

„Аджибадем Сити Клиник МБАЛ Токуда“ ЕАД
Клиника по чернодробно - жлъчна, панкреатична и обща хирургия

**Панкреато-йеюностомия след дуодено-хемипанкреатектомии -
видове, резултати, индивидуален подход при избора**

АВТОРЕФЕРАТ

На дисертационен труд за придобиване на образователна и научна степен
„ доктор“

Д-р Елмира Момчилова Даскалова

Научен ръководител: Проф. д-р Кирил Драганов, д.м.н.

София, 2020 год.

Представената дисертация е написана на 145 страници, а библиографската справка съдържа 380 източници. От тях 26 на български автори (4 от тях на латиница), останалите 354 източници са на чуждестранни автори. Дисертационният труд е онагледен с 37 таблици и 34 фигури.

Дисертационният труд е насочен за публична защита от разширен научен колегиум на Клиниката по чернодробно-жлъчна, панкреатична и обща хирургия.

Публичната защита ще се състои на 23.11.2020 от в Аулата на Аджибадем Сити Клиник Болница Токуда, 9. етаж.

Официални рецензенти:

1. Проф. д-р Радослав Ненков Гайдарски, д.м.н.
2. Доц. д-р Димитър Иванов Буланов, д.м.

Становища:

1. Проф. д-р Огнян Георгиев Бранков, д.м.н.
2. Проф. д-р Ташко Стефанов Делийски, д.м.н.
3. Доц. д-р Атанас Стефанов Йонков, д.м.

СЪДЪРЖАНИЕ:

Използвани съкращения:	4
ВЪВЕДЕНИЕ	6
Изводи от литературния обзор	7
ЦЕЛ И ЗАДАЧИ	9
МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ	13
1. МАТЕРИАЛ	13
2. МЕТОДИ	14
РЕЗУЛТАТИ ОТ СОБСТВЕНИ ПРОУЧВАНИЯ	19
I. Общи клинични и лабораторни данни	21
II. Хирургична интервенция – характеристики	29
III. Следоперативен морбидитет и морталитет	36
АНАЛИЗ И ОБСЪЖДАНЕ НА СОБСТВЕНИТЕ РЕЗУЛТАТИ	40
ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ИЗВОДИ	63
ПРИНОСИ (според автора)	66
Публикации, свързани с темата на научния труд	68

Използвани съкращения:

ДПР - дуодено-панкреатична резекция

ДХПЕ - дуодено- хемипанкреатектомия

ПГ - панкреатико-гастроанастомоза

ПЙ- панкреатико-йеюноанастомоза

ПФ- панкреатична фистула

ПОПФ – постоперативна панкреатична фистула

ХП - хроничен панкреатит

НЕТ - невроендокринен тумор

ГИТ - гастро-интестинален тракт

ПНТ – панкреатичен невроендокринен тумор

НГС – назо-гастрална сонда

ХДА – холедохо-дуодено анастомоза

МБИ – микробиологично изследване

ЕРХПГ – ендоскопска ретроградна холангиопанкреатография

Ту- тумор

СОД- следоперативен ден

СЗО- Световна Здравна Организация

Са- карцином

МБИ – микробиологично изследване

POPF- postoperative pancreatic fistula

PG- pancreatogastrostomy

PJ - pancreaticojejunostomy

PD - pancreaticoduodenectomy

BMI - Body mass index

DPPHR - duodenum-preserving pancreatic head resection

NET - neuroendocrine tumor

Amyl – амилаза

DGE – delayed gastric emptying

IPMN - intraductal papillary mucinous neoplasm

ISGPF – International Study Group of Pancreatic Fistula

ISGPS – International Study Group of Pancreatic Surgery

MPD - Major pancreatic duct

ВЪВЕДЕНИЕ

Панкреатичната резекционна хирургия във връзка с малигнени и бенигнени заболявания на панкреаса (на първо място дукталния аденокарцином на главата на задстомашната жлеза), периампуларната област, а понякога и на съседни органи, се характеризира все още с много висок процент на ранни постоперативни специфични усложнения в частност постоперативната панкреатична инсуфициенция. Честотата ѝ достига до 60% по данни на водещи световни центрове с много голям опит. Това от своя страна е свързано с удължен болничния престой, оскъпяване на лечението, влошаване за продължителен период на качеството на живот и не на последно място – отлагане във времето на началото на адювантна химиотерапия.

Независимо от деструктивната част оперативната интервенция продължава с реконструкция на панкреато-билио-дигестивния тракт. В това отношение голямо значение има изборът на най-адекватен за всеки конкретен случай метод за възстановяване на билиарния, панкреасния и стомашно-чревния тракт.

Рисков фактор за възникване на панкреасна фистула остава методът на анастомозиране на панкреасния остатък. Въпреки огромното разнообразие от предложени техники и модификации, не съществува универсален начин на панкреатична реконструкция, гарантиращ липса или ниска честота на следоперативно фистулизиране. Изборът на типа анастомоза се базира на индивидуален подход и зависи най-вече от характеристиките на жлезата и на предпочитанията на хирурга.

Изводи от литературния обзор

Във връзка с темата са разгледани и окончателно избрани 380 източници-раздели от учебници и ръководства, монографии, дисертационни трудове, литературни обзори, статии, доклади и резюмета от международни и национални научни форуми, на базата на които могат да се направят следните изводи:

1. Една от основните цели на панкреатичната хирургия е да намери най-добрата анастомозна техника след ДНРЕ с цел намаляване честотата и тежестта на POPF.
2. Като водещи рискови фактори за постоперативно фистулизиране единодушно се приемат:
 - Soft pancreas
 - $MPD \leq 3\text{mm}$
 - анастомозна техника
3. Доброто изпълнение на панкреатичната анастомоза зависи от една страна от някои „дадености“ (дилатиран панкреатичен канал, плътен паренхимен остатък), а от друга от самия хирург-осигуряване на адекватно кръвообращение на панкреатичния остатък, липса на напрежение в шевната линия.
4. Комбинацията от гореописаните 4 фактора осигурява намаляване на риска от панкреатична инсуфициенция едва с 10%, което означава, че появата, респ. профилактиката на POPF зависи и от други фактори.
5. Категорично не съществува стандартизиран метод за панкреатична реконструкция след ДНРЕ, като нито една от двете анастомозни техники - PJS и PGS и техните модификации не показват значителна разлика в постоперативните резултати по отношение на:

- превенция на специфичните усложнения и в частност POPF;
 - обща заболяемост и смъртност.
6. Липсва единно становище по отношение на стентирането на панкреасната анастомоза. Дискутабилен е и въпросът за подходящ вид протезен панкреатичен дрен- външен или вътрешен, тип „perdu”.
 7. Въз основа на научните доказателства най-правилният подход е рутинно поставяне на интраабдоминален дренаж и ранното му отстраняване, освен ако няма друга клинична причина, или концентрацията на дренажната амилаза предполага развиваща се фистула.
 8. Изборът на метод за панкреатична анастомоза трябва да се основава на индивидуализиран подход, който зависи от:
 - личния опит и предпочитанията на хирурга, но
 - съобразено с основните принципи на добрата медицинска практика и най-вече с факторите, които са “даденост”.
 9. Основното заболяване и общия статус на пациента, както и наличието на коморбидност, също са определящи за избора на оперативна интервенция и хирургична техника.

ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

След подробно запознаване с литературните данни и базирайки се на предходни проучвания по темата на колектива на Клиниката, формулирахме следната *цел на дисертационния труд*:

Анализ на значението на фактори и характеристики, играещи роля при избора на най-подходящия метод за панкреато-йеюностомия след ДХПЕ с оглед намаляване на риска от инсуфициенция, респективно подобряване на ранните следоперативни резултати.

Във връзка с така поставената цел се дефинира и следната работна хипотеза:

1. Съществуват **прогностични рискови фактори** за възникването на специфични усложнения в резекционната хирургия на панкреаса и в частност на POPF.

Тези фактори могат да се разделят според *различни критерии*:

- предоперативни, интраоперативни и постоперативни;
- свързани с пациента (PRF = patient related factors) и свързани с хирургичната техника (SRF = surgery related factors);
- константни и променливи.

2. *Константните фактори* са даденост и не може да им се повлияе - демографски данни, коморбидност, ASA, същност на болестния процес (бенигнен или малигнен), локализация на бластома (глава на

панкреаса, папила, дистален холедох, дуоденум), характеристики на паренхима на жлезата и диаметър на панкреатичния канал;

3. *Променливите фактори* търпят динамика в зависимост от:

- адекватни предоперативни процедури - ЕРХПГ и стентирание на билиарната система;
- консервативна подготовка - хепатопротектори, антибиотици, хемо- и плазмотрансфузии и др.;
- избор и техническо извършване на най-подходящата за конкретния случай оперативна процедура - продължителност, интраоперативна кръвозагуба, надеждна дефинитивна хемостаза, соматостатинова профилактика на ПОПФ, вид и техника на анастомозиране, използването на протективни и контактни дренажи;

В заключение от една страна съобразяването с „константните” и адекватното и навременно повлияване на „променливите” прогностични фактори би могло сигнификантно да намали честотата и/или тежестта на изява на специфичните пострезекционни усложнения, а от друга - съществена роля на променлив фактор играе методът на конструиране на панкреато-йеюностмията, използването на протективни и контактни дренажи и в този аспект това може да влияе на честотата на ПОПФ.

За постигане на целта и за потвърждаване или отхвърляне на хипотезата си поставихме за решаване *следните задачи*:

1. Събиране на цялостната информация при пациентите, претърпяли ДХПЕ и избор на серия от подходящи кандидати за включване в настоящото проучване;

2. Анализ на ранните следоперативни резултати - морталитет и специфичен морбидитет, вид и структура на специфичните пострезекционни усложнения;

3. Проучване на възможно влияние на демографските показатели и коморбидността върху честотата на възникване и тежестта на проявата на ПОПФ;

4. Анализ на възможно влияние на предоперативното билиарно стентирание при обтурационен иктер с положителните и отрицателните ефекти върху възникване на специфични постоперативни усложнения;

5. Оценка на значението на анемичния синдром и хипопротеинемията като рискови фактори за възникване на POPF;

6. Оценка на ефекта от тютюнопушенето върху постоперативната заболеваемост след панкреатодуоденектомия (PD);

7. Проучване върху пред- и интраоперативните характеристики на панкреасната жлеза (хронично възпаление с индурация, остатъчен обем, плътност на паренхима, диаметър на панкреатичния канал) като критерии при избора на метода за панкреатична реконструкция, респ. риска от възникване, честотата и тежестта на ПОПФ;

8. Анализ на техническите характеристики на операциите - вид и обем на резекцията с акцент върху вида на типа на различните панкреато-йеюнални реконструкции;

9. Проучване върху използването, респ. ролята на протективния дренаж

на панкреатичната анастомоза - тип „perdu“ и външен;

10. Извършване на корелационни анализи с цел търсене на прогностично значение на някои константни и променливи фактори и характеристики за честотата на смъртността и специфичните усложнения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

1. МАТЕРИАЛ

За периода 01/01/2009 - 31/12/2019г. в Клиниката по чернодробно-жлъчна, панкреатична и обща хирургия, Аджибадем Сити Клиник МБАЛ Токуда са извършени общо **829 панкреатични резекции** в различен радикален или палиативен обем (проксимална, дистална, тотална панкреатектомия, дренажни процедури на панкреатични кисти, ексцизионни и тънкоиглени биопсии, панкреатични анастомози) по повод малигнени и бенигнени процеси на самата задстомашна жлеза, както и на съседни органи.

От тях избрахме 242 случая на дуоденопанкреатични резекции (a modo Whipple / Traverso- Longmire) за включване в проучването.

При шестима от пациентите (2,48%) не е осъществена панкреатична анастомоза поради облитерация и/или практически липса на остатъчен панкреатичен паренхим, съответно и панкреатичен канал. Тези болни не са включени в последващия анализ с оглед разглежданата тема. Останалите 236 пациенти разделихме на две групи:

Група А – без оформяне на ПОПФ, включваща 162 пациенти (68,6%).

Група Б – с оформяне на ПОПФ, включваща 74 пациенти (31,4%).

2. МЕТОДИ

Проучването е ретроспективно, едноцентрово, като изборът на случаите, включени в него, се основава на следните критерии:

1. Включващи критерии – пациенти, претърпели ДНРЕ по повод на злокачествени новообразувания на панкреаса, папилата на Vater, дистален холедох, както и случаите на хроничен индуративен панкреатит (псевдотуморна форма и/или при съмнение за малигненост, което не може да се отхвърли категорично предоперативно), IPMN, NET, дуоденален ГИСТ.

Включени са и всички пациенти, при които е извършена ДНРЕ по повод на малигнени процеси, локализирани извън панкреаса, но налагащи резекцията му поради директна инфилтрация, с последваща PJS.

2. Исключващи критерии - липса на достатъчна и/или адекватна информация в документацията по отношение на изследваните параметри, както и всички случаи на интервенция, различна от ДНРЕ по обем и вид на извършени реконструкции, в т.ч. и тези, при които не е осъществена PJS.

С оглед постигане на целта, потвърждаване/отхвърляне на хипотезата и изпълнение на поставените задачи, в проучването бяха използвани следните *пет групи методи*:

1. Клинични – анализ на медицинската документация с акцент на предоперативните и постоперативните данни в нея.

1.1. Предоперативно – основно демографски показатели, давност на механичния иктер, коморбидност – брой придружаващи заболявания.

1.2. Постоперативно проследяване на пациентите - диагностика посредством мониторинг на общ статус, дихателна функция при редовно следене на сатурация, провеждане на контролни рентгенографии на бял дроб

с оглед диагностика на евентуални белодробни усложнения – плеврални изливи, ателектази, пневмонии. Редовно проследяване на хемодинамични показатели (RR, СЧ, при нужда следоперативно ЕКГ и др.), следене на диуреза. Следоперативен контрол на раневи и коремен статус на пациента, в т.ч. възстановяване на пассажа с флатуленция и дефекация, наличие на перисталтика, проследяване на вид и количество дренажна секреция.

2. Лабораторни - хемограма (левкоцитоза, олевяване, анемичен синдром), холостаза (билирубин, GGT, AP), цитолитични ензими, бъбречна функция, албумин, общ белтък, МБИ.

3. Инструментални методи - основно УЗД и КАТ предоперативно и следоперативно (за диагностика и контрол на течни колекции перипанкреатично). Ендоскопски интервенции (ЕРХПГ и перкутанно поставяне на дрен под ехографски контрол) с диагностика и терапевтичен контрол на иктеричен синдром предоперативно и/или уточняване и лечение на настъпилите постоперативни усложнения.

4. Хирургични методи

Описание на основните моменти от ДНРЕ:

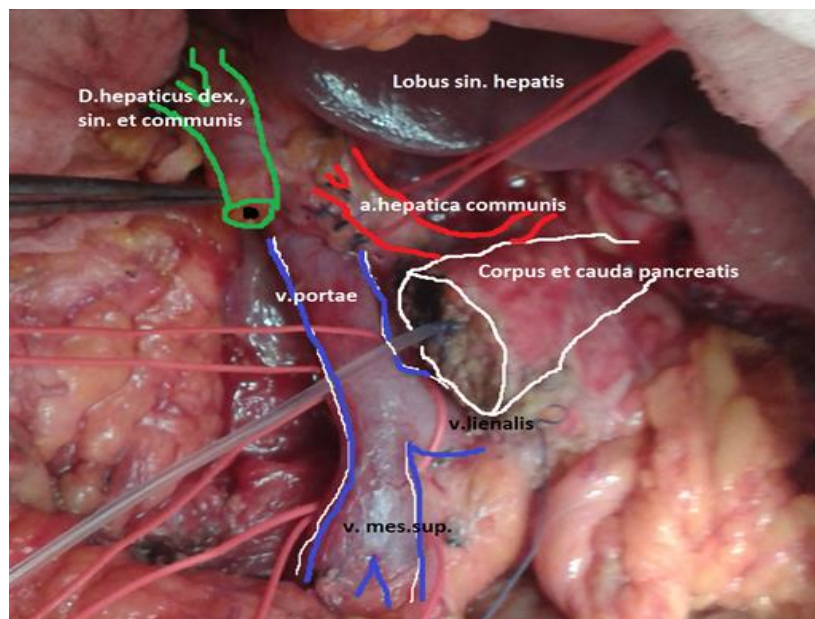
- Лапаротомия: горна и средна срединна (много рядко, при подходяща конституция и органотопия), по Федоров, двустранна субкостална модифицирана по Makuuchi;
- Мобилизация на дуоденума по Kocher;
- Достъп до bursa omentalis през ligg. hepatogastricum et gastrocolicum;
- Мобилизация на долния ръб на панкреаса (на проекционното място на v. mesenterica superior) с прекъсване на a. gastroduodenalis и a. gastrica dex.;
- Мобилизация на горния ръб на задстомашната жлеза с цел идентифициране на v. portae;

- Прекъсване на стомаха по линията на Mikulicz или Mayo (при типична DHPE) или прекъсване на дуоденума на около 3.0см. постпилорично (при PP DHPE a modo Traverso-Longmire).
- Холецистектомия;
- Мобилизация на хепатико-холедоха и прекъсване;
- Прекъсване на долните панкреато-дуоденални съдове, като в препарата остават дистална половина на стомаха (при типична Whipple-процедура), холедох, дуоденум с начален йеюнум, дясна половина на панкреаса с мезопанкреас и регионални лимфни възли.

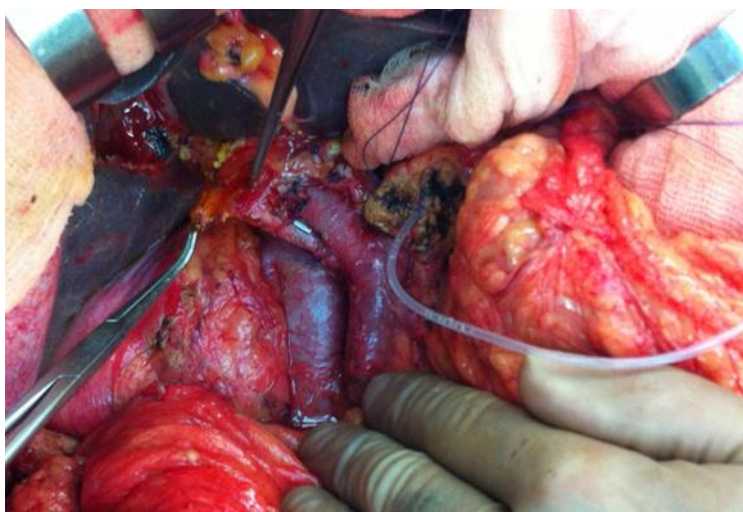
За панкреатичния карцином стандартната лимфна дисекция включва премахване на лимфните възли (ЛВ) по хода на хепато-дуоденалния лигамент и тези около а. hepatica communis, а. mesenterica superior, ретро-мезентерико-портални и ретро- и инфрапанкреатични ЛВ.

В случаите на суспектна съдова инвазия е извършвана и частична или тангенционална съдова резекция с последваща съдова реконструкция.

- Последваща реконструкция с извършване на PJS, холедохо(хепатико)-йеюностомия, гастройеюностомия, разположени съотв. на една чревна бримка последователно с подлежаща ентено-ентеростомия (Braun-ова анастомоза) или сепарация на панкреатичния и билиарния поток от стомашния (Roux-Y или двуклонов Roux-Y).



Фиг.1. Отстранен препарат при DHPE a modo Whipple с тотална мезопанкреатична ексцизия



Фиг. 2. Отстранен препарат при DHPE a modo Whipple с тотална мезопанкреатична ексцизия (вариант на a. hepatica dex., изхождаща от a.mes. sup. – вляво и долзално от v. portae; поставен полиетилев катетър в ductus pancreaticus major s. Wirsungianus)

От оперативните и анестезиологичните протоколи анализирахме наличната информация в следните аспекти:

4.1. Основни характеристики на панкреаса – по системата “SFD”, посочена в по-ранно проучване на колектив на клиниката:

S = size или размер на остатъчния панкреас – определя дали ще се прави или не анастомоза; при остатък < 2.0cm с цел съхраняване на ендокринна функция;

F = firmness или плътност на панкреаса - „мек“ (soft) панкреатичен паренхим или плътен до степен на индурация;

D = diameter или размер на d. Wirsungianus - < 3.0mm и >3.0mm;

4.2. Времетраене на оперативната интервенция – т.нар. „skin-to-skin operative time“;

4.3. Оперативна техника на извършване на анастомозата:

- Протективен панкреатичен дренаж
- Протективен билиарен дренаж
- Duct-to-mucosa anastomosis
- Pancreatic-stump supporting suture („каркас“)
- Контактни дренажи

5. Статистически методи

5.1. Дескриптивна статистика с вариационен анализ на количествени променливи: доверителни интервали, средна стойност, медиана, минимум, максимум, стандартно отклонение.

5.2. Проверки на хипотези с Independent Samples T- test, Chi-square test, Fisher’s exact test.

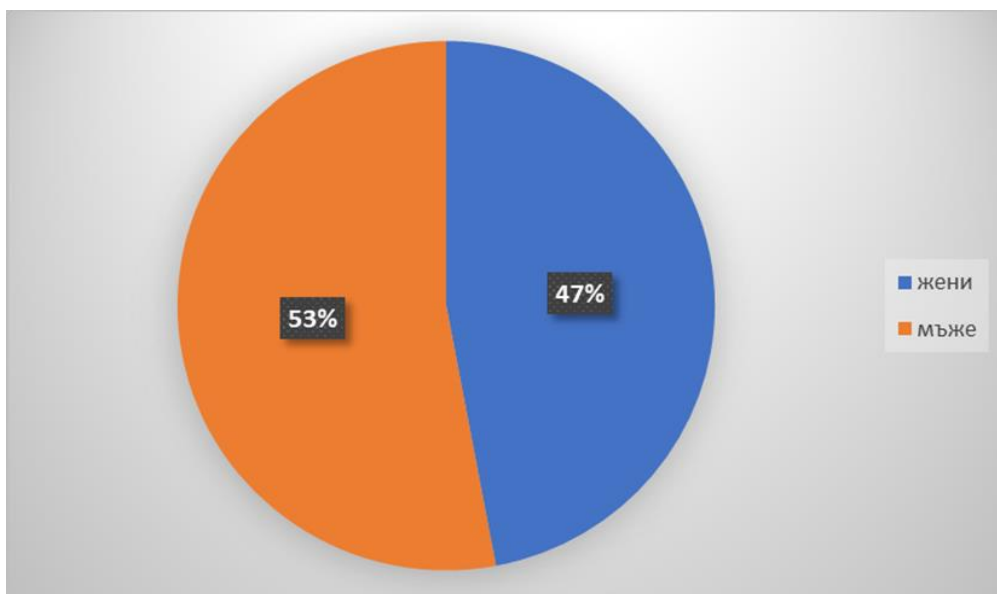
Използваното от нас *критично ниво на значимост* е $\alpha = 0,05$, като съответната нулева хипотеза се отхвърля при $p\text{-value} < \alpha = 0,05$.

Статистическият анализ е извършен с програмата R studio version 3.6.0, за графиките – ggplot2.

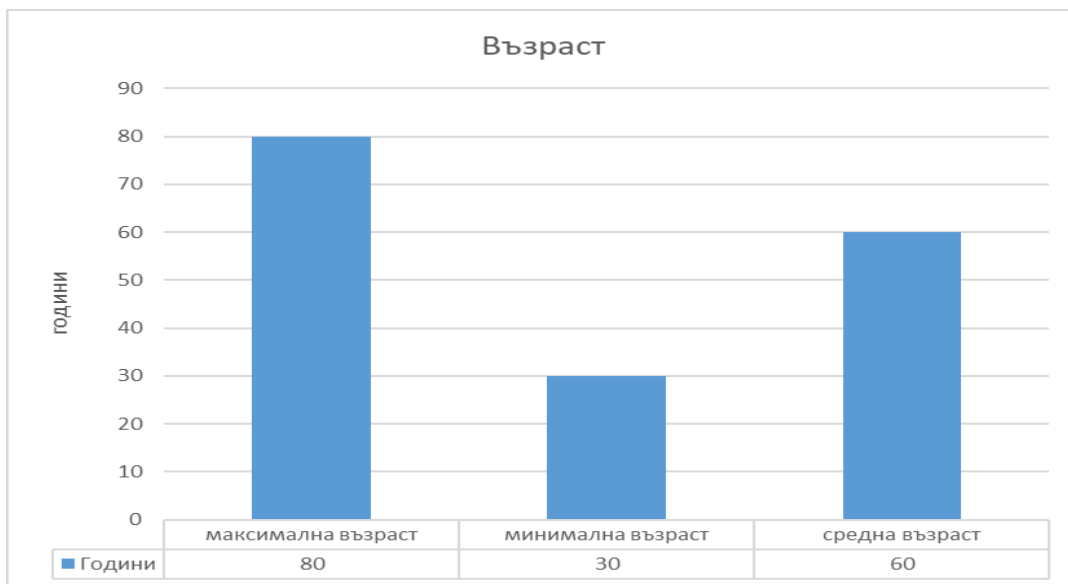
Корелационният анализ е осъществен с PerformanceAnalytics, corrplot, psych.

РЕЗУЛТАТИ ОТ СОБСТВЕНИ ПРОУЧВАНИЯ

От оперираните пациенти 111 бяха жени и 125 - мъже, на средна възраст 60,8 години. Най-младият пациент, претърпял ДНРЕ беше 30-годишен, а най-възрастният - на 80 навършени години (фиг.3 и фиг.4.).

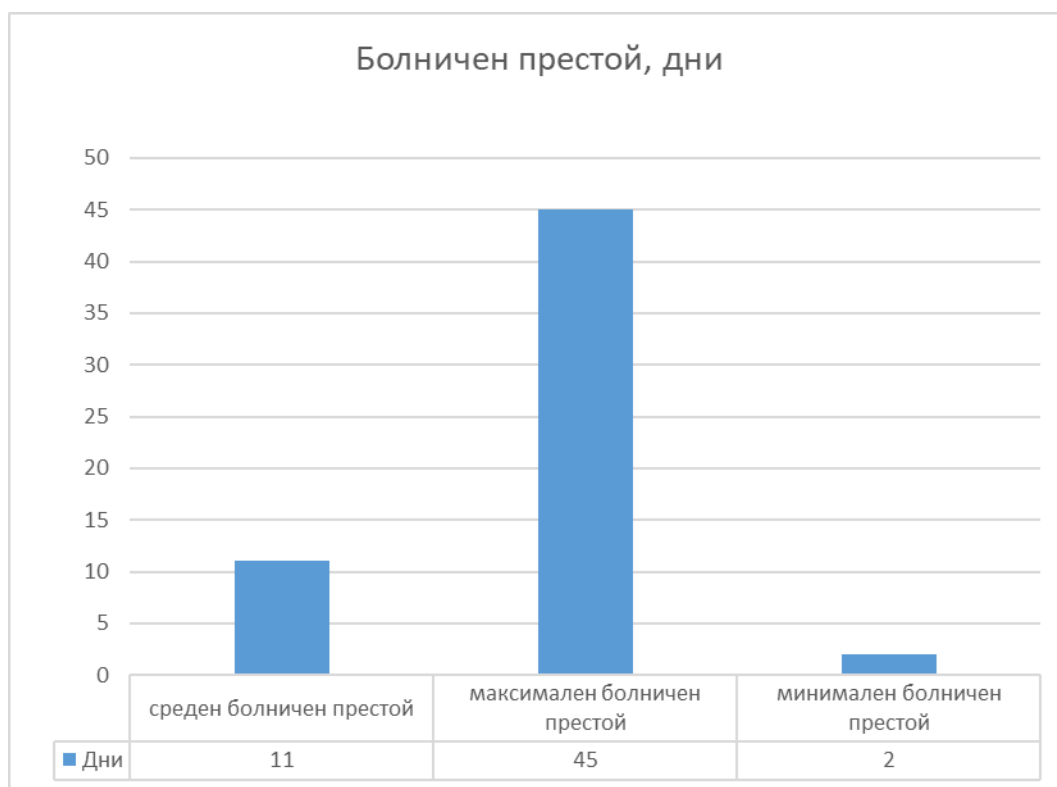


Фиг. 3. *Разпределение по пол на изследваните пациенти.*



Фиг.4. *Разпределение на изследваните пациенти по възраст.*

Средният болничен престой беше 11 дни (2- 45 дни) (фиг. 5).



Фиг.5.. *Болничен престой.*

Първоначално анализирахме двете групи пациенти А и Б (с/ без ПОПФ) по 3 групи данни, критерии и показатели: общи клинични и патохистологични, хирургични и постоперативни резултати.

I. Общи клинични и лабораторни данни

Отчетохме разпределението на пациентите по пол и възраст, вредни навици, окончателна хистологична диагноза съгласно TNM-класификацията и при индикации прилагани имунохистохимични методи.

1. Демографски данни

Съотношението мъже/жени в двете групи беше приблизително 1:1, като пациентите без ПОПФ бяха около 2 пъти повече в сравнение с тези с ПОПФ при средна възраст 61 години за двата пола и двете групи (табл. 1).

Табл. 1. Разпределение на пациентите с/без ПОПФ по пол и възраст.

	Пол	N	%	Възраст				
				Mean	Min	Max	Median	SD
Група А: с инсуфициенция	Жени	34	14,4%	59,59	30,00	80,00	60,50	10,69
	Мъже	40	16,9%	59,73	30,00	80,00	61,00	10,73
Група Б: без инсуфициенция	жени	77	32,6%	59,76	30,00	79,00	61,00	10,73
	Мъже	85	36,1%	59,81	41,00	80,00	61,00	10,76

2. Вредни навици

Злоупотребата с алкохол и тютюнопушенето (> 2 години) са фактори с доказана роля в патогенезата на хроничния индуративен панкреатит и рака на задстомашната жлеза, но не установихме те да са рисков фактор за възникване на POPF ($p > 0.05$) (табл.2).

Табл.2. Вредни навици при пациентите от група А и Б

	Тютюнопушене $\geq$ 15цигари/дневно	Алкохол $\geq$ 50мл/дневно	Тютюнопушене + алкохол	Без установени вредни навици
Група А: с ROPF	20 (8,5%)	10 (4,2%)	6 (2,5%)	23 (9,7%)
Група Б: без ROPF	63 (26,7%)	34 (14,4%)	19 (8,1%)	61 (25,9%)

3. Патохистологични изследвания

Основната хистологична диагноза, индицираща извършване на ДНРЕ в близо половината от случаите в серията ни (49.6%, n=117) се оказва *дукталният аденокарцином на главата на панкреаса*, следван от карциномите на *papilla duodeni major s.Vateri* и *дисталния холедох* (фиг.6; табл.3).



фиг.6. Разпределение на пациентите в зависимост от *хистологичната диагноза*

Табл.3. Патохистологична диагноза

Окончателна хистологична диагноза	Брой пациенти	%
Дуктален adenoCa capitis pancreatis	117	49,6%
AdenoCa papillae Vateri	37	15,7%
AdenoCa d.choledochus	14	5,9%
Муцинозен CystadenoCa pancreatis	6	2,5%
NET	8	3,4%
дуоденален GIST	4	1,7%
Хроничен индуративен панкреатит	29	12,3%
IPMN	3	1,3%
Патология, извън панкреаса, но засягаща го*	6	2,5%
Друго**	11	4,7%

*Пенетрираща язва на стомаха към панкреаса (n=1); Ca coli transversi cum infiltration pancreatis (n=3); Ca coli asc. cum infiltration duodeni (n=2)

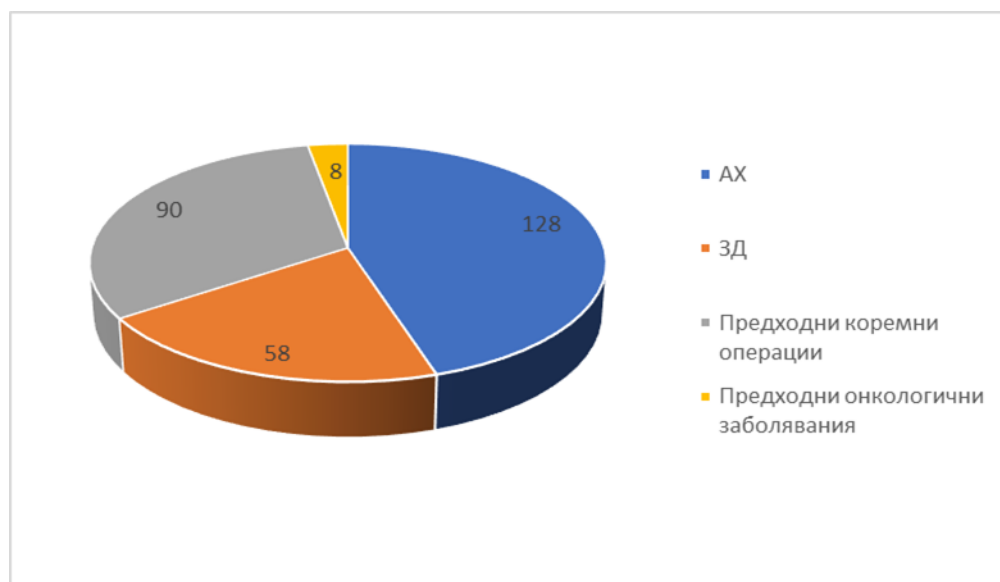
** Adenoma papillae Vateri (n=3); AdenoCa duodeni (n= 3); ацинарноклътъчен Ca (n=2); AdenoCa v.felleae (n=2); бенигна стеноза и фиброза на д.холедохус – 1 пациент.

4. Коморбидност

С оглед средната възраст на оперираните пациенти (60 години) отчетохме наличието на придружаващи и минали заболявания с акцент върху предходни хирургични интервенции в коремната област, предходни онкологични заболявания, сърдечно-съдови заболявания и захарен диабет.

Коморбидитетът (фиг.7, фиг.8) беше установен както амбулаторно (при планиране на операцията), така и предоперативно (в хода на хоспитализацията) след консултации със съответните специалисти - задължително кардиолог и анестезиолог, при нужда и по показания и с други специалисти (пулмолог,

ендокринолог, нефролог и др.). За прецизиране на диагностичния процес и адекватна оценка на периперативния риск при болните бяха извършени и допълнителни клиничко-лабораторни и образни изследвания.



фиг.7. Коморбидност при изследваните пациенти - броят на пациентите надвишава броя на пациентите в серията, тъй като част от тях са били едновременно с повече от едно придружаващо заболяване.

Водещо придружаващо заболяване беше артериалната хипертония ($n=128$, 52.9%), като всички пациенти бяха с добър медикаментозен контрол на артериалното налягане. При 68 случая (28.8%) регистрирахме други сърдечно-съдови заболявания – преживян в миналото остър миокарден инфаркт, ИБС с/без стентирание на коронарни артерии и/или аорто-коронарни байпаси, проводни и ритъмни нарушения, клапни пороци, тромбофлебити, БТЕ и т.н. Болните със захарен диабет са общо 58 (24.8%), като 23 от тях бяха с инсулино-зависим тип, а 35 – с неинсулино-зависим.

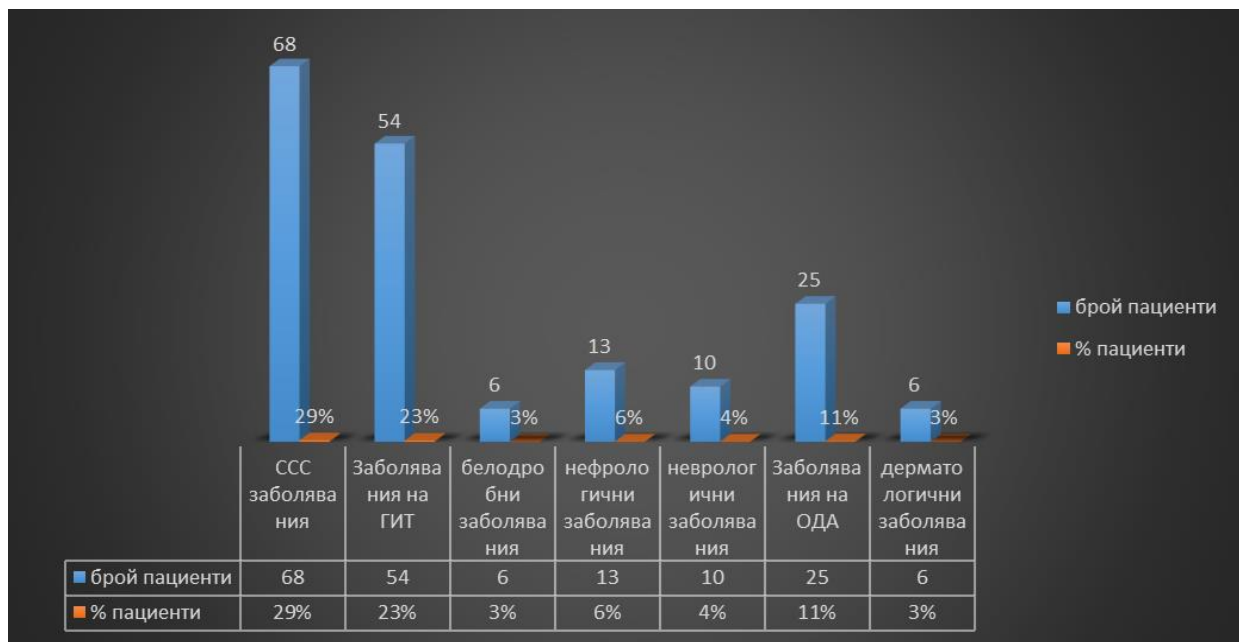
Оказа се, че 8 от всичките пациенти (3.4%) са претърпели предходна оперативна интервенция по повод на друго онкологично заболяване - млечна жлеза ($n=3$), колоректален карцином ($n=4$) и рак на маточната шийка ($n=1$).

Предходни оперативни неонкологични коремни интервенции регистрирахме при 90 болни: лапароскопии (n=49), лапаротомии в горен и среден коремен етаж (n=28) и в долен коремен етаж (n=13).

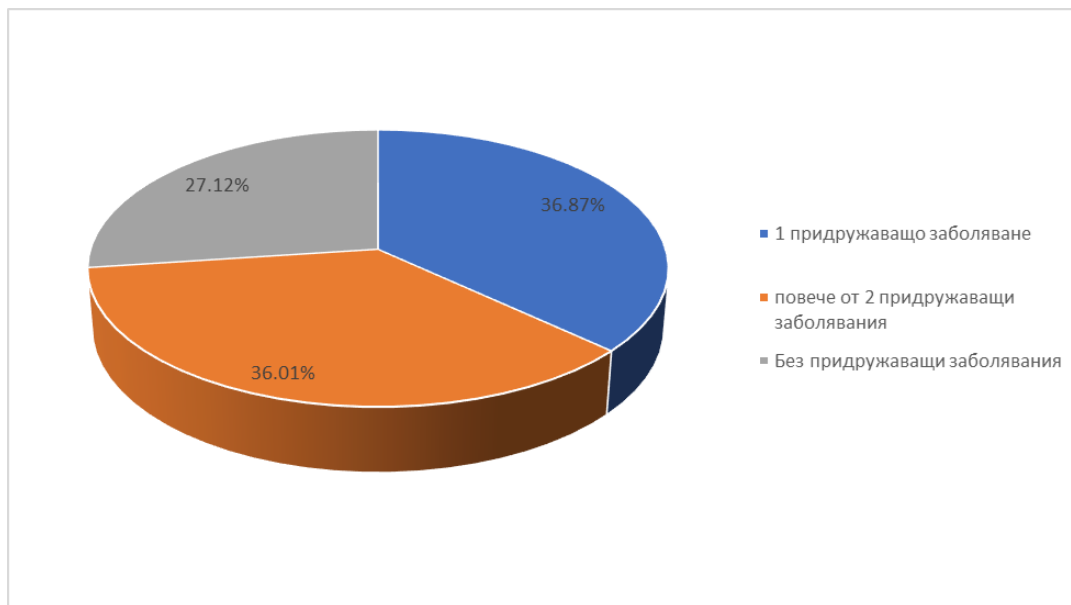
В рубриката „Други заболявания на гастро-интестиналния тракт“ (n=54) включихме калкулозен/акалкулозен холецистит, гастрит, стомашна/дуоденална язва в ремисия, херниопластики на предна коремна стена.

С придружаващи белодробни заболявания (бронхиална астма, ХОББ и др.) бяха 6 пациенти, с гинекологични (миома с/без хистеректомия, поликистоза на яйчниците и др.) – 14, с неврологични (преживян мозъчен инсулт, черепно-мозъчна травма, болест на Паркинсон) – 10, нефрологични заболявания (калкулоза, нискостепенна хронична бъбречна недостатъчност) - 13, ортопедични (гонартроза, коксартроза, остеопороза, състояние след ендопротезиране) - 25, дерматологични (витилиго, псориазис) – 6 (фиг. 26).

В цялата серия 85 болни (36.0%) бяха с повече от 2 придружаващи заболявания (фиг. 9), от тях 63-ма (74.0%) с три и повече съпътстващи заболявания (изключени са пациентите с АХ I-II ст. с оптимален медикаментозен контрол, както и извършените в детска възраст тонзилектомии, и пациентите с ингвиални херниопластики).



Фиг. 8. Разпределение на пациентите спрямо регистрираните придружаващи заболявания



Фиг. 9. Разпределение на пациентите спрямо броя регистрирани коморбидни състояния

5. Предоперативен иктер

В 138 случая е извършвана предоперативна билиарна декомпресия – основно интервенционална (фиг.10) , по-рядко оперативна (до 2012 год.). Тези

пациенти са били с изразен механичен иктер - клинично с пожълтяване на кожа и видими лигавици, пруритус, потъмняване на урината, ахолия и съответната лабораторна констелация - значително увеличение на стойностите на общия билирубин ($> 200 \mu\text{mol/l}$) за сметка на директната фракция, завишени холестазни (GGT и алкална фосфатаза) и често „раздвижени“ цитолитични (ASAT, ALAT) ензими (табл.4 и 5).



Фиг.10. ERCP

При 80 пациенти (33,9%) билиарната декомпресия е успешно постигната чрез: ERCP със стентирание (60 пациенти = 25,4%); само ERCP поради невъзможност за стентирание (1 пациент); перкутанна трансхепатална холангиография (РТС) и външен билиарен дренаж (1 пациент); хепатикойеюностомия (10 пациента, в комбинация с гастро-ентеростомия при 4 от тях), холедоходуоденостомия - „ХДА“ (3 пациенти), холецистойеюностомия (2 пациенти), холецистогастростомия (2 пациенти).

Табл.4. Интервенционална билиарна декомпресия

	Неоперативна билиарна декомпресия				Без предоперативна подготовка
	ERCP	ERCP + стент	ERCP + стент + панкреатичен стент	PTC	
Персистиращ иктер	0	30	7	2	26
Без иктер	1	52	8	1	88

Табл.5. Оперативна билиарна декомпресия: ХДА – холедохо-дуоденална анастомоза, ХЙА – хепатико-йеюно анастомоза, ХС – холецистостома, ХГС – холецисто-гастростомия, ХЙС – холецисто-йеюностомия

	Оперативна билиарна декомпресия				
	ХДА	ХЙА	ХС	ХГС	ХЙС
Персистиращ иктер	1	0	2	0	0
Без иктер	3	10	0	2	2

Въпреки извършената билиарна декомпресия, 68 болни (28,8%) са били оперирани на фона на персистиращ иктер/субиктер. Тридесет и седем от тях са претърпели ERCP със стентирание на ЕХЖП (при 7 комбинирано със стент на MPD), двама - с външен перкутанен билиарен дренаж, трима са били оперирани за преодоляване на иктера (1 ХДА и 2 холецистостоми). ДНРЕ беше

извършена при 26 иктерични болни (11,1%) без предварително стентирание или билиарен байпас.

6. Лабораторните показатели

Предоперативно рутинно са изследвани пълна кръвна картина (ПКК), електролити (калий, натрий, хлориди), биохимични показатели (кръвна захар, урея, крeатинин, общ белтък, албумин, ASAT, ALAT, TBill, DBill), хемостазни показатели (фибриноген, INR и протромбиново време). Към тези основни предоперативни показатели при нужда и показания са изследвани и допълнителни маркери като панкреатична амилаза, пикочна киселина, CRP, туморни маркери (CA 19-9, CEA) и др.

Още на първи постоперативен ден изследвахме контролно всички пациенти (100%) в същия обем „лабораторен минимум“, на базата на което преценявахме отклоненията от референтните стойности и нуждата от субституираща терапия. Изследванията са повтаряни на 2., 3. СОД и на по-късен етап съответно при 12%, 87% и 35%.

II. Хирургична интервенция – характеристики

Интраоперативно на всички пациенти е поставян уретрален катетър (екстрахиран следоперативно след вертикализация и раздвижване на пациента) и евакуаторна НГС, при някои (42%) и втора - хранителна. Последните са екстрахирани при липса на патологична секреция, след възстановяване на пассажа с флатуленция и дефекация и при 78% от пациентите след провеждане на горна гастроинтестинална серия на 4 - 5-ти постоперативен ден за изключване на leakage или стеноза на дигестивната анастомоза.

1. Основни характеристики на панкреатичния остатък: анализът на основните интраоперативни характеристики на панкреаса е представен на

табл.6.

Размерът и консистенцията на панкреатичния остатък от една страна, а от друга - диаметърът на MPD са изключително важни характеристики, тъй като се явяват определящи за вида на панкреатичната реконструкция. Така при 70 пациенти (29,7%) е осъществена само PJS, при 166 пациенти (70,3%) – PJS + duct-to-mucose anastomosis по описаната в изложението техника.

Табл. 6. Характеристика на панкреатичния остатък,интраоперативно

Размер на панкреатичния канал	Брой пациенти	%, пациенти	Плътност на панкреатичния остатък	Брой пациенти	%, пациенти
3mm	104	44,1%	Мек	77	32,6%
>3mm	100	42,4%	нормален	36	15,3%
<3mm	32	11,5%	плътен	121	51,1%

При 2 пациента (1%) размерът на панкреатичния остатък е бил < 2см при дилатиран панкреасен канал (>3мм), при тях е била осъществена само duct-to-mucosa анастомоза.

2. Протективен панкреатичен дренаж

В 93% от случаите (n=219) извършената панкреатична анастомоза е била протектирана с протезен дрен с размер 6Ch или 8Ch според диаметъра на панкреатичния канал. Видът на поставения протективен дренаж зависи от размера на MPD и плътността на паренхима на панкреасния остатък, като при 59 случая (25%) той е бил „външен“, а в останалите 160 случая (68%) – тип „perdu“.

Външният протективен дренаж, изведен в края на операцията на предна коремна стена, е бил клампиран трайно при дехоспитализацията в 78% от

случаите (n=171), а в останалите 22% (n=48) - на първи контролен преглед (средно на 14-ти постоперативен ден). Този тип дренаж беше екстрахиран обикновено между 30. и 45. постоперативен ден (табл. 7).

Табл. 7. Панкреатичен протезен дренаж

Протективен панкреатичен дренаж	Брой пациенти	% пациенти
Външен, изведен по Witzel	59	25,0%
Вътрешен тип 'perdu'	160	67,8%
Без протезен панкреатичен дренаж	17	7,2%

3. Протективен билиарен дренаж

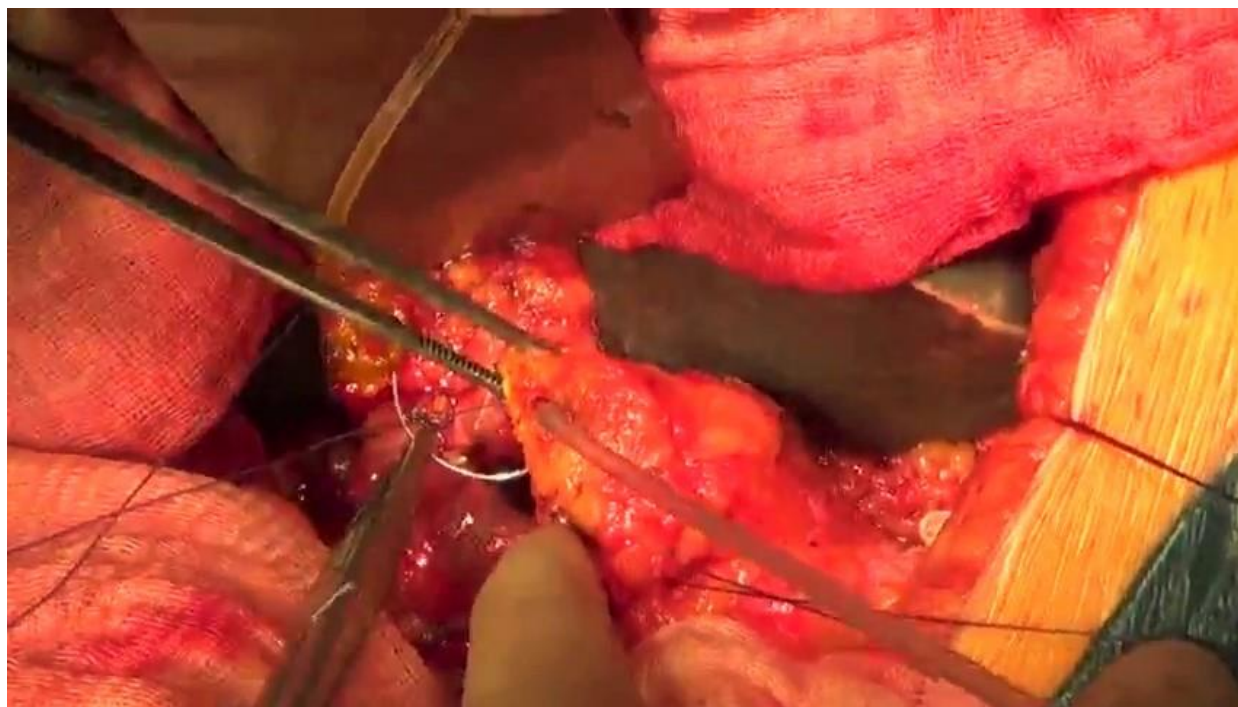
Протективен билиарен дренаж е бил изведен в 44,5% от случаите (n=105) единствено по типа „външен дренаж“ (размер 8 или 10Ch) - по Witzel на предна коремна стена заедно с външния панкреатичен дренаж (когато го има) в края на оперативната интервенция. При 49% от случаите (n=51) същият е бил трайно клипсан при дехоспитализацията на пациента след „трениране“, а при останалите 51% от пациентите (n=54) - на първия контролен преглед. Времето за екстракция на дренажа варираше между 30-ти и 55-ти постоперативен ден, като при 23% от случаите (n=24) беше регистрирано „самоизпадане“ на дрена или същият е бил изваден по невнимание от самия пациент (табл.8).

Табл. 8. Билиарен протезен дренаж

Протективен билиарен дренаж	Брой случаи	%
Да	105	44,5%
Не	131	55,5%

4. Поддържащ шев на панкреатичния чукан тип „каркас“ (Pancreatic-stump supporting suture)

При 111 пациенти (47%) след трансекция на панкреаса в MPD е бил поставян протезен катетър, фиксиран с PDS 4/0, 5/0 или 6/0 с последващо обшиване на цялата дебелина на паренхима на жлезата и капсулата с подобен на матрачен шев (фиг. 11), започвайки от каудалния ръб към краниално и обратно (монофиламентен 2/0, 3/0 или 4/0 резорбируем конец). Целта на този продължителен шев е да предотврати прорязването на паренхима от лигатурите на последващата PJS (табл. 9).



Фиг.11. Налагане на КАРКАС - шев

Табл. 9. Матрачен обшивен шев, тип КАРКАС

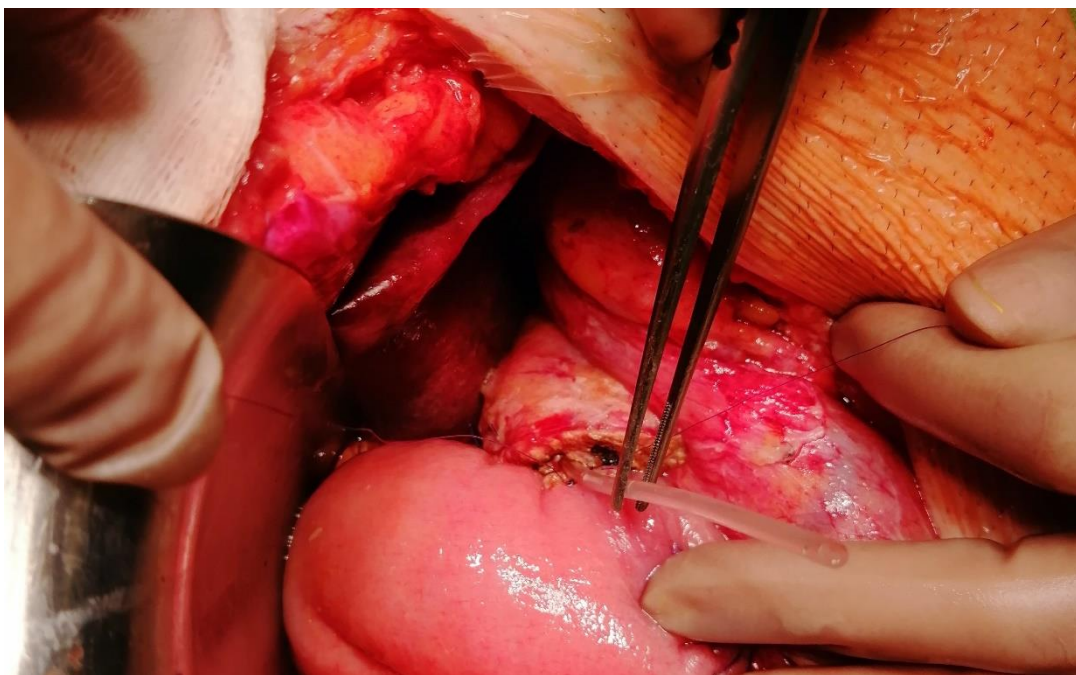
Каркас - шев	Брой пациенти	% пациенти
Да	111	47,0%
Не	125	53,0%

5. Duct-to-mucosa анастомоза (DTM)

Извършихме DTM (фиг.12) при 166 пациенти (70%), като при 133-ма (80%) тя е осъществена с прекъснат PDS 6/0 или 5/0 шев, а при останалите 20% (33 пациенти)- с продължителен шев (табл.10).

Табл.10. *Duct-to-mucosa анастомоза*

Duct-to-mucosa анастомоза	Брой пациенти	% пациенти
Да	166	70,3%
Не	70	29,7%



фиг.12. Duct-to- mucose анастомоза

6. Използване на соматостатинови аналози

Периоперативно при 63 болни или 27% от всички изследвани пациенти е прилагана *сандостатинова перфузия 6mg/24h* за съответно 72 часа при 1/3 от пациентите, а при останалите - за 48 часа, като прилагането на Somatostatin е започвало интраоперативно.

7. Вид и обем на DHPE. Комбинирани и мултивисцерални резекции.

При 198 пациенти беше осъществена DHPE a modo Whipple, а при 44 пациенти – PP DHPE a modo Traverso- Longmire (табл.11).

Табл.11. Вид оперативна интервенция

	Whipple	Traverso-Longmire	Резекция и на други коремни органи
Брой пациенти	198	44	23
% пациенти	83,9%	18,6%	9,5%

При 23 пациента допълнително, едноетапно беше извършена резекция и на друг коремен орган в различен обем (фиг. 13):

- Апендектомия - 1 пациент;
- Спленектомия - 1 пациент;
- Атипична чернодробна резекция: метастазектомия/сегментектомия по повод синхронни метастатични лезии в черния дроб - 11 пациенти;
- Дясна хемиколектомия - 4 пациенти;
- Резекция на колон трансверзум - 1 пациент;
- Резекция на вена порте - 3 пациента;
- Друго - 1 пациент с дясна хемиколектомия и атипична чернодробна резекция и 1 пациент с атипична чернодробна резекция и резекция на колон трансверзум.



Фиг.13. *Относителен дял на пациентите с едноетапни резекции на други коремни органи*

8. Контактни интраабдоминални дренажи

При всички пациенти в края на операцията бяха поставяни контактни дренажи. Броят им варираше между 3 и 4, а локализацията: вдясно краниално до панкреатичната и билиарната анастомоза, вляво краниално до панкреатичната анастомоза; каудално вдясно/вляво или двустранно - към малкия таз. При липса на патологична по характер и значима по количество секреция контактните дренажи са екстрахирани при дехоспитализацията на пациента, а при суспектна секреция (изследвана за амилазна активност при поява на съмнение за панкреатична инсуфициенция) са оставяни за проследяване и след изписване на болния с указания за 24-часово отчитане

на вида и количеството дренажна течност. В този случай дренажите са скъсявани под превръзка/отстранявани при трайна тенденция за намаляване и избистряне на патологичната секреция.

III. Следоперативен морбидитет и морталитет

Удълженият болничен престой след всяка оперативна интервенция, включително и след ДНРЕ е в пряка зависимост от настъпилите усложнения – специфични хирургични, общи хирургични и общи медицински. Тази зависимост е потвърдена и от нашите резултати (табл. 12, табл.13). За оценяване на тежестта използвахме приетите дефиниции на ISGPF за POPF, ISGPS за постоперативна хеморагия и DGE (необходимост от НГС във връзка с невъзможност за перорален прием, наличие на гадене и повръщане) и постоперативен панкреатит, установен клинично, лабораторно и с помощта на образни изследвания.

При 27 пациенти (17%) настъпилите хирургични усложнения наложиха реоперация, като в 36 случая (23%) едновременно се регистрираха повече от една от описаните компликации.

Табл.12. 1. Хирургични усложнения

	POPF	DGE	Хеморагия		Инсуфициенция на друга анастомоза	
			интра абдоминална	от ГЕА	ГЕА	билиарна
Брой пациенти	74	9	7	9	1	2
% пациенти	31%	4%	3%	4%	0,1%	1%

Табл.12.2. Хирургични усложнения

	Панкреатит	Илеус	Раневи усложнения		
			сером	супурация	дехисценция
Брой пациенти	11	4	7	24	8
% пациенти	4,7%	1,7%	2,9%	10,2%	3,4%

Табл.13. Нехирургични усложнения

Нехирургични усложнения				
	Сърдечно-съдови	Бъбречни	Белодробни	Други
Брой пациенти	6	5	4	6
% пациенти	3%	2%	2%	3%

Ранната постоперативната смъртност (регистрирана до 30-ти СОД) за изследваните болни беше 5,1% (12 екзитуса). Най-рано фатален изход е настъпил на 1. СОД, а най-късно - на 27. СОД. Четирима от починалите пациенти са реоперирани поради високодебитна панкреатична фистула с перитонит с последваща полиорганна недостатъчност. При двама болни танатогенна се оказа БТЕ, настъпила на фона на антикоагулантна терапия с нискомолекулярен хепарин. Един пациент разви ДИК-синдром със сърдечно-съдова и дихателна недостатъчност. В два случая регистрирахме масивно интраабдоминално кървене с последваща реоперация. Двама от пациентите развиха дифузен билиарен перитонит след инсуфициенция на билиарната анастомоза. При един пациент след тотална дехисценция на оперативната рана с постоперативен панкреатит беше регистрирана

полиорганна недостатъчност и екзитус.

По отношение на най-честото постоперативно усложнение, а именно POPF, установихме следните резултати (табл. 14):

Табл. 14. Следоперативна панкреатична фистула

	Без перитонит		С перитонит	
	Нискодебитна ($\leq 300\text{ml}/24\text{h}$)	Високодебитна ($\geq 300\text{ml}/24\text{h}$)	Нискодебитна ($\leq 300\text{ml}/24\text{h}$)	Високодебитна ($\geq 300\text{ml}/24\text{h}$)
Брой пациенти	55	14	0	5
% пациенти	23,3%	5,9%	0%	2,1%

	Реоперация по повод POPF	Комплетна фистула, персистираща 6 месеца след операцията
Брой пациенти	5	8
% пациенти	2,1%	3,4%

Съгласно класификацията на ISGPF (2015) като **grade A** са класифицирани 65 пациента (27,5%), при които настъпилите усложнения са лекувани консервативно. В този случай болните са изписвани с един или два контактни дренажи с редовно отчитане на количеството на дренажната течност от самите пациенти и регулярно провеждани контролни прегледи. Няколко седмици след дехоспитализацията (3-8 седмици) се наблюдава тенденция за намаляване на секрецията с последваща екстракция на контактните дренажи и спонтанно затваряне на ПОПФ, при което не се налага рехоспитализация.

POPF с тежест „B“ (**grade B**) се регистрира при 5 пациенти (2,1%). При тях освен удължаване на болничния престой (средно с 7-12 дни) се наложи

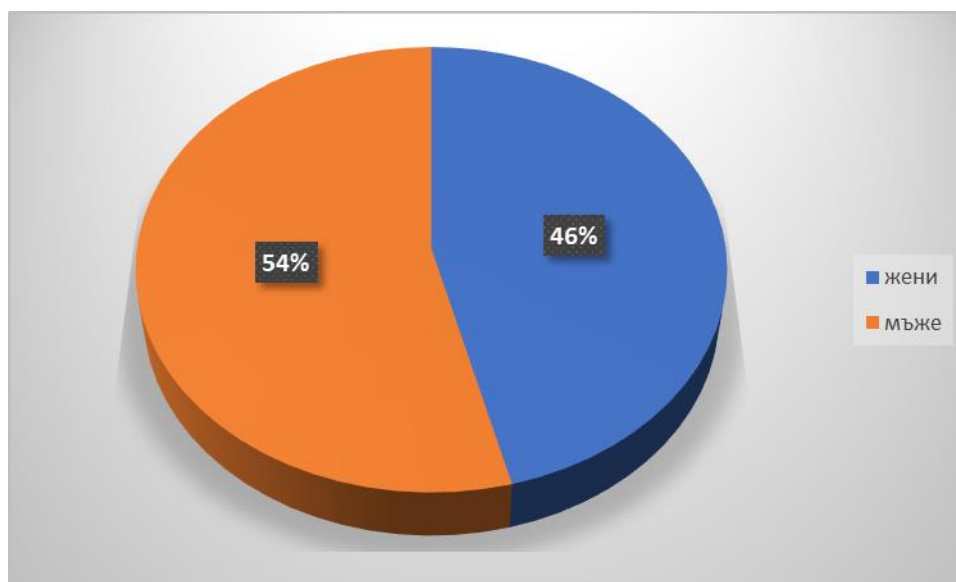
допълнителна инфузионна терапия с тотално парантерално хранене, промяна на започнатото антибактериално лечение по антибиограма след МБИ, хемотрансфузии, репозициониране и/или поставяне на нов дренаж в „недобре дренирана“ интраабдоминална течна колекция.

Четирима болни (1,7%) дефинирахме като POPF **grade C**. При тях се наложи реоперация с последващи полиорганна недостатъчност и смърт.

АНАЛИЗ И ОБСЪЖДАНЕ НА СОБСТВЕНИТЕ РЕЗУЛТАТИ

От изследваните 236 пациенти, разделени в две групи (с и без ПОПФ), подбрахме извадка от 145 пациенти със съпоставими данни по отношение на пол, възраст, наличие на придружаващи заболявания, предоперативни и постоперативни изследвания на хемоглобин, албумин, тотален и директен билирубин, окончателна хистологична диагноза, обем на оперативната намеса, вид на панкреатична анастомоза, наложен шев тип „каркас“, наличие и вид на протезен панкреатичен и билиарен дренаж, настъпила инсуфициенция на PJS и други постоперативни усложнения в ранния следоперативен период.

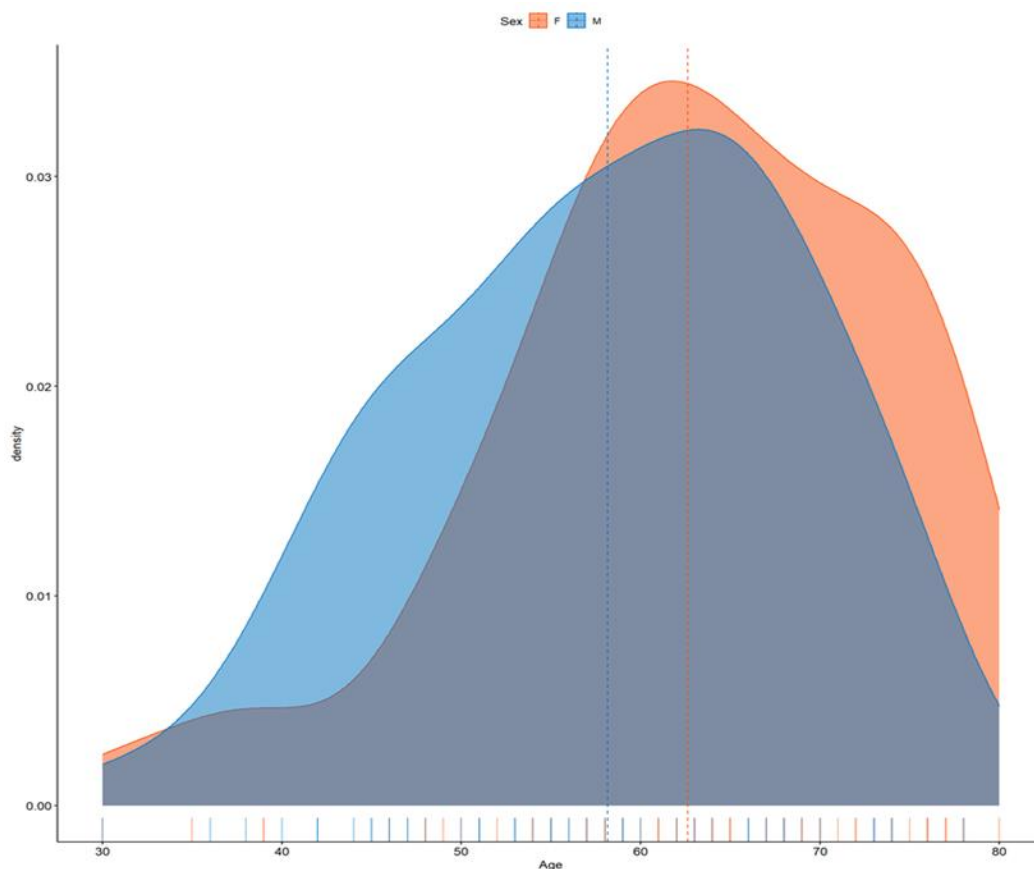
От избраните 145 пациенти 79 бяха мъже на средна възраст 58.16 години и 66 жени на средна възраст за групата 62.64 години (фиг. 14).



фиг.14. Разпределение на изследваните пациенти по пол

Наблюдавахме леко преобладаване на мъжкия пол спрямо женския при извършване на ДНРЕ, от една страна, и по-ранно засягане на мъжкия пол, от друга. Това може да бъде обяснено донякъде с времето на диагностициране на рака на панкреаса, което налага осъществяване на радикална операция и

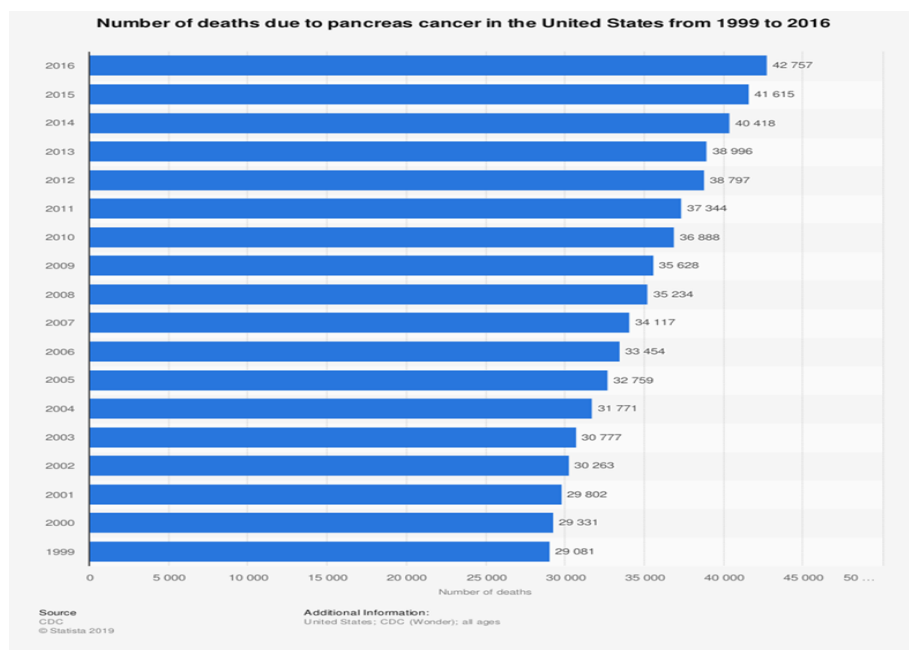
косвено определя и риска от развитие на ПОПФ, а именно: пациентите от мъжки пол развиват състоянието по-често с навършване на 35-годишна възраст, докато възможността за развитие на панкреатичен карцином при жените е по-висока след 45-годишна възраст (фиг.15).



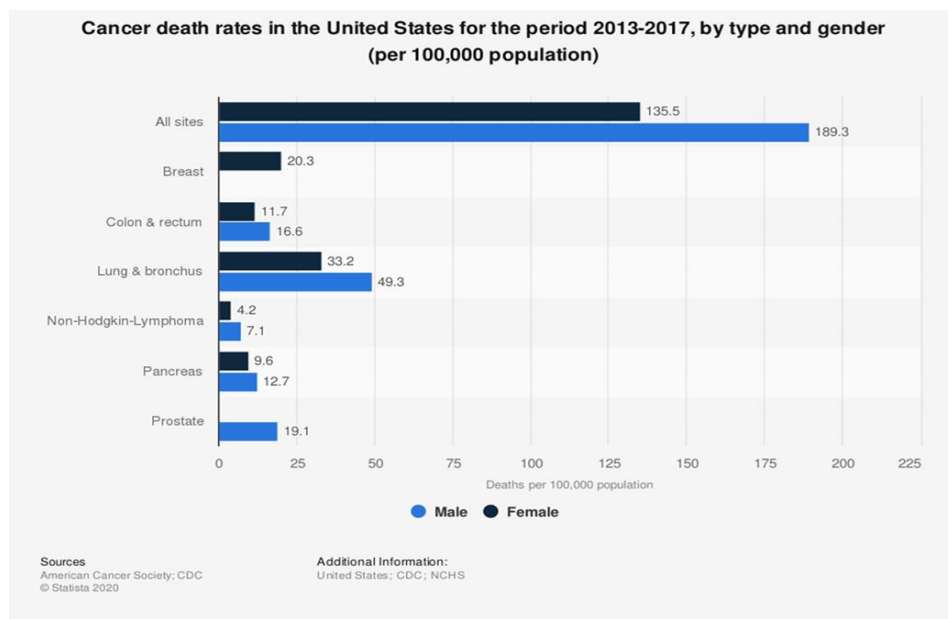
Фиг.15. *Разпределение на изследваните пациенти по възраст*

Тази разлика се дължи предимно на външни фактори, включително и различие в продължителността на живота на мъжете и жените в България (71.4 години при мъжете, 78.4 години при жените по данни на Националния статистически институт, 2019г.). Получените данни са съпоставими и с данните на IARC към СЗО за карцинома на панкреаса, като за сравнение в САЩ през последните години се наблюдава увеличена заболяемост и смъртност при

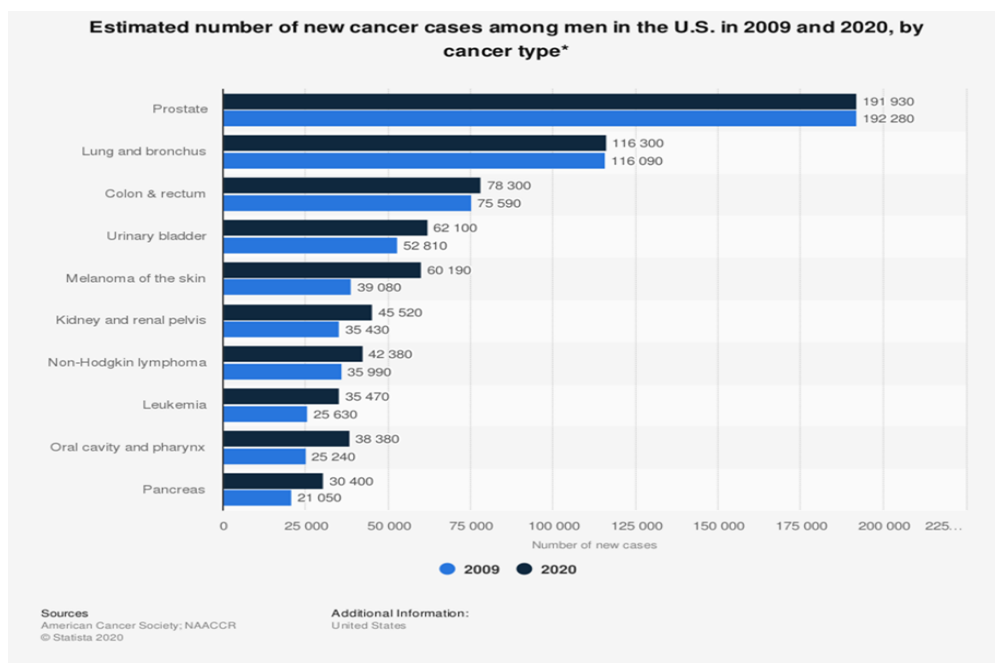
двата пола по отношение на основните видове рак, но с по- висока честота при мъжете, включително и за аденокарцинома на панкреаса (фиг. 16,17,18 и 19).



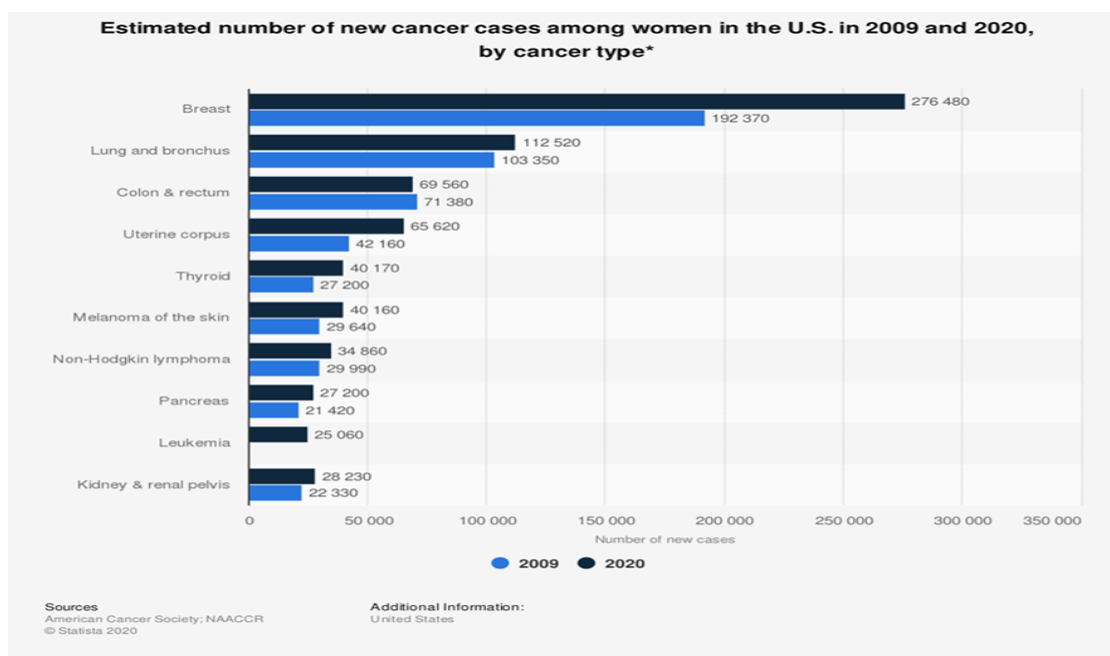
фиг. 16.Смъртност за Са на панкреаса в САЩ, IARG



фиг.17. Смъртност от онкологични заболявания - разпределение по пол, САЩ, IARG

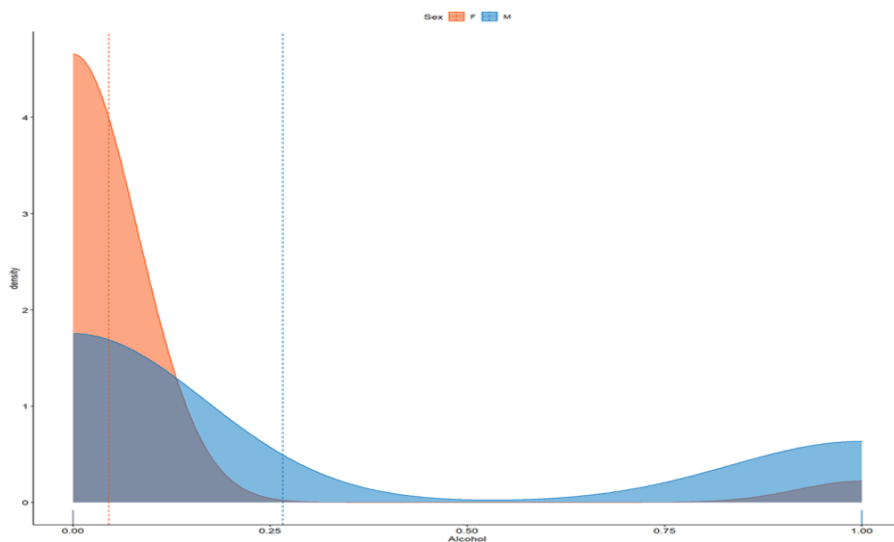


Фиг.18. Разпределение по пол на новорегистрираните случаи на Са на панкреаса в САЩ, мъже, IARG

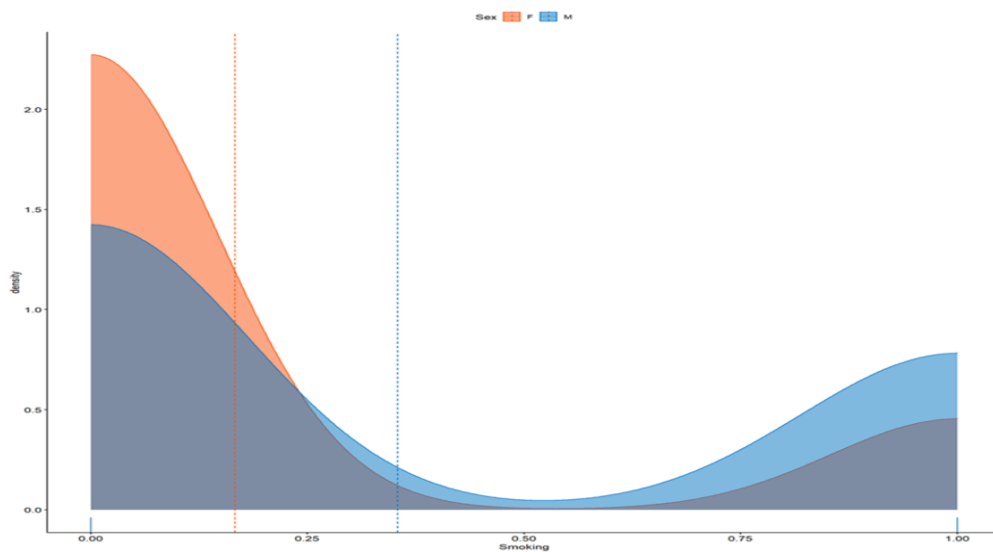


Фиг.19. Разпределение по пол на новорегистрираните случаи на Са на панкреаса в САЩ, жени, IARG

За изследваната група пациенти анамнестично установихме и по-голяма консумация на алкохол и тютюнопушене при мъжете в сравнение с жените (фиг.20 и 21).



Фиг.20. Алкохолна консумация – разпределение по пол



Фиг.21. Тютюнопушене – разпределение по пол

Приемът на алкохол е свързан пряко с развитие на хроничен индуративен панкреатит, но не и с по-късните усложнения. Корелацията между употребата

на алкохол и възрастта е с корелационен коефициент 0,55.

За изследваните пациенти *не установихме статистически значима връзка между пола и възрастта от една страна и риска от развитие на ПОПФ* от друга (табл. 15). Този резултат съвпада с публикуван през 2019г. мета-анализ, обобщаващ наличната по темата информация в MEDLINE, EMBASE и Cochrane Database, според който възрастта на болните сама по себе си не е пряко свързана с вероятността от постоперативно фистулизиране и не трябва да се разглежда като единствен определящ фактор за подбора на пациенти за хирургично лечение на панкреасния аденокарцином [319].

При изследване на зависимостта между продължителната употреба на алкохол и тютюнопушенето ($> 2g$) и появата на инсуфициенция (табл. 15) също не установихме статистически значим резултат. Това се различава от публикувано от Bing-Yang Hu и колектив проучване, според което за разглежданите от тях повече от 500 случая на ДНРЕ мъжкият пол, алкохолната консумация, тютюнопушенето, мекият панкреас и широкият панкреатичен канал са независими рискови фактори за поява на ПОПФ[138]. Наред с периперативната хипоалбуминемия и $BMI \geq 22 \text{ kg / m}^2$ вредните навици са рискови за фистулизиране и според изследване на Masashi Utsumi и колектив, публикувано през 2020г. [338].

Табл.15. Връзка между демографски показатели, вредни навици и ПОПФ

Изследван фактор	Relative Risk	95% Confidence interval	p- value
Възраст (≥ 60г)	0,77	0,53 – 1,12	0,17
Пол (жени:мъже)	0,96	0,66 - 1, 40	0,82
Употреба на алкохол (> 40мл/дневно концентрат)	0,93	0,53 - 1,62	0,79
Цигари (> 15цигари/дневно)	1,02	0,67 – 1,55	0.93

Въпреки че водеща причина за извършване на ДХПЕ при изследваните пациенти беше дукталният аденокарцином на главата на панкреаса (при около 50% от селектираните случаи), *не установихме статистически значима връзка между хистологичния тип и риска от поява на ПОПФ* (табл.16). Напротив, Marcello DI Martino и колектив разглеждат възможността за възникване на клинично значима фистула grade C като пряко зависи от хистологичния вариант, а именно аденокарциномът на главата на панкреаса наред с изразената абдоминална подкожна мастна тъкан и диаметъра на панкреатичния канал са рискови за фистулизиране[84]. Според други автори наличието на ацинарни клетки предсказва развитие на ПОПФ след ДХПЕ [360,361]. Volker Fendrich и колектив разглеждат NET като основен хистологичен риск за ПОПФ [343].

Табл. 16. *Връзка между хистологична диагноза и ПОПФ*

	Relative Risk	95% Confidence interval	p- value
Аденокарцином на главата на панкреаса	0,88	0,63 - 1,23	0,44
Друга хистологична диагноза, налагаща ДНРЕ	1, 02	0,85 - 1,22	0,85

По отношение на придружаващите заболявания, регистрирани при изследваните пациенти, е установено, че предходните коремни операции, независимо дали става въпрос за лапароскопии или лапаротомии, не са били свързани с по-висок риск от поява на ПОПФ. Същото се отнася и за оперираните по повод на други онкологични заболявания пациенти (табл. 17).

В изследваните случаи установихме *корелация между захарния диабет и повишената вероятност от инсуфициенция след ДНРЕ*, независимо от типа ЗД - инсулино- или неинсулино зависим (табл. 17). При направената литературна справка по темата някои автори отричат такава зависимост [332,238,72,192,240,218].

Установихме статистически значима *зависимост и между броя на придружаващите заболявания и опасността от настъпване на инсуфициенция на панкреасната анастомоза*. Като високорискови се проявиха едновременното наличие на ритъмно-проводни нарушения, ИБС с/без преживян ОМИ, преживян БТЕ, тромбофлебити и хронична нефропатия.

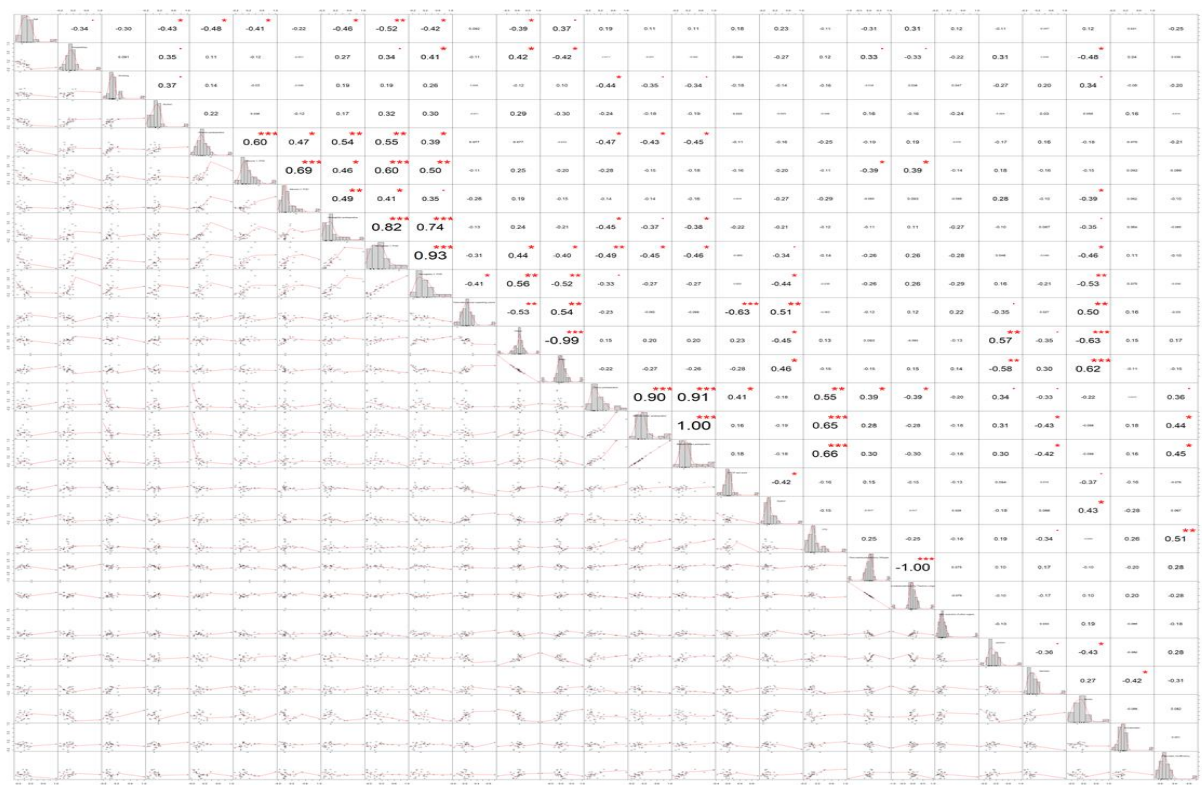
Табл.17. Придружаващи заболявания като потенциален рисков фактор за ПОПФ
(* статистическа значима разлика)

	Relative Risk	95% Confidence interval	p- value
Предходна коремна операция	1,05	0,71 - 1.54	0,822
Предходно онкологично заболяване	0,79	0,23 - 2,67	0,693
Повече от 2 придружаващи заболявания	1,59	1,10 - 2, 31	0,015*
Повече от 3 придружаващи заболявания	0,32	0, 15 - 0, 68	0,002*
ЗД	1,99	1, 08 – 3, 69	0,026*

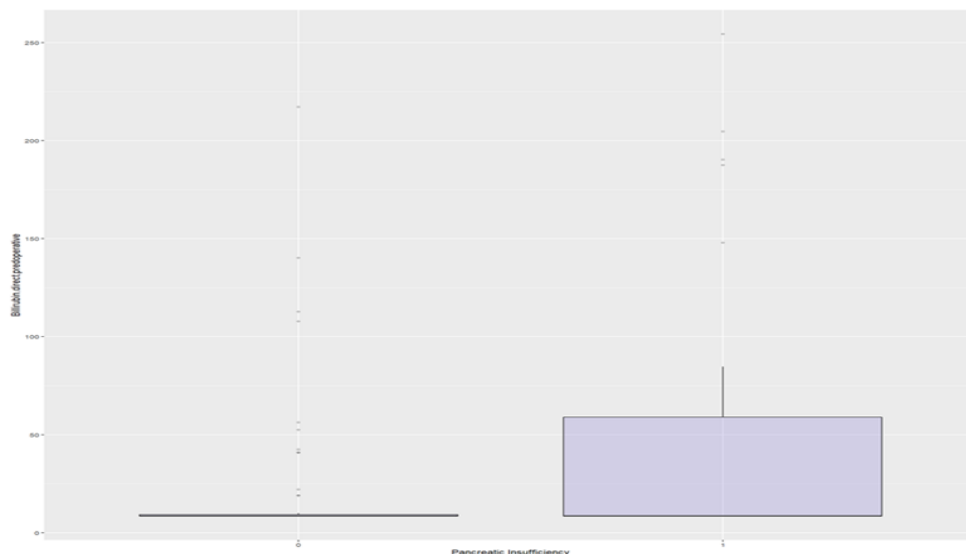
Анализирахме и евентуалната възможност предоперативният иктер (установен клинично и лабораторно) да се явява рисков фактор за възникване на ПОПФ. По литературни данни персистиращият предоперативен иктер повече от 8 седмици, стойностите на предоперативния тотален билирубин > 171 μ mol/L, видът на анастомозна техника и диаметър на MPD < 3mm

повишават риска за поява на панкреатична фистула[347].

При направения корелационен анализ установихме, че *по-високите стойности* (спрямо референтните за нашата институция) на *общия (TB) и директен билирубин (DB)*, изследвани предоперативно, биха могли да бъдат *индикатор за панкреатична анастомозна инсуфициенция при мъжете*. За женския пол не е установена такава зависимост (фиг. 22,23).



Фиг.22. Корелационен анализ- TB, DB; мъже



фиг. 23. Позитивна корелация за мъжки пол на ПОПФ с предоперативен ТВ (0.44) и DB(0.45). Стойности на ТВ над 50μmol/l могат да се считат за потенциално опасни при мъжете (доверителен интервал- 95%).

По отношение на връзката между предоперативното провеждане на ERCP, папилосфинктеротомия и стентиране на жлъчните пътища или предходна оперативна билиарна декомпресия (независимо от вида на билиарната анастомоза) при изследваните пациенти с компенсиран предоперативен механичен иктер и възможността за възникване на постоперативна панкреатична фистула не се установи статистическа значима зависимост (табл.18).

Табл. 18. *Предоперативна билиарна декомпресия, интервенционална/ оперативна и ПОПФ при пациенти с компенсирана предоперативна хипербилирубинемия*

	Relative Risk	95% Confidence interval	p- value
Предоперативно ERCP със стентирание	1,16	0,71 - 1,91	0,553
Предходна билиодигестивна операция по повод механичен иктер	1,22	0,55 – 2,70	0,63
Друг вид предоперативен билиарен дренаж по повод механичен иктер	3,28	0,54 – 20,07	0,174

Необходимостта от предоперативно жлъчно стентирание при болни с обтурационен иктер, оптималното време между осъществяване на интервенционалната процедура и оперативната интервенция, както и изборът на най-подходящ вид стент остават дискутабилни. Прегледът на литературата показва, че предоперативна билиарна декомпресия не е препоръчителна в случаите на асимптоматична жълтеница, както и при стойности на общия билирубин $< 250\mu\text{mol/L}$. Също по литературни данни между билиарното стентирание и осъществяването на ДНРЕ е необходим период от 4-6 седмици, разбира се при липса на противопоказания за това изчакване, за да се възстанови оптимално функцията на черния дроб и да се избегнат свързаните с интервенционалната процедура усложнения [371,303,363,294,103].

Изследваните иктерични/субиктерични пациенти със стойности на ТВ и DB предоперативно над референтните, независимо от пола, които са претърпели ERCP и стентирание в рамките на 10-35 дни преди оперативната

интервенция (т.е случаите на *персистиращ иктер на фона на предоперативна интервенционална процедура*) са статистически *рискови за възникване на ПОПФ* (табл. 19).

Табл19. *Връзка между ERCP и ПОПФ при пациенти с персистираща хипербилирубинемия и непълен ефект от интервенционалната процедура.*

	Relative Risk	95% Confidence interval	p- value
Предоперативен иктер+ ERCP + стент	0,33	0,14 - 0,75	0,007

За изследваните пациенти се получи *статистически достоверна зависимост по отношение на анемията и хипопротеинемията* и при двата пола от една страна и риска от поява на панкреатична инсуфициенция от друга, като по-ниските от референтните за нашата лаборатория стойности на *албумин и хемоглобин на първия следоперативен ден са рискови за фистулизиране* (табл. 20). Този резултат съвпада с публикуваните по темата проучвания от последните 5 години, които разглеждат периперативната хипоалбуминемия и анемия (заедно с анастомозната техника, плътността на оставащия паренхим и диаметъра на панкреатичния канал) като прогностични фактори за поява на ПОПФ [346,281,371,117].

Табл. 20. *Хипоалбуминемия, анемия и ПОПФ*

	Relative Risk	95% Confidence interval	p- value
Албумин			
Предоперативно	1,80	0,68 – 1,72	0,751
Първи СОД	0,87	2,68 – 8,23	<0,001*
Хемоглобин			
Предоперативно	0,87	0,52 – 1,47	0,617
Първи СОД	11,61	5,30 – 25,40	<0,001*

Интересни са и фактите, касаещи стойностите на албумина и хемоглобина и тяхната динамика като рискови фактори за POPF. *Спадането на тези два показателя с повече от 10g/L на първия СОД* спрямо предоперативното ниво независимо от изходните стойности статистически повишава риска от ПОПФ, докато подобна промяна на стойностите на трети постоперативен ден не е свързана със статистически значима зависимост. *Стойности на хемоглобина под 100g/l предоперативно*, независимо от пола, също увеличават статистически достоверно риска от инсуфициенция на панкреатичната анастомоза (табл. 21).

Табл.21. Хипоалбуминемия, анемия и ПОПФ

	Relative Risk	95% Confidence interval	p- value
Албумин ПредОп*/1.СОД: >10g/l	0,14	0,08 - 0,25	< 0,001*
Албумин: ПредОп/ 3.СОД: >10g/l	1,31	0,65 - 2,64	0,442
Хемоглобин: ПредОп/ 1.СОД: >10g/l	0,28	0,16 - 0,51	< 0,001*
Хемоглобин: ПредОп/ 3.СОД: >10g/l	0,89	0,46 - 1,72	0,723
Хемоглобин: ПредОп < 100g/l	0,36	0,15- 0,89	0,025*

*ПредОп = предоперативно

В изследваната от нас серия установихме *пряка зависимост между плътността на оставащия паренхим и риска от появата на ПОПФ*. Така „*мекият панкреас*“ („*soft pancreas*“) се явява сам по себе си рисков фактор за възникване на усложнението (табл.22). Този извод съвпада с докладваните по темата резултати на голям брой специализирани центрове [284,285,278,289,290,291]. Ние доказахме *липса* на статистически значима

връзка между диаметъра на оставащия панкреатичен канал и настъпването на инсуфициенция (табл.22) за разлика от данните от научната литература, където размер на MPD $\leq 3\text{mm}$ се счита за рисков фактор за фистулизиране [1,51,292,293,296,288,299].

При направения анализ установихме, че при оперираните пациенти с *плътен панкреас (интраоперативно) до степен на индурация плюс диаметър на MPD < 3mm* се явява статистически рисков фактор за ПОПФ (табл.22).

Табл. 22. Основни характеристики на панкреас(интраоперативно) като потенциален рисков фактор за ПОПФ (* статистическа значима разлика)

	Relative Risk	95% Confidence interval	p- value
Мек панкреатичен паренхим	1,98	1,37 - 2,87	<0,001*
Диаметър на MPD < 3mm	0,78	0,53 - 1,16	0,216
MPD <3mm + индуративен паренхим	0,56	0,32 - 0,96	0,022*

Логично възниква въпросът „Какво обяснения бихме могли да дадем на така наблюдаваната зависимост?“. Най-вероятно *комбинацията „индуриран паренхим + тесен канал < 3 mm“* води до оттичане на панкреатичния секрет в тези случаи по сегментни клончета (SPD), които следоперативно се „отварят“, лизират панкреатичната тъкан и чревната стена. От друга страна би могло да се приеме, че duct-to-mucosa анастомозата технически не е била добре извършена поради тесния канал.

Протезните панкреатичен и билиарен дрен, поставени интраоперативно, статистически достоверно *намаляват риска* от поява на ПОПФ, или с други думи протектираната панкреатична анастомоза е за предпочитане. От друга гледна точка, протезният билиарен дренаж е винаги външен, докато панкреатичният може да е вътрешен (тип perdu) и външен,

изведен на чревната стена по Witzel и оттам през предна коремна стена. Сред нашите случаи *няма достоверена зависимост между вида на протезното панкреатично дрениране и честотата на възникване на POPF* (табл. 23).

Табл.23. *Връзка между протезен панкреатичен дрен и ПОПФ*

	Relative Risk	95% Confidence interval	p- value
протезен панкреатичен дрен	0,82	0,74 - 0,91	< 0,001*
Метод на протезиране - Witzel/perdu	1,30	0,84- 2,03	0,24

Рискът от поява на ПОПФ е по-малък при пациентите с *билиарен протезен дрен* (както беше посочено по-горе, само по типа „външен“). Със сигурност такъв дренаж *профилактира билиарния рефлукс* към панкреатичната анастомоза, с което се осигурява намален риск от панкреатит в областта на резекционната линия (табл.24).

Табл. 24. *Влияние на протезния билиарен дрен с/без наличие на протезен панкреатичен дрен върху появата на ПОПФ.*

	Relative Risk	95% Confidence interval	p- value
протезен билиарен дрен	0.5	0,37 - 0,68	<0,001*
протезен билиарен + панкреатичен дрен	0,99	0,84 - 1,16	0,871

Анализирахме и възможността при изследваните пациенти *наличието едновременно на протезен билиарен и панкреатичен протезен дрен* да е свързана с по-нисък риск от инсуфициенция, което *не се доказва* (табл.24).

Видът и обемът на оперативната интервенция (с резекция на стомаха или пилоросъхраняваща), като потенциален рисков фактор за инсуфициенция

на панкреатичната анастомоза *не демонстрира статистическа зависимост* (табл. 25). Това наше наблюдение е в унисон и с литературните данни от последните 4 години [174,175,56,141].

Позиционирането на панкреасната анастомоза в реконструктивната част на операцията обаче е статистически свързано с по-малък риск от ПОПФ при пациентите с извършена Roux-en-Y анастомоза, вероятно защото така оттичането е по-лесно, респективно няма стаза в отводящата бримка на панкреатичната и билиарната анастомози. При омега-анастомозата тази „отводяща“ бримка се явява приводяща към гастро-йеюностомията и може да причини билиарен и панкреатичен застой с повишено налягане и увеличен риска от POPF (табл. 25).

Табл. 25. *Връзка между вид оперативна интервенция, позиция на панкреатичната анастомоза и ПОПФ.*

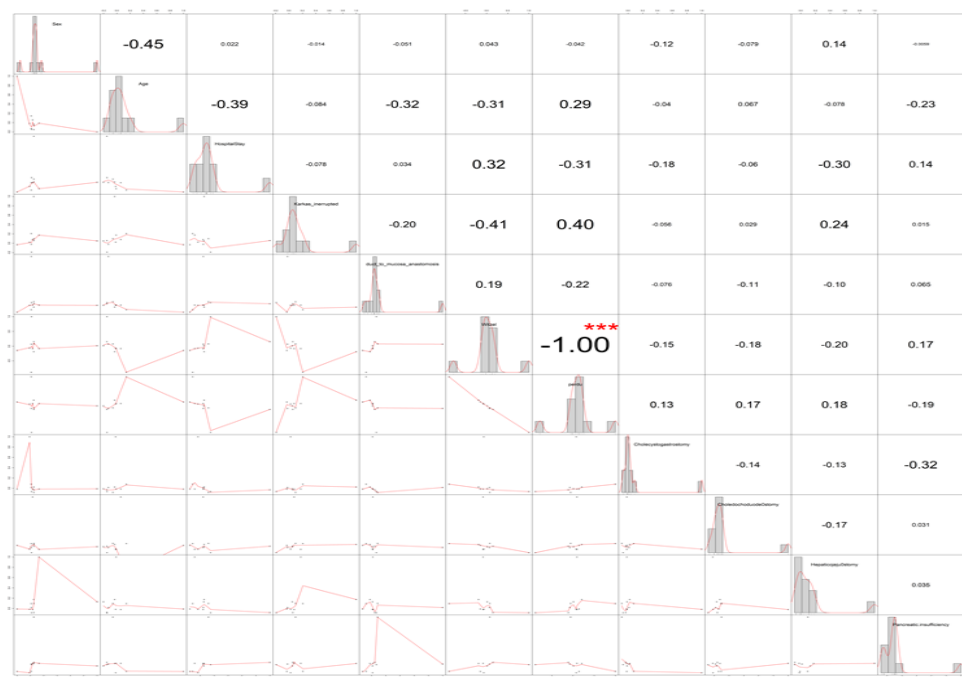
	Relative Risk	95% Confidence interval	p- value
Позиция на панкреасната анастомоза:			
Roux-en-Y	0,23	0,15 - 0,34	<0,001*
Omega	0,69	0,47 - 1,02	0,075
Обем оперативна интервенция			
a.m. Whipple	0,85	0,55 - 1,34	0,500
a.m. Traverso-Longmire	1,17	0,75 - 1,83	0,500

При изследването на появата на ПОПФ при групата от 145 пациенти и влиянието на *соматостатинови аналози не е установена статистически значима зависимост* (фиг.24). Ползата от сандостатиновата профилактика е дискутабилна, като няколко мета - анализи на наличната в EMBASE, MEDLINE и Cochrane информация от рандомизирани контролирани проучвания (RCT) не

препоръчват рутинната употребата на соматостатин периперативно поради недостатъчна ефективност за намаляване на специфичните постоперативни усложнения [324,23].

Основен рисков фактор за възникване на панкреасна фистула остава анастомозната техника [161-185]. За групата от 145 пациенти не получихме статистически достоверни данни за налагането на Каркас-шев и/ или наличието на duct-to-mucosa анастомоза и профилактичната им роля за следоперативното фистулизиране (фиг.24) . Същият резултат е получен и при разширен анализ на всичките 236 пациенти.

Фиг. 24. Зависимост между поява на ПОПФ от Каркас матричен шев и duct-to- mucose анастомоза



Но въпреки този негативен резултат, за болните с duct-to-mucose анастомоза установихме статистически значима разлика по отношение на техниката на зашиване - с единични конци или продължителен шев, а именно

вероятността за възникване на инсуфициенция при втория тип е *по-малка* (табл. 26), което би могло да се обясни с по-краткото интраоперативно време, наличието на по-малко възли и по-малкото напрежение на шевната линия в сравнение с прекъснатите шевове.

Табл. 26. Зависимост между duct -to – mucose анастомоза

	Relative Risk	95% Confidence interval	p- value
Duct-to-mucose анастомоза	1,22	0,79 – 1,90	0,365
С продължителен шев	0,48	0,26 – 0,90	0,02*
С единични шевове	0,79	0,063	0,063

Въпреки получените резултати за липса на статистическа значима връзка между риска от поява на ПОПФ и наличието на Каркас шев и duct-to mucose анастомоза, ние анализирахме зависимостта между степента на клинична изява на това усложнение (ниско- или високодебитна, съответно <300ml/24h и > 300ml/24h) и изследваните фактори.

От всички 111 пациенти, при които *е наложен Каркас шев*, 15,6 % са били с постоперативна фистула, като 11.0% са били с регистрирана нискодебитна фистула (табл.27).

Табл. 27. Каркас шев и степен на фистулизиране

POPF	Каркас шев		без Каркас шев	
	Брой	%	Брой	%
Нискодебитна	26	11,0%	39	16,5%
високодебитна, без перитонит	6	2,5%		
високодебитна, с перитонит	5	2,1%		
без POPF	76	32,2%	86	36,4%

По отношение на пациентите с извършена DTM (общо 166 пациенти) получените резултати са представени в табл. 28. От всичките болни само 29 (12.3%) са развили инсуфициенция на анастомозата с нискодебитна фистула и само 8 (3.4%) – високодебитна, но без перитонит. Последният тип фистула (високодебитна с перитонит) се оказва печална привилегия в случаите без duct-to-mucosa анастомоза – 19/70 (27.1%), или 8.1% от цялата изследвана серия.

Табл.28. *Duct-to-mucosa анастомоза и степен на фистулизиране*

POPF	Duct-to mucosa		без duct-to mucosa	
	Брой	%	Брой	%
Нискодебитна	29	12,3%	19	8,1%
високодебитна, без перитонит	8	3,4%		
Високодебитна, с перитонит	0	0%		
без POPF	111	47,0%	51	21,6%

Анализирахме и влиянието на предоперативния иктер и проведеното *ERCP със стентирание на ЕХЖП* от една страна и степента на клинична изява на ПОПФ от друга страна (табл.29). Процедурата доказва своята полза за намаляване на честотата и относителния дял на вискодебитни фистули.

Табл.29. *Степен и тежест на изява на фистулизиране и предоперативно ERCP и стентирание по повод на иктер.*

POPF	предоперативен иктер		ERCP + стент	
	Брой	%	Брой	%
Ниско дебитна	19	8,1%	62	25,8%
Високо дебитна, без перитонит	3	1,3%	4	1,7%
Високо дебитна, с перитонит	2	0,8%	3	1,8%
Без POPF	42	17,8%	37	15, 7%

Протезният дренаж на панкреатичната анастомоза също понижава риска от високодебитни с/без перитонит POPF (табл.30).

Табл.30. Протезен панкреатичен дренаж и степен на фистулизиране

POPF	панкреатичен протезен дренаж				без протезен дренаж	
	perdu		Witzel			
	Брой	%	Брой	%	Брой	%
Нискодебитна	34	14,4%	19	8,1%	5	2,1%
Високодебитна, без перитонит	10	4,2%	3	1,28%		
Високодебитна, без перитонит	5	2,1%	1	0.42%		
без POPF	111	47,0%	36	15,3%	12	2,1%

От своя страна *предоперативният иктер* сам по себе си се явява статистически *изявен рисков фактор* за възникване именно на *високодебитна POPF*, докато наличието на протезен билиарен дренаж не е значимо свързан със степента на клинична изява на ПОПФ (табл. 31).

Посочените по-горе анализи на резултатите на изследваните пациенти доказаха статистически значима разлика по отношение на налагането на *Каркас-шев, duct-to-mucosa* анастомоза и *предоперативното провеждане на ERCP със стент* като *независими предиктивни фактори* за по-нисък риск от *поява на високодебитна панкреатична инсуфициенция с/без перитонит*.

Табл.31. Връзка между високостепенна ПОПФ и изследваните фактори.

	Relative Risk	95% Confidence interval	p- value
Каркас-шев	0,41	0,24 - 0,70	< 0,001*
duct-to-mucose анастомоза	0,34	0,18 - 0,63	< 0,001*
протезен билиарен дрен	1,01	0,94 - 1,09	0,769
ERCP + стент	0,19	0,07 - 0,27	0,002*
предоперативен иктер	0,37	0,17 - 0,82	< 0,001*

От всички 236 разглеждани пациенти при общо 206 (87,3%) интраоперативно беше взет материал за МБИ на жлъчен сок след томиране на ЕХЖП и преди осъществяване на реконструктивната част от операцията. За останалите 30 пациенти (12,7%) или липсва информация, или не е осъществено такова изследване, поради което те са изключени от последващия анализ.

За всички тези 206 пациенти най-често култивираните микроорганизми от жлъчката са били *Enterobacter* и *Enterococcus*, по-рядко *Klebsiella* и *Candida*. При пациентите с предоперативно проведено *ЕРЦП* и *стенстиране* (n = 106) в 49% от случаите (n = 52) се изолира и *Escherichia coli* - за разлика от случаите без провеждане на тази интервенционална процедура, където относителният дял беше доста по- нисък (n = 10; 10%) – табл.32.

Табл. 32. Култивирани м.о. от жлъчка– броят на пациентите в таблицата надвишава броя на пациентите в серията, тъй като при изолиране на м.о.* е регистриран растеж на повече от един вид м.о.

	Предоперативно ERCP + стент		Без стент	
	Без POPF	С POPF	Без POPF	С POPF
Enterobacter	16	46	25	25
Enterococcus	10	25	18	10
Escherichia coli	18	34	7	3
други м.о. *	20	15	39	25
Без растеж**	10	2	25	8

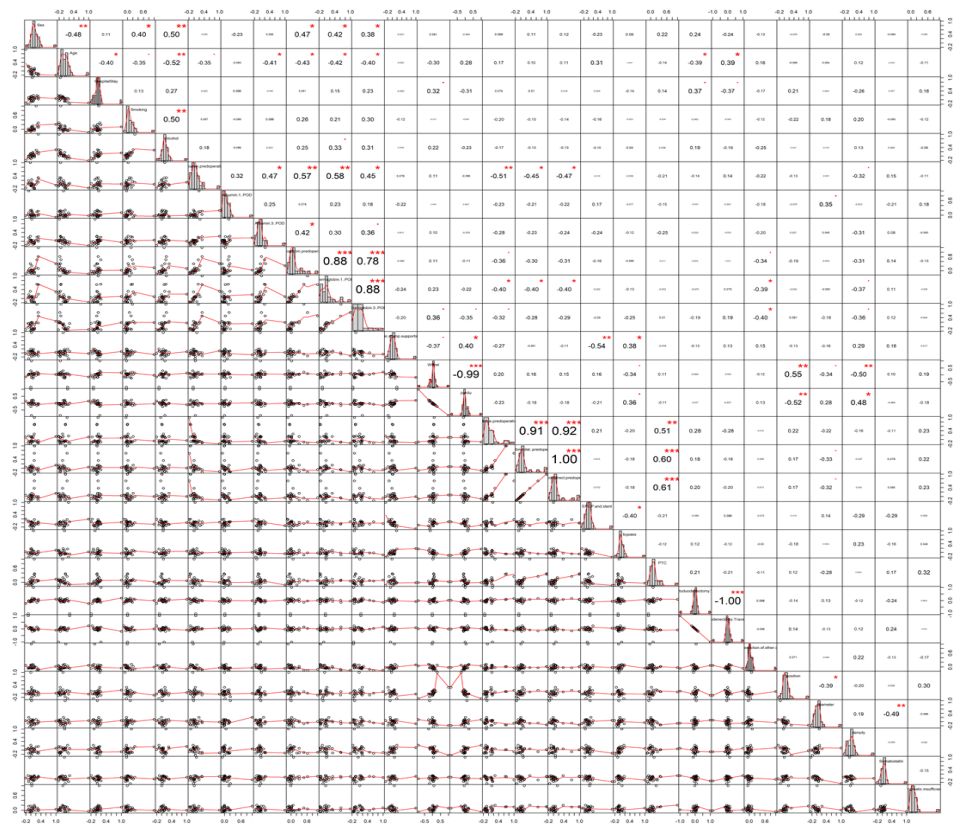
*м.о.- микроорганизми; ** не е регистрирано култивиране на анаеробни, аеробни бактерии и гъбички

При последващия корелационен анализ установихме, че бактериобилията повишава статистически риска от постоперативно фистулизиране и инфектиране на оперативната рана (доверителен интервал 93%), като за предоперативно стентирани пациенти наличието на E. coli в изолата беше независим фактор за поява на POPF grade B/C. Тази зависимост беше валидна за всички възрасти и при двата пола за разглежданата серия пациенти (табл.33, фиг. 25). Възможната роля на бактериобилията за постоперативното панкреатично фистулизиране е разгледана в няколко проучвания в научната литература, като два мета-анализа от 2019 и 2020г. категорично я доказват [314,248,126,70].

Табл.33. Бактериобилията и POPF

	Relative Risk	95% Confidence interval	p- value
Бактериобилията	1.89	0,37 - 0,81	<0,001*
Escherichia coli*	0.61	1.02 – 1.99	<0,001*

*при пациенти с предоперативно ERCP и стент



Фиг. 25. Корелационен анализ – *E.coli* при пациенти с предоперативно ЕРЦП и поставен стент и възникване на РОРФ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ИЗВОДИ

Панкреатичната резекционна хирургия в обем ДХПЕ се характеризира с трайно намаляване на постоперативния морталитет, но все още с много висок процент на ранни специфични усложнения, основно инсуфициенция на панкреатичната анастомоза и развитие на ПОПФ. За нашата институция (Клиниката по чернодробно - жлъчна, панкреатична и обща хирургия, „Аджибадем Сити Клиник МБАЛ Токуда“) за разглеждания ретроспективен 10-годишен период процентът на регистрирани случаи на ПОПФ е 31,4% от всички пациенти, претърпели ДХПЕ, което е съпоставимо с данните на водещи центрове в специализираната литература.

В това отношение водеща роля има изборът и адекватното и технически издържано осъществяване на PJS след ДНРЕ, като основен реконструктивен момент при този вид операция.

Значението на панкреатичната анастомоза е от първостепенна важност, но то не трябва да се абсолютизира. Както показаха извършените от нас анализи, значение за възникването на POPF, респективно за профилактирането ѝ играят и други постоянни и променливи фактори, които трябва да се вземат в съображение.

На базата на изследваните общо 236 пациента, преминали през Клиниката и оперирани в обем ДНРЕ могат да се направят *следните изводи*:

1. Не се установява статистически значима връзка между възникването на POPF и:

- ✓ пола и възрастта на пациентите;
- ✓ продължителната употреба на цигари и алкохол (> 2 години);

- ✓ хистологичната диагноза, индицираща извършването на ДНРЕ;
- ✓ предходните коремни операции - лапароскопии или конвенционални;
- ✓ предходни намеси по повод на други онкологични заболявания,

т.е. *никой от посочените фактори не е рисков за инсуфициенция на панкреатичната анастомоза.*

2. Установените *в нашето проучване рискови фактори за развитие на POPF* са:

- ✓ захарният диабет – както инсулино-независим, така и инсулино-зависим;
- ✓ коморбидитетът и особено високият брой (>2) на придружаващите заболявания;
- ✓ предоперативната хипербилирубинемия, но само при мъжкия пол;
- ✓ ERCP - 10-35 дни предоперативно (и при двата пола);
- ✓ анемията и хипопротеинемията предоперативно;
- ✓ спадът на Hb > 10g/L на първия СОД в сравнение с предоперативните стойности;
- ✓ спадът на серумния албумин > 10g/L на първия СОД в сравнение с предоперативните стойности;
- ✓ бактериобилия (за двата пола).

3. *„Меката“ консистенция на остатъчния панкреас и комбинацията „индуриран паренхим + тесен канал < 3mm в диам.“ също са рискови фактори за възникване на POPF;*

4. *Рискът от поява на ПОПФ е статистически по-малък при пациенти с протектирана панкреатична анастомоза.* Не се установява статистически достоверна зависимост по отношение на вида протезен дренаж – тип „perdu“ или външен дренаж, както и по отношение степента на проява на инсуфициенцията.

5. *Външният дренаж на билио-дигестивната анастомоза намалява статистически достоверно риска от поява на POPF.*

6. Не се установява статистически достоверна зависимост между честотата на ПОПФ и прилагането на соматостатинови аналози, налагането на поддържащ шев тип „Каркас“, както и от извършването на duct-to-mucosa анастомоза.

7. Извършването на duct-to-mucosa анастомоза с продължителен шев е свързано с по-нисък риск от POPF.

8. Поддържащият шев на панкреатичния остатък, duct-to-mucosa анастомозата и предоперативното провеждане на ЕРХПГ + стентирание на ЕХЖП са независими фактори за по-нисък риск от поява на високодебитна панкреатична инсуфициенция с / без перитонит.

9. От своя страна предоперативният иктер сам по себе си е статистически риск за възникване именно на такава панкреатична фистула.

10. Колонизацията на жлъчния сок с *Escherichia coli* при пациенти с проведено ЕРХПГ + стентирание на ЕХЖП е статистически рискова за възникване на POPF grade B/C.

ПРИНОСИ (според автора)

I. Приноси с научно-приложен и потвърдителен характер

1. Обработен и анализиран е сравнително голям за българската хирургична практика материал – серия от пациенти, претърпели ДНРЕ при постигане на добри ранни следоперативни резултати, сравними с тези на водещи световни школи и центрове.

2. Доказана е ролята на типа на конструиране на PJS (продължителен шев на duct-to-mucosa анастомоза и протективен панкреатичен дренаж) като фактор, определящ в значителна степен честотата на възникване и тежестта на изява на инсуфициенция, респективно оформяне на POPF.

3. Установено е, че външният дренаж на билио-дигестивната анастомоза намалява статистически достоверно риска от поява на POPF.

4. Проучено е и е доказано значението на редица фактори, играещи роля на „рискови“ и „нерискови“ за възникване на POPF, като напр. коморбидитет, високия брой (>2) придружаващи заболявания, проведено предоперативно ERCP, стойностите и динамиката на хемоглобина и на серумния албумин, пола и възрастта, вредните навици, предходните коремни операции и др.

II. Приноси с научно-приложен и оригинален характер

1. Доказано е, че предоперативната хипербилирубинемия е рисков фактор за възникване на ПОПФ само при мъжкия пол.

2. Хистологичният вариант на заболяването в нашата серия няма роля на рисков фактор за възникване на ПОПФ.

2. Доказана е ролята на „рискови фактори“ за възникване на POPF на

„меката“ консистенция на остатъчния панкреас“ и комбинацията „индуриран паренхим + тесен MPD < 3mm в диам.“.

3. Установена е липсата на статистически достоверна зависимост между честотата на ПОПФ въобще и прилагането на соматостатинови аналози, налагането на поддържащ шев тип „Каркас“, както и от извършването на duct-to-mucosa анастомоза.

4. Но от друга гледна точка е доказано, че поддържащият шев на панкреатичния остатък, duct-to-mucosa анастомозата и предоперативното провеждане на ERCP + стентирание на ЕХЖП са независими фактори за понисък риск от поява на високодебитна POPF с/без перитонит, докато предоперативният иктер сам по себе си е статистически риск за възникване именно на такава панкреатична фистула.

Публикации, свързани с темата на научния труд

1. Даскалова Е., К. Драганов Технически аспекти на duct- to-mucosa анастомозата при дуоденопанкреатични резекции. Литературен обзор Medical Magazine. 2020; 78: 76-79
2. Даскалова Е., К. Драганов Постоперативна панкреатична фистула след панкреатодуоденектомия- рискови фактори Medical Magazine. 2020 – под печат