

**Медицински университет
„Професор д-р Параскев Стоянов” – Варна
Факултет по медицина
Катедра по Хирургични болести**

Д-р Николай Веселинов Николов

**ОСОБЕНОСТИ НА ЕКЗОКРИННАТА
ПАНКРЕАСНА ФУНКЦИЯ СЛЕД
ДУОДЕНОПАНКРЕАТИЧНА РЕЗЕКЦИЯ ПО
ПОВОД НА АДЕНОКАРЦИНОМ**

АВТОРЕФЕРАТ

на дисертационен труд за присъждане на
научна и образователна степен „Доктор“
Научна специалност „Хирургия“

Научен ръководител:

Доц. д-р Пламен Чернополски, д.м.н.

Научен консултант

Проф. д-р Даниел Костов, д.м.н.

Варна, 2025 г.

Дисертационният труд е одобрен и насочен за защита на заседание на „Катедра по хирургични болести” при Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна на 04.06.2025 г.

Дисертационният труд съдържа общо 118 страници, онагледен е с 39 фигури и 43 таблици. Книгописът включва 258 заглавия, от които 5 на кирилица и 253 на латиница.

Проучванията са осъществени в Катедра по хирургия при МБАЛ – София при ВМА и външна референтна клинична лаборатория.

Докторантът работи в Клиниката по хирургия на МБАЛ „Света Анна” – Варна

Публичната защита на дисертационния труд ще се проведе на 23.09.2025 г. в електронна среда в УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна въз основа на Заповед №Р-109-274/20.06.2025 г. на проф. д-р Димитър Райков, д.м.н. – ректор на МУ – Варна пред научно жури в състав:

Външни членове:

1. Проф. д-р Пенчо Тончев, д.м.
2. Доц. д-р Радослав Тодоров, д.м.
3. Доц. д-р Николай Белев, д.м.

Резервен външен член:

1. Доц. д-р Елена Арабаджиева, д.м.

Вътрешни членове:

1. Проф. д-р Росен Маджов д.м.н.
2. Проф. д-р Васил Божков д.м.н.

Резервен вътрешен член:

1. Доц. д-р Дилян Чаушев, д.м.

СЪДЪРЖАНИЕ

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ.....	4
1. ВЪВЕДЕНИЕ.....	5
2. ИЗВОДИ ОТ ЛИТЕРАТУРНИЯ ОБЗОР	7
3. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ	8
4. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ	9
4.1. Материал.....	9
4.2. Методи.....	9
5. РЕЗУЛТАТИ.....	18
5.1. Обща характеристика на извадката (дескриптивна статистика) ...	18
5.2. Клинична картина на пациентите с панкреасен аденокарцином, включени в изследването	20
5.3. Предоперативна образна диагностика	27
5.4. Видове оперативни интервенции.....	33
5.5. Периоперативни детайли, свързани с реконструктивната техника	33
5.6. Динамика на екзокринната панкреасна функция	46
5.7. Влияние на екзокринната функция върху честотата на възникване на метакронни метастази и локални рецидиви	57
5.8. Следоперативна преживяемост на пациентите с аденокарцином на панкреаса	60
6. ОБСЪЖДАНЕ	68
6.1. Дескриптивна характеристика.....	68
6.2. Клинични прояви	69
6.3. Образна диагностика	72
6.4. Периоперативни детайли.....	73
6.5. Екзокринна функция след дуоденопанкреатична резекция	77
7. ИЗВОДИ.....	85
8. ЗАКЛЮЧЕНИЕ	86
9. ПРИНОСИ	87
10. ПУБЛИКАЦИИ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД	88

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

ПА	панкреасен аденокарцином
ПАА	панкреатогастроанастомоза
ПЪА	панкреатойеюноанастомоза
PPPD	пилоросъхраняваща панкреатодуоденектомия
PD	панкреатодуоденектомия
PEI	панкреасна ензимна недостатъчност
СТ	компютърна томография
MRI	ядреномагнитен резонанс
NCCN	Национална мрежа за борба с рака
FE-1	фекална еластаза-1
ERCP	ендоскопска ретроградна холангиопанкреатография
ESMO	Европейско дружество по медицинска онкология
ISGPS	Международна проучвателна група за панкреатична хирургия
PPF	панкреатична фистула
DGE	нарушено стомашно изпразване
PPH	постпанкреатектомична хеморагия
VDR	рецептор за витамин „D”
PERT	панкреасна ензимна субституираща терапия
PS	пърформанс статус

1. ВЪВЕДЕНИЕ

Панкреасният аденокарцином се нарежда на четвърто място като причина за смъртност вследствие на онкологични заболявания, като преживяемостта е на последно място, сравнено с останалите видове неоплазми, и остава непроменена през последните 40 години [43]. Причина за лошата прогноза е биологията на тумора, късното му диагностициране и липсата на ефективен скрининг за ранното откриване на този вид неоплазми. Панкреатодуоденектомията е единственият лечебен подход, осигуряващ потенциално излекуване при пациенти с аденокарцином на главата на панкреаса. Въпреки агресивните съвременни техники за интервенция върху гранично резектабилни тумори, инфилтриращи артериалните и венозните магистрални съдове, и извършването на радикална туморна резекция по оста на портална-горна мезентериална вена, целиачна артерия и мезентериална артерия, след неoadювантна химиотерапия, само десет процента от новооткритите пациенти с тази патология могат да бъдат оперирани радикално по време на диагностицирането им. Панкреатодуоденектомията като операция с мултиорганна резекция в коремната хирургия е натоварена със заболяемост 18–52% [158, 198, 224, 229, 231, 256] и смъртност под 3% [48, 51, 115]. Комбинацията между голяма хирургична интервенция и ограничена очаквана преживяемост прави фактора качество на живот изключително важен за тези пациенти. Постоперативните усложнения са една от водещите причини за влошаване на този показател след дуоденопанкреатична резекция по повод неоплазми. Усложненията в процентно съотношение според достъпните литературни източници са както следва: постпанкреатектомична фистула (PPF) 3–45% [26, 27, 251, 257]; нарушено стомашно изпразване (DGE) 17,3% [159]; постпанкреатектомична хеморагия (PPH) 5–12% [198], като една от водещите причини за тези усложнения е изборът на реконструктивна техника. Техническата възможност за използване на пилоросъхраняваща панкреатикодуоденектомия (PPPD) и адекватният избор на анастомотична техника са до голяма степен свързани и с

постоперативната екзокринна функция на панкреасния остатък. Панкреасната екзокринна недостатъчност е проява на много панкреасни заболявания и е свързана с дефицит на микронутриенти и мастноразтворими витамини. Ензимната заместителна терапия е свързана с подобряване на преживяемостта, сравнено с контролните групи болни в множество изследвания [91]. Поради оскъдните и противоречиви проучвания върху динамиката на панкреасната екзокринна секреция след панкреатодуоденектомия по повод неоплазми и липса на задълбочен анализ върху взаимовръзката им с вида реконструктивна техника, е целесъобразно от научна гледна точка да бъдат детайлно изследвани. Удачно в този контекст е да бъде проучено отношението на нарушеното храносмилане към туморния растеж и метастазиране при този вид карциноми.

2. ИЗВОДИ ОТ ЛИТЕРАТУРНИЯ ОБЗОР

1. Аденокарциномът на панкреаса се нарежда на четвърто място като причина за смърт от онкологични заболявания в световен мащаб. В последното десетилетие се наблюдава тенденция към увеличаване броя на болелите с този вид неоплазма. Въпреки агресивния мултидисциплинарен подход в лечението на ПА, съотношението на заболяемост към смъртност остава непроменено. Непроменена остава и приживяемостта при тези пациенти.
2. В достъпната литература е слабо застъпена периоперативната оценка на панкреасния екзокринен капацитет.
3. Проучванията върху екзокринната функция на панкреаса според вида реконструкция са с противоречиви резултати, което налага по-задълбочено изследване.
4. Последствията от панкреато-гастроанастомозата върху дългосрочната физиология на храносмилането са недостатъчно проучени и изискват по-нататъшни изследвания.
5. Различните проучвания върху отношението на използваната анастомотична техника към ранните постоперативни усложнения са с разнопосочни резултати.
6. Анатомичната цялост и функционалната годност на панкреасния канал след дуоденопанкреатична резекция изискват допълнителни клинични проучвания.
7. Ензимът фекална еластаза 1 директно отразява секреторния капацитет на жлезата с най-голяма статистическа достоверност.
8. Въпреки задълбоченото познание върху специфичната биология на панкреасния аденокарцином е слабо проучен директният ефект на панкреасната ензимна недостатъчност върху туморния растеж и метастазиране. Горепосоченото налага да се изследва стойността на малдигестията като самостоятелен прогностичен фактор при този вид патология.

3. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

ЦЕЛ

Да се проучи екзокринната функция след панкреатодуоденална резекция по повод неоплазми, следоперативната преживяемост, качеството на живот, връзката между малдигестията, туморния растеж и метастазирането, както и корелацията между видовете реконструктивни техники (панкреатогастро- и панкреатоеюноанастомоза) и ензимната активност.

За постигане на целта си поставихме следните задачи:

1. Да се проучи демографската и клинична характеристика на изследвания контингент от болни;
2. Да се установят най-подходящите методи за оценка на екзокринната функция след панкреатодуоденална резекция и степента на достоверност при употреба на образна диагностика и интраоперативната консистенция на жлезата като показател за екзокринна функция;
3. Да се проучи честотата на екзокринна дисфункция след панкреато-гастроанастомоза и панкреатоеюноанастомоза и честотата на покриване на главния панкреатичен канал от стомашна лигавица при използване на панкреато-гастроанастомоза като метод на реконструкция;
4. Да се проучи честотата на следоперативните усложнения след панкреатогастро- и панкреатоеюноанастомоза, както и ефекта им върху панкреасния жлезен резерв;
5. Да се проучи взаимовръзката между ензимната инсуфициенция с прогресията на туморния процес и влиянието на екзокринната недостатъчност след панкреатодуоденална резекция върху преживяемостта и качеството на живот.

4. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

4.1. МАТЕРИАЛ

Извършено е ретроспективно кохортно проучване за период от 6 години (2017–2022 г.) в Клиника по хирургия на МБАЛ – Варна към ВМА. Осъществени са 121 дуоденопанкреатични резекции по повод неоплазми, като за целта на проучването са селектирани 92-ма болни с аденокарцином на главата на панкреаса. Останалите пациенти са отхвърлени поради несъответствие с включващите и изключващи критерии на изследването. Подборът е по възраст, пол, размер на тумора, хистологичен вариант, резекционна линия.

Критерии за подбор на болните за целите на проучването

- Включващи критерии:
 - TNM стадий (1–2 B);
 - Сътрудничество от страна на пациента;
 - Наличие на предварителни данни от рентгенологични и лабораторни изследвания, касаещи проучването;
 - R0 резекция.
- Изключващи критерии:
 - Нерезектабилни тумори;
 - Метастатични тумори.

4.2. МЕТОДИ

С цел изпълнение на задачите са използвани следните методи:

Предоперативна подготовка и събиране на данни за целите на проучването.

Предоперативната подготовка на пациентите се извършва според стандартите за добра медицинска практика.

Оценка на върформанс статус. Този показател се изследва преди и след оперативната интервенция, като се съпоставя с данните от

оценката на екзокринната функция на задстомашната жлеза и негативните промени в средната телесна маса. За целите на проучването кохортата от пациенти е разделена на две групи по този показател, като болни с добър пърформанс статус са определени тези със скор от 0 до 2. Групата със скор между 3 и 4 е категоризирана като такава с лош PS. Допълнително пърформанс статусът е интерпретиран като неразделна част от динамичните промени във физическите параметри на качеството на живот сред пациенти с панкреасен аденокарцином.

Оценка на хематологични, хемостазиологични и биохимични показатели

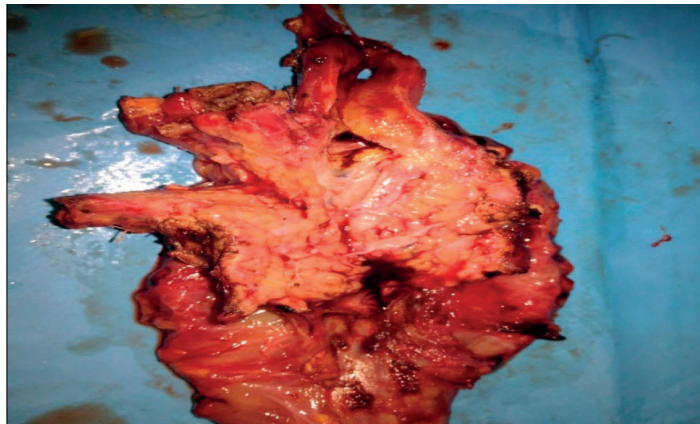
Предоперативно изследване на фекална еластаза-1 и определяне степента на екзокринна недостатъчност. Общоприето е според този показател храносмилателната функция да се разделя на три категории. Нормална екзокринна функция имат пациенти с нива на FE-1 над 200 микрограма на грам. При нива на фекална еластаза в диапазона между 100 и 200 микрограма е налице умерена екзокринна недостатъчност. Тежка е екзокринната недостатъчност при пациенти, имащи стойност на показателя под сто микрограма.

Изпълнение на скенеграфски протокол за панкреас (NCCN 2019) с оглед определяне на венозните и артериалните анатомични критерии за резектабилност, както и отсъствието на метастатична болест.

Обсъждане на пациентите от мултидисциплинарен екип с цел определяне на операбилност и стратегия за лечение на авансиралите случаи.

Предоперативна и интраоперативна оценка на панкреасната екзокринна функция чрез лабораторен анализ и образна диагностика. За оценка на екзокринната панкреасна функция предоперативно е използвана фекална еластаза 1 с чувствителност 95–100% и специфичност на метода 65–95%. При широчина на главния панкреатичен канал над 0,3 см, измерена на СТ или ехографски, предоперативно се очаква в 92% нарушена екзокринна функция. Интраоперативна оценка на консистенцията на панкреаса и широчината на панкреатичния

канал, като се определя степента на корелация на тези показатели с екзокринната функция (фигура 1).



Фигура 1. Макроскопски препарат с аденокарцином на главата на панкреаса, като е показан кистично дилатиран панкреатичен проток с диаметър над 3 мм и белези на жлезна фиброза

Ендоскопско проучване на анатомичната цялост и функционалната годност на панкреатогастроанастомозата. В случаите с панкреатогастроанастомоза е проведена ендоскопска диагностика месец след интервенцията с цел определяне честотата на покриване на анастомозата със стомашна лигавица.

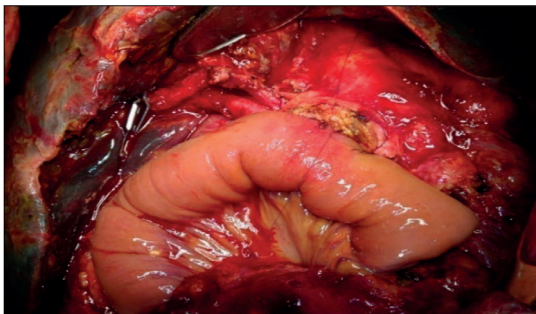
Лабораторен анализ на постоперативната екзокринна функция и отношението и към разпространението на туморния процес и локално рецидивирание. За целите на проучването е използван рентгенологичен скрининг за проследяване честотата на метастазиране при болни с екзокринна недостатъчност, съотнесени към изследваните пациенти с нормална панкреасна функция.

Хирургични аспекти на панкреасния дренаж според вида реконструкция

Панкреатойеюноанастомозата е извършена по утвърдената от

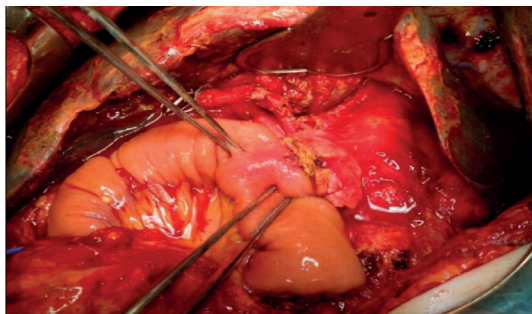
2014 г. едноетажна дукт-към-мукоза анастомоза:

- Пankреасният канал е освободен от околния паренхим на протежение 2–3 мм каудално;
- На фигура 2 е представено налагането на три шева през цялата дебелина на паренхима от задната повърхност на панкреаса и задната стена на панкреатичния канал;



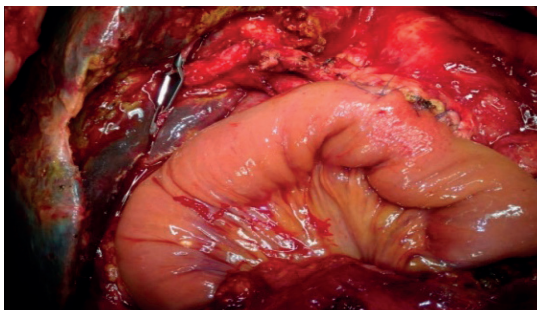
Фигура 2. Първи етаж на задната стена на анастомозата

- На фигура 3 са показани два единични шева, които се налагат през цялата дебелина на панкреасния паренхим от предната стена на панкреатичния канал до предната повърхност на панкреаса. Шеговете отстоят на 2–3 мм от резекционната линия на панкреасния канал;



Фигура 3. Първи етаж на предната стена на анастомозата

- Задната стена се обшива със серия от 4 „матрачни“ шева (PDS 4/0) между панкреасния остатък и серомускуларния слой на йеюнума;
- Подобно на задната стена на анастомозата, на фигура 4 е показано подсигуряването на предната стена чрез налагане на единични шевове (PDS 4/0) между серомускуларния слой и панкреасната тъкан.

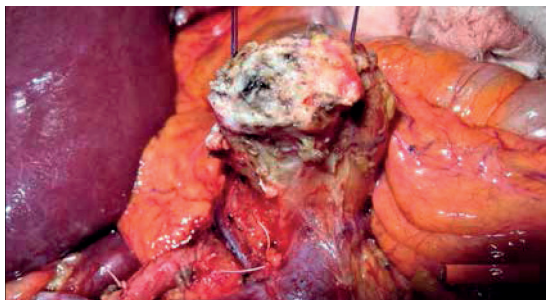


Фигура 4. Матрачни шевове по предна стена на анастомозата

Хирургична техника на панкреатогастроанастомозата

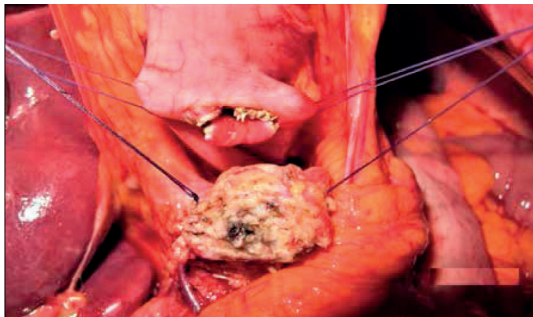
Безшевната ПГА е представена за първи път през 2015 год. и се осъществява в пет стъпки:

- На фигура 5 е показан освободеният от околните тъкани и лиеналната вена панкреасен остатък, прошити са всички видими съдове в зоната на резекция.



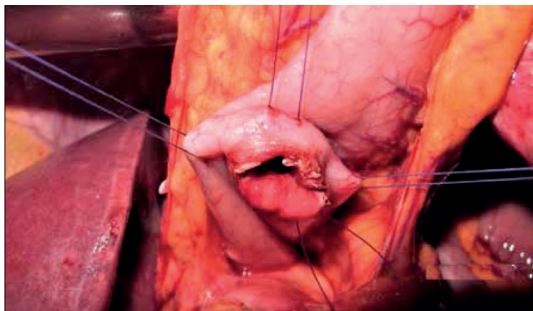
Фигура 5. Подготвен за имплантация в стомашната кухина панкреасен остатък

- На фигура 6 е представен отвореният по задната стена стомах като част от подготовка за анастомозата;



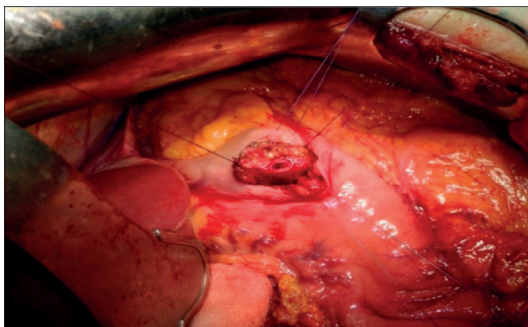
Фигура 6. Задна гастротомия

- На фигура 7 е представен наложеният кесиен шев с монофилamentен конец, който ще осигури херметичност на анастомозата;



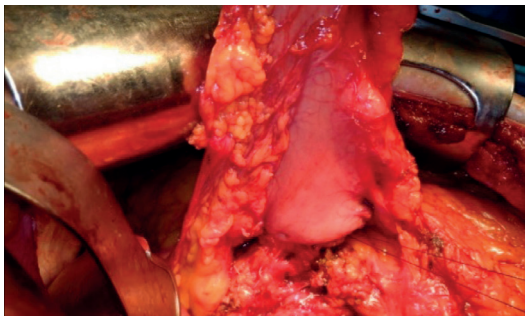
Фигура 7. Полагане на кесиен шев на гастротомията

- На фигура 8 е представено изтеглянето на панкреасния остатък в стомашната кухина с помощта на разрез по предната стомашна стена;



Фигура 8. Изведен в стомашната кухина панкреасен остатък

- На фигура 9 е представена завършената безшевна анастомоза, чиято херметизация е постигната чрез еластично пристягане на кесийния шев.



Фигура 9. Еластично пристягане на кесийния шев

Ако липсва туморна инфилтрация, възпрепятстваща оперативния подход, е извършена пилоросъхраняваща дуоденопанкреатична резекция в изследваната група от болни. Съхранението на пилора следва да доведе до подобрена панкреатична екзокринна функция и при двата вида използвана анастомотична техника. При изследваните пациенти е използвана интраоперативна ехография с оглед допълнителна преценка на резектабилността на туморната формация и повторно

отхвърляне на метастатична болест [1]. По този начин още веднъж се подсигурява сходим TNM стадий в изследваната група от болни.

При двата типа анастомотични техники са поставени три контакт-ни дрена. Дренажът на панкреасната анастомоза се отвежда вляво. Останалите два дрена се позиционират над и под хепатодуоденалния лигамент и се отвеждат вдясно.

Панкреатогастроанастомозата се дренира самостоятелно, като се изолира в отделен компартмент от мезентерикопорталните съдове.

Постоперативните усложнения в изследването се дефинират според класификациите на ISGPS и Dindo-Clavien. За целите на проучването са изследвани случаите с фистула тип В и С, интралуминална и екстралуминална хеморагия тип В и С, интраабдоминален абсцес, остър следоперативен панкреатит и нарушено стомашно изпразване. Изследвана е честотата на тези компликации при двата типа анастомотични техники. Специално внимание се обръща на усложненията, свързани с инсуфициенция на панкреасната анастомоза и постоперативен остър панкреатит, тъй като те очаквано водят до атрофия на панкреасния остатък.

На първия следоперативен ден се изследва амилазна активност от декливния на панкреасната анастомоза дрена.

Проследяване на болничния престой и дните на интензивно наблюдение и лечение. Съпоставка на тези показатели с усложненията, настъпили в резултат на инсуфициенция на панкреасната анастомоза.

Динамично изследване на сигнификантната загуба на тегло в течение на първата следоперативна година. Съпоставка на този показател с динамиката на загуба на панкреасна екзокринна функция е наложително да се извърши с оглед оценка на взаимовръзката между тези показатели, както и отношението им към пърформанс статуса на пациентите и качеството на живот след оперативната интервенция.

Проследяване на постоперативната динамика в пърформанс статуса на пациентите, съотнесен към храносмилателните нарушения в едногодишния период на проследяване.

Показателите преживяемост и смъртност са изследвани в рамките на година за целите на проучването. Това се налага поради извършването на съпоставка на тези параметри с усложненията от оперативната интервенция, развитието на онкологичния процес и екзокринната функция. Характерни за панкреасния аденокарцином са ниска средна преживяемост и висока смъртност. Въпреки че се от този факт, въпреки отклонението от общоприетите рамки на проследяване се получава оптимална кохорта от пациенти, което би довело до статистическа достоверност на анализа.

Статистически анализ на получените резултати и прогностичните критерии. Използваните статистически методи за целите на изследването са:

- **Описателна статистика** – средни, стандартни отклонения, ширина на редовете и степен на балансираност на извадката.
- **Процентни отношения и разпределения.**
- **Корелационен анализ.**
- **Т-тест за сравнение на изследваните групи.**
- **Каплан – Майер тест за преживяемост.**

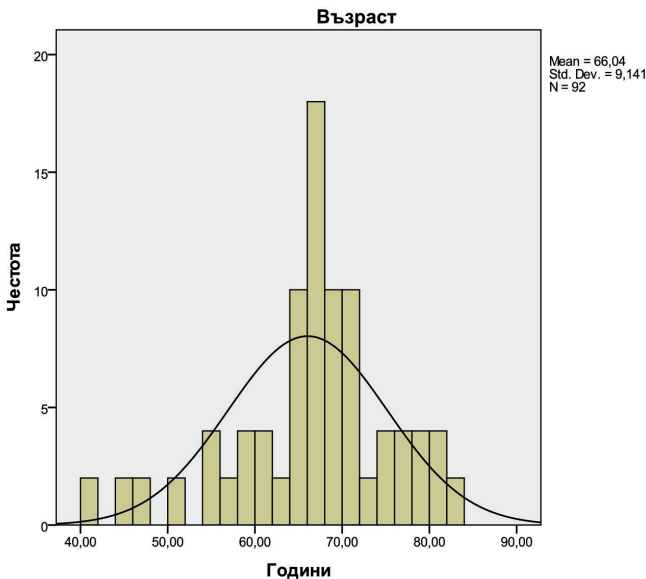
Всички статистически анализи са направени при доверителен интервал 95%.

5. РЕЗУЛТАТИ

За периода януари 2017 г. – декември 2022 г. в Клиника по хирургия на МБАЛ – Варна към ВМА са извършени 121 дуоденопанкреатични резекции по повод неоплазми, като за целта на проучването са селектирани 92-ма болни с аденокарцином на главата на панкреаса.

5.1. ОБЩА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ИЗВАДКАТА (ДЕСКРИПТИВНА СТАТИСТИКА)

5.1.1. Средна възраст – разпределението на пациентите, включени в проучването по възраст, е сходимо с резултатите в литературните източници. Минималната възраст на засегнатите е 41 години, а максималната 83 години (фигура 10).



Фигура 10. Хистограма на разпределението на извадката по възраст

Таблица 1. Разпределение на пациентите по възраст

брой	92
средно	66,0435
стандартно отклонение от средната	9,14104
минимум години	41,00
максимум години	83,00

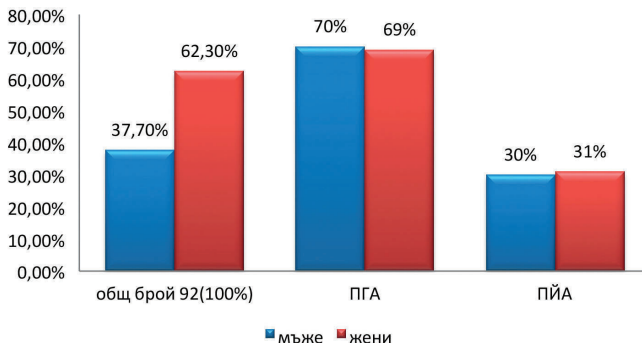
Данните от фигура 10 и таблица 1 индицират, че извадката е сравнително близка до нормалното разпределение по критерия възраст. Дисперсията (отклонение от математическото очакване) е сравнително малка по отношение на средната стойност, което предполага свобода при използването на параметрични и непараметрични статистически методи.

Пол – относителният дял на мъжете, засегнати от аденокарцином на панкреаса, е несъществено по-нисък от този на жените в изследвания контингент от болни. Извадката е сравнително балансирана по пол. При по-нататъшни статистически сравнения между двете групи броят на жените ще бъде рандомизиран до $n = 42$ на случаен принцип (таблица 2).

Таблица 2. Процентни отношения по пол

	Честота	Процент
Мъже	42	45,7
Жени	50	54,3

На фигура 11 е представено процентното разпределение по пол при двете анастомотични техники, използвани в изследването.



Фигура 11. Процентни разпределения по пол според вида на извършената анастомоза

Данните от статистическия анализ показват, че пациентите с панкреатогастроанастомоза са повече спрямо тези с панкреатойеюноанастомоза (фигура 11) Това се дължи на индивидуалните технически предпочитания на отделните хирурзи, извършили интервенциите при изследвания контингент от болни. Независимо от този факт групите са подбрани така, че да са еквивалентни по фактора пол.

5.2. КЛИНИЧНА КАРТИНА НА ПАЦИЕНТИТЕ С ПАНКРЕАСЕН АДЕНОКАРЦИНОМ, ВКЛЮЧЕНИ В ИЗСЛЕДВАНЕТО

В световен мащаб механичният иктер е най-честият симптом, налагащ по-задълбочено клинично търсене, целящо поставяне на диагнозата панкреасен аденокарцином. Последното е показателно за продължителния тих ход на развитие при този вид новообразувание. Високи нива на СА 19-9 биха могли да бъдат насочващи за диагнозата в предклиничните стадии на ПА, но са отхвърлени като скрининг за това заболяване в достъпната литература поради характерните си чувствителност и специфичност.

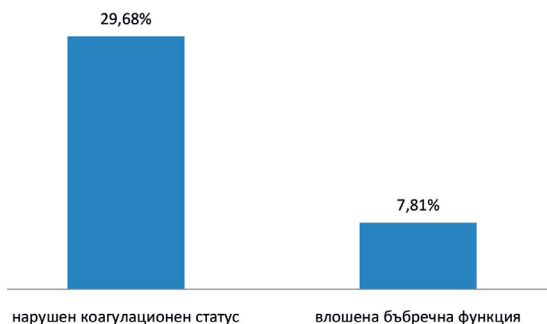
5.2.1. Механичен иктер

Механичен иктер е първа изява на заболяването в 82,60% от изследваните случаи, развили този симптом.

Таблица 3. Процентно отношение на иктеричните пациенти в изследването

	Честота	Процент
Иктерични	64	74,4
Аниктерични	22	25,6

В хода на проучване на често срещаните симптоми, водещи до поставяне на диагнозата карцином на главата на панкреаса, се установи, че в 74,4% ($n = 64$) от случаите диагнозата е поставена вследствие уточняване на пациенти с механична жълтеница (таблица 3). Това извежда хипербилирубинемията с нарастващ интензитет като един от най-честите симптоми в изследването. Тази клинична изява е наложила употреба на диагностичен алгоритъм за панкреас при тази извадка от болни.

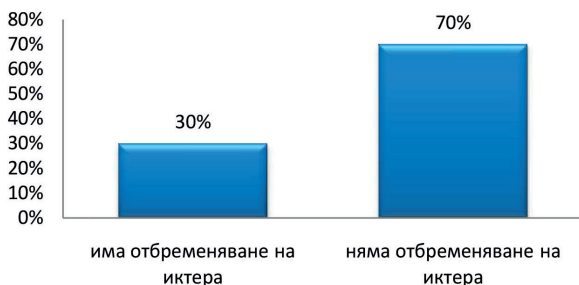


Фигура 12. Процентно разпределение на усложненията, свързани с механичен иктер

При 29,68% от иктеричните пациенти се установи нарушен коагулационен статус, резултат от влошена чернодробна синтетазна функция. При 7,81% от тези пациенти регистрирахме влошена бъбречна функция със завишени стойности на урея и креатинин, отклонения в кръвногазовия анализ и йонограмата (фигура 12).

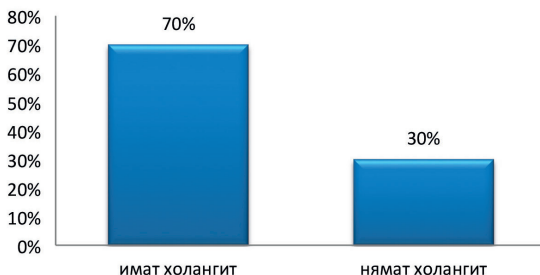
Предоперативно отбремняване на жлъчното дърво в изследвания контингент е налице в 30% от случаите (фигура 13). Като причина за

тези действия е изтъкнат интензивен иктер и последващи тежки нарушения в кръвосъсирването при тези пациенти. Част от тази група са категоризирани като нерезектабилни в други болнични заведения и подложени на палиативна операция.



Фигура 13. Процентно отношение на пациентите, подложени предоперативно на жлъчен дренаж, спрямо общия брой болни с механичен иктер

На фигура 14 е посочено процентното съотношение на пациентите с клинични и микробиологични данни за холангит след жлъчна декомпресия, предхождаща радикалната оперативна интервенция. Статистическият анализ показва, че само 30% от изследваната група са без холангит. Най-често изолираните причинители от жлъчните пътища при пациентите с холангит, обект на проучването, са грам-отрицателни микроорганизми от групата *Enterobacteriaceae*.



Фигура 14. Процентно отношение на болните с холангит спрямо контролната група иктерични пациенти

Холангитът се очертава като един от самостоятелните рискови фактори за постоперативни усложнения след операция на Уипъл в проучвания контингент от болни. Навременната етиологична диагностика и радикална оперативна интервенция при иктерични болни би намалила риска от тези усложнения.

5.2.2. Хроничен панкреатит – нерядко клиничната изява на панкреасния карцином се маскира от подлежащ хроничен панкреатит. В потвърждение на последното се явяват следните резултати:

Таблица 4. Процентно отношение на болните с поставена диагноза хроничен панкреатит спрямо всички болни с тази патология в изследването

	Честота	Процент
Диагностицирани	10	19,2
Новооткрити	42	80,8

От извършения анализ (таблица 4) на подгрупата пациенти с хистологично потвърден хроничен панкреатит постоперативно се установи, че едва 19,2% от изследваните имат поставена диагноза или са развили симптомкомплекс, говорещ за такъв. Най-вероятно това се дължи на липсата на характерни оплаквания при пациентите с умерена екзокринна недостатъчност, свързани с храносмилателни нарушения, и отсъствието на болев синдром при тази извадка от болни.

В голяма част от пациентите с хроничен възпалителен процес на задстомашната жлеза се установяват съпътстващи екзокринни нарушения. Екзокринната недостатъчност, хроничното възпаление и често съпътстващият диабет се приемат като предпоставка за лош панкреатичен резерв предоперативно.

Статистическият анализ на проучваните болни показва следните тенденции:

Таблица 5. Процентно отношение на болните с хроничен панкреатит спрямо контролната група от пациенти в изследването

	Честота	Процент
Хроничен панкреатит	52	60,5
Контролна група	34	39,5

В хода на изследването 60,5% от проучваните са с подлежащ хроничен панкреатит, установен хистологично след операцията (таблица 5). Този резултат потвърждава връзката, набелязана в прегледа на литературата на хроничния панкреатит, с инициацията на неоонкогенезата при ПА. Трябва обаче да се вземе под внимание нарушената проходимост на главния панкреатичен канал при част от пациентите, която води до атрофия и фиброза на органа. При 39,5% от изследваните онкологичното заболяване настъпва на фона на интактен панкреас. Тези данни дават основание да се проучи по-задълбочено етиопатогенезата на възникване на панкреасния аденокарцином на фона на нормален жлезен паренхим.

5.2.3. Нарушена екзокринна функция

Включеният в изследването контингент от болни се разделя в три групи според степента на екзокринна недостатъчност предоперативно с цел да се проследи при кои от тях VDR – рецепторният механизъм (липса на мастноразтворимия витамин D) е възможна причина за отключване на туморния процес.

Таблица 6. Предоперативно процентно съотношение на пациентите с аденокарцином на панкреаса по критерия екзокринна функция

	Честота	Процент
FE-1 < 200	64	69,6
FE-1 > 200 µg/g	28	30,4

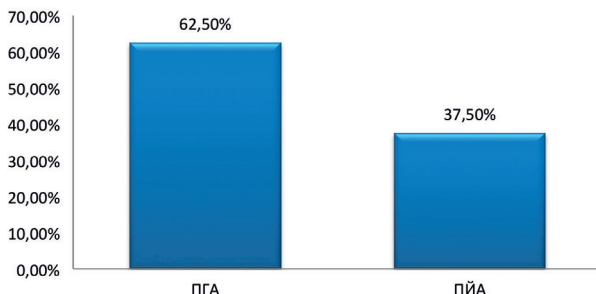
От извършения статистически анализ (таблица 6) на пациентите предоперативно по критерий екзокринна функция се установи, че при

69,6% от случаите е налице екзокринна недостатъчност. Нормална екзокринна функция демонстрират 30,4% от изследваните. От тези резултати може да се заключи, че в 69,6% от анализирания е налице дефицит на вит. D, което прави възможен VDR рецепторния механизъм за инициация на неопластичния процес при тази част от изследваните.

5.2.4. Редукция на тегло

Редукцията на тегло е отчетена като втори по честота симптом в проучването с важно прогностично значение. Последната е установена при 73,91% (n = 68) от случаите, като е комбинирана с екзокринна панкреасна недостатъчност при 82,4% (n = 56) от болните.

На фигура 15 е показана предоперативната загуба на тегло при двете използвани анастомотични техники. Тези данни са съществени поради корелацията им със секреторните нарушения на задстомашната жлеза.



Фигура 15. Предоперативна сигнификантна загуба на телесна маса

Таблица 7. Отношение на загубата на телесна маса при пациенти с ПА към екзокринната функция

	Честота	Процент
FE-1 < 100	56	82,4
FE-1 > 100 µg/g	12	17,6

При фактора загуба на тегло се отчитат следните тенденции. Статистическият анализ (таблица 7) показва, че 82,4% от пациентите със загуба на над 10% от телесната си маса за 6 месеца са с тежка екзокринна недостатъчност, а 17,6 % са с нива на FE-1 над 100 µg/g. Последното дава основание нарушеното храносмилане да се оцени като доминиращ фактор за кахексия при този вид неоплазми.

5.2.5. Храносмилателни нарушения – Анамнестично установен симптомкомплекс, говорещ за храносмилателни нарушения, се наблюдава при 80,8% от изследваните, което показва правопрпорционална зависимост с измерените нива на фекална еластаза при тези болни. Коремн дискомфорт, коликообразни болки и метеоризъм като израз на малдигестия се установи при 48,07% от болните с нарушена екзокринна функция, като тези оплаквания водят до случайно диагностициране на неоплазмата при 3,26% от тази група пациенти.

5.2.6. Нарушена ендокринна функция

Таблица 8. Процентно отношение на диабетите към контролната група болни

	Честота	Процент
Захарен диабет	46	53,5
Нормогликемия	40	46,5

Статистическият анализ показва, че в 53,5% от изследваните случаи е налице захарен диабет предоперативно. В 46,5% от болните се наблюдават нормални стойности на кръвната захар при биохимичен анализ (таблица 8).

Таблица 9. Разпространение на диабета при изследваните болни с хроничен панкреатит

	Честота	Процент
Захарен диабет	24	46,2
Контролна група	28	53,8

Допълнителното изследване на честотата на разпространение на инсулинозависим захарен диабет в изследвания контингент от пациенти с хроничен панкреатит предоперативно показва, че 46,2% от пациентите с хроничен панкреатит имат и високи стойности на кръвната захар. В 53,8% от проучваната група няма съпътстващ диабет (таблица 9). Тези данни имат значение за отдиференциране на контингента с комбинирана панкреасна недостатъчност. Последната говори за лош резерв на задстомашната жлеза и е неблагоприятен прогностичен белег при тези пациенти.

5.2.7. Предоперативни нарушения в пърформанс статуса

За целите на проучването пърформанс статусът (PS) е разделен на добър (скор 1–2) и лош (скор 3–4).

Таблица 10. Разпределение на пациентите с PS = 3 и 4 според фактора екзокринна функция

	Честота	Процент
FE-1 < 100	60	83,3
FE-1 > 100 µg/g	12	16,7

При 83,3% от изследваните пациенти с пърформанс статус 3 и 4 предоперативно се установи тежка екзокринна недостатъчност (таблица 10), което показва връзка на нарушеното храносмилане при тези болни към общото им състояние със степен средно тежко и тежко.

5.3. ПРЕДОПЕРАТИВНА ОБРАЗНА ДИАГНОСТИКА

5.3.1. Рентгенологични критерии за хроничен панкреатит и екзокринни нарушения на задстомашната жлеза

За целите на проучването е изследвано отношението на диаметъра на общия панкреатичен канал към категоризираните случаи с „твърд“ панкреас по време на оперативната интервенция. Целта на този статистически анализ е да се установи отговаря ли диаметър над 3 мм,

отчетен скенеграфски на пациенти с хроничен панкреатит и екзокринна недостатъчност.

Таблица 11. Екзокринна функция при пациенти с диаметър на панкреатичния проток над 3 мм

	Честота	Процент
FE-1 < 200	60	96,8
FE-1 > 200 µg/g	2	3,2

При размер на главния панкреатичен канал над 3 мм изследваните случаи демонстрират в 96,8% екзокринна недостатъчност клинично и при направените лабораторни тестове предоперативно (таблица 11). Тези резултати дават основание да се извади заключение, че с голяма степен на достоверност този параметър може да се използва за предвиждане на панкреасната екзокринна функция.

Таблица 12. Отношение на консистенцията на панкреаса към диаметъра на панкреатичния проток

	Честота	Процент
„твърд“ панкреас	46	74,2
„мек“ панкреас	16	25,8

В 74,2% от изследваните случаи с диаметър на главен панкреатичен проток над 3 мм се наблюдава „твърд“ панкреас интраоперативно (таблица 12). Този резултат дава основание параметърът да бъде използван с голяма достоверност в предоперативното планиране на подходящ метод за панкреасна реконструкция след дуоденопанкреатична резекция.

В проучването се анализира отношението на екзокринната функция към субективния интраоперативен критерий „твърд“ панкреати-

чен паренхим. Целта на тази съпоставка е да може да се използва панкреасната консистенция като индикация за екзокринния капацитет на задстомашната жлеза.

Таблица 13. Нива на екзокринната функция при пациенти с панкреасна атрофия, включени в изследването

	Честота	Процент
FE-1 < 100	46	88,5
FE-1 > 100 µg/g	6	11,5

При извършения статистически анализ на получените резултати в изследваната група от пациенти се установи, че в 88,5% от случаите болните с образнодиагностични критерии, отговарящи на твърд панкреас предоперативно, имат нива на фекална еластаза под 100 µg/g (таблица 13). Тези резултати нареждат предоперативните скенеграфски данни за панкреасна атрофия и широчината на главния панкреасен проток като надеждни показатели за панкреасна екзокринна функция и подлежащ хроничен панкреатит. Тези заключения трябва да се разглеждат критично поради характера на проучването.

За целите на изследването е извършен сравнителен анализ за определяне степента на припокриване на скенеграфските критерии за хроничен панкреатит с дефиницията „твърд“ панкреас.

Таблица 14. Скенеграфски критерии за хроничен панкреатит

	Честота	Процент
Панкреасна атрофия	52	56,5
Без данни за атрофия	40	43,5

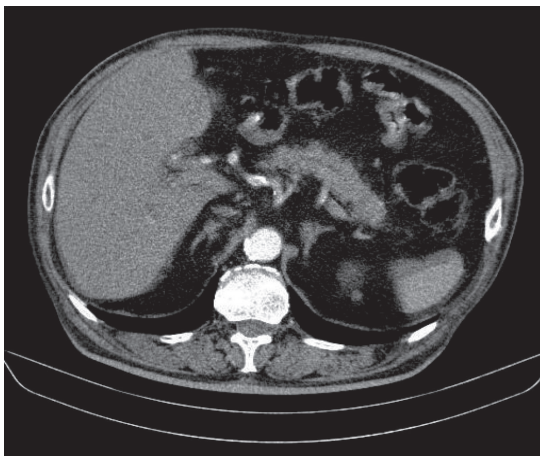
Таблица 15. Интраоперативна находка

	Честота	Процент
„твърд“ панкреас	48	52,2
„мек“ панкреас	44	47,8
Корелация (Spearman's rho)		
	Предоперативни критерии за твърд панкреас	Вид на панкреаса интраоперативно
СТ критерии за твърд панкреас	1,000	,916** Sig. (2-tailed),000
Текстура на панкреаса интраоперативно	,916** Sig. (2-tailed),000	1,000

**. Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Сравнителният анализ, представен на таблица 14 и 15, показва, че съществува много силна корелационна връзка между образнодиагностичните критерии за хроничен панкреатит и интраоперативното определяне на панкреаса като „твърд“ в проучването ($r = 0.916$; $p < 0.001$). Тези резултати свидетелстват за съответствие на СТ критериите за твърд панкреас (неравномерна дилатация и диаметър над 3 мм на главния панкреатичен канал, както и данни за панкреасна атрофия и калцификати) с интраоперативната му консистенция. Извършеният анализ дава основание тези данни да се използват за ориентация в избора на анастомотична техника предоперативно.

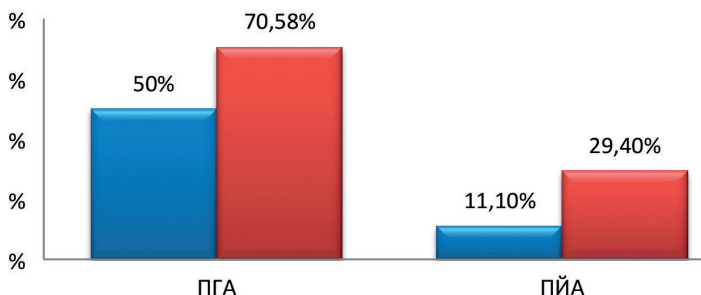
При пациентите със значима консумация на тегло сред изследваните се установи скенеграфски панкреасна атрофия и увеличен диаметър на панкреасния проток над 3 мм (фигура 17).



Фигура 16. Пациент с панкреасен аденокарцином без скенеграфски критерии за подлежащ хроничен панкреатит



Фигура 17. Скенеграфски образ на хроничен панкреатит. Панкреасна атрофия и неравномерно кистично разширен главен панкреатичен канал при пациент с ПА



Фигура 18. Диаметър на панкреатичния проток

На фигура 18 е посочено разпределението на измерения диаметър на панкреасния проток предоперативно при двата вида техники на анастомозиране на панкреасния остатък, съпоставяни в изследването.

В обобщение на получените резултати от горепосочените анализи може да се извади следното заключение: степента на панкреасна атрофия и диаметърът на панкреасния канал, установени скенеграфски, са критерии, които говорят с голяма степен на достоверност за подлежаща екзокринна недостатъчност на база на хроничен панкреатит.

Статистическите резултати дават основание да се обмисли по-широката употреба на скенеграфските критерии за хроничен панкреатит в контекста на установяване на екзокринна недостатъчност при пациенти с аденокарцином на панкреаса.

5.3.2. Образно-диагностичен анализ, насочен към потвърждаване на диагнозата ПА при изследваната извадка от болни

При установяване на клинична картина, говореща за панкреасен аденокарцином сред проучваните пациенти, е изпълнен скенеграфски протокол за панкреас (NCCN). В случай на съмнение за генерализиран процес или иноперабилност диагностиката е допълнена с MRI. При $n = 8$ пациенти е установена метастатична болест и са изключени от проучването. Отпаднали от изследването са и дванадесет ($n = 12$)

от пациентите с артериални и/или венозни анатомични критерии за нерезектабилност. След определяне на степента на разпространение на неоплазмата болните са обсъдени от мултидисциплинарен екип с оглед уточняване терапевтичното поведение.

5.4. ВИДОВЕ ОПЕРАТИВНИ ИНТЕРВЕНЦИИ

След определяне на операбилността на пациентите при всички включени в проучването е извършена дуоденопанкреатична резекция със стандартна лимфна дисекция. При целия контингент е постигнат марж от чисти от туморни клетки тъкани, отстоящ на 1 см от линията на резекция (каутеризация), което гарантира R0 резекция при всички пациенти. В 3,26% (n = 3) от случаите се наложи частична или пълна резекция на извънпанкреатичен орган поради онкологична целесъобразност. 2,17% (n = 2) от изследваните бяха подложени на резекция на портална вена с последваща съдова реконструкция. Пилоросъхраняваща процедура не се осъществи в 10,86% (n = 10) от случаите поради онкологична нецелесъобразност. При всички пациенти с предоперативна жлъчна деривация се взе материал за микробиологичен анализ по време на оперативната интервенция.

5.5. ПЕРИОПЕРАТИВНИ ДЕТАЙЛИ, СВЪРЗАНИ С РЕКОНСТРУКТИВНАТА ТЕХНИКА

5.5.1. Панкреатогастроанастомоза е извършена при 63% от пациентите. Средното оперативно време на интервенцията е 4,1 ч. Интраоперативна кръвозагуба в групата е както следва: < 500 мл – 84,29%; 500–1000 мл – 13,22%; > 1000 мл – 2,47%.

Наблюдаваните следоперативни усложнения при този вид анастомотична техника са:

- Фистула тип С не е установена при този вид анастомоза по време на изследването. Фистула тип В е регистрирана в 14% от реконструиранията посредством ПГА (фигура 19).
- Интралуминално кървене тип С се установи при 4% от изслед-

ваните (фигура 20). В тези случаи причина за хеморагията е панкреасният остатък. При тях се наложи да се предприеме предна гастротомия с обшиване на кървящите съдове на погребения в стомашната кухина панкреасен резидуум. Извършена е хемотрансфузия на над един сак еритроцитен концентрат. Екстралуминално кървене и хеморагия тип В при изследваните с панкреатогастроанастомоза не е регистрирана в случаите, обект на проучването.

- Нарушено стомашно изпразване е диагностицирано при 32% от оперираните (фигура 22).
- Интраабдоминален абсцес се регистрира в 18% от случаите (фигура 21), което наложи дренаж под ехографски контрол при 11% от пациентите. Реоперация е предприета в 7% от изследваната подгрупа.

5.5.2. Панкреатойеюноанастомоза е използвана в 37% от случаите. При всички пациенти от тази подгрупа анастомозата е протектирана посредством дренаж на главния панкреатичен канал „per due“. Средната продължителност на оперативната процедура при тази оперативна техника е 4,4 ч. Средната кръвозагуба по време на интервенцията е: < 500 мл – 81,52%; 500–1000 мл – 15,21%; > 1000 мл – 3,26%.

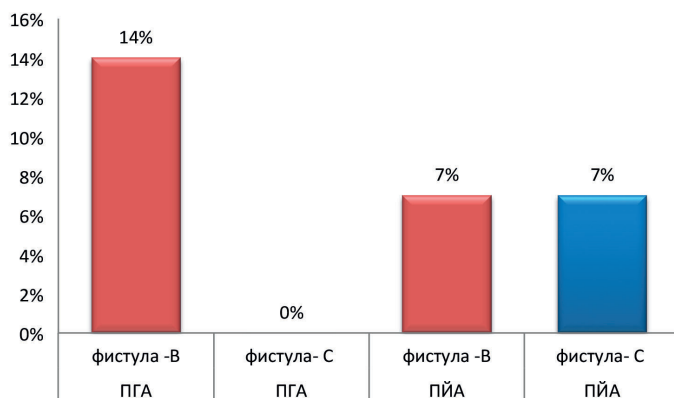
Усложнения при ПЙА в изследвания контингент от болни:

- Фистула тип В се регистрира при 7% от пациентите. В 7% от изследваните случаи с този тип анастомоза се диагностицира фистула тип С (фигура 19);
- Късна екстралуминална хеморагия тип С се установи в 14% от проучваните (фигура 20);
- Абдоминален абсцес се регистрира при 7% от реконструираниите чрез ПЙА (фигура 21).

При усложненията, налагащи оперативна ревизия, се предприе спешна релапаротомия. Тотализация се наложи в 1,08% (n = 1) от случаите; дренаж на абсцесната кухина под ехографски контрол при двама от изследваните – 2,17% (n = 2).

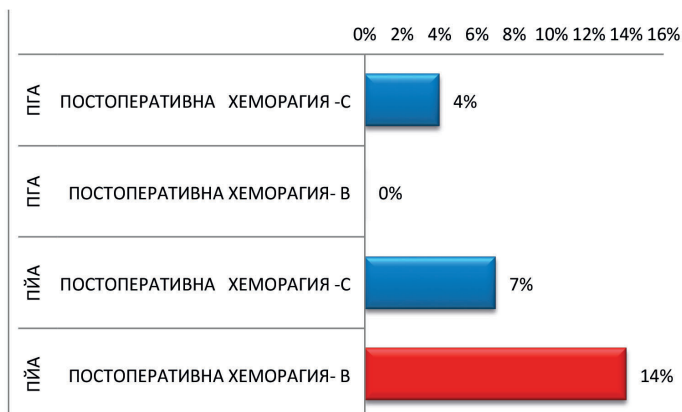
При нито един от болните не се прибегна до извеждане на пан креатостома. Екстралуминалното кървене при пациентите, включени в изследването, не е резултат от развитие на псевдоаневризма на епигастралните съдови магистрали и се овладя чрез стандартни способности за хемостаза. За корекция на хематологичните отклонения са използвани над 3 сака еритроцитна маса.

При извършеното статистическо сравнение на двете анастомотични техники се набеляза следната тенденция:



Фигура 19. Разпределение на пациентите с POPF при двата типа реконструкции

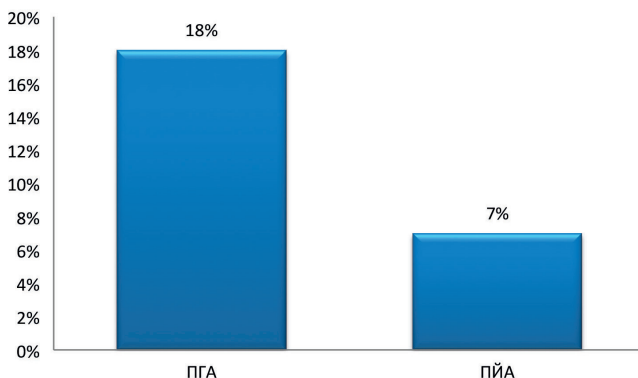
Статистическите данни в проучването (фигура 19) сочат двойно по-висок дял на фистула тип В при пациентите, подложени на панкреатогастроанастомоза (14%), сравнени с ПЈА групата (7%). Нито един от изследваните пациенти с реконструкция ПГА не разви усложнение, класифицирано като фистула тип С. В сравнение с горепосочените данни в 7% от случаите с панкреатојеюноанастомоза се наложи реоперация по повод фистула тип С.



Фигура 20. Разпределение на честотата на постоперативна хеморагия (ISGPH) при двата вида техники на реконструкция

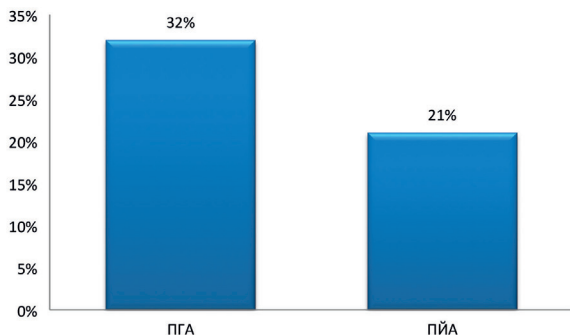
Статистическите данни (фигура 20) сочат, че постоперативна хеморагия тип С се развива в 4% от случаите с ПГА сред изследваната извадка от болни. Фактът, че при всички се проявява с интралуминално кървене с източник панкреасния чукан, прави наложителна по-внимателната му обработка и щателно прошиване на всички съдове в зоната. Сравнение с панкреатогастроанастомозата при подложените на панкреатојеюноанастомоза се регистрира статистически значим ръст в честотата на това усложнение – 7%, като всичките бяха категоризирани като екстралуминален кръвоизлив.

При изследваните пациенти с ПГА не е установена постоперативна хеморагия тип В. Сравнение с това последното усложнение се наблюдава в 14% от случаите с ПЈА (фигура 20).



Фигура 21. Процентно съотношение на интраабдоминалните абсцеси според използваната анастомотична техника в изследвания контингент

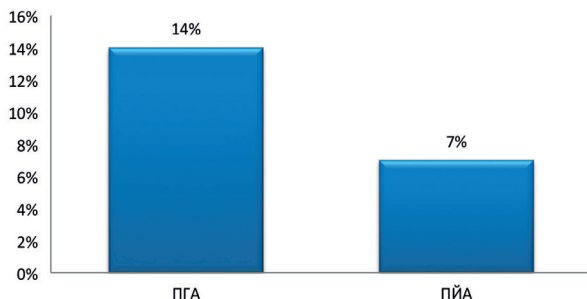
Статистическият анализ показва по-висока честота на интраабдоминален абсцес в групата, подложена на панкреатогастроанастомоза (18%), спрямо тази с реконструкция ПИА (7%) (фигура 21).



Фигура 22. Процентно съотношение на нарушеното стомашно изпразване при двата типа анастомози, използвани в изследването

Статистическите резултати показват по-висока честота на нарушено стомашно изпразване при анастомозираните посредством панкреатогастроанастомоза (32%) спрямо тези с ПИА (21%) (фигура 22).

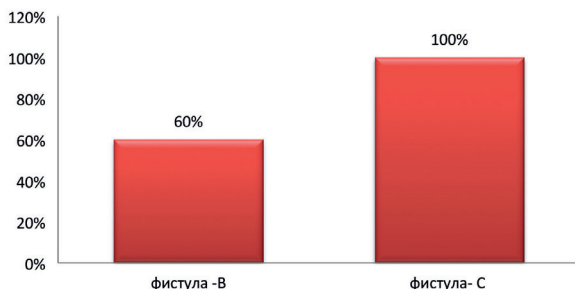
Вероятно това е последица от детайли, свързани със самата анастомотична техника и степента на денервация на компартиента по време на деструктивната фаза на интервенцията. Наложително е да бъде извършена дилатация на пилора при PPPD и при двете използвани анастомози с цел избягване на това усложнение.



Фигура 23. Разпределение на постоперативния остър панкреатит сред двете групи анастомотични техники

Статистическият анализ (фигура 23) демонстрира, че в постоперативния период остър панкреатит развиват 14% от реконструираните посредством панкреатогастроанастомоза и само 7% от тези с панкреатојеюноанастомоза. Двойно по-високата честота на постоперативен панкреатит при ПГА групата вероятно се дължи на деваскуларизацията на панкреасния остатък – на протежение 3 см от резекционната линия, което допълнително уврежда кръвоснабдяването на панкреаса. Тук трябва да се имат предвид и нарушените мрежи на колатерално кръвообращение вследствие на оперативната интервенция. Клиниката при този вид усложнение е сходна до голяма степен с тази на постоперативна панкреатична фистула, води до скенеграфски верифицирана атрофия на панкреасния остатък и влошава екзокринната функция при изследваните болни.

За целите на проучването на усложненията, които предполагаемо водят до влошаване на панкреасната екзокринна функция, се анализира честотата на панкреасна атрофия при фистула тип В и С.



Фигура 24. Следоперативна панкреатична атрофия при клинично значимите панкреатични фистули

При изследване на пациентите, развили усложнения, свързани с инсуфициенция на панкреасната анастомоза, се установи, че 60% от пациентите с фистула тип В развиват скенеграфски установена атрофия на панкреаса следоперативно. Панкреасна атрофия вследствие фистула тип С се регистрира при всички изследвани (фигура 24). Тези групи от пациенти демонстрират влошена екзокринна функция в постоперативния период.

Статистическата обработка на данните (таблица 16) показва по-висок дял на тежките усложнения от клас IIIb и IV по Диндо – Клавиен при пациентите, подложени на панкреатойеюноанастомоза, което обобщава по-горе посочените резултати.

Таблица 16. Разпределение на усложненията при двата вида реконструктивни техники според класификацията на Диндо-Клавиен

	ПГА	ПЙА
Степен II	46%	42%
Степен IIIa	18%	7%
Степен IIIb	4%	14%
Степен IV	0%	2%

В хода на изследването е анализиран болничният престой при пациенти с постоперативни усложнения с оглед отражението им върху качеството на живот в изследваната извадка.

Таблица 17. Общ и следоперативен среден болничен престой при пациенти с постоперативна фистула тип В

Фистула тип „В”	Общ	Следоперативен
Средна стойност	20,6667	13,6667
Стандартно отклонение	5,50757	3,05505

Таблица 18. Общ и следоперативен среден болничен престой при контролна група от болни

Контролна група	Общ	Следоперативен
Средна стойност	15,1500	11,7500
Стандартно отклонение	4,57165	4,07462

Статистическите данни сочат удължаване на общия болничен престой при пациенти, развили постоперативна фистула тип В средно с 5,5167 дни. Постоперативният среден болничен престой при тези пациенти е удължен с 1,9167 леглодни спрямо контролната група (таблица 17 и 18).

Таблица 19. Общ и следоперативен среден болничен престой при пациенти с постоперативна фистула тип С

Фистула тип „С”	Общ	Следоперативен
Средна стойност	21,7500	19,2500
Стандартно отклонение	5,90903	6,55108

Таблица 20. Общ и следоперативен среден болничен престой при контролна група от болни

Контролна група	Общ	Следоперативен
Средна стойност	14,8974	11,1282
Стандартно отклонение	4,24757	2,84863

Статистическият анализ в случаите с постоперативна фистула тип С показва удължаване на общия болничен престой с 6,8526 дни спрямо контролната група от пациенти. Постоперативният болничен престой при тези пациенти е удължен с 8,1218 дни (таблица 19 и 20).

Таблица 21. Общ и следоперативен среден болничен престой при пациенти с постоперативна хеморагия тип В

Хеморагия тип „В”	Общ	Следоперативен
Средна стойност	15,5000	12,0000
Стандартно отклонение	7,77817	1,41421

Таблица 22. Общ и следоперативен среден болничен престой при контролна група от болни

Контролна група	Общ	Следоперативен
Средна стойност	11,5366	8,9756
Стандартно отклонение	4,74393	4,08343

Статистическият анализ на болните с постоперативна хеморагия тип В сочи удължаване на общия болничен престой средно с 3,9634 дни. Постоперативният престой на тези болни е увеличен спрямо контролната група с 3,0244 дни (таблица 21 и 22).

Таблица 23. Общ и следоперативен среден болничен престой при пациенти с постоперативна хеморагия тип С

Хеморагия тип „С“	Общ	Следоперативен
Средна стойност	23,5000	18,5000
Стандартно отклонение	3,53553	,70711

Таблица 24. Общ и следоперативен среден болничен престой при контролна група от болни

Контролна група	Общ	Следоперативен
Средна стойност	15,1463	11,5610
Стандартно отклонение	4,51421	3,82131

Статистическият анализ показва удължаване на общия болничен престой при пациентите с хеморагия С средно с 8,3537 дни спрямо контролната група. В тези случаи постоперативният престой се удължава с 6,939 дни (таблица 23 и 24).

За целите на проучването допълнително е анализиран болничният престой според използваната реконструктивна техника:

Таблица 25. Общ и следоперативен среден болничен престой при пациенти с ПГА

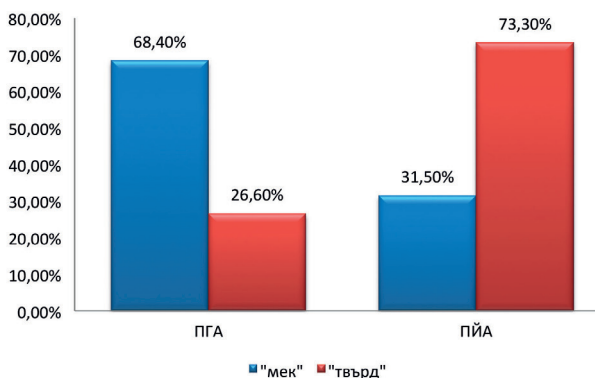
ПГА	Общ	Следоперативен
Средна стойност	15,2857	11,7500
Стандартно отклонение	4,87516	4,35996

Таблица 26. Общ и следоперативен среден болничен престой при пациенти с ПЙА

ПЙА	Общ	Следоперативен
Средна стойност	16,0000	12,1333
Стандартно отклонение	4,73588	3,39888

Статистическите данни показват сравними резултати при отчитането на болничния престой на двете групи от болни. Въпреки това се наблюдава удължен общ болничен престой в ПЙА групата с 0,7143 дни и постоперативен болничен престой с 0,3833 дни (таблица 25 и 26).

Интраоперативно се регистрира „твърд“ панкреас при 26,60% от болните с панкреатогастроанастомоза и в 73,30% от случаите с панкреатојеюноанастомоза.



Фигура 25. Тип панкреас интраоперативно

На фигура 25 е представено разпределението на интраоперативно установената панкреасна консистенция според вида на използвания метод за реконструкция. Видно е, че до голяма степен използваната техника е зависима от индивидуалните предпочитания на оператора. Последният факт води до по-точен статистически анализ на разпределението на усложненията в двете подгрупи. Известно е, че ПГА е по-безопасен метод на реконструкция в случаите на „мека“ панкреасна текстура.

При проследяване на зависимостта на постоперативните усложнения в условия на механичен иктер и сред аниктерични пациенти в изследването статистическият анализ показва следните зависимости:

Таблица 27. Постоперативни усложнения при иктерични и аниктерични болни

	Честота	Процент
Аниктерични	6	7,9
Иктерични	70	92,1

Анализът на постоперативните усложнения в изследваната група болни показва статистически значимо различие в процентно съотношение в групата с иктер – 92,1%, отнесени към аниктеричните 7,9% (таблица 27). Най-вероятно това се дължи на нарушена чернодробна синтетазна функция, водеща до тъканен оток и намалена репарация в зоната на анастомозите. Друга предполагаема причина би могла да бъде нарушена хемостазиологична функция при тези пациенти, водеща до завишена честота на постоперативната хеморагия.

Таблица 28. Процент болни, развили фистула тип С, имащи механична жълтеница

	Честота	Процент
С иктер	76	100,0

За целите на изследването е проучена честотата на фистула тип „С“ при иктерични болни. Установи се, че всички болни с горепосоченото усложнение са с механична жълтеница в предоперативния период (таблица 28). Значимостта на това усложнение в изследването е свързана с отношението му към тежката панкреасна атрофия постоперативно.

От извършения анализ иктерът достоверно може да се обособи като рисков фактор за постоперативни усложнения в изследвания контингент от болни.

5.5.3. Рискови фактори за постоперативни усложнения

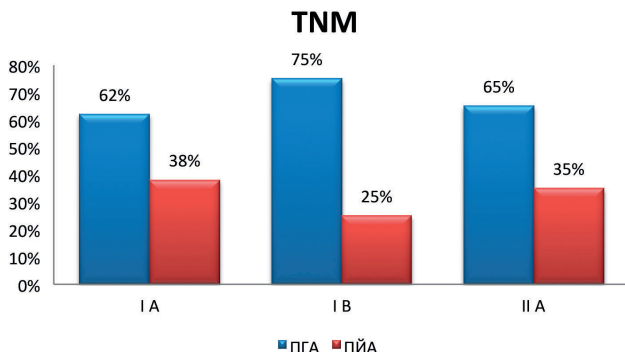
По време на изследването вследствие на извършения статистически анализ механичният иктер се обособи като самостоятелен рисков фактор за възникване на постоперативни усложнения.

При качественото изследване и разглеждане на отделни клинични случаи се установиха следните тенденции:

- При пациентите със захарен диабет се наблюдават в по-голяма степен общохирургични усложнения.
- Пациентите с по-голям T-стадий на заболяването показват склонност към по-чести значими постоперативни усложнения.
- Болни с изразен консумативен синдром и малдигестия, резултат от тежка панкреасна екзокринна недостатъчност, показват склонност както към общохирургични усложнения, така и към постоперативни усложнения от рубриката на ISGPS.

5.5.4. Патологоанатомичният анализ показва напреднала панкреасна фиброза и загуба на ацинарна тъкан в 76.08% ($n = 70$) от изследваните случаи, което корелира в 56,5% от случаите, покриващи скенеграфските критерии за хроничен панкреатит. Нива на фекална еластаза-1 под 200 $\mu\text{g/g}$ са отчетени в 69,6% от изследваните случаи. При пациентите с екзокринна недостатъчност се установи изразена стромална реакция на неоплазмата по време на хистологичното изследване. Периневрална инфилтрация се намери в 90,21% ($n = 83$) от случаите. Метастатични лимфни възли в повече от 3 региона (N1) не са установени в хистологичните резултати на проучваните болни. Средният размер на формацията при изследваните е между 2 и 4 см, което отговаря на T2.

При 87% от случаите се установи умеренодиференциран аденокарцином, а при 13% нискодиференциран. Степени на зрялост G 1 и 4 не са регистрирани при изследвания контингент.



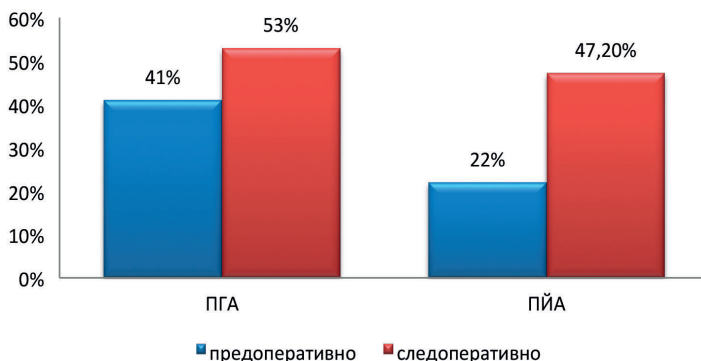
Фигура 26. TNM стадиране при сравняваните анастомотични техники

При извършения анализ на получените резултати (фигура 26) се достигна до следните заключения: при пациентите стадий I A е по-висок относителният дял на болните с панкреатогастроанастомоза – 62%, съотнесено към тези с панкреатоеюноанастомоза – 38%; в стадий I B се наблюдава най-съществена разлика в процентно съотношение между двете сравнявани извадки от болни – ПГА – 75% и ПЈА – 25%; относителният дял на пациентите стадий II A при реконструиранието посредством панкреатогастроанастомоза е 65% и в 35% от случаите е извършена панкреатоеюноанастомоза.

5.6. ДИНАМИКА НА ЕКЗОКРИННАТА ПАНКРЕАСНА ФУНКЦИЯ

За целите на проучването се проследи екзокринната функция на задстомашната жлеза, като на фигура 27 е показана общата тенденция в изменението на изследвания параметър преди извършване на интервенцията и постоперативно при двата вида анастомотични техники. От статистическия анализ се набелязва обща за ПГА и ПЈА склонност за влошаване на екзокринната функция.

Влошена екзокринна функция



Фигура 27. Динамика на екзокринните нарушения при сравняваните анастомози преди и след оперативната намеса

Таблица 29. Предоперативно процентно съотношение на пациентите с аденокарцином на панкреаса според показателя екзокринна недостатъчност

	Честота	Процент
FE-1 < 200	64	69,6
FE-1 > 200 µg/g	28	30,4

Таблица 30. Постоперативно процентно съотношение на пациентите с аденокарцином на панкреаса според показателя екзокринна недостатъчност

	Честота	Процент
FE-1 < 200	56	60,9
FE-1 > 200 µg/g	36	39,1

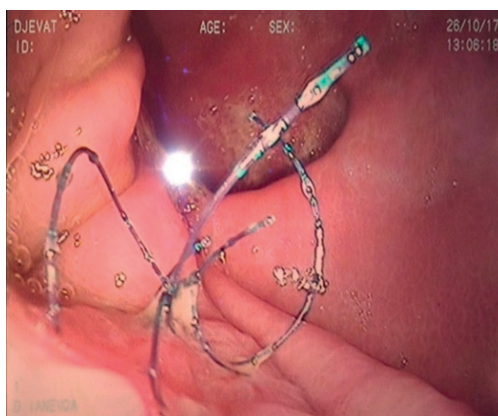
Предоперативно екзокринна недостатъчност се наблюдава в 69,6% от изследваните, следоперативно този процент спада до 60,9% (таблица 29 и 30). Тези данни потвърждават работната хипотеза за запазване на екзокринната функция, сравнима предоперативно и в постоперативния период. До голяма степен това се дължи на подлежащ хро-

ничен панкреатит и базално изчерпан секреторен резерв на жлезата, следователно премахването на туморната обструкция на панкреатичния канал не води до пълно нормализиране на екзокринния капацитет на жлезата.

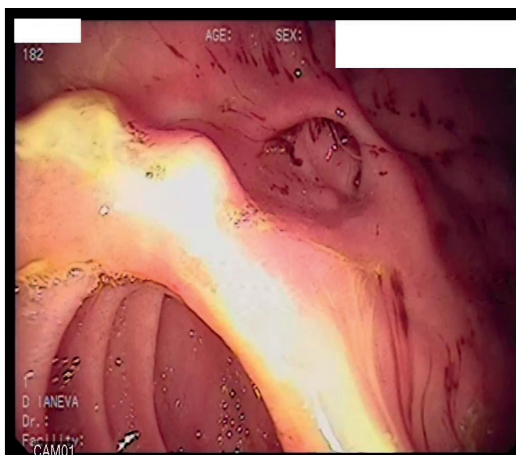
Таблица 31. Честота на покриване на ПГА от стомашна лигавица

	Честота	Процент
Мукозна оклузия на панкреатичния канал	20	35,7
Контролна група с панкреатогастроанастомоза	34	64,3

Извършеният статистически анализ на резултатите (таблица 31) от фиброскопско проследяване на пациентите показва, че честотата на покриване на ПГА от лигавица в изследването е 35,7% ($n = 20$). Тази цифра корелира с влошаване на екзокринната функция при тази извадка от болни и нива на FE-1 под 100 $\mu\text{g/g}$. Последното осмисля по-задълбочен анализ на ефекта от лигавичната резекция гастроскопски с цел реканализация на главния панкреатичен канал, както и проследяване на консолидацията на този ефект във времето.



Фигура 28. Ендоскопия на пациент с покрита от стомашна лигавица анастомоза



Фигура 29. Ендоскопия на пациент с панкреатогастроанастомоза, панкреатичният канал е свободен и в момента на изследването секретира панкреатичен сок

При пациентите с компрометирана панкреатогастроанастомоза вследствие мукозна оклузия на главния панкреатичен канал се установи клинично-лабораторно развитие на тежка екзокринна недостатъчност. Съпостави се екзокринната функция при изследваните пациенти с ПГА реконструкция без покриване на анастомозата със стомашна лигавица към групата, подложена на панкреатојеюноанастомоза. Като резултат от анализа се достигна до следните изводи:

- Съществува силна корелационна зависимост ($r = 0,678$; $p = 0,001$) между регистрираните понижения на FE-1 под $100 \mu\text{g/g}$ при ПГА-групата с покриването на панкреасния остатък с лигавица през 1–2-ри постоперативен месец;
- Отчита се статистически значимо ($t = 2,756$; $p = 0,001$) различие в постоперативното развитие на тежка екзокринна недостатъчност при ПГА и ПЙА групите, ако бъдат изключени пациентите с лигавично запушване на анастомозата;
- На база на извършения статистически анализ можем да заключим, че влошаването в екзокринната функция постоперативно при ПГА-групата до голяма степен се дължи на запушване на главния панкреатичен канал;

- При проследяване на пациентите с усложнения, като постоперативна фистула, абсцес и панкреатит, се установи влошаване на екзокринната функция с нива на FE-1 под 100 $\mu\text{g/g}$ и тежка атрофия на панкреасния остатък.

В първия следоперативен месец (фигура 34) на фона на отчетена нулева смъртност при целия контингент от пациенти се наблюдават следните тенденции:

- Тежка екзокринна недостатъчност (нива на FE-1 под 100 $\mu\text{g/g}$) е регистрирана при 21,70% от пациентите, подложени на панкреатогастроанастомоза, и 15,20% от болните с панкреатойеюноанастомоза;
- Умерена екзокринна недостатъчност се наблюдава при 17,40% от ПГА-групата и при 6,50% от ПЙА реконструираниите;
- Нормална екзокринна секреция има при 23,90% от пациентите с панкреатогастроанастомоза и при 15,20% в групата с панкреатойеюноанастомоза.

Влошаване на екзокринната функция спрямо предоперативния период се наблюдава при 12% от претърпелите ПГА реконструкция и в 25,2% от анастомозираните посредством панкреатойеюноанастомоза. Това дава основание да се твърди, че има тенденция към запазване нивата на предоперативната екзокринна функция в първия следоперативен месец при реконструираниите посредством панкреатогастроанастомоза (Фигура 26).

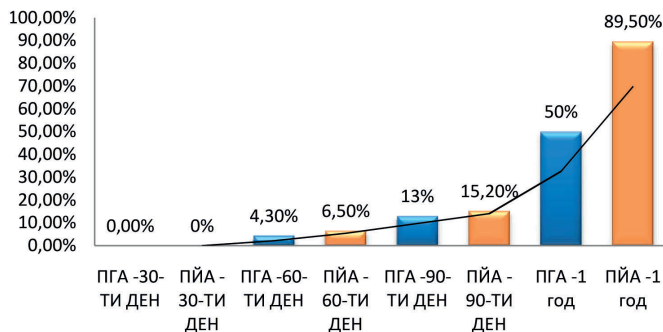
През втория следоперативен месец (фигура 34) е отчетена смъртност 4,30% в ПГА групата и 6,50% от реконструираниите посредством ПЙА. Наблюдава се понижение в броя на пациентите с тежка екзокринна недостатъчност (ПГА – 17,40% и ПЙА – 10,90%) за сметка на повишаване броя на болните с умерена такава (ПГА – 17,40% и ПЙА – 15,20%). Установява се понижение на броя болни с нормална екзокринна функция при пациентите с ПЙА (до 10,9%) и задържане на броя им в групата, подложена на панкреатогастроанастомоза.

През втория месец на проследяване е отчетена по-висока смъртност и тенденция към задълбочаване на нарушенията в екзокринната функция при реконструираният посредством ПЙА.

По време на трети постоперативен месец статистическите данни показват удвояване на починалите, като в ПГА-групата нарастват на 13%, а при ПЙА на 15,20% от изследваните (фигура 34).

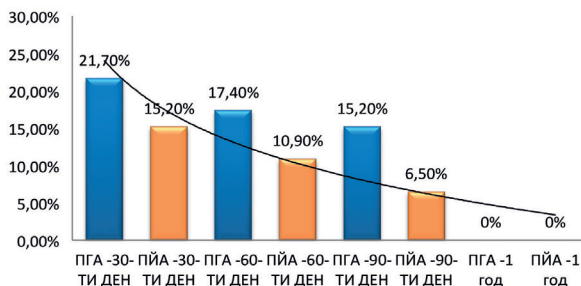
Статистическите данни сочат, че в ПГА-групата се наблюдава стационариране на процентното съотношение при трите категории екзокринна функция. Очертава се значимо понижение до 15,20% на пациентите с тежка екзокринна недостатъчност в ПЙА-групата, като същевременно се наблюдава тенденция към запазване броя на болните с умерена такава. Наблюдава се тенденция към статистически значимо понижение в броя на пациентите с нормална екзокринна функция в ПЙА-групата (14,47%) през третия месец (фигура 34).

През първата година се отчита статистически значимо различие по отношение на смъртността при двете групи от пациенти (фигура 30):



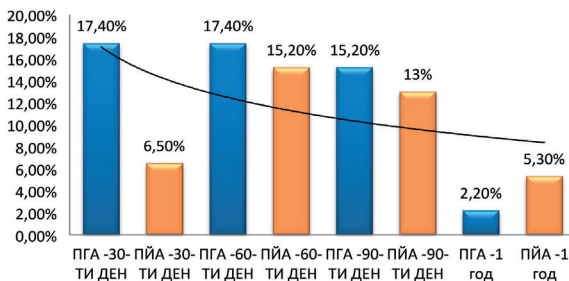
Фигура 30. Динамика на смъртността по време на едногодишния период на проследяване при двете сравнявани групи от болни

Статистическият анализ демонстрира липса на тежка екзокринна недостатъчност и при двете анастомотични техники в края на първата постоперативна година (фигура 31):



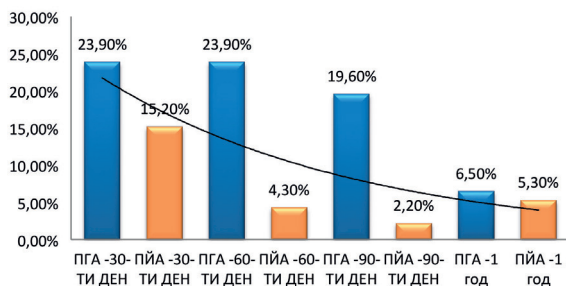
Фигура 31. Динамика на развитие на тежка екзокринна недостатъчност при сравняваните групи пациенти

Умерена екзокринна недостатъчност се наблюдава при 2,20% от ПГА-групата, отнесени към 5,30% претърпели реконструкция тип ПИА (фигура 32):



Фигура 32. Динамика на развитие на умерена екзокринна недостатъчност при сравняваните групи пациенти

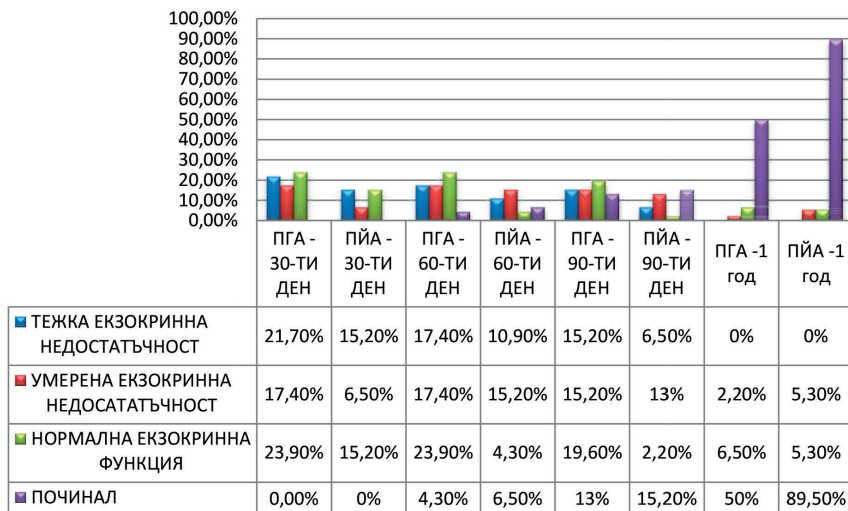
Не се набелязва статистически значимо различие при двете анастомотични техники по отношение на пациентите с нормална екзокринна функция (фигура 33):



Фигура 33. Динамично проследяване на пациентите с нормална екзокринна функция при сравняваните групи

На фигура 34 е демонстрирана динамиката на екзокринната функция при двата вида използвани анастомотични техники през първата година на проследяване. Успоредно е отчетена и смъртността през този период на анализ на екзокринния капацитет:

Динамика а на екзокринната недостатъчност



Фигура 34. Динамика на екзокринната недостатъчност и смъртността при сравняваните групи от болни през едногодишния период на проследяване

- При изследвания контингент от болни не е използвана субституираща терапия.
- Ензимната субституция не влияе върху нивата на FE-1

Паралелният анализ на екзокринната функция през едногодишния период (фигура 30–34) показва:

- Съществува тенденция към запазване на предоперативно установената екзокринна функция в следоперативния период;
- В рамките на изследването анастомозираните пациентите, подложени на панкреатогастроанастомоза, демонстрират по-нисък относителен дял на пациенти с тежка екзокринна недостатъчност спрямо тези с панкреатойеюноанастомоза;
- Съществува тенденция към запазване на по-ниски нива на смъртност в ПГА-групата;
- Съществува силна корелационна зависимост ($r = 0,568$; $p = 0,001$) между смъртността и екзокринната недостатъчност при изследваните групи.

За целите на проучването е изследвано отражението на екзокринната функция върху постоперативната загуба на тегло и пърформанса на пациентите с ПА. Статистическите данни очертават следните зависимости:

Таблица 32. Зависимост на пърформанс статуса ($PS = 3-4$) на пациенти с ПА от постоперативния екзокринен капацитет

	Честота	Процент
FE-1 < 100	46	63,9
FE-1 > 100 $\mu\text{g/g}$	32	36,1

Постоперативно 63,9% от пациентите с $PS = 3$ и 4 имат нива на FE-1 под 100 $\mu\text{g/g}$. Очертава се тенденция за намаляване на влиянието на екзокринната функция върху PS, въпреки че при повечето пациенти лошият пърформанс статус остава свързан с екзокринната недостатъчност (таблица 32).

Таблица 33. Постоперативен дял пациенти с клинично значима редукция на телесна маса

	Честота	Процент
Редукция на телто	44	64,7
Контролна група	24	35,3

Следоперативно относителният дял на пациентите с редукция на телто значимо намалява на 64,7% от изследваните (таблица 33). Този факт вероятно се дължи на комплекс от причини. От една страна е налице възстановена проходимост на главния панкреатичен канал, което е предпоставка за подобрена функция на панкреасния остатък. Друга възможна причина би могла да бъде резекцията на първичния тумор, предизвикващ ракова кахексия.

Таблица 34. Динамика в месеци на пациентите с постоперативна загуба на телесна маса

Месец	Честота	Процент
1	2	2,9
2	8	11,8
3	12	17,6
4	12	17,6
5	4	5,9
6	4	5,9
7	10	14,7
8	4	5,9
9	2	2,9
10	2	2,9
11	2	2,9
12	2	2,9
13	4	5,9

На таблица 34 са представени значимите времеви интервали по отношение на показателя загуба на телесна маса през месеците на проследяване. От таблицата става видно, че най-висок процент от изследваните губят сигнификантно ($t = 2,884$; $p = 0,001$) теглото си през трети, четвърти и седми месец. Загубата на тегло през месеци 3 и 4 вероятно се дължи на оклузията на панкреасния проток от стомашна лигавица в групата с панкреатогастроанастомоза през този интервал от време, което води до тежка екзокринна недостатъчност и нарушено храносмилане. Друг възможен фактор в този времеви интервал е атрофия на остатъчния панкреас в резултат от развили се постоперативни усложнения или други патофизиологични механизми, свързани с дисрегулация на секрецията на задстомашната жлеза и променена топография на храносмилателните органи резултат от оперативната интервенция. Процентното нарастване на пациентите с редукция на тегло в 7-ми постоперативен месец в голяма степен се дължи на тласък на онкологичното заболяване.

Допълнително е изследвана възможността за използване на диаметъра на главния панкреатичен канал като критерий за екзокринна компетентност на задстомашната жлеза. Статистическите данни показаха следните резултати:

Таблица 35. Екзокринна функция на панкреаса постоперативно при размер на главния панкреатичен канал над 3 мм

	Честота	Процент
FE-1 < 200	46	74,2
FE-1 > 200 µg/g	16	25,8

Тази тенденция значимо намалява следоперативно (таблица 35) вероятно поради премахване на туморната формация, нарушаваща проходимостта на панкреатичния канал. По този начин става възможно включването на ензимите, секретирани от панкреасния резидуум в процеса на храносмилане. Въпреки тези тенденции резултатите по-

казват, че и в двата случая размерът на панкреасния канал може да служи като достоверен ориентир за панкреасната екзокринна функция.

При проследяване на екзокринната панкреасна функция при пациенти с панкреасна фиброза статистическият анализ показва следната зависимост:

Таблица 36. Екзокринна постоперативна функция при пациенти с панкреасна фиброза

	Честота	Процент
FE-1 < 200	42	80,8
FE-1 > 200 µg/g	10	19,2

Тенденцията към нарушена екзокринна функция при фибротичен панкреас, наблюдавана предоперативно, се запазва и след оперативната интервенция (таблица 36). Покачването в процентно отношение на болните с панкреасна фиброза и умерена екзокринна недостатъчност вероятно се дължи на реканализацията на общия панкреатичен канал, което е необходимо и задължително условие за нормалния храносмилателен процес. Групата болни с подобрени показатели на панкреатична дигестивна функция показват по-добър панкреатичен резерв предоперативно.

5.7. ВЛИЯНИЕ НА ЕКЗОКРИННАТА ФУНКЦИЯ ВЪРХУ ЧЕСТОТАТА НА ВЪЗНИКВАНЕ НА МЕТАХРОННИ МЕТАСТАЗИ И ЛОКАЛНИ РЕЦИДИВИ

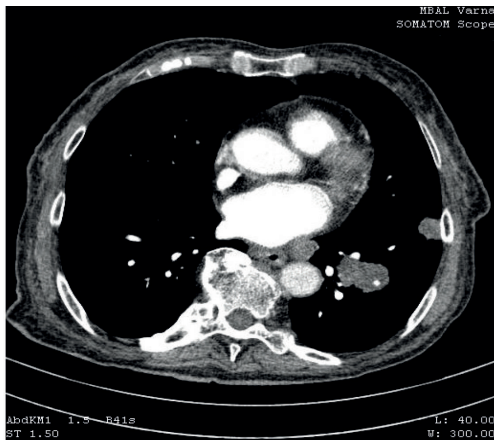
За целите на проучването е осъществен скенеграфски контрол за метастази и рецидиви на контингента през 4-ти постоперативен месец. Времевият диапазон е подбран с оглед на оптималната преживяемост през този период. Анализирана е екзокринната функция на пациентите с прогресия на заболяването с цел проверка на хипотезата

за влияние на екзокринната функция върху възможността за оформяне на строма при панкреасния аденокарцином.

По време на изследването се установи статистически значимо увеличение в честотата на хематогенно метастазиране и локално рецидивирание при болните с тежка екзокринна недостатъчност в сравнение с групите с умерена инсуфициенция и нормална функция на панкреасния остатък.

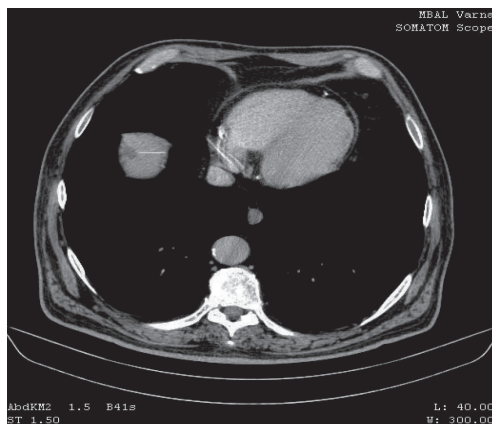
На направените контролни СТ на четвърти следоперативен месец се установи:

- При двама от изследваните болни (2,17%; $n = 2/18$) са регистрирани белодробни метастази с вид на хематогенни (фигура 35);



Фигура 35. Пациент с метакронни метастази в ляв белодробен дял, регистрирани в четвърти следоперативен месец

- В осем от случаите (8,69%; $n = 8/18$) се констатира скенеграфски разпространение на процеса в чернодробния паренхим (фигура 36);



Фигура 36. Пациент с метакронна чернодробна метастаза

- При осем от изследваните пациенти (8,69%; $n = 8/18$) се установи локален рецидив на панкреасната неоплазма;

Прогресия на заболяването през едногодишния период на проследяване бе отчетена в 39,13%.

Таблица 37. Прогресия на заболяването (метастазиране и локално рецидивирание) при пациенти с нива на FE-1 < 100 $\mu\text{g/g}$

	Честота	Процент
Прогресия на заболяването	32	71,6
Стационаране на процеса	14	30,4

Статистическият анализ на получените резултати (таблица 37) показва, че при 71,6% от изследваните пациенти с тежка екзокринна недостатъчност се наблюдава прогресия на онкологичното заболяване в рамките на периода на проследяване. Тези резултати се съпоставиха с данните от изследваните пациенти с умерена екзокринна недостатъчност и нормална дигестивна функция.

Таблица 38. Прогресия на заболяването (метастазиране и локално рецидивирание) при пациенти с нива на FE-1 > 100 µg/g

	Честота	Процент
Прогресия на заболяването	28	56,9
Стационариране на процеса	18	39,1

В изследваната група с умерена екзокринна недостатъчност и нормална функция на остатъчния паренхим на задстомашната жлеза се наблюдава прогресия на заболяването в 56,9% от случаите (таблица 38). Тези резултати показват статистически значима разлика в прогресията на неопластичния процес в двете съпоставяни групи и прави клинично възможна хипотезата за възпиращия ефект на нормалната дигестивна функция върху разпространението на ПА.

5.8. СЛЕДОПЕРАТИВНА ПРЕЖИВЯЕМОСТ НА ПАЦИЕНТИТЕ С АДЕНОКАРЦИНОМ НА ПАНКРЕАСА

За целите на проучването се анализира преживяемостта при пациенти с тежка екзокринна недостатъчност. Успоредно се изследва показателят в групата с умерена екзокринна недостатъчност и нормална функция на остатъчната жлеза. Статистически е проследен и факторът преживяемост при двата вида анастомотични техники. От направеното проучване се набелязаха няколко фактора, допринасящи за статистически обосновано сигнификантно увеличение на преживяемостта и подобрение в качеството на живот на пациентите, претърпели панкреатикодуоденална резекция по повод аденокарцином на панкреаса.

Таблица 39. А

Means and Medians for Survival Time

VAR00001	Mean ^a				Median			
	Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval		Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound			Lower Bound	Upper Bound
ПИА	8,067	,530	7,029	9,105	7,000	,433	6,151	7,849
ПГА	9,966	,638	8,716	11,216	8,000	,663	6,700	9,300
Overall	9,053	,424	8,222	9,884	8,000	,397	7,221	8,779

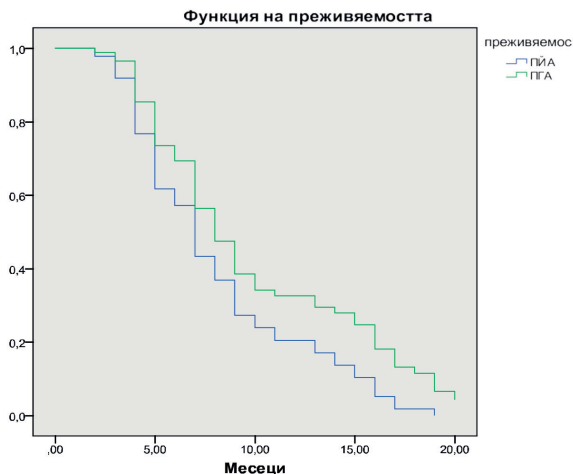
Estimation is limited to the largest survival time if it is censored.

Таблица 39. В

Overall Comparisons

	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	6,828	1	,009
Breslow (Generalized Wilcoxon)	4,505	1	,034

The vector of trend weights is -1, 1. This is the default.



Фигура 37. Таблица 39 А и В Анализ на преживяемостта при двата вида анастомотични техники, сравнявани в изследването

На фигура 37 е видно систематичното протичане на процесите при пациентите, подложени на панкреатогастро- и панкреатоеюноанастомоза, както и точковото групиране на пиковите в преживяемостта.

Преживяемостта е измерена в месеци. Средната преживяемост при пациенти с ПГА е 9,966, а при тези, претърпели ПИА, е 8,067. Независимо от наглед близките резултати се отчита статистически значимо различие и по двата коефициента от анализа Log Rank (Mantel-Cox) и Breslow (Generalized Wilcoxon) съответно Sig. .009 и .034

Резултатите дават основание да се разсъждава в няколко насоки:

1. По-малкият брой установени следоперативни усложнения от тип С (ISGPS) в групата с панкреатогастроанастомоза е свързано с подобряване на преживяемостта;
2. Наблюдаваната в изследването склонност за запазване на умерена екзокринна недостатъчност при ПГА-групата води до стационариране на развитието на неопластичния процес посред-

ством VDR-механизъм. За по-задълбочени изводи по отношение разликите в преживяемостта и екзокринната недостатъчност се направиха други два анализа при използваните реконструктивни техники.

Таблица 40. А

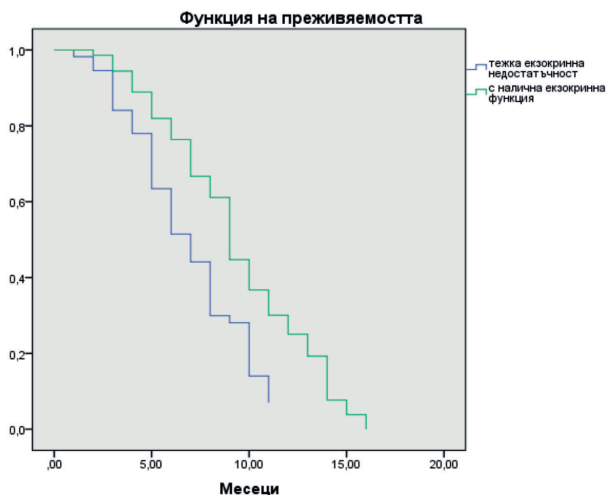
Means and Medians for Survival Time								
	Mean ^a				Median			
	Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval		Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound			Lower Bound	Upper Bound
Тежка екзокринна недостатъчност	6,859	,301	6,270	7,448	7,000	,558	5,906	8,094
С налична екзокринна функция (FE1>100 µg/g)	9,354	,442	8,488	10,220	9,000	,364	8,287	9,713
Overall	8,180	,307	7,579	8,781	8,000	,458	7,102	8,898

a. Estimation is limited to the largest survival time if it is censored.

Таблица 40. В

Overall Comparisons			
	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	13,097	1	,000
Breslow (Generalized Wilcoxon)	12,292	1	,000

Test of equality of survival distributions for the different levels of VAR00001.



Фигура 38. Таблица 40. А и В Анализ на преживяемостта при пациенти, претърпели ПЙА с тежка екзокринна недостатъчност и налична екзокринна функция

Статистическите резултати от фигура 38 показват, че при пациентите, подложени на панкреатойеюноанастомоза, се наблюдава статистически значимо различие по параметъра преживяемост в група с тежка екзокринна недостатъчност /ср. 6,859/ и тази със запазена екзокринна функция (FE-1 над 100 микрограма)/ср.9,354/. Тези данни кореспондират и с тенденциите в достъпната литература по отношение на преживяемостта. Интересен е фактът за значимото и видно различие по отношение на фактора екзокринна панкреасна компетентност. Явно и в това изследване се установява, че тя е параметър със сериозно значение по отношение на преживяемостта от гледна точка на свойството ѝ да блокира развитието на строма при този вид неоплазми.

Таблица 41. А

Means and Medians for Survival Time

	Mean ^a				Median			
	Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval		Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound			Lower Bound	Upper Bound
1,00	7,235	,386	6,478	7,991	7,000	,558	5,906	8,094
2,00	9,370	,443	8,460	10,198	9,000	,399	8,218	9,782
Overall	8,243	,313	7,629	8,857	8,000	,458	7,102	8,898

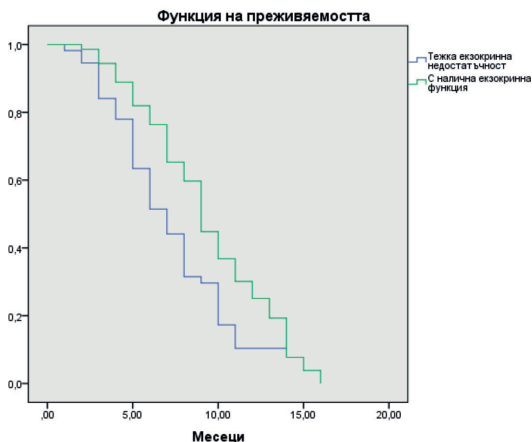
a. Estimation is limited to the largest survival time if it is censored.

Таблица 41. В

Overall Comparisons

	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	8,700	1	,003
Breslow (Generalized Wilcoxon)	11,008	1	,001

Test of equality of survival distributions for the different levels of VAR00001.



Фигура 39. Таблица 41. А и В Анализ на преживяемостта при пациенти, претърпели ПГА с тежка екзокринна недостатъчност и налична екзокринна функция (FE-1 > 100 µg/g)

В следващия анализ (фигура 39) при пациенти, подложени на панкреатогастроанастомоза отново се набелязва сходна тенденция с висока степен на значимост. При ПГА, обаче, средната преживяемост в условия на тежка екзокринна недостатъчност е значително по-висока от тази при ПЙА /ср.7,235/.

При извършения статистически анализ (таблица 42) се установи, че механичният иктер предоперативно може да бъде обособен като самостоятелен фактор, даващ отражение върху продължителността на живот при пациентите с ПА, включени в изследването.

Таблица 42. Преживяемост при пациентите с предоперативен иктер в сравнение с контролната група от болни

	Без иктер	С иктер
Брой	16	76
Средно	6,1053	5,6250
Стандартно отклонение	3,39944	4,13824
Минимално	2,00	1,00
Максимално	14,00	12,00

Разсейването от средната стойност при пациентите с иктер е по-голямо поради по-висок дял на случайните фактори като повишен дял на значимите постоперативни усложнения (ISGPS) в тази изследвана група, както и висок дял на пациентите с холангит предоперативно. Статистическите данни сочат, че пациентите без механична жълтеница демонстрират по-добра преживяемост, съотнесено към иктеричните, въпреки сравнимия TNM и G стадий на сравняваните групи.

За целите на проучването е извършен сравнителен анализ на групите с умерена екзокринна недостатъчност и тези с нормална екзокринна функция спрямо фактора преживяемост:

Таблица 43. А

Paired Samples Statistics				
	Средно	Брой	Стандартно отклонение	Средна стандартна грешка
FE-1 > 200	8,2000	10	3,96232	1,77200
FE-1 = 100–200	5,8000	10	4,76445	2,13073

Таблица 43. В

Paired Samples Correlations			
	Брой	Корелация	Значимост
FE-1>200 &	10	-,871	,054

Таблица 43. С

Paired Samples Test				
	Средно	Стандартно отклонение	t	Значимост (2-tailed)
FE-1>200 & FE-1 = 100–200	2,40000	8,44393	,636	,560

Направеният Т-тест (таблица 43 А; В и С) индицира тенденция за разлика по отношение фактора преживяемост в групите с нормална екзокринна функция, отнесени към тези с умерена дигестивна недостатъчност. Въпреки отбелязаната тенденция, не се отчита статистически значима разлика в преживяемостта при двете сравнявани извадки от болни. Тези резултати корелират с изводите на множество проспективни рандомизирани проучвания, показващи достатъчната наличност на 10% от секреторния капацитет на жлезата за поддържане храносмилателната ѝ функция. Този статистически анализ за пореден път потвърждава ефекта на малнутрицията при този вид неоплазми върху преживяемостта на пациентите, свързано с характерните ефекти на хиповитаминозата върху инициацията и развитието на панкреасния аденокарцином.

6. ОБСЪЖДАНЕ

6.1. ДЕСКРИПТИВНА ХАРАКТЕРИСТИКА

Средната възраст на разпространение на панкреасния аденокарцином в епидемиологичните проучвания показва най-висока честота на заболяването във възрастовия интервал между петдесет и пет и седемдесет години [41, 151]. По този показател данните от Националния раков регистър не показват статистически значимо отклонение, като възрастовият интервал, в който заболяването се проявява най-често, е 60–79 години [4]. Разпределението на пациентите в настоящото изследване показва сходен пик на разпространение на панкреасния аденокарцином във възрастовия интервал между 65 и 73 години. По този параметър извадката в проучването не дава статистически значимо отклонение от резултатите, получени от прегледа на литературата.

Половото разпределение на пациентите с ПА в световната база данни показва засягане на мъжете в интервал между 1,7 и 7,5% от случаите. Жените с доказан аденокарцином на панкреаса са в диапазон от 1,4–5,1%. Тези данни демонстрират малка разлика в половото разпространение на заболяването [43]. Сведението на Националния раков регистър показва отношение на мъжете към жените, заболели от ПА, 3,9% към 4,9% [4], което не се различава статистически от разпределението на показателя в световен мащаб. Настоящото изследване показва статистически сходима балансираност по отношение на демографския показател пол. Данните в изследването показват засягане сред жените – $n = 50$ (54,3%), близко до това при пациентите от мъжки пол – $n = 42$ (45,7%). Последният факт потвърждава, че в българската популация има статистически незначима разлика в половото разпределение на заболяването. Въпреки това се наблюдава по-честа заболяемост от карцином на панкреаса сред жените.

6.2. КЛИНИЧНИ ПРОЯВИ

Механичен иктер. Честотата на механичния иктер като първа изјава на карцином на главата на панкреаса според литературните търсения е средно 80% [97]. Настоящото изследване показва, че 82,60% от извадката са потърсили лекарска помощ поради пожълтяване на кожа и склери. На основание механична жълтеница е извършена диагностика и е установен аденокарцином на панкреасната глава в 74,4%. Иктерът е възприет като късен симптом, говорещ за локално авансирало заболяване. Тези данни свидетелстват за късната диагностика на панкреасния аденокарцином както в изследването, така и в световен мащаб. Необходими са допълнителни изследвания с цел изработване на ефективен скрининг за превенция на заболяването. Проучването показва, че 30% от изследваните случаи с механичен иктер и гранична резектабилност са подложени на жлъчен дренаж в други болнични заведения. Европейският и Американският консенсус за панкреасен аденокарцином препоръчват жлъчен дренаж предоперативно само за пациенти, подлежащи на неoadювантна химиотерапия, клиника на холангит и тежък симптоматичен иктер [70, 156, 232]. Мотивите на консенсусите са, че предоперативният жлъчен дренаж влошава постоперативните резултати и повишава заболяемостта при тези пациенти. В потвърждение на този факт са статистическите резултати от изследването, показващи 70% честота на холангита сред стентираните. Би било удачно да се използват консенсусни критерии (NCCN и ESMO) във всички болнични заведения, преди да се предприеме стентирание на жлъчните пътища. Настоящото изследване очертава холангита като самостоятелен рисков фактор за постоперативни усложнения след PD. Последната констатация е свързана с ефекта на компликациите върху екзокринната функция на панкреасния резидуум в проучването.

Хроничен панкреатит. Анализът на литературата демонстрира ниска честота на острия панкреатит като клинична изјава на панкреасния аденокарцином [136]. Литературното обследване установи, че честотата на малигнизация на пациенти с хроничен панкреатит достига 4% след двадесетата година на заболяването [106, 141, 254]. Хро-

ничен панкреатит с давност над 5 години се отчита от повечето автори като инициращ фактор на неоонкогенезата.

В настоящото изследване се установи честота на диагностициран хроничен панкреатит при постъпване на пациента в хирургичното звено в 19,2% от случаите с хистологично верифициран постоперативно такъв. Реално с хроничен панкреатит са 60,5% от изследваните случаи. Предполага се, че този дисонанс в данните се дължи на умерена РЕИ в тази проучвана извадка. Тези пациенти не са имали пълна клинична изява и не са били своевременно диагностицирани. Големият дял от пациенти с подлежащ хроничен панкреатит и ПА в изследването говори в полза на инициращата неоонкогенеза роля на възпалителния процес. Не трябва обаче да се пренебрегва фактът, че панкреасните неоплазми, от друга страна, често предизвикват оклузия на главния панкреатичен канал и развитие на хроничен панкреатит. В групата с патоморфологично интактен панкреас вероятно въздействат характерните генни мутации, причиняващи развитието на ПА и фамилен рак на задстомашната жлеза.

Нарушена екзокринна функция предоперативно

Проследяването на честотата на предоперативните нарушения на екзокринната функция цели оценка на отношението и към възникване на панкреасните неоплазми и ефектите на PD и PPPD с използваните реконструктивни техники върху този параметър. Обследването на литературата, целящо установяване честотата на екзокринна недостатъчност предоперативно при пациенти с ПА, показва марж на РЕИ между 22 и 76% [140, 154]. Настоящото изследване демонстрира предоперативна честота на умерена и тежка екзокринна недостатъчност ($FE-1 < 200 \mu\text{g/g}$) в 69,6% от случаите. Този резултат вероятно е свързан с големия дял от болни с подлежащ хроничен панкреатит и оклузия на главния канал на задстомашната жлеза в изследването. Клинично изявена малдигестия се наблюдава при 80,8% от пациентите с нива на $FE-1 < 200 \mu\text{g/g}$. Това говори за налична симптоматика сред случаите с умерена екзокринна недостатъчност.

Редукция на тегло. Редукцията на тегло при пациенти с панкреатичен аденокарцином се обуславя от множество фактори с взаимно въздействие, като основно се дължи на ракова кахексия и екзокринна недостатъчност. Литературните източници показват честота на кахексията средно над 80%, дефинирана като загуба на над 10% от телесната маса в рамките на шест месеца [183]. В изследването се установи кахексия в 73,91% от случаите. Този симптом допълнително е комбиниран с екзокринна недостатъчност при 56 болни. По този начин двете причини за редукция на тегло се срещат сред 82,4% от изследваните. Тук е използвана граница на фекална еластаза-1 от 100 $\mu\text{g/g}$, като по този начин се сравняват пациенти с тежка екзокринна недостатъчност и болни с нормална дигестивна функция или умерена екзокринна недостатъчност. Последното показва, че храносмилателните нарушения са водещ фактор, причиняващ кахексия при пациенти с ПА. Тези данни ни ориентират в относителния дял на факторите, водещи до загуба на телесна маса и лош пърформанс на пациентите предоперативно. Допълнително е изследвана загубата на тегло предоперативно при пациенти, подложени на ПГА и ПЙА. По този начин се оценява, чрез още един параметър, въздействието на анастомотичната техника върху екзокринната функция, като се преценява състоянието на РЕІ предоперативно при двете групи. В това проучване се установи предоперативна значима загуба на телесна маса при 62,50% от групата с ПГА, сравнено с 37,50% от реконструиранияте чрез ПЙА.

Нарушена ендокринна функция

В литературата захарният диабет се свързва с повишен риск от възникване на аденокарцином на панкреаса. Асоциация на захарния диабет към възникване на неоплазмата се наблюдава в 9,7% от случаите [31, 105, 150, 155, 181, 194, 216]. В изследването се констатира захарен диабет при $n = 46$ (53.5%) от болните предоперативно. Допълнително се проучи разпространението на инсулинозависимия диабет сред групата пациенти с хроничен панкреатит. Установи се, че 46,2% от изследваните болни с придружаващо заболяване хроничен панкреатит са диабетици. По този начин се отдиференцират пациентите с

комбинирана панкреасна недостатъчност. Тези резултати стратифицират болните с лош панкреатичен резерв в изследването.

Пърформанс статус предоперативно. Изследването на този показател в проучването цели определяне на зависимостта на PS от екзокринната функция. Въпросът, който стои пред изследването, е до каква степен този показател се влияе от онкологичния процес. Пърформанс статусът предопределя избора на химиотерапевтична схема [58], както и възможността за извършване на радикална оперативна интервенция. Настоящото изследване анализира пациентите с PS = 3 и 4, като съпостави този показател с нивата на FE-1 под 100 µg/g. Установи се, че пациентите с „лош“ пърформанс статус са с тежка екзокринна недостатъчност в 83,3% от случаите. Този резултат показва взаимовръзката на малдигестията със състоянието на болните с ПА, което рефлектира както върху хирургичното, така и върху химиотерапевтичното им повлияване.

6.3. ОБРАЗНА ДИАГНОСТИКА

Един от рентгенологичните критерии за хроничен панкреатит в литературата е размер на панкреатичния канал над 3 мм [59, 71]. В това проучване се проследи корелацията между този показател и наличието на екзокринна недостатъчност. В резултат от анализа се установи, че 96,8% от пациентите с диаметър на панкреатичния канал над 3 мм предоперативно са с нива на фекална еластаза под двеста микрограма на грам. Този резултат дава възможност да се предвижда екзокринната функция посредством замерване на главния панкреатичен канал. Допълнително се проучи отношението на консистенцията на панкреасния паренхим към разширен панкреасен канал над 3 мм. В 74,2% от изследваните случаи с разширен дуктус версунгианус се установи „твърд“ панкреас, като субективният опит на хирурга тук би повлиял статистическите резултати. Панкреасната текстура би могла да се използва за определяне екзокринния капацитет на жлезата и възможността за подобрена функция, постоперативно поради освобождаване на панкреасния канал, компримиран от туморната фор-

мация. Проследи се нивото на екзокринната функция при пациенти със скенеграфски установена атрофия на органа. Изследваните пациенти с перилобуларна фиброза, намалена дебелина на паренхима и калцификати имаха нива на фекална еластаза под 100 $\mu\text{g/g}$ в 88,5% от случаите. Извърши се корелационен анализ между скенеграфските данни за фиброза, атрофия, калцификати, разширен главен панкреатичен проток и интраоперативната оценка на показателя „твърд“ панкреас. Установи се много силна корелация между изследваните параметри ($r = 0,916$; $p < 0,001$). Резултатите показват, че с голяма степен на достоверност интраоперативната преценка на консистенцията на задстомашната жлеза се препокрива с резултатите от образната диагностика. Статистическите резултати дават свобода на заменяемост на лабораторни, скенеграфски и субективни хирургични методи за оценка на екзокринната функция. В допълнение позволяват ориентация при изпълнение на диагностичния протокол за панкреас, за вида на подходяща анастомотична техника. Все пак тези резултати не са получени в проспективно рандомизирано изследване и следва да се възприемат с известна резервираност. Препоръчително е да се проведе в бъдеще подобно мултипланарно изследване с по-голяма степен на доказателственост.

С цел допълнително проучване на ефекта от анастомотичната техника върху екзокринната функция се извърши замерване широчината на главния панкреасен канал при двете използвани анастомотични техники. Резултатите се сравниха с постоперативните, като целта бе да се установи в каква степен екзокринната недостатъчност се дължи на подлежащ хроничен панкреатит или оклузия на панкреатичния канал от неоплазмата и доколко е последица от извършената резекция и анастомоза.

Статистическите резултати дават основание да се обмисли по-широка употреба на СТ за определяне на предоперативната екзокринна функция, което би имало и прогностично значение при пациентите с панкреасен аденокарцином.

6.4. ПЕРИОПЕРАТИВНИ ДЕТАЙЛИ

Всички пациенти, включени в изследването, са подложени на R0 резекция и стандартна лимфна дисекция, като по този начин се гарантира равен старт на постоперативното проследяване, влиянието на усложненията и екзокринната функция върху показателите преживяемост и смъртност при изследваните болни. Оперативното време, интраоперативната кръвозагуба и оперативната техника отговарят на средните допустими стойности.

Постоперативните усложнения, описани в литературата, варират в широк диапазон. Като цяло морбидността след панкреатодуоденектомия се движи между 18 и 52%. [158, 198, 224, 229, 231, 256] В частност постпанкреатектомичната фистула се среща в 3–45% [26, 27, 251, 257]; нарушено стомашно изпразване се регистрира средно при 17,3% от пациентите [159]; постпанкреатектомична хеморагия се наблюдава при 5–12% от изследваните в различните източници [198]. Поради все още високата заболяемост и смъртност след дуоденопанкреатична резекция много автори изследват и сравняват усложненията при двете основни анастомотични техники. Метаанализ на рандомизирани проспективни проучвания показва, че няма статистически значима разлика в честотата на усложненията при двете реконструктивни техники [146, 155].

Множество изследвания и метаанализи очертават като самостоятелен рисков фактор за образуване на панкреатична фистула наличието на „мека“ панкреасна текстура предоперативно [10, 25, 29, 47, 87, 176, 197, 255], както и отсъствието на подлежащ хроничен панкреатит [29].

Проучването допълнително съпостави текстурата на панкреаса с използваната реконструктивна техника. Панкреатогастроанастомозата е предпочетена при „мек“ панкреас в 68,40% от случаите към 26,60% в случай на „твърда“ панкреасна текстура. В 73,30% от случаите панкреатойеюноанастомоза е извършена в условия на фибротичен (твърд) панкреас, а в останалите случаи в условия на нормален панкреасен остатък. Тези резултати показват, че в изследването използваната техника на анастомозиране е зависима от индивидуалните

предпочитания на хирурзите, извършили интервенциите. Този факт позволява по-точен статистически анализ на усложненията сред анастомозиранията чрез ПГА и ПЙА поради всеобщото мнение за по-голяма безопасност на ПГА в условия на „мек“ панкреас.

Проспективни и рандомизирани проучвания показват сигнификантно повишена честота на тежките постоперативни усложнения (74% срещу 39%, $P < 0,001$), процента на рехоспитализациите и удължаване на болничния престой при пациенти, подложени на ERCP, с цел предоперативно отбремняване на хипербилирубинемията вследствие аденокарцином на панкреасната глава. Сравнението е отнесено към пациенти, подложени на панкреатодуоденектомия в условия на механичен иктер [86, 232].

За целите на проучването се изследва допълнително отношението на механичния иктер предоперативно към постоперативните компликации. Статистическият анализ демонстрира честота на усложненията след дуоденопанкреатична резекция сред иктеричните болни в проучването в 92,1% от случаите. Всички пациенти, развили фистула С в изследването, са с обструктивна жълтеница предоперативно. Тези резултати вероятно се дължат на нарушена чернодробна синтетазна функция, резултираща в тъканен оток и намалена репарация в зоната на извършената анастомоза. Отнесено към дяла на постоперативната хеморагия, развила се сред контингента от болни с механичен иктер, вероятно причината е нарушената хемостазиология наред с другите фактори, предразполагащи към развитие на този вид усложнения. От извършения анализ иктерът достоверно може да бъде обособен като рисков фактор за постоперативни усложнения в изследвания контингент от болни.

Настоящото изследване проследи честотата на тежките усложнения сред групата, подложена на панкреатогастроанастомоза, и тази с панкреатойеюноанастомоза. Панкреатогастроанастомоза е извършена в 63% от случаите, а панкреатойеюноанастомоза при 37%. В ПГА групата се наблюдава интралуминално кървене тип С в 4% от

изследваните, сравнени с екстралуминална хеморагия тип С в ПЙА групата при 7%. Хеморагия тип В не се наблюдава при пациентите с ПГА реконструкция. В групата с ПЙА анастомоза се регистрира хеморагия В в 14% от случаите. В това изследване се наблюдава по-висока честота на РРН сред пациентите с панкреатойеюноанастомоза. При реконструирания посредством ПГА хеморагията е изцяло интраалуминална, с източник панкреасния резидуум. В заключение, по-внимателната обработка на остатъчния панкреас и прошиване на всички съдове в зоната на анастомозата е наложително с цел намаляване честотата на това усложнение.

По отношение развитието на постпанкреатектомичната фистула се наблюдава развитие на фистула тип С само сред ПЙА реконструирания (7%). За сметка на това делът на фистула тип В е двойно по-висок в ПГА групата (14%). Допълнително е изследвана честотата на интраабдоминалните абсцеси при двете анастомотични техники, като в ПГА групата усложнението е в 18% от случаите, сравнено с 7% от подложените на панкреатойеюноанастомоза.

Нарушено стомашно изпразване се наблюдава с двойно по-висок дял 14% в ПГА групата спрямо 7% от болните с панкреатойеюноанастомоза.

В заключение основните видове постоперативни усложнения са разпределени равномерно сред сравняваните анастомотични техники. Тежките усложнения клас С (ISGPS) обаче се срещат по-често сред изследваните болни, подложени на панкреатойеюноанастомоза.

Честотата на компликациите, свързани с типа анастомоза в изследването, допълнително са анализирани според класификацията на Диндо-Клавиен. И тук статистическият анализ показва по-висок дял на тежките усложнения (16%) сред пациентите, реконструирани чрез ПЙА, сравнени с 4% в ПГА групата. Резултатите са базирани на ретроспективно кохортно проучване. Препоръчително е, на база рандомизирани проспективни изследвания, да се сравнят детайлно степените на компликациите след дуоденопанкреатична резекция, основани на използваната анастомотична техника.

Проучи се честотата на острия постоперативен панкреатит при двете анастомотични техники. Тази компликация, според разгледаните литературни източници, води до фиброза на задстомашната жлеза и влошена екзокринна функция. Това усложнение в изследването се среща с двойно по-висока честота при реконструкция тип ПГА. Вероятна причина за това усложнение е деваскуларизацията на панкреасния резидуум на протежение 3 см и нарушената колатерална мрежа по време на деструктивната част от интервенцията. Тези предполагаеми патогенетични механизми биха могли да са обект на по-задълбочено проучване с цел намаляване на честотата на това усложнение поради отношението му към качеството на живот и преживяемостта.

6.5. ЕКЗОКРИННА ФУНКЦИЯ СЛЕД ДУОДЕНОПАНКРЕАТИЧНА РЕЗЕКЦИЯ

В резултат от обследване на литературата за фактори, влияещи върху екзокринната функция след дуоденопанкреатична резекция, се установи, че панкреатичните фистули водят до инволюция на остатъчния панкреас и оттам до задълбочаване на екзокринната недостатъчност [66]. С цел по-обстояен анализ на този проблем в проучването се изследва честотата на изява на екзокринна недостатъчност сред пациентите с фистула В и С. Пациентите с фистула тип В в изследвания контингент от болни развиват скенеграфска атрофия на панкреаса и екзокринна недостатъчност в 60% от случаите. Всички изследвани болни с фистула С демонстрират тези прояви. Този резултат показва почти двойно по-висок дял на пациентите, развили екзокринна недостатъчност след фистула тип С, което обособява това усложнение като рисков фактор за постоперативна екзокринна инсуфициенция сред изследваните.

Литературният анализ демонстрира като една от водещите причини за развитие на постпанкреатектомична екзокринна недостатъчност предоперативната обструкция на главния панкреатичен канал и

подлежащия хроничен панкреатит. Самата оперативна интервенция нарушава множествени механизми, регулиращи секрецията на задстомашната жлеза, включително и обширна денервация на компартиментата. Същевременно е налице загуба на панкреасен паренхим. Постоперативно въздействие върху тези процеси оказват панкреатичните фистули, следоперативният панкреатит, интраанастомотичното запушване на панкреасния канал [66, 195]. В случаите, подложени на панкреатогастроанастомоза, буфериращите свойства на храната благоприятстват действието на панкреасните ензими, като този ефект се потенцира в случай на пилоросъхраняваща операция [118]. Панкреатојеюноанастомозата, вследствие отрицателна обратна връзка от висококалориен јеюнален товар, понижава екзокринната секреция и като последица от това създава условия за малдигестия [214]. Друг фактор, оказващ въздействие върху екзокринната функция, е наличието на трофични стимули за панкреаса от дуоденума, които се запазват при PPPD [104].

В изследването се анализира екзокринната функция предоперативно и след интервенцията при двете групи анастомотични техники. Статистическият анализ показва обща тенденция към запазване на показателите за екзокринна панкреасна функция постоперативно. Предоперативна екзокринна недостатъчност се установи при $n = 64$ (69,6%) от изследваните. Постоперативно храносмилателна недостатъчност се регистрира при $n = 56$ (60,9%) от контингента болни. Вероятно тези резултати се дължат на подлежащ хроничен панкреатит и базално изчерпан секреторен резерв на жлезата. Дезобструкцията на панкреатичния канал постоперативно не води до пълно нормализиране на функцията на задстомашната жлеза.

Изследваните пациенти, подложени за панкреатогастроанастомоза, са фиброскопски проследени с цел оценка на състоянието на главния панкреатичен канал и установяване на случаите на покриване на анастомозата от стомашна лигавица. Статистическият анализ показва, че при 35,7% ($n = 20$) от реконструираният чрез ПГА е налице оклузия на анастомозата. Резултат от последното е развитието на тежка

екзокринна недостатъчност и нива на FE-1 под 100 $\mu\text{g/g}$. Съществува силна корелационна зависимост ($r = 0,678$; $p = 0,001$) между мукозната оклузия през първи/втори постоперативен месец и нива на FE-1 под 100 $\mu\text{g/g}$. Отчита се статистически значимо различие ($t = 2,756$; $p = 0,001$) в постоперативната екзокринна недостатъчност при двете анастомотични техники, ако бъдат изключени пациентите с лигавично запушване на панкреасния канал в групата с извършена ПГА. Тези данни осмислят по-задълбочения анализ на ефекта от фиброгастроскопска резекция на този участък от стомашната лигавица върху храносмилателната функция, както и да се проследи консолидацията на този ефект във времето.

Проучи се възможността за използване на диаметъра на главния панкреатичен канал при извършване на постоперативна образна диагностика спрямо препоръките за панкреасен аденокарцином за определяне на екзокринния капацитет. Установи се намалена корелация между диаметър на канала над 3 мм и дигестивна недостатъчност. Вероятно това се дължи на освобождаването му след премахване на туморната формация на фона на частично запазен секреторен капацитет. Като заключение, постоперативната чувствителност на този показател остава 74,2% и може да се използва за оценка на екзокринната функция.

Допълнително се изследва влиянието на панкреатичната фиброза към екзокринната недостатъчност в следоперативния период, като се установи запазване на тази корелация. Налице е покачване в процентно отношение на пациенти със склероза на панкреатичния остатък и умерена екзокринна недостатъчност. Тази очертана тенденция в проучването вероятно се дължи на дезобструкция на главния панкреатичен канал и частично запазена секреторна функция на жлезата.

Ретроспективен анализ в литературата, проследяващ предоперативните и постоперативни нива на FE-1 през третия месец, първа и втора година, демонстрира нормални нива на показателя в 78% от случаите предоперативно. През третия месец намалени нива на FE-1 има в 48% от изследваните. През първата и втората година пациентите

с екзокринна недостатъчност, установена чрез изследване на фекална еластаза-1, са 73% и 50% [154].

В предходното изследване не се отчита група с умерена екзокринна недостатъчност и такава с тежка инсуфициенция. Проследяването на екзокринната функция в настоящото изследване е през първи, втори, трети и дванадесети постоперативен месец. На тридесетия следоперативен ден тежка екзокринна недостатъчност, с нива FE-1 под 100 $\mu\text{g/g}$, демонстрират 21,70% от подложените на панкреатогастроанастомоза и 15,20% от пациентите с панкреатойеюноанастомоза. Умерена малдигестия се наблюдава в 17,40% от пациентите с ПГА и 6,50% от ПЙА групата. Постоперативно влошаване на екзокринната функция през първия месец се установява при 12% от претърпелите ПГА и в 25,2% от случаите с ПЙА. Групата с панкреатогастроанастомоза демонстрира тенденция към запазване на екзокринната функция в сравнение с предоперативните нива. През втория месец се набелязва тенденция към задълбочаване на нарушенията в екзокринната функция и повишаване на броя изследвани с умерена екзокринна недостатъчност. Задържа се числеността на пациентите с нормални стойности на FE-1 между реконструираниите чрез ПГА, а намаля с 10,9% в ПЙА групата. По време на третия постоперативен месец статистическите данни сочат стационариране на трите нива на екзокринна функция при пациентите с панкреатогастроанастомоза. В ПЙА групата се очертава понижение на броя болни с тежка ензимна недостатъчност, като достигат до 15,20%. С нормална функция на задстомашната жлеза остават 14,47% от изследваните. През първата година се регистрира липса на тежка екзокринна недостатъчност сред двете сравнявани групи. Тези данни говорят за липса на преживяемост на дванадесетия месец при пациенти с нива на FE-1 под 100 микрограма на грам. Умерена екзокринна недостатъчност се наблюдава с двойно по-висока честота в ПЙА извадката през първата година. Обобщено, в рамките на изследването панкреатогастроанастомозираните показват по-нисък относителен дял на болни с тежка екзокринна недостатъчност, съотнесени към контролната група.

Изследването съпостави смъртността в едногодишния период с дигестивния панкреатичен капацитет. Резултатите показаха по-ниски нива на смъртност в ПГА групата. Установи се силна корелационна зависимост между смъртността и тежката екзокринна недостатъчност. Тези данни, съпоставени с литературното проучване, потвърждават клинично резултатите от експерименталните модели, демонстриращи патогенетичната верига: нарушена абсорбция на витамин „D“ – изразена туморна стромална реакция (поради липса на активни VDR, генерализиране на процеса и/или рецидивирание). Последното следва да бъде обект на проспективни рандомизирани клинични проучвания, което би допринесло до комплексно лечение и подобряване резултатите от терапията на този вид неоплазми.

Това направление в изследването се доразви с проследяване на метастазирането и рецидивирането на панкреасния аденокарцином в контекста на екзокринната функция на задстомашната жлеза. Проучването цели проверка на хипотезата за отрицателното влияние на нормалната храносмилателна функция, в частност на вит. D, върху способността на ПА да формира строма. Анализира се статистически екзокринната функция през 4-ти постоперативен месец сред пациенти с хематогенни метастази и рецидиви. Установи се, че в 71,6% от случаите на генерализация на процеса пациентите са с данни за тежка екзокринна недостатъчност. Резултатите се съпоставиха с тези на пациенти с умерена екзокринна недостатъчност и нормална функция. При последните две групи се регистрира прогресия на заболяването в 56,9% от случаите. В заключение, настоящите резултати е добре да бъдат проверени в рандомизирано проспективно проучване. Това би довело до по-дълбоко разбиране на биологията на ПА и би подобрило мултимодалното му лечение.

Редукцията на телло, заедно с всички негативни ефекти от нарушената храносмилателна функция, в условия на панкреасен аденокарцином, се отразява до голяма степен върху физическите параметри на качеството на живот, пърформанс статуса и преживяемостта. Казаното дотук поставя този показател на една от водещите и клинично зна-

чими позиции при това заболяване. По отношение на консумацията на тегло резултатите от изследването показват значително намаление на броя болни с тази симптоматика следоперативно (64,7%). Две са вероятните причини, водещи до този резултат. От една страна е подобрена панкреасната екзокринна функция посредством освобождаване на ензимния дренаж, от друга страна е премахнат първичният тумор, предизвикващ ракова кахексия. Най-висок дял от болни със значима загуба на телесна маса се регистрира през трети, четвърти и седми следоперативен месец. През месеци 3 и 4 вероятно се дължи на тежка екзокринна недостатъчност поради лигавична обструкция на панкреатичния канал при част от тези пациенти (ПГА). Друга причина е панкреасна атрофия и фиброза, като последица на постоперативни усложнения. През 7-ми следоперативен месец редукцията на телесна маса е свързана основно с тласък на онкологичното заболяване.

Постоперативно се проследи пърформанс статусът, като функция на екзокринната дейност. Резултатите показаха „лош“ PS (скор 3–4) в 63,9% от случаите с нива на фекална еластаза под 100 µg/g. Тези данни демонстрират по-ниска зависимост на пърформанс статуса от тежката екзокринна недостатъчност в сравнение с тази в предоперативния период (83.3%). Вероятно това се дължи на намесата на множество фактори, влияещи върху този показател.

В контекст на влиянието на екзокринната функция върху панкреасния аденокарцином допълнително се обследва литературата. Проспективно рандомизирано проучване показва корелация между нивата на FE-1 и преживяемостта. Това изследване показва двойно по-добра преживяемост сред пациентите с нормална екзокринна функция и панкреасен аденокарцином [175].

Настоящото изследване проследи преживяемостта сред пациенти с тежка, умерена екзокринна недостатъчност и нормална панкреасна функция. Преживяемостта в това проучване е измерена в месеци, в противовес на стандартните интервали при онкологични заболявания, поради характерните за неоплазмата ниски стойности на този показател.

тел. В множество изследвания параметърът постоперативна преживяемост на пациенти с панкреасен аденокарцином се измерва в месеци.

Пациентите, подложени на панкреатогастроанастомоза, показаха средна преживяемост 9,966 месеца, сравнени с 8,067 месеца при пациенти с панкреатојеюноанастомоза. Вероятно това статистически значимо различие и по двата коефициента, от анализа -Log Rank (Mantel-Cox) и Breslow (Generalized Wilcoxon) съответно Sig..009 и.034, се дължи на относително малкия брой усложнения клас С в ПГА групата. Друга свързана частично с усложненията причина е наблюдаваната в изследването склонност на пациентите с ПГА реконструкция към запазване на умерена екзокринна недостатъчност. Тук вероятно има отношение VDR механизмът за стационариране на туморната прогресия. Анастомозираните посредством ПЙА показват статистически значима разлика в преживяемостта в условия на тежка екзокринна недостатъчност (6,859), сравнени с тези със запазена дигестивна функция (9,354). При болните, подложени на панкреатогастроанастомоза, се наблюдава сходна разлика в преживяемостта на пациенти със и без екзокринна недостатъчност. Пациентите с ензимна инсуфициенция, реконструирани чрез ПГА, показаха значително по-висока преживяемост в сравнение с тези, претърпели панкреатојеюноанастомоза (ср. 7,235).

Допълнително в настоящото изследване се направи Т-тест на фактора преживяемост в групата с нормална екзокринна функция и тази с умерена инсуфициенция. Въпреки набелязаната тенденция, в статистическия резултат не се отчита значима разлика в преживяемостта при двете групи. Тези резултати корелират с достъпната литература. В източниците е дефинирана екзокринна недостатъчност при дефицит на ензимите трипсин и липаза с над 90% от нормата, което отговаря на тежка и клинично изявена екзокринна недостатъчност [195].

Като самостоятелен фактор, влияещ върху преживяемостта в изследвания контингент от болни, се обособи предоперативният механичен иктер. Изследването демонстрира по-добра преживяемост сред анктеричните болни, въпреки сравнимия TNM и G стадий. Ста-

тистическият анализ демонстрира по-голямо разсейване от средните стойности сред пациентите с механична жълтеница. Това се дължи вероятно на по-високия дял на случайните фактори, като например клинично значими усложнения (ISGPS), развитие на холангит и др.

Съпоставката на екзокринната функция и отделните степени на нейните нарушения с показателите смъртност, преживяемост и прогресия на процеса, както и изключване на обособилите се в изследването независими фактори, влияещи върху тези параметри, не е извършвана досега в такава мултипланарност. Поради характера на изследването резултатите биха могли да подлежат на известна корекция и препотвърждаване след извършване на рандомизирани проспективни такива.

Проучването демонстрира, въпреки резултатите от литературния преглед, съществено значение на използваната реконструктивна техника по отношение изявата на тежки следоперативни усложнения, изразена екзокринна недостатъчност, удължен болничен престой, постоперативна загуба на тегло и пърформанс статус, преживяемост и смъртност. По отношение на тези показатели по-добри резултати в изследването показва панкреатогастроанастомозата.

7. ИЗВОДИ

- Образнодиагностичните критерии за хроничен панкреатит и интраоперативната консистенция на жлезата с голяма степен на достоверност показват екзокринния капацитет на панкреаса. Те биха могли да се използват самостоятелно за откриване на дигестивна недостатъчност при пациенти с панкреасен аденокарцином.
- Препоръчително е извършването на контролна гастроскопия след реализирана панкреатогастроанастомоза, поради склонност за покриване на анастомотичната повърхност от стомашна мукоза. Лигавичното надрязване в тези случаи би могло да по-добри постоперативната екзокринна функция.
- Панкреатогастроанастомозата показва по-нисък дял на тежки постоперативни усложнения в сравнение с панкреатойеюноанастомозата. Пациентите, претърпели такава реконструкция, имат по-кратък болничен престой, демонстрират добра екзокринна функция, подобрена преживяемост и качество на живот.
- Предоперативният механичен иктер се очертава като самостоятелен фактор с негативно отражение върху преживяемостта на пациенти с панкреасен аденокарцином.
- Налице е статистически значима разлика в прогресията на онкологичния процес сред пациенти с тежка екзокринна недостатъчност спрямо такива с налична дигестивна функция. Метастазиране и рецидивирание се наблюдава по-често в групата с нива на фекална еластаза под сто микрограма на грам.
- Запазената екзокринна функция след дуоденопанкреатична резекция по повод панкреасен аденокарцином води до подобрена преживяемост и по-ниски нива на смъртност.

8. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Екзокринната функция в контекста на панкреатичен аденокарцином е от изключително значение в множество направления. Дигестивната компетентност води до подобрене в показателите пърформанс статус, поддържане на телесно тегло и качество на живот. В допълнение пациентите с нормално храносмилане показват по-ниска честота на рецидивирание и метастазиране, удължена преживяемост и намалена смъртност. Всички резектабилни пациенти с механичен иктер следва да бъдат подложени на радикална интервенция, без предоперативен билиарен дренаж. Отбременияването на жлъчните пътища преди панкреатодуоденектомия води до повишена честота на следоперативните усложнения и като цяло по-ниска преживяемост.

Във всички възможни случаи следва да се предпочете пилорсъхраняваща оперативна процедура. Този способ води до добри резултати по отношение на екзокринната функция на панкреаса.

Изборът на техника на реконструкция следва да се прави строго индивидуално, като се прецизира степента на панкреасна фиброза преди интервенцията посредством образна диагностика и интраоперативно чрез тактилният усет на оператора. По този начин би могла да се оптимизира честотата на постоперативните усложнения и да се избегне допълнително влошаване на функциите на остатъчния панкреас. Предприемането на тези действия би довело до подобрене в параметрите качество на живот, пърформанс статус и продължителност на живот. В допълнение може да се постигне подобрене в параметри, като ранна постоперативна смъртност, продължителност на реанимационен и болничен престой. Това би благоприятствало и финансовите аспекти на лечението на тази патология.

Като част от комплексното лечение на панкреасния аденокацином следва да се прилага рутинно, след определяне нивата на фекална еластаза, ензимна субституираща терапия.

9. ПРИНОСИ

1. Динамично проследяване на екзокринната функция при утвърдените реконструкции след панкреатодуоденектомия, като допълнително се демонстрира отражението на усложненията според ISGPS върху функционалната годност на остатъчния панкреас. Определяне на честотата на покриване на панкреатогастроанастомозата със стомашна лигавица и отражението върху екзокринната секреция, като опция за скринингово проследяване и фиброскопско повлияване на този показател.
2. Определяне на диагностичната стойност на косвените критерии за оценка на панкреасната функция при пациенти с ПА.
3. Изследване на отражението на малдигестията върху склонността на панкреасния аденокарцином към системно разпространение.
4. Проследяване на отношението на функционалната годност на панкреаса към физичните параметри на качеството на живот след дуодено-панкреатична резекция.
5. Анализ на приживяемостта като функция на екзокринната активност на панкреаса и установяване на фактори, даващи отражение върху следоперативната преживяемост на пациенти с панкреасен аденокарцином.

10. ПУБЛИКАЦИИ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

1. Николов Н, Сапунджиева М, Пачолова Я. Причини и последствия от екзокринната недостатъчност след дуоденопанкреатична резекция по повод неоплазми. Списание „Военна медицина“, ISSN-1312-2746 2021(3): 39–41.
2. Николов Н, Сапунджиева М, Пачолова Я. Предимства и недостатъци на панкреатичните анастомози след дуоденопанкреатична резекция. Списание „Военна медицина“, ISSN 1312-2746 2021(3): 36–38.
3. Николов Н, Сапунджиева М, Пачолова Я. Фактори, указващи съществено влияние върху преживяемостта при пациенти с аденокарцином на панкреасната глава. Списание „Военна медицина“, ISSN-1312-2746 2021(4): 36-39.