

УДК 616.37-006.6-08

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ РАКА ГОЛОВКИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ*И. В. Михайлов, Т. Н. Нестерович, С. Л. Ачинович,
В. М. Бондаренко, В. А. Кудряшов***Гомельский государственный медицинский университет
Гомельский областной клинический онкологический диспансер**

Цель: провести сравнительный анализ клинико-морфологических факторов и отдаленных результатов хирургического лечения рака головки поджелудочной железы (РГПЖ) в зависимости от выполнения предварительного билиарного дренирования (ПБД).

Материал и методы. Одномоментное хирургическое лечение проведено 39 пациентам (I группа), ПБД выполнено в 41 случае (при уровне общего билирубина более 200 мкмоль/л).

Результаты. Распространенность РГПЖ в исследуемых группах не отличалась, протоковая аденокарцинома G3 выявлена у пациентов I и II групп в 43 и 79 % соответственно ($p = 0,003$), медиана выживаемости составила 14 и 13 мес., 3-летняя выживаемость — $28,9 \pm 8,4$ и $3,5 \pm 3,4$ %, 5-летняя — $19,3 \pm 7,9$ и 0 % ($p = 0,04$).

Заключение. Целесообразно расширение показаний к одномоментному хирургическому лечению РГПЖ, осложненного механической желтухой.

Ключевые слова: рак головки поджелудочной железы, механическая желтуха, билиарное дренирование, хирургическое лечение, отдаленные результаты.

CLINICAL AND MORPHOLOGICAL FEATURES AND LONG-TERM RESULTS OF SURGICAL TREATMENT OF CANCER OF THE PANCREAS HEAD*I. V. Mikhailov, T. N. Nesterovich, S. L. Achinovich,
V. M. Bondarenko, V. A. Kudryashov***Gomel State Medical University
Gomel Regional Clinical Oncologic Dispensary**

Objective: to carry out the comparative analysis of clinical and morphological pathologic factors and long-term results of surgical treatment of cancer of the pancreas head (CPH) depending on prior biliary drainage (PBD).

Material and methods. 39 patients (group I) were performed single-step surgery, PBD was performed in 41 cases (group II) at a total bilirubin level of more than 200 $\mu\text{mol/l}$.

Results. The prevalence of cancer of the pancreas head in the surveyed groups did not differ, patients of groups I and II revealed low-grade ductal adenocarcinoma in 43 and 79 %, respectively ($p = 0.003$), the survival median was 14 and 13 months, 3-year survival rate was found in 28.9 ± 8.4 and 3.5 ± 3.4 %, 5-year — 19.3 ± 7.9 and 0 % ($p = 0.04$).

Conclusion. It is advisable to expand the indications for single-step surgical treatment for CPH complicated by obstructive jaundice.

Key words: cancer of the pancreas head, jaundice, biliary drainage, surgical treatment, long-term results.

Введение

Рак поджелудочной железы (РПЖ) характеризуется самыми низкими среди злокачественных новообразований показателями выживаемости пациентов. Соотношение смертности и заболеваемости колеблется от 0,84 до 0,98, 1-годичная летальность — 79,1 % [1]. Высокая смертность больных обусловлена чрезвычайной биологической агрессивностью наиболее частого гистологического варианта РПЖ — протоковой аденокарциномой. Резектабельность РПЖ, по данным большинства авторов, колеблется от 5 до 15 % [2, 3]. Послеоперационная летальность в специализированных клиниках не превышает 5 %, при этом отдаленные результаты лечения остаются крайне неудовлетворительными [2, 3, 4]. Результаты иммуногистохимических исследований свидетельствуют о поражении регио-

нарных лимфоузлов у 90 % пациентов с локализованным в пределах органа (по данным стандартного гистологического исследования) РПЖ [5], более чем у 50 % имеется периневральная опухолевая инвазия [6, 7]. 5-летняя выживаемость после стандартной гастропанкреатодуоденальной резекции (ГПДР), по данным разных авторов, колеблется в пределах 8-11 %, медиана выживаемости составляет 14 мес. [3, 4]. Расширение объема лимфодиссекции, по данным мета-анализа рандомизированных исследований, сопровождается повышением частоты и осложнений, и летальности и не приводит к улучшению отдаленной выживаемости [8]. В качестве стандарта лечения РПЖ в настоящее время применяется адьювантная химиотерапия [9, 10]. У большинства пациентов на момент диагностики рака головки ПЖ име-

ется механическая желтуха, при уровне билирубина выше 60–100 мкмоль/л перед радикальной операцией, как правило, выполняются дренирующие вмешательства [11]. В то же время некоторые авторы сообщают об отсутствии существенного влияния гипербилирубинемии до 275 мкмоль/л на частоту послеоперационных осложнений и летальность при одномоментном выполнении ГПДР [12]. При этом влияние факторов, связанных с выполнением дренирующей операции, на отдаленные результаты лечения изучено недостаточно.

Цель исследования

Провести сравнительный анализ клинико-морфологических факторов и отдаленных результатов хирургического лечения рака головки ПЖ в зависимости от выполнения предварительного билиарного дренирования (ПБД) по поводу механической желтухи.

Материалы и методы

Сравнительный анализ клинико-морфологических факторов и отдаленных результатов хирургического лечения проведен у 79 пациентов с раком головки ПЖ, оперированных в период с марта 1994 по март 2015 г. I группу составили 38 пациентов, которым ГПДР выполнена без ПБД, II группу — 41 человек, пациен-

там этой группы перед ГПДР проведены дренирующие операции по поводу механической желтухи. Основным показанием к проведению ПБД являлся уровень общего билирубина более 200 мкмоль/л. Статистический анализ проведен с применением программы «Statistica», 6,0 (Statsoft), использовались лог-ранговый критерий, χ^2 , точный критерий Фишера, корреляция Спирмена. При анализе отдаленных результатов оценивалась медиана выживаемости и наблюдаемая актуальная выживаемость методом Каплана — Мейера.

Результаты и обсуждение

Распределение пациентов в группах по полу и возрасту статистически значимо не различалось: средний возраст в обеих группах составил $57,9 \pm 10,8$ и $54,7 \pm 9,7$ года ($p = 0,16$), мужчин было 18 (47 %) и 28 (68 %) соответственно ($p = 0,09$). Распространенность опухолевого процесса в исследуемых группах была практически идентичной (таблица 1). Учитывая, что уровень общего билирубина у большинства пациентов II группы на момент выполнения дренирующей операции превышал 200 мкмоль/л, полученные данные свидетельствует об отсутствии корреляции уровня холемии со степенью распространенности рака головки ПЖ.

Таблица 1 — Распределение пациентов по стадиям опухолевого процесса

Стадия	I группа		II группа		Статистические критерии
	n	%	n	%	
IA	1	3			Корр. Спирмена $R_s = 0,007$, $p = 0,95$ $\chi^2 = 2,25$, $p = 0,69$
IB	5	13	7	17	
IIA	17	45	18	44	
IIB	15	39	15	37	
III					
IV			1	2	
Всего	38	100	41	100	

У пациентов I группы механическая желтуха имела место в 25 (66 %) случаях, у 14 (37 %) уровень общего билирубина превышал 100 мкмоль/л, в том числе у 2 (5 %) превышал 200 мкмоль/л (составлял 237 и 239 мкмоль/л). Средний уровень билирубина перед выполнением ГПДР у пациентов I и II групп составил $77,6 \pm 70,7$ и $33,6 \pm 31,4$ мкмоль/л соответственно ($p < 0,01$).

Среди вариантов ПБД у пациентов II группы преобладала холецистэнтеростомия — 28 (68 %), в том числе с гастроэнтеростомией — 1 (2 %). Данные вмешательства у всех пациентов сопровождалась пункцией опухоли (чаще тонкоигольной аспирационной биопсией опухоли, в отдельных случаях — трепанбиопсией), а у значительной части больных (при сомнительной резектабельности) — и обратимой мобилизацией панкреатодуоденального комплекса. Холедоходуodenостомия произведена 4 (10 %)

и холедохостомия — 1 (2 %) пациенту (в неонкологических лечебных учреждениях). Учитывая, что факторы, связанные с выполнением дренирующей операции, потенциально могут повышать риск диссеминации опухолевого процесса, в последние 2 года мы практически отказались от пункции опухоли, чаще прибегаем к минимально инвазивным способам ПБД. Холецистостомия мини-доступом выполнена в 7 (17 %) и чрезкожная чрезпеченочная холангиостомия (ЧЧХС) под контролем ультразвукового исследования — в 1 (2 %) случае. Интервал между дренирующей операцией и ГПДР колебался от 8 до 673 дней, медиана интервала составила 28 дней. При наружном дренировании данный интервал не превышал 14 дней.

Морфологическая картина РПЖ у пациентов исследуемых групп имела определенные различия (таблица 2). При общем преоблада-

нии протоковой аденокарциномы среди пациентов I группы на долю других морфологических вариантов РПЖ приходится 21 %, тогда как среди пациентов II группы — лишь 5 %. Данные различия можно объяснить тем, что протоковая аденокарцинома чаще других морфологических форм сопровождается высокой

холемией: у пациентов I группы при протоковой аденокарциноме уровень билирубина выше 100 мкмоль/л наблюдался в 14 (47 %) случаях, в то время как при других гистологических формах РПЖ ни в одном случае не превышал 45 мкмоль/л (точный критерий Фишера, $p = 0,0006$).

Таблица 2 — Морфологические формы РПЖ у пациентов исследуемых групп

Гистологические формы	I группа		II группа		Статистическая значимость различий
	n	%	n	%	
Протоковая аденокарцинома (включая коллоидный и аденосквамозный рак)	30	79	39	95	$\chi^2 = 5,42, p = 0,14329$ Корр. Спирмена $R_s = 0,24, p = 0,03$
Нейроэндокринные опухоли (включая нейроэндокринные опухоли G1, G2, нейроэндокринный рак, протоково-нейроэндокринный рак)	4	11	1	2	
Муцинозная кистозная опухоль, ассоциированная с инвазивным раком	3	8	1	2	
Серозная цистаденокарцинома	1	2	—	—	

При анализе степени дифференцировки протоковой аденокарциномы выявлено почти двукратное повышение частоты ее низкодифференцированного варианта среди пациентов, перенесших дренирующую операцию, в срав-

нении с перенесшими одномоментную ГПДР (таблица 3). Аналогичные данные получены и в подгруппах с одинаковой стадией заболевания (статистически значимая корреляция — при ПВ стадии).

Таблица 3 — Степень дифференцировки протоковой аденокарциномы у пациентов исследуемых групп в зависимости от стадии

Стадия	Степень дифференцировки	I группа		II группа		Статистические критерии
		n	%	n	%	
IA + IB	G1					$X^2 = 1,7, p = 0,19$ Корр. Спирмена $R_s = 0,40, P = 0,24$
	G2	3	75	2	33	
	G3	1	25	4	67	
IIA	G1	1	7			$X^2 = 2,5, p = 0,28$ Корр. Спирмена $R_s = 0,23, p = 0,21$
	G2	6	43	5	29	
	G3	7	50	12	71	
IIB	G1	1	8			$X^2 = 8,6, P = 0,01$ Корр. Спирмена $R_s = 0,56, P = 0,002$
	G2	6	50	1	7	
	G3	5	42	14	93	
IV стадия	G1					
	G2					
	G3			1	100	
Все стадии	G1	2	7			$X^2 = 11,3, P = 0,003$ Корр. Спирмена $R_s = 0,38, P = 0,001$
	G2	15	50	8	21	
	G3	13	43	31	79	

Проведено сравнение степени дифференцировки протоковой аденокарциномы у пациентов I группы с уровнем общего билирубина до и более 100 мкмоль/л (таблица 4). Зависимости степени дифференцировки опухоли от степени выраженности холемии при этом не выявлено, низкая дифференцировка наблюдалась у 44 и 43 % пациентов соответственно. Отсутствие корреляции между степенью дифференцировки опухоли и уровнем холемии позволяет предпо-

ложить, что резкое повышение частоты низкодифференцированной протоковой аденокарциномы у пациентов II группы по сравнению с больными I группы обусловлено влиянием факторов, связанных с выполнением ПБД. Травматизация опухоли при пункции, проведении ревизии брюшной полости гипотетически может способствовать ускорению в ней пролиферативных процессов. Полученные результаты являются предварительными и требуют дальнейшего изу-

чения, однако они согласуются с приведенными ниже данными о крайне неудовлетворительных

отдаленных результатах ГПДР у пациентов с раком головки ПЖ, перенесших ПБД.

Таблица 4 — Степень дифференцировки протоковой аденокарциномы у пациентов I группы в зависимости от уровня общего билирубина

Степень дифференцировки	Билирубин до 100 мкмоль/л (n = 16)		Билирубин более 100 мкмоль/л (n = 14)		Статистические критерии
	n	%	n	%	
G1	2	12			X ² = 2,02, P = 0,36 Корр. Спирмена Rs = 0,06, P = 0,75
G2	7	44	8	57	
G3	7	44	6	43	

Структура оперативных вмешательств у пациентов исследуемых групп (таблица 5) статистически значимо не различалась (p > 0,05). В раннем послеоперационном периоде умер 1 (3 %) пациент I группы и 3 (7 %) — II группы (p = 0,66). В послеоперационном периоде курсы химиотерапии (ХТ), в большинстве случаев в виде моноте-

рапии гемцитабином по стандартной схеме, были проведены 14 (37 %) пациентам I группы и 14 (34 %) — II группы (p = 0,82). Лучевая терапия (ЛТ) в суммарной очаговой дозе 50–56 Гр проводилась в послеоперационном периоде после нерадикальных (R2) операций у 1 (3 %) пациента I группы и 3 (7 %) — II группы (p = 0,34).

Таблица 5 — Структура операций у пациентов исследуемых групп

Пациенты	ГПДР				Комбинир. операции		В т. ч. с резекцией магистр. вен		Нерадикальные (R2) операции	
	стандартная		радикальная							
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
I группа	37	97,4	1	2,6	8	21,1	6	15,8	1	2,6
II группа	39	95,1	2	4,9	7	17,1	2	4,9	3	7,3

Отдаленные результаты лечения были лучше при выполнении ГПДР без ПБД. У пациентов I и II группы медиана выживаемости с учетом послеоперационной летальности составила 15 и 11,5 мес., 3-летняя выживаемость — 33,4 ± 7,8 и 3,2 ± 3,1 %, 5-летняя — 26,7 ± 7,5 и 0 % соответственно (p = 0,006). Среди пациен-

тов с протоковой аденокарциномой выживаемость в исследуемых группах также различалась (таблица 6). При анализе с учетом степени распространенности статистически значимое повышение выживаемости при одномоментных операциях наблюдалось при ПА стадии протоковой аденокарциномы.

Таблица 6 — Показатели выживаемости пациентов исследуемых групп с протоковой аденокарциномой

Стадия	Показатели выживаемости пациентов I группы		Показатели выживаемости пациентов II группы		P (лог-ранговый критерий)
	5-летняя (%)	медиана (25; 75 перцентили), мес.	5-летняя (%)	медиана (25; 75 перцентили), мес.	
IA + IB	37,5 ± 28,6	26,0 (9,0; 62,0)	0	15,0 (10,5; 23,0)	0,27
IIA	32,1 ± 13,6	13,0 (8,0; 89,3)	0	10,0 (5,3; 18,8)	0,04
IIIB	0	14,0 (9,0; 21,0)	0	10,5 (5,5; 16,0)	0,84
Все стадии	19,3 ± 7,9	14,0 (9,0; 42,9)	0	12,0 (6,0; 19,7)	0,04

Полученные результаты позволяют предположить, что низкая выживаемость у пациентов II группы обусловлена факторами, связанными с выполнением дренирующей операции, практически во всех случаях сопровождавшейся лапаротомией, ревизией брюшной полости и тонкоигольной аспирационной биопсией опухоли. В пользу данного предположения свидетельствует отсутствие негативного влияния механической желтухи на прогноз у одномоментно

оперированных пациентов I группы. При уровне билирубина до 100 мкмоль/л (n = 16) и более 100 мкмоль/л (n = 14) 5-летняя выживаемость составила 18,8 ± 9,8 и 24,5 ± 12,1 %, медиана выживаемости — 14,0 и 22,6 мес. (p = 0,22).

Выводы

1. Низкодифференцированный (G3) вариант протоковой аденокарциномы почти в 2 раза чаще наблюдался у пациентов, которым выполнялось ПБД по поводу механической желтухи

(II группа), чем у перенесших одномоментную ГПДР (I группа) — 79 и 43 % соответственно ($\chi^2 = 11,3$, $p = 0,003$; $R_s = 0,38$, $p = 0,001$). При этом степень распространенности опухолевого процесса в исследуемых группах не отличалась ($R_s = 0,007$, $p = 0,95$). Отсутствовала также связь между степенью дифференцировки протоковой аденокарциномы и уровнем холестерина у пациентов I группы: при уровне билирубина до 100 и более 100 мкмоль/л удельный вес опухолей G3 составил 44 и 43 % соответственно ($R_s = 0,06$, $p = 0,75$). Полученные данные позволяют предположить, что повышение частоты низкодифференцированной протоковой аденокарциномы у пациентов II группы обусловлено усилением пролиферативных процессов в опухоли под влиянием факторов, связанных с выполнением ПБД — травматизации опухоли при пункции, обратимой мобилизации панкреатодуоденального комплекса.

2. Отдаленные результаты были значительно лучше при выполнении ГПДР без ПБД. Медиана выживаемости у пациентов I и II групп составила 14 и 13 мес., 3-летняя выживаемость — $28,9 \pm 8,4$ и $3,5 \pm 3,4$ %, 5-летняя — $19,3 \pm 7,9$ и 0 % соответственно ($P = 0,04$). Полученные данные свидетельствуют о целесообразности расширения показаний к одномоментному выполнению ГПДР на фоне механической желтухи, отказа от пункции опухоли при ПБД.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Сидоренко, А. М. Эпидемиология рака поджелудочной железы в XX и начале XXI века / А. М. Сидоренко, А. И. Шевченко, И. С. Кугаенко // Патология. — 2013. — № 1 (27). — С. 10–13.
2. Патютко, Ю. И. Современное хирургическое и комбинированное лечение больных экзокринным раком головки поджелудочной железы и органов периапулярной зоны / Ю. И. Патютко, А. Г. Котельников, М. Г. Абгарян // Практ. онкол. — 2004. — Т. 5, № 2. — С. 94–107.
3. A controlled randomized multicenter trial of pancreatogastrostomy or pancreatojejunostomy after pancreatoduodenectomy / J. P. Duffas [et al.] // Am. J. Surg. — 2005. — Vol. 189, № 6. — P. 720–729.
4. Shrikhande, S. V. Pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy: The impact of a standardized technique of pancreatojejunostomy / S. V. Shrikhande, S. G. Barreto, P. J. Shukla // Langenbecks Arch. Surg. — 2008. — Vol. 393. — P. 87–91.
5. Adenocarcinoma of the Pancreas. Detection of occult metastases in regional lymph nodes by a polymerase chain reaction-based assay / M. J. Demeure [et al.] // Cancer. — 1998. — Vol. 83. — P. 1328–1334.
6. Results of Pancreaticoduodenectomy in Patients With Periapillary Adenocarcinoma Perineural Growth More Important Prognostic Factor Than Tumor Localization / M. H. van Roest [et al.] // Ann. Surg. — 2008. — Vol. 248, № 1. — P. 97–103.
7. Beger, H. G. Pancreatic cancer. The relative importance of neoadjuvant therapy / H. G. Beger [et al.] // Chirurg. (Germany). — 2003. — Vol. 74(3). — P. 202–227.
8. Meta-analysis of the efficacy of pancreatoduodenectomy with extended lymphadenectomy in the treatment of pancreatic cancer / X. Xu [et al.] // World. J. Surg. Onc. — 2013. — Vol. 311.
9. Лекарственная терапия в современном лечении рака поджелудочной железы / И. С. Базин [и др.] // Онкология, гематология и радиология. — 2011. — № 3. — С. 30–34.
10. Современные возможности комбинированного лечения рака поджелудочной железы / А. И. Шмак [и др.] // Медицинские новости. — 2010. — № 9. — С. 23–29.
11. Панкреатодуоденальная резекция в лечении хронического панкреатита и рака поджелудочной железы / Г. Д. Гунзынов [и др.] // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. — 2012. — № 4(86), Ч. 1. — С. 25–27.
12. Гастропанкреатодуоденальная резекция при злокачественных заболеваниях, осложненных механической желтухой / Ю. И. Патютко [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. — 2011. — № 2. — С. 25–32.

Поступила 04.07.2016

УДК 616–091.818:616.155.34–074]:616.9–036.12–0.36.87

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ СТАТУС НЕЙТРОФИЛОВ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМИ РЕЦИДИВИРУЮЩИМИ ИНФЕКЦИЯМИ РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ

Н. В. Гусакова, И. А. Новикова

Гомельский государственный медицинский университет

Цель: комплексная оценка функционального статуса нейтрофилов у пациентов с хроническим рецидивирующим фурункулезом (ХРФ) и рецидивирующей герпетической инфекцией (РГИ).

Материал и методы. У 103 пациентов с ХРФ и 238 пациентов с РГИ, обследованных в стадии ремиссии и обострения, изучен функциональный статус нейтрофилов: АФК-, NO- и NET-образующая активность, показатели апоптоза, фагоцитарная и бактерицидная способность.

Заключение. У обследованных пациентов в стадии ремиссии выявлены однотипные изменения функционального статуса нейтрофилов в сравнении со здоровыми лицами, исключение составили показатели бактерицидной активности, сниженные у пациентов с ХРФ. В стадии обострения отмечаются максимальные изменения нетоза и апоптоза, определена возможность использования данных показателей для более точной дифференциации обострения и ремиссии у пациентов с ХРФ и РГИ.

Ключевые слова: рецидивирующие инфекции, нетоз, апоптоз, НСТ-тест.

THE FUNCTIONAL STATUS OF NEUTROPHILS IN PATIENTS WITH CHRONIC RECURRENT INFECTIONS OF VARIOUS ETIOLOGY

N. V. Gusakova, I. A. Novikova

Gomel State Medical University

Objective: complex assessment of the functional status of neutrophils in patients with chronic recurrent furunculosis (CRF) and recurrent herpetic infection (RHI).