

Оценка эффективности применения 5-фторурацила в неоадьювантном режиме эндолимфатической химиотерапии с целью профилактики развития острого послеоперационного панкреатита

1. ГОУ ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М Горького

2. Республиканский онкологический центр имени профессора Г.В. Бондаря

Цель исследования: оценить эффективность применения 5-фторурацила в неоадьювантном режиме эндолимфатической химиотерапии с целью профилактики развития острого послеоперационного панкреатита.

Материалы и методы: проанализированы истории болезней 527 пациентов, находившихся на стационарном лечении в Республиканском онкологическом центре им. проф. Г. В. Бондаря за период с 2015 по 2020 год, которым была выполнена радикальная гастрэктомия. Первую (контрольную) группу составили 284 (54%) пациентов, перенесших радикальную гастрэктомию. Вторую (группу исследования) составили 243 (46%) пациентов, которым дополнительно проводилась неоадьювантная эндолимфатическая химиотерапия 5-фторурацилом в суммарной дозе 5 г. Между группами пациентов не было статистически значимых различий по возрасту и массе тела ($p=0.56$, $p=0.58$).

Результаты: уровень альфа-амилазы в первые сутки после операции составил 97,1 [39,8–107,3] Ед/мл в контрольной группе, в группе исследования – 45 [27–115,4] Ед/мл. Во вторые сутки – 67,5 [32,7–145,5] Ед/л в контрольной и 57 [19–131,2] Ед/л в исследуемой. На третьи сутки – 87,4 [37,5–121,1] Ед/л в контрольной группе и 65 [18–130,8] Ед/л в группе исследования. На четвертые сутки – 72 [43–135] Ед/мл в контрольной группе и 84 [22–157] Ед/мл в исследуемой группе. На пятые сутки – в контрольной группе 63,5 [41–157] Ед/мл, в исследуемой – 44 [28–113] Ед/мл. Острый послеоперационный панкреатит в контрольной группе развился у 81 (28,5%) больного, в группе исследования – у 67 (27,6%) больных. Статистически значимых различий в частоте возникновения острого послеоперационного панкреатита среди пациентов разных групп нет ($p=0.8$).

Выводы: приведенные результаты свидетельствуют о том, что назначение 5-фторурацила в неоадьювантном режиме эндолимфатической химиотерапии в дозе 5 г не влияет на частоту возникновения послеоперационного панкреатита у пациентов, которым была проведена гастрэктомия.

Ключевые слова: профилактика острого послеоперационного панкреатита, радикальная гастрэктомия, 5-фторурацил, октреотид, гордокс.

Актуальность.

Несмотря на успехи современной хирургии, при оперативных вмешательствах на органах брюшной полости и забрюшинного пространства острый послеоперационный панкреатит (ОПП) остается одним из наиболее опасных, тяжелых и трудно прогнозируемых осложнений.

В последние годы отмечается рост числа случаев острого послеоперационного панкреатита за счет ежегодно возрастающего количества выполняемых по поводу рака желудка расширенных и комбинированных гастрэктомий [1]. Радикальные операции по поводу рака желудка сопровождаются ОПП у 15,4–38,5% пациентов [2,3].

Патогенез послеоперационного панкреатита до сих пор остается неясен. Пусковым фактором считается проведение лимфодиссекции в объеме D2, что приводит к интраоперационной травматизации паренхимы поджелудочной железы и ее протоковой системы, дальнейшему обширному тромбозу артериальных ветвей, нарушению кровоснабжения и ферментативному аутолизу ткани железы [4,5].

Согласно современным рекомендациям, в состав лечебного комплекса острого панкреатита входит голод, парентеральное питание, дезинтоксикационная терапия, создание функционального покоя поджелудочной железы путем применения спазмолитиков, анальгетиков, проведения антисекреторной (препараты выбора — октреотид, квамател, 5-фторурацил) и антиферментной терапии (контрикал, гордокс) [6]. Однако, несмотря на лечение, приблизительно у 20% пациентов развивается ОПП средней или тяжелой степени с последующим панкреонекрозом, развитием полиорганной недостаточности и значительным уровнем госпитальной летальности (20–60%) [7,8]. В связи с этим актуальным остается вопрос профилактики данного осложнения.

5-фторурацил в качестве профилактики острого послеоперационного панкреатита производит значительный эффект, хотя основное применение препарат находит в химиотерапии целого ряда онкологических заболеваний [9,10]. Использование 5-фторурацила в неоадьювантном режиме эндолимфатической химиотерапии может способствовать ингибированию синтеза и активации ферментов поджелудочной железы, что приводит к уменьшению

Таблица 1
Распределение пациентов по группам.

	Группа исследования	Контрольная группа	p
Количество пациентов	243	284	
Возраст (лет)	62,3±10,7	64,7±9,5	p=0.56
Масса тела (кг)	82,2±17	62±10,3	p=0.58
ASA II	67 (27,6%)	73 (25,7%)	p=0.71
ASA III	176 (72,4%)	211 (74,3%)	p=0.85

воспаления, протоковой, билиарной гипертензии и снижению процессов аутолиза [11,12].

Цель исследования.

Оценить эффективность и возможность применения 5-фторурацила в неоадьювантном режиме эндолимфатической химиотерапии с целью профилактики возникновения и развития острого послеоперационного панкреатита у пациентов, получивших оперативное лечение в объеме радикальной гастрэктомии.

Материал и методы.

В ходе работы был проведен ретроспективный анализ историй болезней 527 пациентов, находившихся на стационарном лечении в Республиканском онкологическом центре им. проф. Г. В. Бондаря за период с 2015 по 2020 год, которым была выполнена радикальная гастрэктомия. Женщин было 221 (42%), мужчин — 306 (58%). Средний возраст пациентов составил 63,4±10,3 года.

Всем пациентам, включенным в исследование, выполнена гастрэктомия с лимфодиссекцией в объеме D2. Пациенты были разделены на две группы. Первую (контрольную) группу составили 284 (54%) пациентов, перенесших радикальную гастрэктомию. Во вторую (группу исследования) вошло 243 (46%) пациентов, которым дополнительно проводилась неоадьювантная эндолимфатическая химиотерапия 5-фторурацилом в суммарной дозе 5 г. Между группами пациентов не было статистически значимых различий по возрасту и массе тела (p=0.56, p=0.58). Все пациенты, включенные в исследование, получали антисекреторную терапию в виде назначения октреотида в дозе 200 мкг интраоперационно и 400 мкг в сутки в течение пяти послеоперационных дней.

Основанием для установления диагноза острого послеоперационного панкреатита являлось повышение в два раза от нормальных величин значений альфа-амилазы сыворотки крови [13].

Изучалась эффективность применения 5-фторурацила с целью профилактики возникновения и развития острого послеоперационного панкреатита. Анализ эффективности проводился по результатам значений альфа-амилазы сыворотки крови в течение пяти суток после операции).

Результаты исследования.

При анализе частоты и тяжести послеоперационных осложнений в сравниваемых группах отмечено, что острый послеоперационный панкреатит в контрольной группе развился у 81 (28,5%) больного, в группе исследования — у 67 (27,6%) больных. Летальных случаев в обеих группах не отмечалось. Статистически значимых различий в частоте возникновения острого послеоперационного панкреатита среди пациентов разных групп не отмечено (p=0.8).

При анализе подгрупп было выявлено, что уровень альфа-амилазы у пациентов, получавших в послеоперационном периоде препараты гидроксипроксиэтилкрахмала, не отличался (p=0.69). Также не было отличий в показателях альфа-амилазы у пациентов, получавших инъекции антихолинэстеразных препаратов с целью ускорения разрешения динамической кишечной непроходимости (p=0.73).

Обсуждение.

Манифестированные формы острого послеоперационного панкреатита крайне трудно поддаются лечению и приводят к развитию целого ряда осложнений — несостоятельности анастомозов, паралитической кишечной непроходимости, внутрибрюшных ограниченных и распространенных инфекционно-воспалительных осложнений, плевропульмональных осложнений, внутрибрюшных кровотечений [14,15]. По этой причине, приоритет должен отдаваться профилактике ОПП, в основе которого лежит угнетение функциональной активности поджелудочной железы в периоперационном периоде. Торможение экзосекреции поджелудочной

Таблица 2
Уровень альфа-амилазы сыворотки крови, (N – 0–200 Ед/л)

Группы больных	1 сутки	2 сутки	3 сутки	4 сутки	5 сутки
Контрольная группа, (n=284)	97,1 [39,8-107,3]	67,5 [32,7-145,5]	87,4 [37,5-121,1]	72 [43-135]	63,5 [41-157]
Группа исследования, (n=243)	45 [27-115,4]	57 [19-131,2]	65 [18-130,8]	84 [22-157]	44 [28-113]
	(p=0.09)	(p=0.12)	(p=0.33)	(p=0.64)	(p=0.4)

железы призвано нивелировать панкреатическую гиперсекрецию, уменьшить выраженность и устранить явления её патологической гиперстимуляции.

Объективная оценка тяжести острого послеоперационного панкреатита должна проводиться у всех больных с целью правильного выбора лечебной тактики. Первичная оценка тяжести ОПП подразумевает клиническую дифференциацию на легкую (отечная форма заболевания), среднюю (отечная форма, ограниченный некроз) и тяжелую (тотальный, субтотальный панкреонекроз) степени на основании выявления местной симптоматики со стороны органов брюшной полости и ее соответствия системным органам нарушениям — сердечно-легочной, печеночно-почечной, церебральной недостаточности. Однако только клиническая оценка ситуации не всегда является достоверной. Наряду с клинической оценкой тяжесть состояния больного с острым послеоперационным панкреатитом должна основываться на динамике изменений лабораторных показателей, параметров физиологического состояния больного (количество лейкоцитов, сдвиг лейкоцитарной формулы влево и наличие токсической зернистости нейтрофилов, показатель гематокрита, концентрации альфа-амилазы, билирубина и щелочной фосфатазы, уровень аминотрансферазы), которые позволяют повысить точность прогнозирования исхода заболевания и развития постнекротических осложнений [16].

В настоящее время не существует «золотого стандарта» для постановки диагноза острого послеоперационного панкреатита. Диагноз основывается на клинической картине, изменении активности панкреатических ферментов (альфа-амилаза в сыворотке и моче, уровень липазы, трипсиногена) и данных, полученных при дополнительных методах обследования (УЗИ, МРТ, КТ). Клиническая картина послеоперационного панкреатита отличается разнообразием, часто протекает под маской других внутрибрюшных осложнений, возникающих в раннем послеоперационном периоде. Большую роль в сглаживании симптомов послеоперационного панкреатита играет применение обезболивающих и седативных средств, антибиотиков и других лечебных препаратов.

Одним из важных признаков послеоперационного панкреатита у больных после гастрэктомии является стойкий парез кишечника, не устраняемый общепринятыми лечебными мероприятиями (очистительные клизмы, инъекции прозерина, введение назоеюнального зонда). При нормальном течении послеоперационного периода в условиях адекватного лечения перистальтика кишечника восстанавливается на третьи-четвертые сутки, сохранение или даже усиление пареза кишечника после этих сроков является предвестником ранних послеоперационных осложнений, в том числе и острого панкреатита.

При наличии тяжелой интоксикации и развитии стойкой динамической кишечной непроходимости у больных может возникнуть острая дыхательная (20,9%) и сердечно-сосудистая недостаточность (42,2%), вплоть до развития тяжелого коллапса. Эти

осложнения являются независимым предиктором увеличения госпитальной летальности [17].

Диагностически значимым признаком острого послеоперационного панкреатита являются снижение уровня панкреатической эластазы в кале, амилаземия и амилазурия. На основании этих признаков мы можем предполагать развитие ОПП.

К важным признакам послеоперационного панкреатита следует отнести реактивный выпот в брюшной полости, о наличии которого можно судить по выделению наружу значительного количества серозной или геморрагической жидкости с высоким содержанием амилазы через дренажи.

Выбор лечебной тактики при остром послеоперационном панкреатите зависит от ряда факторов: тяжести общего состояния больного, выраженности патологических изменений ткани поджелудочной железы (отек, некроз, нагноение), тяжести возникших осложнений (перитонит, парапанкреатический инфильтрат, забрюшинная флегмона), наличия сопутствующих заболеваний (диабет, перенесенный инсульт, инфаркт миокарда, ИБС). Важным аспектом консервативной терапии является дифференцированный подход в выборе режимов комплексной терапии. При отечной форме панкреатита и мелкоочаговом панкреонекрозе и наиболее вероятном благоприятном прогнозе проводят комплексное консервативное лечение, включающее массивную инфузионную, детоксикационную терапию с внутривенным введением цитостатиков, антиферментных препаратов и блокаторов панкреатической секреции.

Несмотря на определенный прогресс в лечении острого послеоперационного панкреатита, частота развития этого осложнения у больных, перенесших гастрэктомию, остается до настоящего времени высокой. Приблизительно у 20% пациентов развивается ОПП средней или тяжелой степени с последующим панкреонекрозом, развитием органной недостаточности и значительным уровнем госпитальной смертности. Вопрос профилактики данного осложнения остается чрезвычайно актуальным.

Специфическая профилактика ОПП предусматривает использование препаратов следующих групп: ингибиторы протеаз, ингибиторы экзокринной секреции, антиоксиданты, цитостатики, препараты, снижающие протоковую гипертензию или блокирующие функцию сфинктера Одди [18].

С позицией доказательной медицины определение эффективности фармакологических средств представляет сложную задачу. Для того чтобы установить, влияет ли исследуемый препарат на риск развития осложнений, необходимо сравнивать очень большие выборки, при этом исследования приходится продолжать в течение многих лет, что требует значительных затрат.

В настоящее время наибольшие перспективы в профилактике и лечении панкреатита связывают с применением соматостатина и его аналогов (сандостатина, октреотида). Октреотид — синтетиче-

ский октапептид, является аналогом естественного гормона соматостатина. Октреотид подавляет секрецию энтероглюкагона, гастрина, секретина, холецистокинина, вазоактивного интестинального полипептида, мотилина, нейротензина, бомбезина и за счет этого снижает секрецию кислоты и пепсина в желудке, панкреатических ферментов и бикарбоната в поджелудочной железе; замедляет моторику кишечника и пассаж по тонкой кишке, регулирует активность иммунной системы, выработку цитокинов, оказывает цитопротективный эффект. В частности, октреотид снижает секрецию жидкости клетками поджелудочной железы на 86%, бикарбоната — на 45%, амилазы — на 80% и липазы — на 16%. Умеренное сосудосуживающее действие октреотида на артерии брюшной полости способствует снижению поступления крови в портальную венозную систему, уменьшая тем самым портальное давление. При панкреатите октреотид позволяет уменьшить выраженность таких симптомов, как гипокальциемия, ацидоз и отек поджелудочной железы [19,20].

Гордокс — поливалентный ингибитор протеаз. Препарат оказывает антипротеолитическое, антифибринолитическое и гемостатическое действие. Гордокс инактивирует важнейшие протеазы — трипсин, химотрипсин, кининогеназы, калликреин, в т.ч. активирующие фибринолиз. Также замедляет как общую суммарную протеолитическую активность, так и активность отдельных протеолитических ферментов. Наличие антипротеазной активности определяет эффективность гордокса при поражениях поджелудочной железы и состояниях, сопровождающихся высоким содержанием калликреина и других протеаз в плазме и тканях. Гордокс замедляет фибринолитическую активность крови, снижает фибринолиз и оказывает гемостатическое действие при коагулопатиях. Блокада калликреин-кининовой системы позволяет использовать гордокс для профилактики и лечения различных форм шока [20,21].

Достаточно дорогостоящая и не всегда эффективная терапия ингибиторами протеиназ побудила к поиску другого пути антиферментного воздействия. Такими препаратами оказались цитостатики, которые угнетают синтез нуклеиновых кислот, тормозя тем самым внутриклеточное образование панкреатических ферментов. Наиболее изученным и доступным в настоящее время является 5-фторурацил. Однако, несмотря на то, что 5-фторурацил признан лидером среди цитостатиков, применяемых для лечения острого панкреатита, дозировки и пути введения препарата разработаны недостаточно и остаются предметом дискуссии. Общим недостатком цитостатиков является их высокая токсичность, поэтому рекомендуется использовать короткие курсы лечения [21].

Выводы.

В подавляющем большинстве случаев (84%) уровень альфа-амилазы имел максимальные показатели в первые послеоперационные сутки с тенденцией к посуточному снижению в периоде наблюдения.

В группе исследования не отмечалось корреляции в динамике значений альфа-амилазы.

Приведенные результаты свидетельствуют о том, что назначение 5-фторурацила в неoadъювантном режиме эндолимфатической химиотерапии в дозе 5 г не влияет на частоту возникновения послеоперационного панкреатита у пациентов, которым была проведена гастрэктомия.

Острый послеоперационный панкреатит является осложнением, причины которого многообразны и до конца неясны, что свидетельствует о сложности и недостаточной изученности его патогенеза. Существующие способы консервативной профилактики ОПП не всегда эффективны, что обуславливает необходимость дальнейшего изучения этой актуальной проблемы.

Список литературы.

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [published correction appears in *CA Cancer J Clin.* 2020 Jul;70(4):313]. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394–424. doi:10.3322/caac.21492
2. Hu Y, Huang C, Sun Y, et al. Morbidity and Mortality of Laparoscopic Versus Open D2 Distal Gastrectomy for Advanced Gastric Cancer: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol.* 2016;34(12):1350–1357. doi:10.1200/JCO.2015.63.7215
3. Guerra F, Giuliani G, Iacobone M, Bianchi PP, Coratti A. Pancreas-related complications following gastrectomy: systematic review and meta-analysis of open versus minimally invasive surgery. *Surg Endosc.* 2017;31(11):4346–4356. doi:10.1007/s00464-017-5507-z
4. Karavokyros I, Michalinos A. Favoring D2-Lymphadenectomy in Gastric Cancer. *Front Surg.* 2018;5:42. Published 2018 Jun 7. doi:10.3389/fsurg.2018.00042
5. Marrelli D, Pedrazzani C, Neri A, et al. Complications after extended (D2) and superextended (D3) lymphadenectomy for gastric cancer: analysis of potential risk factors. *Ann Surg Oncol.* 2007;14(1):25–33. doi:10.1245/s10434-006-9063-3
6. Boxhoorn L, Voermans RP, Bouwense SA, et al. Acute pancreatitis. *Lancet.* 2020;396(10252):726–734. doi:10.1016/S0140-6736(20)31310-6
7. Schepers NJ, Bakker OJ, Besselink MG, et al. Impact of characteristics of organ failure and infected necrosis on mortality in necrotising pancreatitis. *Gut.* 2019;68(6):1044–1051. doi:10.1136/gutjnl-2017-314657
8. Gurusamy KS, Belgaumkar AP, Haswell A, Pereira SP, Davidson BR. Interventions for necrotising pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;4: CD011383. Published 2016 Apr 16. doi:10.1002/14651858.CD011383.pub2
9. Iqbal A, George TJ. Randomized Clinical Trials in Colon and Rectal Cancer. *Surg Oncol Clin N Am.* 2017;26(4):689–704. doi:10.1016/j.soc.2017.05.008

10. Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C, et al. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet*. 2019;393(10184):1948–1957. doi:10.1016/S0140–6736(18)32557–1
11. Wińska P, Karatsai O, Staniszevska M, Koronkiewicz M, Chojnacki K, Rędowicz MJ. Synergistic Interactions of 5-Fluorouracil with Inhibitors of Protein Kinase CK2 Correlate with p38 MAPK Activation and FAK Inhibition in the Triple-Negative Breast Cancer Cell Line. *Int J Mol Sci*. 2020;21(17):6234. Published 2020 Aug 28. doi:10.3390/ijms21176234
12. Ji Y, Han Z, Shao L, Li Y, Zhao L, Zhao Y. The clinical analysis of acute pancreatitis in colorectal cancer patients undergoing chemotherapy after operation. *Onco Targets Ther*. 2015;8:2527–2533. Published 2015 Sep 11. doi:10.2147/OTT.S88857
13. Kiriya S, Gabata T, Takada T, et al. New diagnostic criteria of acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2010;17(1):24–36. doi:10.1007/s00534–009–0214–3
14. Gukovsky I, Gukovskaya AS. Impaired autophagy underlies key pathological responses of acute pancreatitis. *Autophagy*. 2010;6(3):428–429. doi:10.4161/auto.6.3.11530
15. Andrén-Sandberg A. Complications of pancreatic surgery. *N Am J Med Sci*. 2011;3(12):531–535. doi:10.4297/najms.2011.3531
16. V.E. Volkov, E. S. Katanov, S. V. Volkov, D. G. Zhamkov. Diagnosis and key principles of treatment of postoperative acute pancreatitis after total gastrectomy. *Vestnik ChGU*. 2012;3(5):360–363
17. Vinnik Y., Dunaevskaya S., Antufrieva D., Deulina V. Development of early organ failure at acute necrotizing pancreatitis. *Modern Problems of Science and Education*. 2018;(№ 4 2018):135–135. doi:10.17513/spno.27762
18. Ivanov Y. Experience with octreotide in the treatment of acute pancreatitis. *Farmateka*. 2005;5(100):21–25.
19. Khakimov M. Ostatin's efficiency estimation in preventing complications of acute destructive pancreatitis. *Vestnik jekstrennoj mediciny*. 2016;1(2):18–21.
20. S.G. Afanasyev, S.V. Avdeev, A.V. Avgustinovich, A.V. Pak. Prevention of acute postoperative pancreatitis in surgical treatment of gastric cancer. *SIBIRSKIJ onkologicheskij zhurnal*. 2011;1(5):24–28.
21. I. Malkov. Treatment of acute pancreatitis: the search and decision. *Prakticheskaja medicina*. 2010;2(10):24–29

I.E. Sedakov^{1,2}, A.N. Zaika^{1,2}, E.I. Shpakov², Y.I. Karpenko², R.A. Kapusenko², A.A. Shevtsov²

5-Fluorouracil efficiency estimation in neoadjuvant endolymphatic chemotherapy in preventing the development of acute postoperative pancreatitis

1. State Educational Institution of Higher Professional Education “M. Gorky Donetsk National Medical University”

2. G.V. Bondar Republican Cancer Center

Background: to evaluate the effectiveness of the use of 5-fluorouracil in the neoadjuvant endolymphatic chemotherapy in order to prevent the development of acute postoperative pancreatitis.

Materials and methods: medical cases of 527 patients who were treated by gastrectomy for the period within 2015 to 2020 years were analyzed. The first (control) group consisted of 284 (54%) patients who underwent radical gastrectomy. The second (study group) included 243 (46%) patients, who also underwent neoadjuvant endolymphatic chemotherapy with 5-fluorouracil in a total dose of 5 g. There were no statistically significant differences in age and body weight between the groups of patients ($p=0.56$, $p=0.58$).

Results: the level of alpha-amylase on the first day after surgery was 97.1 [39.8–107.3] U/ml in the control group, in the study group — 45 [27–115.4] U/ml. On the second day — 67.5 [32.7–145.5] U/mL in the control and 57 [19–131.2] U/ml in the study group. On the third day — 87.4 [37.5–121.1] U/ml in the control and 65 [18–130.8] U/ml in the study group. On the fourth day — 72 [43–135] U/ml in the control group and 84 [22–157] U/ml in the study group. On the fifth day — in the control 63.5 [41–157] U/ml, in the study — 44 [28–113] U/ml. Acute postoperative pancreatitis in the control group developed in 81 (28.5%) patients, in the study group — in 67 (27.6%) patients. There were no statistically significant differences in the incidence of acute postoperative pancreatitis among patients of different groups ($p = 0.8$).

Conclusions: these results indicate that the administration of 5-fluorouracil in neoadjuvant endolymphatic chemotherapy at a dose of 5 g does not affect the incidence of postoperative pancreatitis in patients who underwent gastrectomy.

Keywords: prevention of acute postoperative pancreatitis, radical gastrectomy, 5-fluorouracil, octreotide, gordox.