

**СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ НЕПОСРЕДСТВЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ
ПАНКРЕАТОДУОДЕНАЛЬНОЙ РЕЗЕКЦИИ ПРИ РАКЕ ГОЛОВКИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОГО ОПИСТОРХОЗА**

Райн Василиса Юрьевна

*аспирант кафедры общей и факультетской хирургии
Ханты-Мансийская государственная медицинская академия,
628011, РФ, Ханты-Мансийский автономный округ – Югра,
г. Ханты-Мансийск, ул. Мира, дом № 40;
врач-онколог консультативно-диагностического отделения
Окружного онкологического центра
628012, РФ, Ханты-Мансийский автономный округ – Югра,
г. Ханты-Мансийск, ул. Калинина, дом № 40;
Для корреспонденции: +7(3467)390-462*

Чернов Александр Александрович

врач-хирург

*Окружная клиническая больница, Ханты-Мансийск
628012, РФ, Ханты-Мансийский автономный округ – Югра,
г. Ханты-Мансийск, ул. Калинина, дом № 40*

**EARLY SURGICAL OUTCOMES IN PATIENTS UNDERGOING PANCREATODUODENECTOMY FOR
PANCREATIC HEAD CANCER IN BACKGROUND OF CHRONIC OPISTHORCHIASIS**

Rayn Vasilisa

*graduate student, Khanty-Mansiysk State Medical Academy
628011, Khanty-Mansiysk, Mira street, 40;
Corresponding author +7(3467)390-462*

Chernov Alexandr

resident surgeon,

*District Clinical Hospital of the Khanty-Mansiysk Autonomous Okrug – Ugra,
628012, Russia, Khanty-Mansiysk, Kalinina street, 40*

Аннотация. В статье проанализированы структура и частота ранних послеоперационных осложнений 53 последовательных панкреатодуоденальных резекций, выполненных по поводу рака головки поджелудочной железы на фоне хронического описторхоза на базе Окружного центра хирургии поджелудочной железы и печени в г. Ханты-Мансийске с 2007 по 2019 гг.

Abstract. To our best knowledge there are no data available on postoperative morbidity and mortality rates after pancreaticoduodenectomy for a comorbidity including pancreatic head cancer and chronic food born parasitic infection caused by *Opisthorchis felineus*. This retrospective case-control study included 53 consecutive patients with morphologically verified pancreatic head adenocarcinoma in background of chronic opisthorchiasis who underwent pancreaticoduodenectomy at our clinical hospital from October 2007 to December 2019.

Ключевые слова: панкреатодуоденальная резекция, ПДР, непосредственные результаты, описторхоз, рак головки поджелудочной железы

Keywords: PD, pancreatoduodenectomy, surgical outcomes, Whipple procedure, pancreatic head cancer, pancreatic adenocarcinoma, opisthorchiasis, *Opisthorchis felineus*

Введение

Рак поджелудочной железы составляет 8-10% от злокачественных опухолей органов пищеварения, а в структуре злокачественных новообразований панкреатодуоденальной зоны – 50–60% [7, с. 5]. На территории Ханты-Мансийского автономного округа за последнее десятилетие отмечается стойкий прирост заболеваемости этой патологией [6, с. 38].

Несмотря на успехи химио- и радиотерапии основным методом лечения рака головки поджелудочной железы остается хирургический [4, с. 5]. Панкреатодуоденальная резекция (ПДР) является радикальной операцией при локализованном раке головки / крючковидного отростка поджелудочной железы и выполняется в различных модификациях [4, с. 5; 5, с. 46; 14, с. 1] с учетом индивидуального риска развития специфических осложнений ПДР – острого панкреатита культы, несостоятельности панкреатико- и билиодигестивного соустья, а также геморрагических и инфекционных осложнений. Эпидемиологические особенности округа не ограничиваются

более высокой инцидентностью периапулярных неоплазий. Югра относится к очагам с высокой зараженностью населения описторхозом (рис. 1).

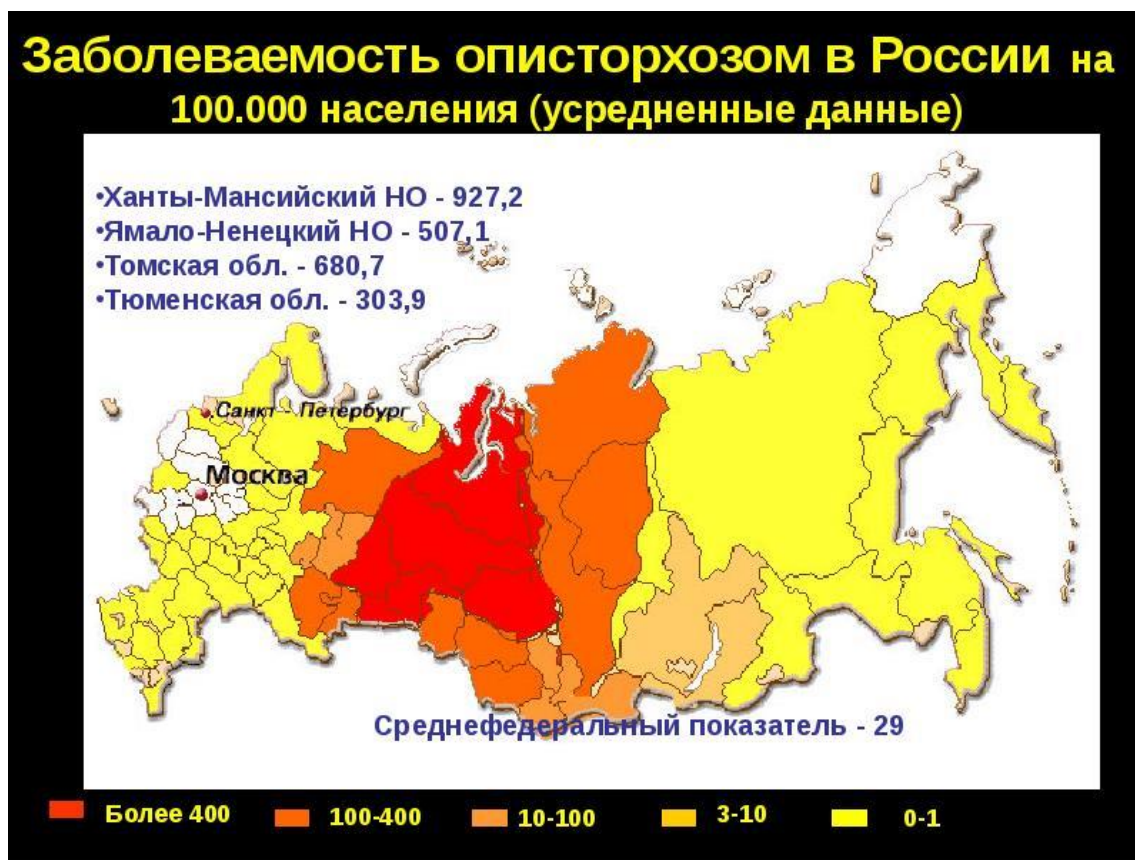


Рис. 1. Наиболее высокие показатели заболеваемости описторхозом в России. (ХМАО красным цветом).

Opisthorchis felinus, длительно (десятками лет) паразитируя в протоковой системе печени [9, с. 474], а при суперинвазии и поджелудочной железы [3, с. 73], вызывает хронический папиллит, дуктулит, холангит и панкреатит и способствует формированию холангиоэктазов и стриктур желчных и панкреатических протоков, посредством различных механизмов: (1) вследствие раздражающего действия продуктов жизнедеятельности живых паразитов и лизиса тел погибших; (2) вследствие механической обструкции желчевыводящих путей, в том числе при отложении яиц; (3) вследствие стимуляции литогенеза и (4) вследствие транслокации бактерий при миграции описторхов из двенадцатиперстной кишки в желчные протоки [9, с. 473]. Хронический пролиферативный холангит, существующий наряду с протяженными билиарными стриктурами, стеноз большого дуоденального сосочка способствуют развитию желчной гипертензии и нарушению оттока панкреатического секрета. Кроме того, при массивной инвазии сами описторхи и описторхозный детрит могут обтурировать главный проток поджелудочной железы. Внутрипротоковая гипертензия в свою очередь может способствовать кистозной трансформации поджелудочной железы, развитию псевдотуморозного панкреатита [1, с. 63]. Всё это, а также морфофункциональные нарушения печени создаёт неблагоприятный фон для хирургических вмешательств на органах гепатобилиарного тракта и периапулярной зоны, приводя к увеличению частоты специфических послеоперационных осложнений [8, с. 2]. Напротив, при хронических непаразитарных панкреатитах плотная консистенция поджелудочной железы и широкий диаметр вирсунгова протока общепризнано рассматриваются как протективные факторы в отношении послеоперационной панкреатической фистулы - наиболее частого и прогностически неблагоприятного осложнения после ПДР [13, с. 6].

Целью нашего исследования было изучение непосредственных результатов панкреатодуоденальных резекций у больных раком головки поджелудочной железы на фоне хронической описторхозной инвазии и сравнительный анализ частоты и структуры ранних послеоперационных осложнений с контрольной группой – пациентами без инвазии *O. felinus*.

Материал и методы

В период с 2007 по 2019 гг. на базе Окружного центра хирургии поджелудочной железы и печени прооперировано 53 пациента, страдающих раком головки поджелудочной железы, 42% (22 пациента) на фоне хронического описторхоза (рис. 2).

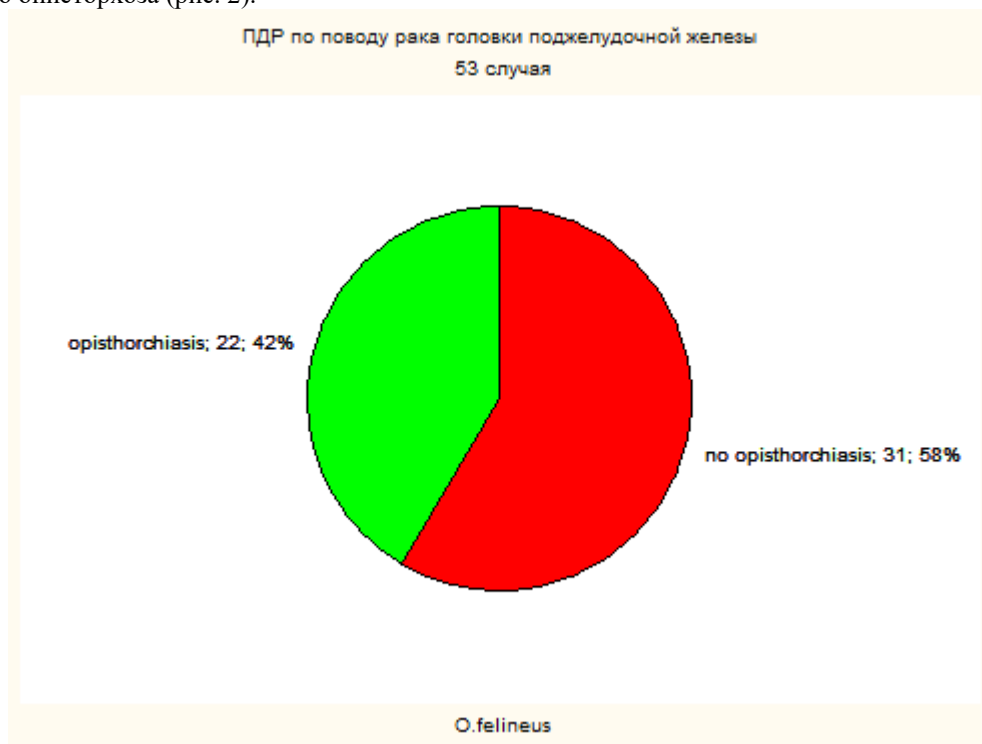


Рис. 2. Доля больных с сопутствующим описторхозом.

Демографические характеристики: мужчин 31 (58%), женщин 22 (42%). Желтушная форма заболевания встречалась в 87% случаев (46 человек). В 90% случаев (43 пациента) уровень гипербилирубинемии превышал 100 мкмоль/л, что в соответствии с протоколом, принятым в клинике, обусловило двухэтапную тактику ведения больных. Сначала выполнялись различные варианты пособия по билиарной декомпрессии, а по нормализации пигментного обмена – радикальное вмешательство. Средний возраст больных составил $58,1 \pm 8,1$ лет (от 35 до 72), а индекс коморбидности Charlson был $4 \pm 1,3$ (от 0 до 7). На рис. 3 отображено распределение больных по стадиям процесса. Большинство больных прооперировано со II стадией за счет T3 (73% больных) и N0 (54% больных). Стадирование проводилось согласно версии TNM AJCC, актуальной на момент лечения больного.

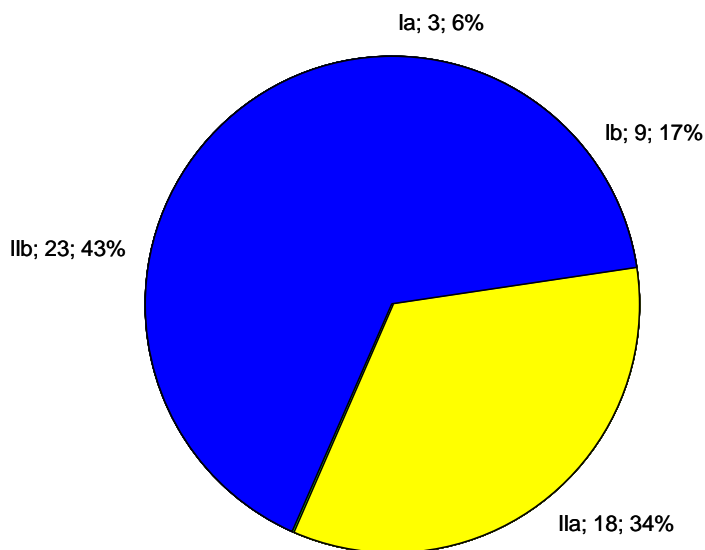


Рис. 3. Распределение больных по стадиям онкопроцесса.

100% пациентов оперированы по поводу аденокарциномы головки/крючковидного отростка поджелудочной железы разной степени дифференцировки (см. рис. 4). При анализе таблиц сопряженности по группам статистически достоверных различий не выявлено ($\chi^2=1,89$ при $p=0,389$).

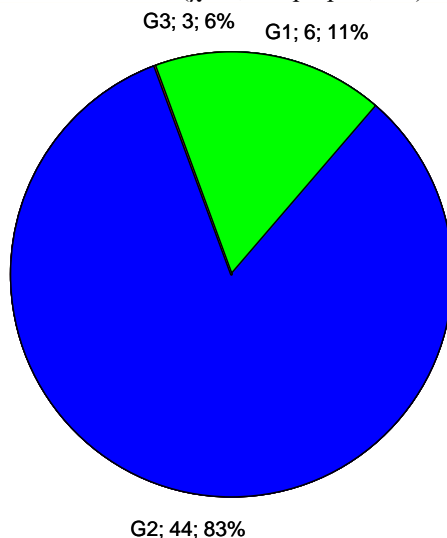


Рис. 4. Степень злокачественности железистого рака по данным заключительного гистологического исследования.

В таблице 1 приведены основные характеристики, необходимые для анализа сравнимости групп.

Таблица 1.

Анализ сравнимости групп.

Показатель	Группа А (n=22)	Группа В (n=31)	χ^2 / t- test	p-value
Пол				
Мужчины	(9) 41%	(22) 71%	4,79	,029
Женщины	(13) 59%	(9) 29%		
Возраст, лет (M±m)	57,4±9,2	58,6±7,3	-0,56	,575
Индекс коморбидности Charlson Comorbidity Index (M±m)	3,5±1,8	3,9±0,9	-1,03	,306
Наличие механической желтухи	(17) 77%	(29) 94%	2,97	,085
Безжелтушная форма	(5) 23%	(2) 6%		
билирубин плазмы крови <100 мкмоль/л	(3) 16%	(2) 7%	0,97	,324
билирубин плазмы крови > 100 мкмоль/л	(16) 84%	(27) 93%		
Длительность механической желтухи, сутkrb (Me±m)	25,5 ± 20,8	28,0 ± 12,6	-0,27	,787
Стадия опухолевого процесса				
Ia (T1N0)	(2) 9%	(1) 3%	1,35	,718
Ib (T2N0)	(4) 18%	(5) 16%		
IIa (T3N0)	(6) 27%	(12) 39%		
IIb (T1N1, T2N1, T3N1)	(10) 45%	(13) 42%		
Способ реконструкции ЖКТ				
Однопетлевой	(15) 68%	(19) 61%	0,27	,606
Двухпетлевой	(7) 32%	(12) 39%		
Сохранение привратника				
ГПДР	(11) 50%	(20) 65%	1,12	,291
ППДР	(11) 50%	(11) 35%		
Резекция воротной / врехней брыжеечной вены				
С резекцией ВВ/ВБВ	(7) 32%	(12) 39%	0,27	,606
Без резекции	(15) 68%	(19) 61%		

Как видно из таблицы, статистически значимых различий между группами по основным хирургическим аспектам, опухоль-зависимым и пациент-зависимым факторам не выявлено. Различиями по половому составу в группах можно пренебречь, так как по имеющимся литературным данным пол пациента не оказывает клинически и статистически значимого исхода на ближайшие результаты хирургического лечения [14–17] за исключением гастростаза, частота которого в одном из исследований была выше среди мужчин [10, с. 4].

Статистическая обработка данных. При анализе качественных переменных использованы таблицы сопряженности и критерий согласия хи-квадрат Пирсона, при анализе количественных переменных производилась проверка распределения на нормальность по критерию Шапиро-Уилка и тест Левена для определения равенства дисперсий. При парных сравнениях использован t-критерий Стьюдента для нормально распределенных переменных и U-критерий Манна-Уитни для переменных с иным типом распределения. При множественных сравнениях в ходе многофакторного анализа ANOVA Factorial использовалась поправка Дункана. Данные обработаны в пакете Statistica 8.0.

Основные результаты

Специфическая хирургическая летальность составила 2% (умер 1 пациент в группе исследования, перенес каскад осложнений, запустившийся с острого панкреатита культуры, ПОПФ класса С, через перитонит и абдоминальный сепсис в СПОН). Статистически значимой разницы между группами не выявлено ($p=,395$) В табл. 2 отражена структура интраабдоминальных осложнений в группах.

Таблица 2.

Структура ранних послеоперационных осложнений

Абдоминальное осложнение	Группа А (n=22)	Группа В (n=31)	χ^2	p-value
Острый панкреатит культуры	2 (9%)	2 (6,5%)	0,13	,720
POPF (послеоперационная панкреатическая фистула)				
Biochemical leak (BL, no fistula)	6 (27%)	2 (6,5%)	4,35	,037
Класс В	0	0		
Класс С	0	1 (3%)	0,72	,395
Билиарная фистула	4 (18%)	0	6,1	,014
Геморрагические осложнения в зоне операции	0	2 (6,5%)	1,48	,225
Недренируемые жидкостные скопления	2 (9%)	2 (6,5%)	1,28	,720
Сепсис	0	1 (3%)	0,72	,395
Гастростаз	0	4 (12,9%)	3,07	,080
Анастомозит/пептические язвы	0	1 (3%)	0,72	,395
Раневые гнойные осложнения	0	2 (6,5%)	1,48	,225
Необходимость релапаротомии	2 (9%)	4 (12,9%)	0,19	,666
Потребность в заместительной гемокомпонентной терапии	1 (4,5%)	6 (19,4%)	2,46	,117

Как видно из таблицы 2, при описторхозе статистически значимо выше частота развития несостоятельности гепатикоюноанастомоза и биохимической утечки. Последняя, хоть и не является предиктором летального исхода, в отличие от клинически значимой ПОПФ, повышает риск инфицирования в области хирургического вмешательства и вторичных осложнений, удлинит стационарное пребывание больных и увеличивает финансовые расходы.

Проведен однофакторный анализ количественных показателей с использованием теста Манна-Уитни (см. табл. 3).

Таблица 3.

Количественные характеристики по группам.

Показатель ($Me \pm m$)	Группа А (n=22)	Группа В (n=31)	p-value
Продолжительность операции, минуты	362±96	414±120	,391
Объем интраоперационной кровопотери, мл	300±196	193±144	
Реанимационный койко-день	5±5	5±1,5	
Послеоперационный койко-день	18±10	18±5,4	

Различия не обнаружили статистической значимости, однако, клинически значительная разница между группами по продолжительности хирургического вмешательства и объема кровопотери побудили нас провести дополнительный многофакторный анализ с учетом способа реконструкции желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (см. табл. 4).

Таблица 4.

Многофакторный дисперсионный анализ количественных интраоперационных характеристик.

Effect	Descriptive Statistics (ПДР только C25)								
	Level of Factor	Level of Factor	N	time Mean	time Std.Dev.	time -95,00%	time +95,00%	blood loss Mean	blood loss Std.Dev.
Total			30	371,2	103,0	332,7	409,6	293,3	142,5
способ	Roux-en-Y		13	362,3	107,7	297,2	427,4	288,5	177,0
способ	single loop		17	377,9	102,1	325,4	430,4	297,1	115,2
O.felineus	no opisthorchiasis		15	393,3	106,0	334,7	452,0	306,7	137,4
O.felineus	opisthorchiasis		15	349,0	98,5	294,4	403,6	280,0	150,9
способ*O.felineus	Roux-en-Y	no opisthorchiasis	8	346,9	72,3	286,4	407,3	262,5	148,2
способ*O.felineus	Roux-en-Y	opisthorchiasis	5	387,0	156,2	193,1	580,9	330,0	228,0
способ*O.felineus	single loop	opisthorchiasis	7	446,4	118,0	337,3	555,6	357,1	113,4
способ*O.felineus	single loop	opisthorchiasis	10	330,0	55,2	290,5	369,5	255,0	101,2

Как следует из таблицы 5, при описторхозе применение однопетлевого способа реконструкции ЖКТ сокращает время операции в среднем на 57 минут, а объем кровопотери при однопетлевом способе был меньше в среднем на 75-105 мл. Красным выделены подгруппы, для которых разница показателей была статистически значимой ($p < 0,05$).

Обсуждение и выводы

Полученные данные свидетельствуют о том, что паразитарный панкреатит, развивающийся при хроническом описторхозе, не является протективным фактором в отношении несостоятельности панкреатикодигестивного анастомоза. Частота формирования клинически значимой панкреатической фистулы (класса В и С) была одинаковой у лиц с фоновым описторхозом и без него, так же, как и плотная консистенция культи поджелудочной железы и дилатированный панкреатический проток встречались с одинаковой частотой в обеих группах. Однако, описторхоз достоверно повышает частоту билиарных осложнений, а именно, является независимым фактором риска несостоятельности гепатикоеноанастомоза при ПДР. Применение однопетлевого способа реконструкции желудочно-кишечного тракта при ПДР по поводу рака головки поджелудочной железы на фоне хронического описторхоза сокращает время операции в среднем на 57 минут, а объем кровопотери при в среднем на 75-105 мл.

Представляется перспективным изучить отдаленные хирургические результаты, в том числе качество жизни у данной категории больных. Особый интерес представляют онкологические аспекты: частота местных рецидивов, общая 1-, 3- и 5-летняя выживаемость, медиана выживаемости без прогрессирования, оптимальные варианты хирургического пособия при метастатической обструкции в зоне операции.

Благодарности

Авторы выражают благодарность Медицинскому информационно-аналитическому центру ХМАО – Югры за предоставленные эпидемиологические сведения.

Литература

1. Альперович Б.И., Курьсько Ж.А. Лечение хронических описторхозных панкреатитов // Бюллетень сибирской медицины. 2003. № 1. С. 62–67.
2. Альперович Б.И., Родичева Н.С., Курьсько Ж.А. Клинический патоморфоз хронического описторхозного панкреатита // Бюллетень сибирской медицины. 2004. № 4. С. 49–53.
3. Бражникова Н.А., Цхай В.Ф., Мерзликин Н.В. и др. Описторхозный панкреатит // Анн. Хир. Гепатол. 2012. Т. 17, № 2. С. 72–79.
4. Кучин, Д.М. Выбор оптимального способа формирования панкреатодигестивного анастомоза при гастропанкреатодуоденальной резекции : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.17 / Кучин Денис Михайлович. – М., 2017. – 101 с.
5. Патютко Ю.И., Котельников А.Г., Поляков А.Н., Подлужный Д.В. Эволюция хирургии рака головки поджелудочной железы и периапулярной зоны // Анн. Хир. Гепатол. 2019. Т. 24, № 3. С. 45–53.
6. Райн В.Ю., Ионин В.П., Колмачевский Н.А. Опыт панкреатодуоденальных резекций с сохранением привратника в Ханты-Мансийском автономном округе // Научный медицинский вестник Югры. – 2019. – Т. 22. – № 4. – С. 38–44.
7. Семенцов, К.В. Современные технологии в улучшении непосредственных результатов панкреатодуоденальной резекции : дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.17 / Семенцов Константин Валерьевич. – СПб., 2019. – 302 с.
8. Хабас Г.Н. Хирургическое лечение очаговых поражений печени при описторхозе : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.27 / Хабас Григорий Николаевич. – Томск, 2002. – 24 с.

9. Carpenter H.A. Bacterial and Parasitic Cholangitis / Herschel A. Carpenter // Mayo Clinic Proceedings. 1998. Vol. 73, № 5. P. 473–478.
10. Ellis R. J., Gupta A. R, Hewitt D. B. Risk Factors for Post-Pancreaticoduodenectomy Delayed Gastric Emptying in the Absence of Pancreatic Fistula or Intra-Abdominal Infection // Surg Oncol 2019. Vol. 119, № 7. P. 925-931. doi: 10.1002/jso.25398.
11. Le Bian A. Z., Fuks D., Montali F. Predicting the Severity of Pancreatic Fistula After Pancreaticoduodenectomy: Overweight and Blood Loss as Independent Risk Factors: Retrospective Analysis of 277 Patients // Surg Infect (Larchmt) 2019 Vol. 20, № 6. P. 486-491. doi: 10.1089/sur.2019.027.
12. Pakharukova MY, Mordvinov VA. The liver fluke *Opisthorchis felinus*: biology, epidemiology and carcinogenic potential. Trans R Soc Trop Med Hyg. 2016. Vol. 110, № 1. 28-36.
13. Ridolfi, C. Morphohistological Features of Pancreatic Stump Are the Main Determinant of Pancreatic Fistula after Pancreatoduodenectomy [Epub ahead of print] // BioMed Research International. 2014. Режим доступа: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2014/641239/>
14. Schramm, D. Evidenzbasierte Diagnostik und Therapie sowie Ableitung klinischer Behandlungsalgorithmen und Implementierung eines Patientenguides : diss. ... Dr. med. : Daniel Schramm. Jena, 2014. 130 s.
15. Wegner R. E., Verma V., Hasan S.. Incidence and Risk Factors for Post-Operative Mortality, Hospitalization, and Readmission Rates Following Pancreatic Cancer Resection // J Gastrointest Oncol. 2019 Vol. 10, № 6. P. 1080-1093. doi: 10.21037/jgo.2019.09.01.
16. Xiao-Yu Zhang, Xiao-Zhen Zhang, Fang-Yan L. Factors Associated With Failure of Enhanced Recovery After Surgery Program in Patients Undergoing Pancreaticoduodenectomy // Hepatobiliary Pancreat Dis Int. 2020. Vol. 19, № 1. P. 51-57. doi: 10.1016/j.hbpd.2019.09.006.
17. Ye Li, Fang Zhou, Dong-Ming Zhu. Novel Risk Scoring System for Prediction of Pancreatic Fistula After Pancreaticoduodenectomy // World J Gastroenterol 2019. Vol. 25, № 21. P. 2650-2664. doi: 10.3748/wjg.v25.i21.2650.