

**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: raynvu@okbhmao.ru, +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: raynvu@okbhmao.ru, +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 культи, 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 felineus, 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 периампулярной 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. felineus*.

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).

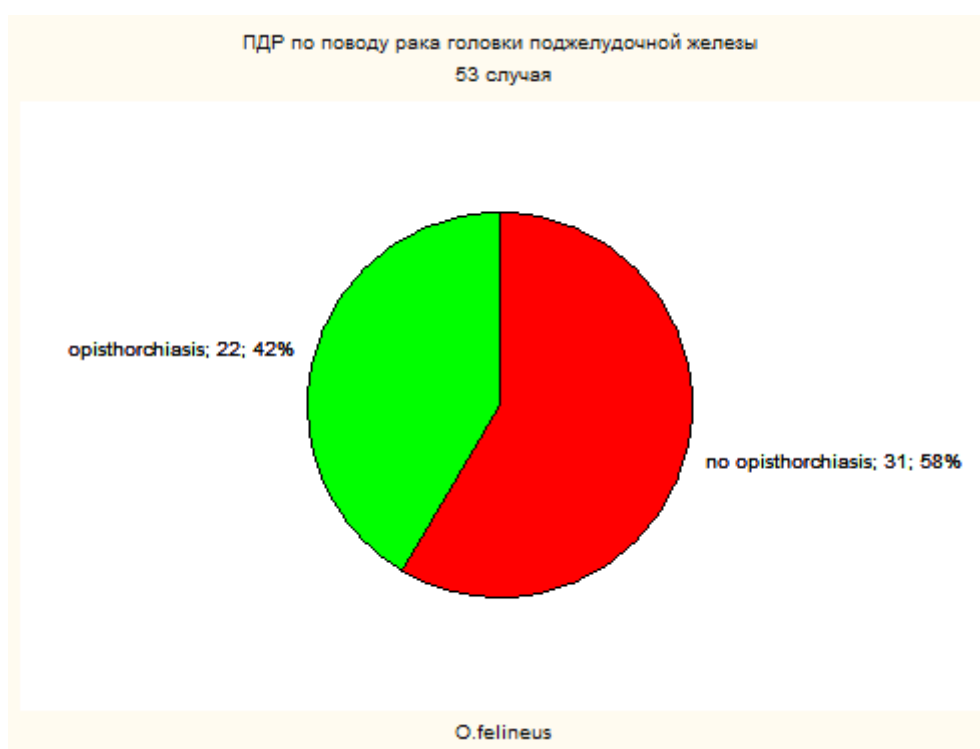


Рис. 2. Доля больных с сопутствующим описторхозом.

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 стадии 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.

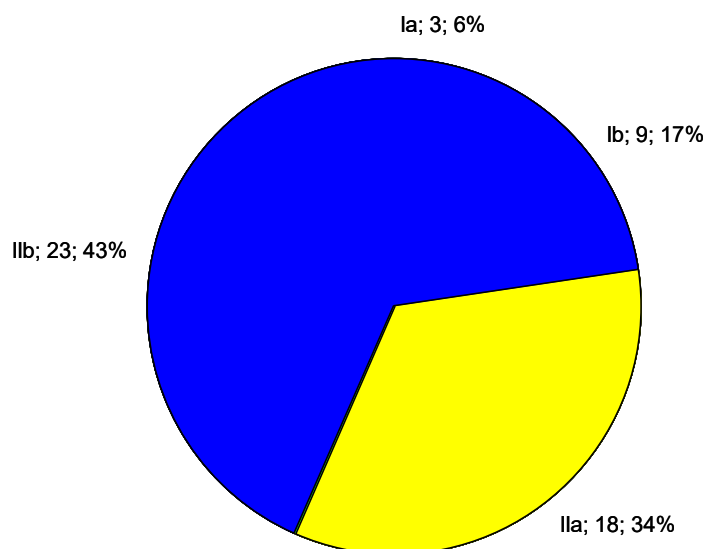


Рис. 3. Распределение больных по стадиям онкопроцесса.

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 $p=0,389$).

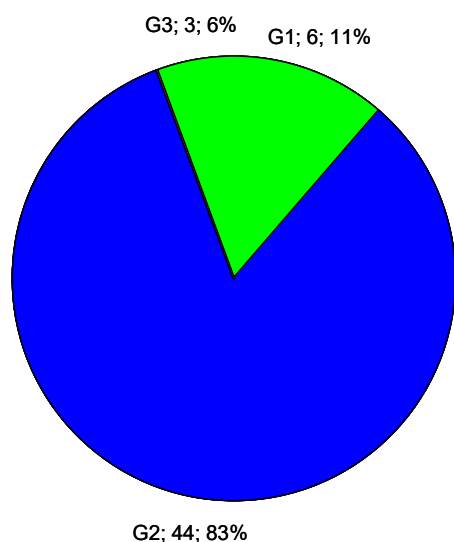


Рис. 4. Степень злокачественности железистого рака по данным заключительного гистологического исследования.

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, сутк _{кв} (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 / верхней 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 культи, 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 культи	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 гепатикоеюноанастомоза 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, удлиняет 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 \pm 96	414 \pm 120	,391
Объем интраоперационной кровопотери, мл	300 \pm 196	193 \pm 144	
Реанимационный койко-день	5 \pm 5	5 \pm 1,5	
Послеоперационный койко-день	18 \pm 10	18 \pm 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	opist horchiasis	7	446,4	118,0	337,3	555,6	357,1	113,4
способ*O.felineus	single loop	opist horchiasis	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 культуры 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 гепатикоюноанастомоза 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 периампулярной 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.