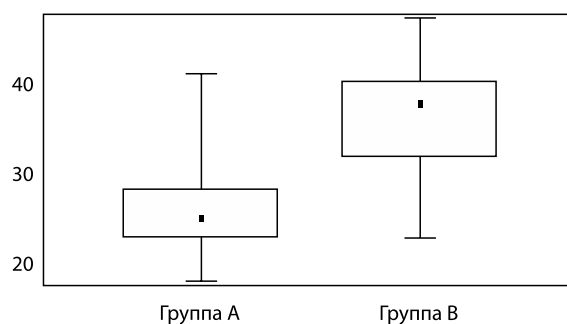


Рис. 7. Уровень альбумина на момент ПБД
Fig. 7. Albumin level at the time of PBD

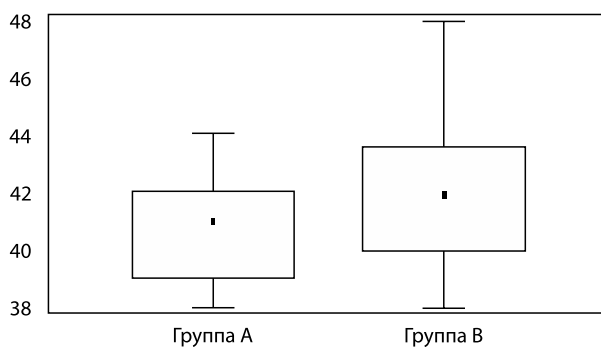


Рис. 8. Уровень альбумина на момент операции
Fig. 8. Albumin level at the time of surgery

Продолжительность от момента ПБД до оперативного лечения в группе А составила 24 суток (14–31 Q1–Q3), в группе В продолжительность от момента диагностированной желтухи до операции составила 5 суток (4–7 Q1–Q3), $p=0,001$. У 54 (64,3%) пациентов группы А и 1 (1,9%) пациента группы В продолжительность предоперационного периода превышала 21 день (рис. 10).

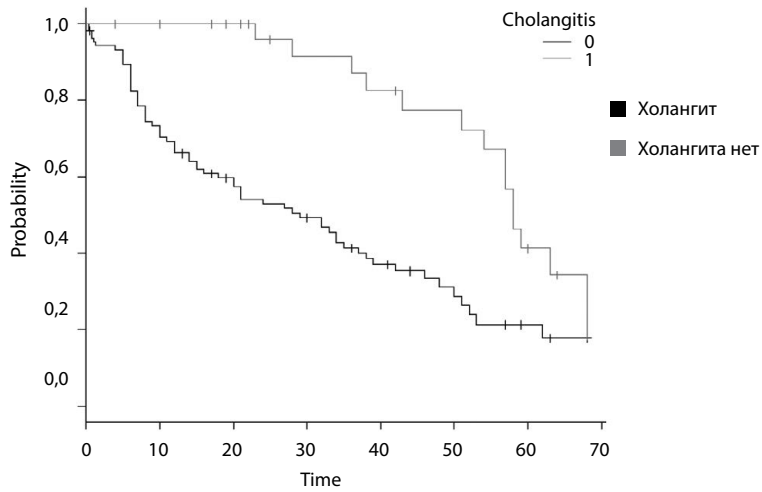


Рис. 9. Влияние холангита на выживаемость
Fig. 9. The effect of cholangitis on survival

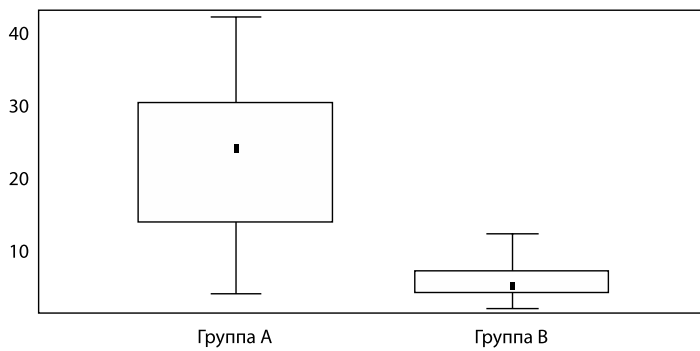


Рис. 10. Продолжительность предоперационного периода у пациентов с ОЖ
Fig. 10. The duration of the preoperative period in patients with obstructive jaundice

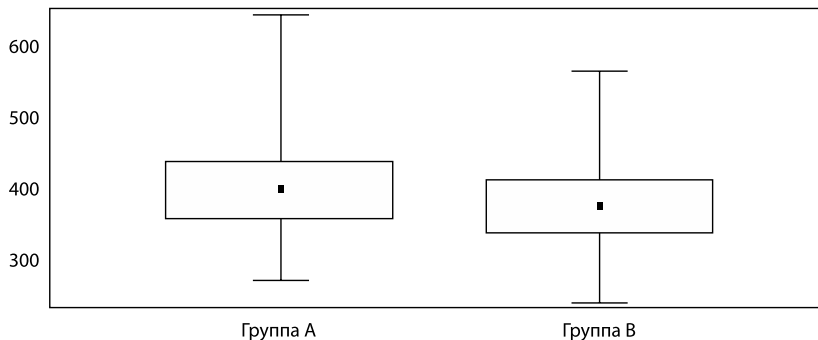


Рис. 11. Время оперативного лечения исследуемой когорты пациентов с и без ПБД
Fig. 11. The time of surgical treatment of the studied cohort of patients with and without PBD

Время операции и кровопотеря статистически мало отличались в обеих группах пациентов. Медиана продолжительности операции составляла 400 минут (356–433 Q1–Q3) в группе А, 375 минут (338–405 Q1–Q3) – в группе В, $p=0,004$ (рис. 11). Интраоперационная кровопотеря составила 350 мл (300–500 Q1–Q3) в сравнении с 300 мл (200–300 Q1–Q3) группы без ПБД, $p=0,007$ (рис. 12).

Уровень СА 19-9 статистически не отличался в двух группах, медиана показателей составляла 197 Ед/мл (49–356 Q1–Q3) против 282 Ед/мл (82–347 Q1–Q3), $p=0,42$.

Послеоперационные осложнения выявлены у 44 пациентов, что составило 32,3%. Осложнения, которые были обнаружены, имели комбинированный характер.

У 31 (36,9%) пациента группы А наблюдались послеоперационные осложнения, статистически не отличающиеся от показателей группы В у 13 пациентов (25%),

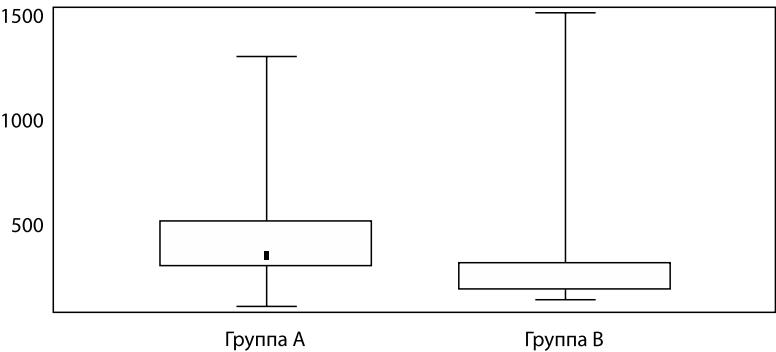


Рис. 12. Объем интраоперационной кровопотери исследуемой когорты пациентов с и без ПБД

Fig. 12. The volume of intraoperative blood loss of the studied cohort of patients with and without PBD

Таблица 5

Структура послеоперационных осложнений

Table 5

The structure of postoperative complications

Структура послеоперационных осложнений	Группа А с ПБД – n (%), 31 (36,9)	Группа В без ПБД – n (%), 13 (25)	p-value
Clavien – Dindo ≥3	4 (12,9)	2 (15,4)	0,8
Послеоперационный панкреатический свищ (ПОПС)			
класс А	–	1 (7,1)	0,65
класс В	5 (13,8)	3 (21,4)	0,7
Гастростаз			
класс В	3 (24,1)	3 (57,1)	0,7
класс С	1 (21,4)	1 (21,4)	0,89
Наружный желчный свищ	1 (3,4)	1 (7,1)	0,89
Нагноение послеоперационной раны	17 (51,7)	2 (14,3)	0,04
Ранняя смертность (90-дневная смертность):	4 (12,9)	2 (15,4)	0,8
ПОПС класс С с внутрибрюшным абсцессом и аррозивным кровотечением класса С	3	2	
Аррозивное кровотечение на фоне острой печеночной недостаточности вследствие тромбоза воротной вены	1		

Примечание: умершие пациенты были включены в анализ раневой инфекции, χ^2 .

$p=0,2$. Обнаружено различие по уровню инфицирования раны ($p=0,04$) между двумя группами.

Характеристика послеоперационных осложнений приведена в табл. 5.

Показатель всеобщей смертности в стационаре составил 4,4%.

Медиана пятилетней выживаемости пациентов группы А составила 21 месяц, в группе В – 23 месяца, $p=0,48$ (рис. 13). Процент пятилетней выживаемости в группе А составил 16,7% (14 пациентов), в группе В – 17,3% (9 пациентов).

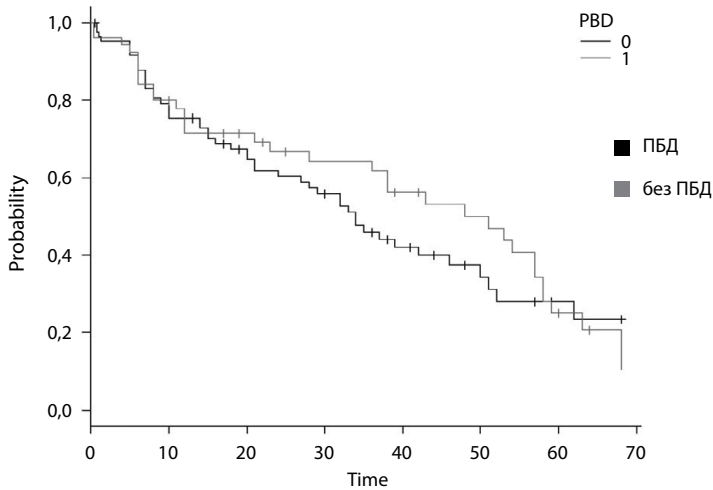


Рис. 13. Медиана пятилетней выживаемости групп пациентов с ПБД и без ПБД
Fig. 13. Median five-year survival of groups of patients with PBD and without PBD

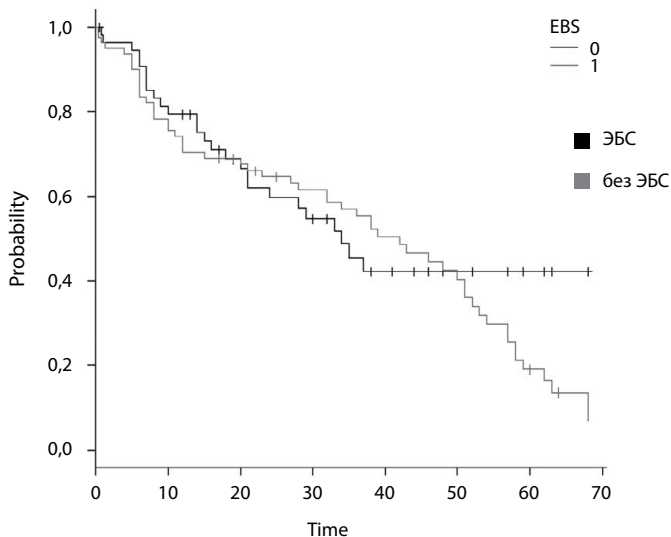


Рис. 14. Влияние ЭБС на выживаемость пациентов группы А
Fig. 14. The effect of endobiliary stenting on the survival of patients in group A

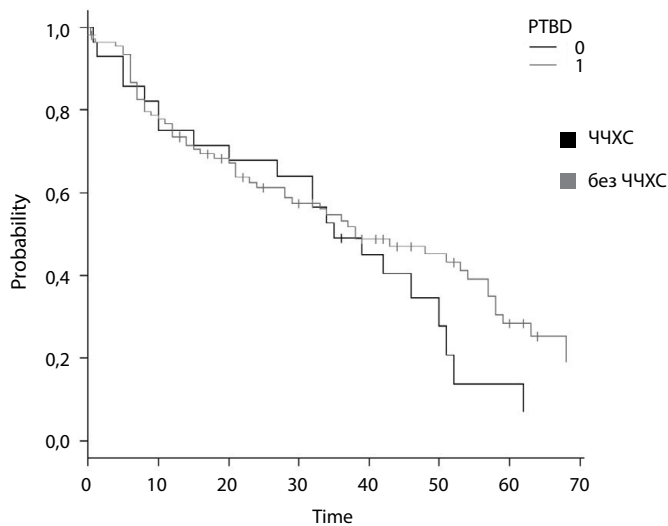


Рис. 15. Влияние ЧЧХС на выживаемость пациентов группы А
Fig. 15. The effect of percutaneous transhepatic biliary drainage on the survival of patients in group A

Таблица 6
Коэффициенты однофакторной и многофакторной модели пропорциональных интенсивностей
Кокса прогнозирования выживаемости пациентов с ОЖ опухолевого генеза
Table 6
Coefficients of one-factor and multifactor model of Cox regression analysis predicting the survival
of patients with malignant obstructive jaundice

Показатель	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	HR (95% ДИ)	p-value	HR (95% ДИ)	p-value
Возраст	1,03 (1,0–1,06)	0,03	1,01 (1,0–1,06)	0,63
Степень дифференциации опухоли				
G2	1,03 (0,66–1,06)	0,89	0,93 (0,48–1,8)	0,83
G3	0,97 (0,62–1,51)	NA	NA	NA
Гипербилирубинемия >250 мкмоль/л	0,5 (0,33–0,82)	0,005	1,0 (1,0–1,01)	0,02
Уровень билирубина на момент операции	1,0 (0,99–1,0)	0,3	1,0 (0,99–1,01)	0,44
Уровень АЛТ на момент ПБД	1,0 (0,99–1,0)	0,6	1,0 (1,0–1,0)	0,94
Уровень АСТ на момент ПБД	1,0 (0,99–1,0)	0,7	1,0 (0,99–1,0)	0,61
ASA IV	0,63 (0,39–1,01)	0,06	0,64 (0,18–2,2)	0,48
ASA III	1,9 (1,14–3,14)	0,01	0,77 (0,19–3,1)	0,71
Восходящий холангит	0,4 (0,2–0,6)	0,0006	0,07 (0,03–0,1)	0,00000007
Восходящий холангит, II степень тяжести	0,6 (0,4–0,9)	0,01	0,76 (0,35–1,68)	0,5
Длительность желтухи	1,08 (1,05–1,1)	0,0000008	1,1 (1,03–1,18)	0,003
ПБД	0,85 (0,54–1,34)	0,5	Inf	0,99
ПБД –	1,1 (0,73–1,8)	0,6	Inf	0,99
ЭБС	1,3 (0,78–2,0)	0,35	1,4 (0,31–6,08)	0,83
ЧЧХС	1,3 (0,44–1,2)	0,23	0,8 (0,18–3,5)	0,76

Окончание таблицы 6

Показатель	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	HR (95% ДИ)	p-value	HR (95% ДИ)	p-value
Продолжительность с момента ПБД или госпитализации до операции >3 недель	0,6 (0,4–0,9)	0,03	5,27 (1,37–20,2)	0,01
Уровень альбумина перед ПБД	0,97 (0,94–1,0)	0,04	1,0 (0,99–1,0)	0,74
Уровень альбумина на момент оперативного лечения	1,1 (0,99–1,24)	0,06	1,1 (0,93–1,26)	0,31
Длительность операции	1,0 (0,99–1,0)	0,1	1,0 (0,99–1,0)	0,97
Объем кровопотери	1,0 (0,99–1,0)	0,6	1,0 (0,99–1,0)	0,17
Послеоперационные осложнения	0,15 (0,09–0,25)	1	0,14 (0,07–0,29)	0,0000002
Продолжительность пребывания в стационаре	1,0 (0,99–1,03)	0,4	0,99 (0,96–1,01)	0,4

При анализе влияния каждого метода билиарной декомпрессии на выживаемость пациентов не было выявлено статистической разницы между данными методами лечения: ЭБС ($p=0,35$), ЧЧХС ($p=0,23$) (рис. 14, 15).

Методом регрессионного анализа Кокса выявлены факторы риска, негативно повлиявшие на прогноз выживаемости, что представлено в табл. 6.

При однофакторном и многофакторном анализе выявлены статистически значимые факторы риска, влияющие на выживаемость:

- 1) гипербилирубинемия >250 мкмоль/л, HR 1,0 (1,0–1,01 ДИ), $p=0,02$;
- 2) длительная желтуха до момента госпитализации (более 20 суток), HR 1,1 (1,03–1,18 ДИ), $p=0,003$;
- 3) диагностированный восходящий холангит на момент выполнения ПБД, HR 0,07 (0,03–0,1 ДИ), $p<0,001$;
- 4) отсрочка оперативного лечения после ПБД >3 недель, HR 5,27 (1,37–20,2 95% ДИ), $p=0,01$;
- 5) наличие послеоперационных осложнений, HR 0,14 (0,07–0,29 95% ДИ), $p<0,001$, связанных с инфицированным холангитом и печеночной недостаточностью.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

ПДР – единственный радикальный метод лечения пациентов с резектабельным раком поджелудочной железы (РПЖ) и периапулярными опухолями [20], в то же время считается одним из наиболее травматических оперативных вмешательств и сопровождается высоким уровнем осложнений – от 30 до 50% [21–23], которые ухудшают качество жизни пациента и показатели выживаемости. Постановка ПБД оценивается как независимый предиктор риска развития послеоперационных осложнений с ухудшением показателей заболеваемости и смертности. Первоначальной целью нашего исследования было оценить влияние ПБД на выживаемость пациентов с ОЖ, в результате влияния ПБД на выживаемость не выявлено ($p=0,48$).

Метаанализ, выполненный Moole и соавт. (2016), включая преимущественно ретроспективные исследования и несколько рандомизированных контролируемых исследований, продемонстрировал, что показатели смертности были равнозначны

между группами пациентов с ПБД и без ПБД [24]. В одноцентровом нерандомизированном исследовании Shaib и соавт. (2017) представлены результаты 2306 пациентов с ОЖ и продемонстрировано, что ПБД улучшает течение послеоперационного периода [25].

По данным рандомизированного исследования Shen и соавт. (2020), несмотря на то что уровень общего билирубина после проведения ПБД был значительно ниже, при сравнении с показателями пациентов, которым проводилось только одноэтапное лечение, медиана выживаемости составляла 16,6 месяца по сравнению с группой пациентов без ПБД – 22,2 месяца ($p=0,048$) [26]. Анализ Furukawa и др. (2015) установил, что ЭБС было ассоциировано с худшими показателями выживаемости [27], а данные двух японских мультицентровых рандомизированных исследований 2015 и 2019 г. продемонстрировали, что ЧЧХС была неблагоприятным прогностическим фактором, ухудшающим показатели выживаемости и способствующим распространению перитонеального карциноза [28, 29]. Исходя из собственных результатов, влияния данных методик на выживаемость у пациентов не выявлено: ЭБС ($p=0,35$), ЧЧХС ($p=0,23$). Многофакторный анализ одноцентрового исследования Shin и соавт. (2019) показал, что выживаемость при опухолях ПБЗ у пациентов без ПБД была сопоставима с выживаемостью пациентов с ПБД, предоперационный период у которых составлял 1–3 недели от момента дренирования; интервал, превышавший 4 недели с момента выполнения ПБД до операции, ассоциировался с худшей выживаемостью [30]. По данным нашего исследования, одним из факторов, ухудшающих показатель выживаемости, стала отсрочка операции более 3 недель от момента выполнения ПБД ($p=0,01$).

Гипербилирубинемия выше 250 мкмоль/л, согласно проведенному анализу, является этиологическим фактором, который влияет на выживаемость у пациентов с ОЖОГ. Sauvanet и соавт. (2015) в многоцентровом исследовании доказали, что при уровне сывороточного билирубина ≥ 300 мкмоль/л увеличивается частота послеоперационных осложнений и уменьшается отдаленная выживаемость после ПДР [31]. Рандомизированное исследование Shen и др. (2020) определило гипербилирубинемия > 150 мкмоль/л независимым фактором ухудшения прогноза, в то время как ПБД не связана с ухудшением показателей выживаемости [26].

Также в качестве неблагоприятных прогностических факторов определены длительность желтухи до 20 суток и более, наличие холангита и послеоперационных осложнений. Результаты рандомизированного ретроспективного исследования Akashi и др. (2020) показали, что предоперационный холангит был независимым фактором, ухудшающим течение послеоперационного периода после ПБД, и ассоциировался с пониженным уровнем альбумина, интраоперационной кровопотерей и более высоким уровнем инфекционных осложнений [32]. Результаты нашего исследования показали, что уровень интраоперационной кровопотери и время оперативного вмешательства были незначительно выше в группе пациентов с ПБД, однако неблагоприятными факторами ухудшения выживаемости они не определены ($p=0,97$ и $p=0,17$ соответственно). При однофакторном анализе гипоальбуминемия на момент выполнения ПБД является неблагоприятным фактором, ухудшающим послеоперационный прогноз ($p=0,04$), однако многофакторный анализ не выявил статистического отличия ($p=0,74$). По данным наших наблюдений, в группе пациентов с ПБД уровень осложнений в послеоперационном периоде не различался в обеих

группах ($p=0,2$), однако развитие раневой инфекции различалось ($p=0,04$), что также отражено в одноцентровых нерандомизированных исследованиях Sahara и соавт. (2016), Gavazzi и соавт. (2016), Morris и соавт. (2011) и метаанализе Scheufele и др. (2017) [33–36]. Ретроспективный анализ Darnell и др. (2021) представил предоперационный холангит независимым фактором риска, влияющим на выживаемость после ПДР по поводу РПЖ [37]. Результаты проведенного нами исследования аналогичны, $p<0,001$. Обсервационное ретроспективное когортное исследование Santos и др. (2019) продемонстрировало, что послеоперационная продолжительность пребывания в стационаре была значительно выше у пациентов группы ПБД, но различия в уровне послеоперационных осложнений и 90-дневной смертности группы пациентов без ПБД не было выявлено [38], что также подтверждено по данным нашего исследования ($p=0,8$). Продолжительность пребывания в стационаре статистически не отличалась у пациентов исследуемых групп ($p=0,94$) и не влияла на послеоперационные результаты при однофакторном и многофакторном анализе. В исследовании Macías и др. (2018) степень дифференциации опухоли G3 ($p=0,02$) и ПБД ($p=0,02$) были единственными независимыми переменными, предусматривавшими ухудшение результатов выживаемости у пациентов с РПЖ [39], однако гипотеза о влиянии G3 не подтверждена в нашем анализе ($p=1$), что возможно связано с недостаточным количеством пациентов когорты исследования, и это является одной из дальнейших задач.

■ ВЫВОДЫ

1. Планирование ПБД с соблюдением четких показаний является важным этапом лечения пациентов с ОЖОГ.
2. ПБД не ухудшает результаты выживаемости пациентов с ОЖ по сравнению с пациентами группы без билиарной декомпрессии.
3. Предоперационный восходящий холангит и связанная с ним острая печеночная недостаточность на этапе ПБД являются одними из основных и независимых факторов, влияющих на частоту ранних послеоперационных осложнений и выживаемость пациентов.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin.* 2020;70:7–30. doi: 10.3322/caac.21590
2. Cardoso F., Kyriakides S. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology.* 2019;30(8):1194–1220. doi: 10.1093/annonc/mdz173
3. US Cancer Statistics Working Group. *US cancer statistics data visualizations tool, based on November 2017 submission data (1999–2015)*. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention and National Cancer Institute; 2018.
4. Kardosh A., Lichtensztajn D.Y., Clarke C.A. Long-term survivors of pancreatic cancer: a California population-based study. *Pancreas.* 2018;47(8):958. doi: 10.1097/MPA.0000000000001133
5. Belfiori G., Crippa S., Falconi M. Long-term survivors after upfront resection for pancreatic ductal adenocarcinoma: an actual 5-year analysis of disease-specific and post-recurrence survival. *Annals of Surgical Oncology.* 2021;28(13):8249–8260. doi: 10.1245/s10434-021-10401-7
6. Mizrahi J.D., Surana Shroff R.T. Pancreatic cancer. *The Lancet.* 2020;395(10242):2008–2020. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30974-0
7. Tingstedt B., Andersson B., Gasslander T. First results from the Swedish national pancreatic and periampullary cancer registry. *Hpb.* 2019;21(1):34–42. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2018.06.1811>
8. Kruse E.J. Palliation in pancreatic cancer. *Surg. Clin. North Am.* 2010;90(2):355–364. Available at: <http://doi.org/10.1016/j.suc.2009.12.004>
9. Leng J.J., Zhang N., Dong J.H. Percutaneous transhepatic and endoscopic biliary drainage for malignant biliary tract obstruction: a meta-analysis. *World J. Surg. Oncol.* 2014;12(1):272. Available at: <http://doi.org/10.1186/1477-7819-12-272>
10. Van der Gaag N.A., Kloek J.J., Gouma D.J. Preoperative biliary drainage in patients with obstructive jaundice: history and current status. *Journal of Gastrointestinal Surgery.* 2009;13(4):814–820. doi: 10.1007/s11605-008-0618-4
11. Gillen S., Schuster T., Kleeff J. Preoperative/neoadjuvant therapy in pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis of response and resection percentages. *PLoS Med.* 2010;7(4):e1000267. Available at: <http://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000267>

12. Moole H., Bechtold M., Puli S.R. Efficacy of preoperative biliary drainage in malignant obstructive jaundice: a meta-analysis and systematic review. *World journal of surgical oncology*. 2016;14(1):1–11. doi: 10.1186/s12957-016-0933-2
13. Galperin E.I., Akhaladze G.G., Dyuzheva T.G. Differentiated approach to the minimally invasive management of malignant obstructive jaundice. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB Surgery*. 2019;24(2):10–24. Available at: <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2019210-24>. (in Russian)
14. Lee P.J., Podugu A., Windsor J.A. Preoperative biliary drainage in resectable pancreatic cancer: a systematic review and network meta-analysis. *HPB*. 2018;20(6):477–486. doi: 10.1016/j.hpb.2017.12.007
15. Adler D.G., McEntire D. Current Management of Ascending Cholangitis. *PRACTICAL GASTROENTEROLOGY*. 2018;29.
16. Dindo D., Demartines N., Clavien P.A. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Annals of surgery*. 2004;240(2):205. doi: 10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae
17. Bassi C., Marchegiani G., Dervenis C. The 2016 update of the International Study Group (ISGPS) definition and grading of postoperative pancreatic fistula: 11 years after. *Surgery*. 2017;161:584–91. doi: 10.1016/j.surg.2016.11.014
18. Wente M.N., Bassi C., Dervenis C. Delayed gastric emptying (DGE) after pancreatic surgery: a suggested definition by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery*. 2007;142:761–768. doi: 10.3389/f surg.2016.00025
19. Wente M.N., Veit J.A., Bassi C. Postpancreatectomy hemorrhage (PPH): an International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS) definition. *Surgery*. 2007;142:20–5. doi: 10.1016/j.surg.2007.02.001
20. Beger H.G., Rau B., Gansauge F. Treatment of pancreatic cancer: challenge of the facts. *World journal of surgery*. 2003;27(10):1075–1084. doi: 10.1007/s00268-003-7165-7
21. Petrova E., Lapshyn H., Bausch D. Risk stratification for postoperative pancreatic fistula using the pancreatic surgery registry StuDoQ Pancreas of the German Society for General and Visceral Surgery. *Pancreatology*. 2019;19(1):17–25. doi: 10.1016/j.pan.2018.11.008
22. Lermite E., Sommacale Pessaux P. Complications after pancreatic resection: diagnosis, prevention and management. *Clinics and research in hepatology and gastroenterology*. 2013;37(3):230–239. doi: 10.1016/j.clinre.2013.01.003
23. Vallance A.E., Young A.L. Calculating the risk of a pancreatic fistula after a pancreaticoduodenectomy: a systematic review. *Hpb*. 2015;17(11):1040–1048. doi: 10.1111/hpb.12503
24. Moole H., Bechtold M., Puli S.R. Efficacy of preoperative biliary drainage in malignant obstructive jaundice: a meta-analysis and systematic review. *World journal of surgical oncology*. 2016;14(1):1–11. doi: 10.1186/s12957-016-0933-2
25. Shaib Y., Rahal M.A., Rammal M.O. Preoperative biliary drainage for malignant biliary obstruction: results from a national database. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*. 2017;24(11):637–642. doi: 10.1002/jhbp.505
26. Shen Z., Zhang J., Zhao S. Preoperative biliary drainage of severely obstructive jaundiced patients decreases overall postoperative complications after pancreaticoduodenectomy: a retrospective and propensity score-matched analysis. *Pancreatology*. 2020;20(3):529–536. doi: 10.1016/j.pan.2020.02.002
27. Furukawa K., Shiba H., Yanaga K. Negative impact of preoperative endoscopic biliary drainage on prognosis of pancreatic ductal adenocarcinoma after pancreaticoduodenectomy. *Anticancer research*. 2015;35(9):5079–5083. doi: 10.3389/fonc.2020.575316
28. Uemura K., Murakami Y., Yamaue H. Impact of preoperative biliary drainage on long-term survival in resected pancreatic ductal adenocarcinoma: a multicenter observational study. *Annals of surgical oncology*. 2015;22(3):1238–1246. doi: 10.1245/s10434-015-4618-9
29. Rustgi S.D., Amin S., Lucas A.L. Preoperative endoscopic retrograde cholangiopancreatography is not associated with increased pancreatic cancer mortality. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2019;17(8):1580–1586. doi: 10.1016/j.cgh.2018.11.056
30. Shin S.H., Han I.W., Heo J.S. Optimal timing of pancreaticoduodenectomy following preoperative biliary drainage considering major morbidity and postoperative survival. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*. 2019;26(10):449–458. doi: 10.1002/jhbp.652
31. Sauvanet A., Boher J.M., Paye F., Bachellier P., Cuhna A.S., Le Treut Y.P., French Association of Surgery. Severe jaundice increases early severe morbidity and decreases long-term survival after pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma. *Journal of the American College of Surgeons*. 2015;221(2):380–389. doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2015.03.058
32. Akashi M., Nagakawa Y., Tsuchida A. Preoperative cholangitis is associated with increased surgical site infection following pancreaticoduodenectomy. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*. 2020;27(9):640–647.
33. Sahara K., Morales-Oyarvide, Fernández-del Castillo C. Preoperative biliary drainage does not increase major complications in pancreaticoduodenectomy: a large single center experience from the Massachusetts General Hospital. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*. 2016;23(3):181–187. doi: 10.1002/jhbp.322
34. Morris-Stiff G., Tamimmarane A., Mirza D.F. Pre-operative stenting is associated with a higher prevalence of post-operative complications following pancreaticoduodenectomy. *International Journal of Surgery*. 2011;9(2):145–149. doi: 10.1016/j.jiisu.2010.10.008
35. Scheufele F., Schorn S., Ceyhan G.O. Preoperative biliary stenting versus operation first in jaundiced patients due to malignant lesions in the pancreatic head: A meta-analysis of current literature. *Surgery*. 2017;161(4):939–950. doi: 10.1016/j.surg.2016.11.001
36. Gavazzi F., Ridolfi C., Zerbi A. Role of preoperative biliary stents, bile contamination and antibiotic prophylaxis in surgical site infections after pancreaticoduodenectomy. *BMC gastroenterology*. 2016;16(1):1–11. doi: 10.1186/s12876-016-0460-1
37. Darnell E.P., Wang T.J., Krishnan K. Preoperative cholangitis is an independent risk factor for mortality in patients after pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer. *The American Journal of Surgery*. 2021;221(1):134–140.
38. Santos M.C., Cunha C., Cravo M. Preoperative biliary drainage in patients performing pancreaticoduodenectomy: guidelines and real-life practice. *Acta gastro-enterologica Belgica*. 2019;82(3):389–395.
39. Macías N., Sayagués J.M., Muñoz-Bellvis L. Histologic tumor grade and preoperative biliary drainage are the unique independent prognostic factors of survival in pancreatic ductal adenocarcinoma patients after pancreaticoduodenectomy. *Journal of clinical gastroenterology*. 2018;52(2):e11–e17. doi: 10.1097/MCG.0000000000000793