



И. А. Криворучко,
А. В. Арсеньев,
Н. Н. Тесленко,
Н. Н. Гончарова,
С. Н. Тесленко,
А. А. Тонкоглас

*Харьковский национальный
медицинский университет*

*Национальный
фармацевтический
университет, г. Харьков*

© Коллектив авторов

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ОБЪЕМНЫХ ОБРАЗОВАНИЙ С ПРЕИМУЩЕСТВЕННЫМ ПОРАЖЕНИЕМ ГОЛОВКИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С УЧЕТОМ ЭКСПЕРТНОЙ ПРОГНОЗНОЙ ОЦЕНКИ И РОЛЬ МИНИИНВАЗИВНЫХ МЕТОДОВ ДООПЕРАЦИОННОЙ ДЕКОМПРЕССИИ ЖЕЛЧНЫХ ПУТЕЙ ПРИ МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХЕ

Резюме. В работе проведен математический анализ результатов лечения 118 больных с объемным образованием головки поджелудочной железы, куда вошли больные с хроническим панкреатитом и раком поджелудочной железы. Была создана компьютерная база данных. При построении системы прогнозирования и вероятности наличия у больного рака поджелудочной железы рассматривались различные статистические методы: дискриминантный анализ, деревья классификации, логит-регрессия. Выбор группы (хронический панкреатит и рак поджелудочной железы) предварительно определялся исходя из выявления максимального значения классификационных функций. Общая точность построенной математической модели дифференциальной диагностики составила 78,8 %. Точность полученной модели прогноза была проверена на тестовой выборке из 20 больных (8 – рак поджелудочной железы, 12 – хронический панкреатит). Проверочная точность модели прогнозирования составила 74 % на тестовой выборке. Миниинвазивные методики дооперационной декомпрессии желчных путей позволяют достаточно быстро и эффективно ликвидировать желтуху и холангит, дают возможность проводить оперативные вмешательства в наиболее благоприятных условиях, особенно при хронической желтухе, а у больных пожилого возраста и с тяжелой сопутствующей патологией являются альтернативой хирургическому лечению.

Ключевые слова: *рак поджелудочной железы, хронический панкреатит, дифференциальная диагностика, прогноз, лечение.*

Введение

Опухолевые поражения головки поджелудочной железы (ПЖ) составляют 15-25 % всех доброкачественных и злокачественных новообразований их количество имеет тенденцию к увеличению по данным литературы, а раннее выявление этих заболеваний является одним из самых трудных вопросов диагностики и лечения. Дифференциальная диагностика хронического панкреатита (ХП) и рака ПЖ является одной из самых сложных и важных проблем хирургической панкреатологии [1, 2, 3, 4]. Особая важность проблемы связана с тем, что рак ПЖ обнаруживается у больных, страдающих ХП, который расценивается на сегодняшний день, как предраковое заболевание [3, 4]. Низкая выявляемость рака ПЖ на фоне ХП в резектабельной фазе указывает на неудовлетворительность существующих алгоритмов и программ дифференци-

альной диагностики этой категории больных. В последнее десятилетие широко внедрялись в клиническую практику современные методы диагностики – УЗИ, СКТ, МРТ, ЭРХПГ, чрескожная пункция ПЖ под контролем УЗИ, аспирация панкреатического сока. Каждый из них не расширил возможности современного радикального лечения, не снизилась актуальность проблемы дифференциального диагноза опухолевых и воспалительных заболеваний ПЖ, как на ранних стадиях, так и на поздних [1, 3, 4]. Новые перспективы в улучшении качества дифференциальной диагностики опухолевых и воспалительных заболеваний ПЖ, а также прогнозирование их течения открыл иммуно-цитохимический метод. Известно, что наибольшую информативность в диагностике рака ПЖ имеет опухолевый маркер СА 19.9, но отмечается низкая его специфичность, чувствительность и общая точность [1, 2].



Использование опухолевых маркеров в практике проводится, как правило, хаотично и до настоящего времени отсутствует четкая программа: какие опухоли должны контролироваться маркерами, а для каких локализаций динамика исследований нецелесообразна. Отсутствуют четко разработанные алгоритмы сочетания применения онкомаркеров (СА 125, АФГ, РЭА, МСА, Ferritin) и не установлена их роль в прогнозировании резектабельности опухоли, а также место в комплексной дифференциальной диагностике опухолевых и хронических воспалительных заболеваний ПЖ [1, 2, 3]. Таким образом, перспективным направлением для улучшения результатов дифференциальной диагностики ХП и рака ПЖ является разработка диагностического алгоритма и комплексного подхода на основе современных методов диагностики.

Целью работы

Разработка математической модели дифференциальной диагностики при объемных образованиях головки ПЖ и оценка миниинвазивных методов дооперационной декомпрессии желчных путей при механической желтухе.

Материалы и методы исследований

В работе использованы данные результатов хирургического лечения 118 больных, среди которых 51 (43,2 %) больной был с ХП и 67 (56,8 %) больных с раком ПЖ в 2010–2014 гг. Явления механической желтухи, как ведущего клинического симптома, отмечены у 91 (77,1 %) пациента. Была создана компьютерная база данных по этим больным с использованием 31 клиничко-лабораторного критерия, полученные до оперативных вмешательств. Для построения математических моделей прогноза был применен дискриминантный анализ данных, методы непараметрического сравнения средних, корреляционный анализ. Использовали следующие инструментальные методы: рентгенографию пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки, УЗИ, СКТ, эндоскопическую эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС), ЭРХПГ, МРТ, чрескожную чреспеченочную холангиографию (ЧХГ) под контролем УЗИ и рентгентелевидения, видеолапароскопию.

Результаты исследований и их обсуждение

Такие симптомы рака органов гепатопанкреатодуоденальной зоны, как желтушность склер и кожных покровов, ахоличный кал, обнаружены у всех пациентов с механической желтухой доброкачественного и злокачественного генеза. Кожный зуд с характерными расчетами на теле наблюдался у 95 % больных. Уменьшение массы тела более чем на 5 кг за последние месяцы отмечено у 92 % больных,

боль в верхних участках живота — только у 20 % больных. В биохимических параметрах крови отмечали выраженные изменения, свидетельствующие о развитии у больных печеночной недостаточности. Минимальный уровень общего билирубина был 84 мкмоль/л, максимальный — 346 мкмоль/л. Также низким был уровень альбумина сыворотки крови, что свидетельствовало о глубоком угнетении белковосинтетической функции печени. Известно, что билиарная гипертензия и развитие холангита сопровождаются некрозом гепатоцитов, маркером чего является повышение уровня АлАТ, которое отмечалось у всех пациентов с механической желтухой, причем у 72 % отмечено повышение этого показателя в 3 и более раз. Повышение щелочной фосфатазы также наблюдалось у всех больных. Протромбиновый индекс менее 75 % был у 75 %, а фибриноген менее 3 г/л — у 50 % пациентов. Анемия (уровень гемоглобина менее 90 г/л) выявлена у 20 % больных, лейкоцитоз со сдвигом влево определялся в 33 % случаев, что свидетельствовало о развитии холангита различной степени тяжести. У 20 % обследуемых больных была выявлена тромбоцитопения.

Как известно, прогнозирование диагноза и исхода лечения больных может быть выполнено различными методами многомерного статистического анализа, выбор которых будет определяться шкалой измерения, законом распределения используемых показателей и наличием статистических связей между ними. Поэтому на первом этапе был проведен анализ методами описательной статистики. Сравнение достоверности различий центральных тенденций в показателях для двух рассматриваемых групп показало, что они не однородны по возрастному составу. Так в группе с раком ПЖ возраст больных (61,5±1,4) лет был значительно больше по критерию Манна – Уитни ($p=0,00024$), чем в группе больных с ХП (52,2±2) лет. С учетом этого обстоятельства предположили, что изменение ряда показателей может быть связано не столько с развитием рака ПЖ, сколько с возрастом пациентов. Поэтому были сформированы однородные по возрасту группы, которые включали 47 больных с ХП и 53 — с раком ПЖ. Проведенный анализ показал, что значимые ($p<0,05$) различия в группах между показателями были выявлены (критерий Манна – Уитни) только для 9 изучаемых показателей (табл. 1):

Для графической иллюстрации этих соотношений были использованы лепестковые диаграммы, построенные для стандартизированных значений рассматриваемых показателей по формуле: $(x_{cm} = \frac{x - \bar{x}}{\sigma})$. Использование

стандартизованих показателів і їх середніх дозволило представити результати в одному масштабі (от -1 до +1), зберігаючи співвідношення між ними (рис. 1, 2).

Таблиця 1

Значення показателів (M±m) значимо розрізняються в групах хворих з ХП і раком ПЖ

Показатели	Хронічний панкреатит (n ₁ =47)	Рак ПЖ (n ₂ =53)
	M±m	M±m
С/я нейтрофіли, %	63,06±1,46	68,45±1,34
Лімфоцити, %	26±1,38	20,08±1,32
Білок в сечі, г/л.	0,105±0,03	0,3±0,09
Фібриноген А, ед. изм.	4±0,31	4,65±0,3
Білірубін загальний, ммоль/л.	49,54±11,2	144,3±17,32
Білірубін прямий, моль/л.	22,76±6,93	87,68±12,2
Білірубін непрямий, ммоль/л.	25,57±5,32	57,4±7,6
Глюкоза крові, ммоль/л.	5,34±0,23	7,05±0,85
Діаметр жовчочного протоку, мм.	8,93±0,75	12,1±0,8

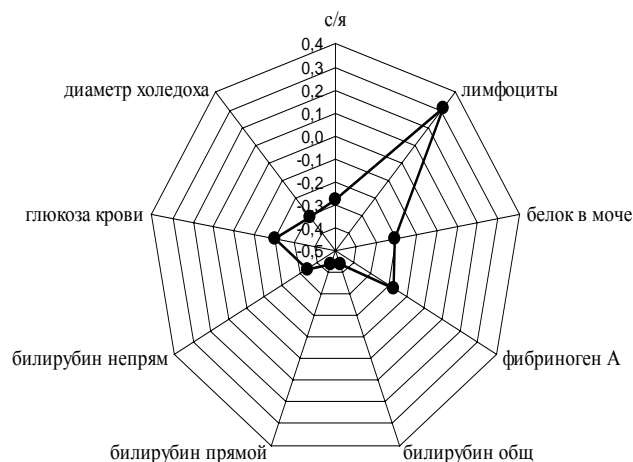


Рис. 1. Лепестковая діаграма для стандартизованих показателів, значимо відрізняються в групах (група хворих з ХП)

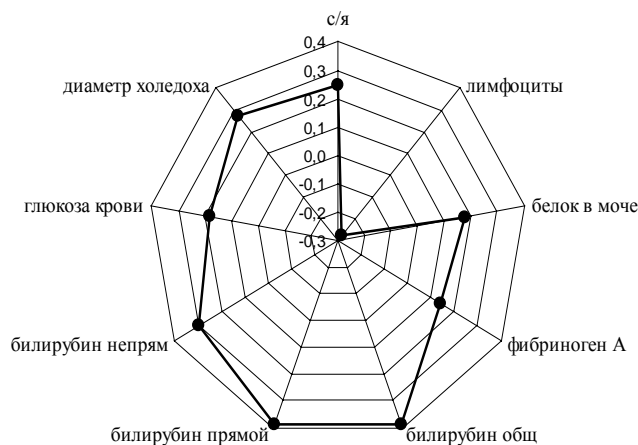


Рис. 2. Лепестковая діаграма для стандартизованих показателів, значимо відрізняються в групах (група хворих з раком ПЖ)

Як видно з наведених діаграм, для хворих з раком ПЖ характерно підвищені значення рівня білірубину, глюкози,

фібриногена А крові, значительне зниження кількості лімфоцитів, що обумовлено порушенням білково-синтетичної функції печінки і депресією імунної системи, наявність запальних змін в сечі, а також дилатація гепатикохоледоху. Так же при раку ПЖ зростає щелочна фосфатаза (ЩФ) і γ -глутамін транспептидаза, так як їх рівень не залежить від наявності жовтухи. Загальний білок був знижений, рівень амілази і ліпази був в межах норми або незначительно підвищився. У хворих ХП з явищами механічної жовтухи або без неї відмічалось збільшення трансаміназ, щелочної фосфатази і лактатдегідрогенази, незначительне зниження загального білка і амілази сироватки крові ($p > 0,05$).

Важко відзначити, що виявлені відмінності не були обумовлені віковим складом розглянутих груп (по віку вони однорідні), а виключительно особливостями протікання захворювань. Аналіз первинної бази даних (118 хворих) виявив те ж саме відмінності в показателях (плюс віковий фактор). Тому при проведенні подальшого аналізу використовувались розглянуті вище показателі, включаючи вік, оскільки він в значительній мірі збільшує ймовірність виникнення раку ПЖ.

При побудові системи прогнозування ймовірності наявності у хворого раку ПЖ розглядалися різні статистичні методи: дискримінантний аналіз, дерева класифікації, логіт-регресія і др. Як виявилось, найбільш підходящим методом для даної структури даних виявився дискримінантний аналіз. При цьому була досягнута висока точність апостеріорної класифікації (табл. 2) навіть при використанні тільки трьох показателів: прямого білірубину, лімфоцитів і віку хворих. При цьому скорочення кількості предикторних показателів до трьох було обумовлено їх мультиколінеарністю (високим рівнем кореляційних зв'язків), наприклад: загальний – прямий – непрямий білірубін – діаметр жовчочного протоку), і прагненням зменшити кількість предикторів при збереженні точності прогнозу.

Таблиця 2

Точність апостеріорної класифікації методом дискримінантного аналізу

	Матриця класифікації: ряди — спостережувані групи; стовпці — прогнозовані групи		
	процент правильних, %	ХП	рак ПЖ
ХП	74,5	38	13
Рак ПЖ	82,1	12	55
Всього	78,8	50	68

Прогнозування ймовірності наявності у хворого раку ПЖ здійснювалась після вирахування класифікаційних функцій.



Выбор группы (ХП и рак ПЖ) предварительно определялся исходя из выявления максимального значения классификационных функций, которые вычислялись по формулам:

$$Y_{\text{ХП}} = -16,75 - 0,0035 \times \text{«Билирубин прямой»} + 0,42 \times \text{«Лимфоциты»} + 0,4 \times \text{«Возраст»};$$

$$Y_{\text{рак ПЖ}} = -18 + 0,0083 \times \text{«Билирубин прямой»} + 0,36 \times \text{«Лимфоциты»} + 0,44 \times \text{«Возраст»}.$$

Порядок показателей в классификационных функциях соответствует вкладу каждого предиктора в процесс классификации.

Точность полученной модели прогноза была проверена на тестовой выборке из 20 больных (8 – рак ПЖ, 12 – ХП). Точность модели прогнозирования составила 74 % на тестовой выборке, что подтверждает полученные результаты.

Методы дренирования желчных протоков для временного или окончательного отведения желчи представлены в табл. 3, которые были выполнены у 72 из 91 больного с механической желтухой.

Как свидетельствуют данные, приведенные в таблице 3, эндоскопические вмешательства для декомпресси желчных путей выполнены у 79,2 %, другие — у 20,8 % больных.

Таблица 3

Способы отведения желчи у больных с механической желтухой доброкачественного и злокачественного генеза

Способы дренирования желчных протоков	Количество больных,	
	абс.	%
ЭРХПГ, ЭПСТ, назобилиарное дренирование	21	29,1
ЭРХПГ, ЭПСТ, стентирование	30	41,6
Холецистостомия под контролем УЗИ	10	14,1
Холецистостомия под контролем видеолапароскопии	6	8,3
Холецистостомия из мини-доступа	5	6,9
Всего:	72	100

После восстановления функции печени, нормализации параметров свертывающей системы крови, у ряда больных произведены ра-

дикальные или симптоматические вмешательства. Гастропанкреатодуоденальная резекция по Whipple's была выполнена 35 больным, панкреатодуоденальная резекцию по Traverso — Longmire's — 8, субтотальная правосторонняя панкреатэктомия по Fortner's — 3, дуоденосохраняющая резекция головки ПЖ — 37, симптоматические вмешательства — 15. У 16,9 % больных временное дренирование желчных протоков для отведения желчи оказалось окончательным вариантом лечения. Послеоперационные осложнения у анализируемых больных возникли в 18 (15,3 %) случаях, умерли 5 (4,2 %) больных.

Таким образом, учитывая тот факт, что больные с ХП составляют группу «риска» развития рака ПЖ, проблема дифференциальной диагностики при наличии объемного образования преимущественно в головке ПЖ является актуальной для выбора способа хирургического вмешательства. Для исключения рака ПЖ у больных с ХП на первом этапе целесообразно использовать доступную математическую модель дифференциальной диагностики (точность порядка 78,8 %), разработанную на основе доступных клинико-лабораторных и инструментальных критериев.

Малоинвазивные декомпрессионные вмешательства представляют собой эффективный способ восстановления желчеоттока при обструкции билиарной системы как на фоне рака гепатопанкреатодуоденальной зоны, так и при ХП с преимущественным поражением головки ПЖ. Эти методики позволяют достаточно быстро и эффективно ликвидировать желтуху и холангит, дают возможность проводить оперативные вмешательства в наиболее благоприятных условиях, особенно при хронической желтухе, а у больных пожилого возраста и с тяжелой сопутствующей патологией являются альтернативой хирургическому лечению.

ЛИТЕРАТУРА

1. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial / S. Post, Neuhaus P. [et al.] // JAMA. — 2007. — Vol. 297, № 3. — P. 267–277.
2. A randomized trial of chemotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer / J. P. Neoptolemos, D. D. Stocken, H. Friess [et al.] // N. Engl. J. Med. — 2004. — Vol. 350, № 12. — P. 1200–1210.
3. Moore M. J. Erlotinib plus gemcitabine compared to gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer

/ M. J. Moore, Goldstein D., Hamm J. [et al.] // A phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group [NCIC-CTG]. — J. Clin. Oncol. — 2005 — Vol. 23, № 16. — P. 135–138.

4. Positive peritoneal cytology predicts unresectable pancreatic adenocarcinoma / N. B. Merchant, K.C. Conlon, P. Sasigo [et al.] // J. Am. Coll. Surg. — 1999. — Vol. 188, № 4. — P. 421–426.

ДИФЕРЕНЦІЙНА
ДІАГНОСТИКА ОБ'ЄМНИХ
УТВОРЕНЬ З ПЕРЕВАЖНИМ
УРАЖЕННЯМ ГОЛІВКИ
ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ
З УРАХУВАННЯМ
ЕКСПЕРТНОЇ ОЦІНКИ
ТА ЗНАЧЕННЯ
МІНІІНВАЗИВНИХ
МЕТОДІВ ДООПЕРАЦІЙНОЇ
ДЕКОМПРЕСІЇ ЖОВЧНИХ
ШЛЯХІВ ПРИ МЕХАНІЧНІЙ
ЖОВТЯНИЦІ

*I. А. Криворучко,
А. В. Арсен'єв,
М. М. Тесленко,
Н. М. Гончарова,
С. М. Тесленко,
О. А. Тонкоглас*

Резюме. Проведено математичний аналіз результатів лікування 118 хворих з об'ємним новоутворенням голівки підшлункової залози, куди увійшли хворі з хронічним панкреатитом та раком підшлункової залози. Була створена комп'ютерна база даних. При створенні системи прогнозування вірогідності присутності у хворого на рак підшлункової залози розглядалися різні статистичні методи: дискримінантний аналіз, дерева класифікації, логіт-регресія. Вибір групи (хронічний панкреатит та рак підшлункової залози) попередньо визначався виходячи з максимального значення класифікаційних функцій. Загальна точність побудованої математичної моделі диференційної діагностики склала 78,8 %. Точність отриманої моделі прогнозу була перевірена на виборці з 20 хворих (8 – рак підшлункової залози, 12 – хронічний панкреатит). Перевірочна точність моделі склала 74 % на тестовій виборці. Мініінвазивні методики доопераційної декомпресії жовчних шляхів дозволяють досить швидко та ефективно лікувати жовтяницю та холангіт, дають можливість проводити оперативні втручання в найбільш сприятливих умовах, особливо при хронічній жовтяниці, а у хворих похилого віку та с важкою супутньою патологією є альтернативою хірургічному втручання.

Ключові слова: *рак підшлункової залози, хронічний панкреатит, диференційна діагностика, прогноз, лікування.*

DIFFERENTIAL DIAGNOSIS
OF SPACE-OCCUPYING
LESIONS WITH A
PRIMARY LESION OF
THE PANCREATIC HEAD,
TAKING INTO ACCOUNT
THE EXPERT FORECAST
EVALUATION AND THE
ROLE OF MINIMALLY
INVASIVE METHODS OF
PREOPERATIVE BILIARY
TRACT DECOMPRESSION IN
OBSTRUCTIVE JAUNDICE

*I. A. Kryvoruchko,
A. V. Arsenyev,
N. N. Teslenko,
N. N. Goncharova,
S. N. Teslenko,
A. A. Tonkoglas*

Summary. In work the mathematical analysis of results of treatment of 118 patients with mass of a pancreas head where patients with chronic pancreatitis and cancer of pancreas have entered is carried out. The computer database has been created. At construction of prognosis system for patients with cancer of pancreas, various statistical methods were considered: the discriminant analysis, classification trees, logit-regress. The group choice (chronic pancreatitis and cancer of pancreas) was preliminary defined proceeding from revealing of the maximum value of classification functions. The general accuracy of differential diagnostics constructed mathematical model has made 78,8 %. Accuracy of the prognosis model has been checked up on test sample of 20 patients (8 – cancer of pancreas, 12 – chronic pancreatitis). Verifying accuracy of model of prognosis has made 74 % on test sample. Minimally invasive techniques of preoperative biliary tract decompression allow sufficiently rapidly and efficiently eliminate jaundice and cholangitis, allow to carry out surgery in the most favorable conditions, especially in patients with chronic hepatitis, and in elderly patients with severe comorbidities are an alternative to surgical treatment.

Key words: *cancer of pancreas, chronic pancreatitis, differential diagnostics, prognosis, treatment.*