

## **Возможность прогнозирования неблагоприятных результатов выполнения панкреатодуоденальной резекции на фоне синдрома обтурационной желтухи**

**П. Т. Муравьев, Б. С. Запорожченко, И. Е. Бородаев, В. Г. Шевченко**

Одесский национальный медицинский университет

## **Possibility of prognostication for unfavorable results of the pancreaticoduodenal resection on background of the obturation jaundice syndrome**

**P. T. Muraviov, B. S. Zaporozhchenko, I. E. Borodayev, V. G. Shevchenko**

Odessa National Medical University

### **Реферат**

**Цель.** Определить возможность прогнозирования неблагоприятного течения послеоперационного периода в аспекте планируемой панкреатодуоденальной резекции по поводу очагового образования панкреатодуоденальной зоны на фоне обтурационной желтухи.

**Материалы и методы.** Рак головки поджелудочной железы верифицирован у 174 (64,0%) больных, рак большого сосочка двенадцатиперстной кишки – у 20 (7,4%), рак дистального отдела гепатикохоледоха – у 24 (8,8%), хронический псевдотуморозный панкреатит – у 54 (20,0%) больных. В основной группе (112 больных) подготовку к оперативному вмешательству проводили по разработанному алгоритму, в контрольной группе (160 больных) – по общепринятым стандартам.

**Результаты.** Панкреатодуоденальная резекция с наложением термино–латерального анастомоза по Whipple выполнена у 38 (14,0%) больных, термино–терминального анастомоза по Шалимову–Копчаку – у 40 (14,7%), дуоденомукозного панкреатоэюноанастомоза – у 127 (46,7%), панкреатогастроанастомоза с инвагинацией культи поджелудочной железы в культи желудка – у 35 (12,9%), панкреатогастроанастомоза с погружением культи поджелудочной железы в рукав, выкроенный из большой кривизны желудка – у 32 (11,8%). Несостоятельность панкреатодигестивного анастомоза развилась у 32 (11,8%) больных. Смертность составила 5,1%.

**Ключевые слова:** прогнозирование; билиарная декомпрессия; панкреатодуоденальная резекция; поджелудочная железа; обтурационная желтуха; анастомоз.

### **Abstract**

**Objective.** To determine the possibility of prognostication of unfavorable course of postoperative period in the aspect of the planned pancreaticoduodenal resection for focal affection of pancreaticoduodenal zone on background of obturation jaundice.

**Materials and methods.** The pancreatic head cancer was verified in 174 (64.0%) patients, cancer of the duodenal papilla magna – in 20 (7.4%), cancer of distal hepaticocholedochus – in 24 (8.8%), chronic pseudotumoral pancreatitis – in 54 (20.0%) patients. In the main group (112 patients) preparation to operative intervention was conducted in accordance to elaborated algorithm, and in a control group (160 patients) – in accordance to conventional standards.

**Results.** Pancreaticoduodenal resection with formation of termino–lateral anastomosis in accordance to Whipple procedure was performed in 38 (14.0%) patients, termino–terminal anastomosis in accordance to procedure of Shalimov–Kopchak – in 40 (14.7%), duodenumojejunoanastomosis – in 127 (46.7%), pancreaticogastroanastomosis with invagination of the pancreatic stump into the gastric stump – in 35 (12.9%), pancreaticogastrostomy with deepening of the pancreatic stump into the sleeve, made of the big gastric curvature – in 32 (11.8%). Insufficiency of pancreaticodigestive anastomosis have occurred in 32 (11.8%) patients. Mortality have constituted 5.1%.

**Keywords:** prognostication; biliary decompression; pancreaticoduodenal resection; pancreatic gland; obturation jaundice; anastomosis.

Панкреатодуоденальная резекция (ПДР) продолжает оставаться единственным радикальным оперативным вмешательством в лечении очаговой патологии панкреатодуоденальной зоны и наиболее сложным, сопровождающимся большим числом послеоперационных осложнений [1 – 5]. Выполнение ПДР в условиях холемии увеличивает риск развития послеоперационных осложнений и послеоперационную летальность, которая превышает 20% [1, 6 – 8].

Применение пункционно–дренирующих и миниинвазивных эндоскопических оперативных вмешательств на этапе подготовки больного к выполнению радикального оперативного вмешательства в объеме ПДР позволяет в сравнительно короткие сроки снизить уровень холемии [1, 3, 4]. Однако существующие методы декомпрессии при билиарной гипертензии недостаточно безопасны и могут приводить к ухудшению состояния больных в первые несколько

суток, проявляющемуся нарастанием холестатического и цитолитического синдромов, прогрессированием печеночной энцефалопатии, полиорганной недостаточности [5, 9].

По данным ряда авторов быстрое снижение давления в желчевыводящей системе приводит к редукции воротного кровотока, вызывая дезорганизацию и диссоциацию печеночных ацинусов, предположительно обусловленные активизацией перекисного окисления липидов и нарушением антиоксидантной защиты гепатоцитов [6, 7, 9]. Тогда как промедление с началом декомпрессии желчных протоков и увеличение сроков до выполнения радикального этапа оперативного лечения зачастую ухудшают прогноз выживаемости.

Цель исследования: определить возможность прогнозирования неблагоприятного течения послеоперационного периода в аспекте планируемой ПДР по поводу очагового образования панкреатодуоденальной зоны на фоне обтурационной желтухи.

### Материалы и методы исследования

Проанализированы результаты комплексного хирургического лечения 272 больных с очаговой патологией головки поджелудочной железы (ПЖ), сопровождающейся явлениями гипербилирубинемии. Средний возраст больных составил 47,3 года. Мужчин было 141 (51,8%), женщин – 131 (48,2%).

Исходя из изначально бессимптомного течения и обращения больных за медицинской помощью лишь по мере проявления болевого синдрома или синдрома обтурационной желтухи, основной акцент мы делали на инструментальные методы исследования ввиду предположения о втягивании в патологический процесс близлежащих органов и магистральных структур – признака запущенности заболевания. Диагностический алгоритм на этапе госпитализации включал обязательное выполнение ультразвукового исследования, компьютерной и магнитно-резонансной томографии/ фиброэндоскопическую ретроградную холангиопанкреатографию, позитронно-эмиссионной томографии с компьютерной томографией. Выполняли УЗИ–контролируемую трепанобиопсию с получением «столбика ткани». Обязательным для верификации злокачественного поражения головки ПЖ было определение уровней специфических онкомаркеров – РЭА (раково–эмбрионального антигена), СА 19–9, СА 50.

Основными клиническими проявлениями были явления обтурационной желтухи, синдром Курвуазье, болевой синдром и малые онкологические признаки. По результатам диагностического алгоритма рак головки ПЖ верифицирован у 174 (64,0%) больных, рак большого сосочка двенадцатиперстной кишки – у 20 (7,4%), рак дистального отдела гепатикохоледоха – у 24 (8,8%), хронический псевдотуморозный панкреатит – у 54 (20,0%) больных.

### Результаты

Большинство больных поступали в запущенном состоянии, с длительно существующей желтухой (2 – 3 не-

дели и более) и с высокими показателями билирубина (свыше 200 мкмоль/л). Мы проанализировали основные патофизиологические параметры состояния больного, вариабельность которых была наиболее значимой в лечебно–диагностическом процессе. Основными количественными лабораторными показателями, которые были изменены у большинства больных и наиболее полно характеризовали их патологическое состояние, были биохимические показатели крови (уровни общего билирубина, общего белка и альбумина, активность щелочной фосфатазы, уровни специфических онкомаркеров). Среди инструментальных показателей наиболее изменчивыми были диаметр общего желчного протока и плотность паренхимы ПЖ. Сопоставив полученные результаты исследований между собой, мы выявили математическую зависимость между ними и риском развития осложнений в послеоперационном периоде.

Хирургическую тактику определяли в соответствии с результатами обследования. После определения величины риска планируемого радикального оперативного вмешательства по разработанной формуле (с учетом патоморфологических параметров состояния больного) принимали решение относительно этапности проведения хирургического лечения (Пат. Украины на полезную модель № 128782; опубл. 10.10.2018; Бюл. №19).

Степень риска выполнения ПДР оценивали по формуле:

$$X = 904,3 + 1,7(\text{Bil}) - 0,2(\text{AlcPh}) - 3,2(\text{GP}) - 7,5(\text{CEA}) + 13,0(\text{CA50}) - 6,8(\text{Alb}) - 24,9(\text{CD}) - 4,6(\text{Dens}) - 83,0(\text{INR}),$$

где: X – степень риска выполнения ПДР; Bil – уровень общего билирубина до операции; AlcPh – уровень щелочной фосфатазы; GP – уровень общего белка; CEA – уровень ракового эмбрионального антигена; CA50 – онкомаркер CA50; Alb – уровень альбумина сыворотки; CD – диаметр холедоха; Dens – плотность ткани ПЖ в единицах Хаунсфилда (HU); INR – международное нормализованное отношение.

При значениях X 60 и больше выполнение радикального оперативного вмешательства определяют как нецелесообразное, а выполняют шунтирующие декомпрессионные вмешательства как подготовительный этап к выполнению ПДР.

Декомпрессию при билиарной гипертензии осуществляли преимущественно с использованием миниинвазивных технологий путем выполнения пунктирно–дренирующих УЗИ–контролируемых и лапароскопических вмешательств – у 261 (96,0%) больного.

В зависимости от объема подготовки к радикальному оперативному вмешательству все больные были разделены на две группы: основную (n = 112), где применялся оптимизированный алгоритм декомпрессии, и контрольную (n = 160), где подготовка к ПДР проводилась по общепринятым стандартам.

У 112 больных основной группы с целью подготовки к выполнению основного оперативного вмешательства проводили экспресс–детоксикацию по разработанной схеме. Метод заключался в выполнении стандартной чре-

**Распределение больных, умерших от различных послеоперационных осложнений**

Осложнения	Методика				
	по Whipple	по Шалимову - Копчаку	дуктотомический ПЕА	стандартный ПГА	«рукавный» ПГА
Острый инфаркт миокарда	-	1	-	-	-
Массивная ТЭЛА	1	-	-	-	-
Тромбоз собственной печеночной артерии	-	-	1	-	-
Тромбоз верхней брыжеечной артерии	1	1	-	-	-
Панкреонекроз культи ПЖ с несостоятельностью ПДА и сепсисом	2	1	-	1	-
Панкреонекроз культи ПЖ с аррозивным кровотечением	-	2	1	-	-
Несостоятельность БДА с развитием билиарного панкреатита	1	-	-	-	-
Печеночная недостаточность	1	-	-	-	-
<i>Примечание.</i> ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии; БДА – билиодигестивный анастомоз.					

спеченочной декомпрессии билиарного дерева катетерами диаметром 6 Fr или 9 Fr под УЗ-наведением с последующим приемом специально подобранного фармакомплекса для скорейшего снижения уровня холемии на фоне экстракорпоральной детоксикации в виде нескольких сеансов плазмафереза (Пат. Украины № 130491; опубл. 10.12.2018; Бюл. № 23).

Для предотвращения развития гепатаргии показатели состояния больного после выполнения декомпрессии должны соответствовать заявленной математической модели и находиться в пределах, отраженных в следующих результатах дифференциальных и интегральных уравнений:

$$\begin{aligned} 60 \text{ мл/сут} \leq V_{b_{\text{опт}}} \leq 100 \text{ мл/сут}; \\ dV/V_1 \leq 0,5 \text{ (оптимальный уровень);} \\ 0,2 \leq dH/H_1 \leq 0,25; \\ dH/H_1 > 0,1; \\ H_{\text{цел}} = H_1 - dH = 0,1; \end{aligned}$$

где:  $V_{b_{\text{опт}}}$  – оптимальная скорость оттока желчи в мл/сут;  $dV$  – градиент скорости оттока желчи;  $V_1$  – скорость оттока желчи за предыдущие сутки;  $dH$  – градиент изменения показателей уровня холемии;  $H_1$  – уровень холемии за предыдущие сутки.

Эффективность декомпрессии оценивали по объемной скорости выделения желчи по дренажу. В качестве оптимального целевого уровня принята величина 60–100 мл/сут, максимально приемлемая – 300 мл/сут. Учитывая вероятное развитие гепатаргии в ответ на быстрый темп декомпрессии, объемную скорость оттока желчи по катетеру ежесуточно увеличивали таким образом, чтобы это увеличение не превышало 50% от предыдущего темпа, определенного за истекшие сутки.

Обязательным был ежесуточный мониторинг маркеров цитолитического (активность аланин- и аспаргатаминотрансферазы, гамма-глутаминотрансферазы) и холестатического (уровень билирубина и активность щелочной фосфатазы) синдромов. Удовлетворительным декрементом по этим показателям принято значение не более 20 – 25% в сутки.

Для наглядной эффективности применения оптимизированного метода экспресс-детоксикации результаты сравнивали с таковыми у 160 больных контрольной группы, которым проводилась обычная предоперационная подготовка.

В процессе поиска оптимального завершения реконструктивного этапа ПДР нами выполнены различные варианты наложения панкреатодигестивных анастомозов (ПДА). Термино-латеральный анастомоз по Whipple наложен у 38 (14,0%) больных, термино-терминальный по Шалимову – Копчаку – у 40 (14,7%), панкреатоеюноанастомоз (ПЕА) с наложением дуктотомического анастомоза – у 127 (46,7%), панкреатогастроанастомоз (ПГА) с инвагинацией культи ПЖ в культю желудка – у 35 (12,9%), ПГА с погружением культи ПЖ в рукав, выкроенный из большой кривизны желудка, – у 32 (11,8%).

Согласно классификации Clavien – Dindo послеоперационные осложнения II степени отмечены у 54 больных: панкреатит культи, частичная несостоятельность ПДА (тип А и В по ISGPF – International Study Group of Pancreatic Fistula), послеоперационный гастростаз, диарея, сахарный диабет, тромбоз магистральных сосудов панкреатобилиарной зоны; III степени – у 8 больных: несостоятельность ПДА (тип С по ISGPF), формирование биллом, аррозивное кровотечение; IV степени – у 2 больных: инфаркт миокарда, ТЭЛА. Несостоятельность ПДА типа А – В по ISGPF развилась у 32 (11,8%) больных.

Умерли 14 больных (см. таблицу). Летальность составила 5,1%.

### Обсуждение

Планируя радикальное оперативное вмешательство в объеме ПДР стараемся придерживаться общепринятой тенденции этапности выполнения данного вмешательства. Существенным является применение фитофармакомплекса, которое в условиях имеющегося холестатического поражения паренхимы печени не усугубляет токсический эффект фармакотерапии. В результате проведенного исследования оказалось возможным спрогнозировать

течение послеоперационного периода лишь на основании рутинных показателей патологического состояния больных на этапе дообследования и выстроить индивидуальный лечебно–диагностический алгоритм, избежав развития синдрома печеночной недостаточности

### Выводы

Применение предложенного алгоритма билиарной декомпрессии с учетом прогнозируемого риска выполнения радикального оперативного вмешательства позволило уменьшить сроки начала снижения уровня холемии и продолжительность ее разрешения (или, что чаще, достижения допустимого ее уровня) у больных основной группы на 41,2 и 68,2% соответственно по сравнению с больными контрольной группы ( $p < 0,01$ ) без развития состояния гепатаргии.

### Подтверждение

**Финансирование.** Работа выполнена за средства государственного бюджета.

**Вклад авторов.** Муравьев П. Т. – идея и дизайн исследования, отображение основного объема исследования, анализ и обобщение клинического материала; Запорожченко Б. С. – общее руководство и внесение поправок на этапах исследования; Бородаев И. Е. – анализ и обобщение клинического материала; Шевченко В. Г. – статистическая обработка и математический анализ результатов исследования.

**Конфликт интересов.** Авторы, которые приняли участие в этом исследовании, заявили, что у них нет конфликта интересов в отношении этой рукописи.

**Согласие на публикацию.** Все авторы прочитали и одобрили окончательный вариант рукописи. Все авторы дали согласие на публикацию этой рукописи.

### References

1. Shulga IV, Macak VA, Vishnevskaja AN. Analiz rezultatov hirurgicheskogo lechenija bolnyh s opuholjami pankreatoduodenal'noj zony. *Ti-hookeanskij medicinskij zhurnal*. 2013;(3):32–4. [In Russian].
2. Jareshko VG, Otashvili KN. Khirurgicheskoe lechenie raka podzheludchnoj zhelezy. *Kharkivska khirurgichna shkola*. 2015;(4):75–9. [In Russian].
3. Kutovoj AB, Snisar AV, Peleh VA, Rodinskaja GA, Kutovoj MA, Ljulka VI. Oslozhneniya pankreatoduodenal'noj rezekcii i vozmozhnye puti ih preduprezhdenija. *Kharkivska khirurgichna shkola*. 2016;(2):38–42. [In Russian].
4. Lian PL, Chang Y, Xu XC, Zhao Z, Wang X.Q, Xu K.S. Pancreaticoduodenectomy for duodenal papilla carcinoma: A single-centre 9-year retrospective study of 112 patients with long-term follow-up. *World J. Gastroenterol*. 2017;23(30):5579–88. doi: 10.3748/wjg.v23.i30.5579
5. Byrlinga J, Andersson R, Sasor A, Lindella G, Ansaria D, Nilsson J, et al. Outcome and evaluation of prognostic factors after pancreaticoduodenectomy for distal cholangiocarcinoma. *Ann Gastroenterol*. 2017;30:1–7. doi: 10.20524/aog.2017.0169.
6. Kawakubo K, Tada M, Isayama H, Sasahira N, Nakai Y, Takahara N, et al. Risk for mortality from causes other than pancreatic cancer in patients with intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *Pancreas*. 2013;42(4):687–91. doi: 10.1097/MPA.0b013e318270ea97.
7. Baichorov EH, Brusnev LA, Novodvorskiy SA, Baichorov ME, Gridasov IM, Semenov SS, et al. Prognozovanie posleoperacionnyh gnojno–vospalitel'nyh oslozhnenij pri pankreatoduodenal'noj rezekcii. *Medicinskij vestnik Severnogo Kavkaza*. 2014;(3):231–4. doi: 10.14300/mnnc.2014.09065. [In Russian].
8. De Carlis L, Ferla F, Di Sandro S, Giacomoni A, De Carlis R, Sguinzi R. Pancreatico–duodenectomy and postoperative pancreatic fistula: risk factors and technical considerations in a specialized HPB center. *Updates Surg*. 2014;66(2): 145–50. doi: 10.1007/s13304–014–0253–4
9. Matsumoto M, Nakabayashi Y, Fujiwara Y, Funamizu N, Noaki R, Eto S et al. Duration of Preoperative Biliary Drainage as a Prognostic Factor After Pancreaticoduodenectomy for Pancreatic Head Cancer. *Anticancer Res*. 2017 Jun;37(6):3215–3219. PMID: 28551667. doi: 10.21873/anticancer.11683.

Надійшла 12.08.2019