

Министерство здравоохранения Луганской Народной Республики
Государственное учреждение Луганской Народной Республики «Луганский
государственный медицинский университет имени Святителя Луки»

На правах рукописи

Торба Александр Владимирович

**КОРРЕКЦИЯ РИСКА ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ СВИЩЕЙ
ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ЕЁ
ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ**

14.01.12 – онкология

14.01.17 – хирургия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Луганск – 2022

Работа выполнена в Государственном учреждении Луганской Народной Республики «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки», г. Луганск

Научные консультанты: доктор медицинских наук, профессор
Гринцов Александр Григорьевич
доктор медицинских наук
Ищенко Роман Викторович

Официальные оппоненты: **Семикоз Наталия Григорьевна**
доктор медицинских наук, профессор, чл.-
корр. НАМНУ, ГОО ВПО ДОННМУ ИМ.
М.ГОРЬКОГО МЗ ДНР, профессор кафедры
онкологии и радиологии им. академика
Г.В.Бондаря

Хацко Владимир Власович
доктор медицинских наук, профессор, ГОО
ВПО ДОННМУ ИМ. М.ГОРЬКОГО МЗ ДНР,
профессор кафедры хирургии им. профессора
К.Т.Овнатяна

Семенов Алексей Владимирович
доктор медицинских наук, профессор, ФГАУ
ВО «Первый Московский государственный
медицинский университет им. И.М.Сеченова»
МЗ РФ, профессор кафедры онкологии,
радиотерапии и реконструктивной хирургии

Ведущая организация: **Институт неотложной и восстановительной
хирургии им. В.К. Гусака МЗ ДНР**

Защита диссертации состоится «28» октября 2022 г. в 11:00 часов на заседании диссертационного совета Д 01.011.03 при Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького» по адресу: г. Донецк, ул. Полоцкая, 2а, Республиканский онкологический центр им. проф. Г.В. Бондаря. Тел.: (062) 332-70-35, e-mail: spec-sovet-01-011-03@dnmu.ru
С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке организации по адресу: 283003, г.Донецк, пр. Ильича, 16; <http://dnmu.ru>

Автореферат разослан «__» _____ 2022 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета Д 01.011.03

Золотухин С.Э.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Рак поджелудочной железы (аденокарцинома протоков поджелудочной железы (ПАПЖ), одно из самых фатальных раковых заболеваний человека, остается нерешенной серьезной проблемой здравоохранения (Каприн А.Д. с соавт., 2016; Farr K.P. et al., 2012; Gupta N., Yelamanchi R., 2021).

За последние 30 лет заболеваемость раком поджелудочной железы в России увеличилась на 30% и составляет среди женщин – 7,6, мужчин – 9,5 на 100000 населения (Шатверян Г.А., 2006; Яшина Н.И. с соавт., 2006; Ветшева Н.Н., 2017).

Несмотря на огромные усилия, клиницисты и исследователи не смогли улучшить показатели выживаемости ПАПЖ. Хирургия, как краеугольный камень лечения с лечебными намерениями, может быть предложена только 15-20% пациентов на момент постановки диагноза (Shutao Pan et al., 2022). Даже при полном локальном хирургическом клиренсе опухоли частота рецидивов остается высокой с плохими результатами через 5 лет (Утешев И.Ю., 2019; Neoptolemos et al., 2021; Qi Li с соавт., 2022; Merz с соавт. 2022). Обнаружение рака на ранних стадиях может увеличить число пациентов, которым будет доступно хирургическое лечение; однако наиболее важным для улучшения результатов при резектабельном ПАПЖ является разработка эффективных системных методов лечения. Дальнейшее развитие тактики «намерение лечить радикально» в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) ограничивается пациентами с нераспространенным заболеванием, которым проводится строго контролируемая резекция R0 (Hill et al., 2022).

Помимо достижения полного контроля над онкологическим процессом, главная цель в области исследований хирургии поджелудочной железы заключается в контроле осложнений после панкреатэктомии, в которой преобладают два основных осложнения – послеоперационный свищ поджелудочной железы (ПОСПЖ) и задержка опорожнения желудка (DGE). Если не контролировать немедленно, ПОСПЖ может привести к тяжелой вторичной заболеваемости и значительно увеличить смертность (Кучин Д.М., 2017; Kongyuan Wei, 2021; Büchler с соавт., 2017).

Определение ПОСПЖ, основанное на степени тяжести клинической картины от А до С, было опубликовано ISGPF в 2004 году, а затем было пересмотрено и обновлено в 2017 (Ахтанин Е.А. с соавт., 2014; Chao Dang с соавт., 2021). Развитие ПОСПЖ в раннем послеоперационном периоде ведет к удлинению сроков лечения, его удорожанию и развитию вторичных тяжелых осложнений, таких как эрозивное кровотечение, формирование экзо- и эндокринной недостаточности ПЖ, а у части больных служит показанием для повторного хирургического вмешательства и увеличивает количество летальных исходов (Степан Е.В. и соавт., 2017; Hao-Wei Kou с соавт., 2020; Ji Su Kim et al., 2021; Giuliani et al., 2021; Schuh et al., 2022).

Многочисленные методы были протестированы, чтобы минимизировать образование ПОСПЖ после ПД, но очень немногие показатели имели

значительные различия. Причина низкого уровня успеха различных хирургических методов в снижении частоты ПОСПЖ до сих пор неизвестна, но, исходя из накопленного опыта, возможно, что ответ лежит в другой плоскости. Существуют исследования, свидетельствующие о панкреатите и ишемии в сочетании с внутренними характеристиками железы, являющимися пусковыми механизмами развития ПОСПЖ, вызванными травмой, которую операция наносит поджелудочной железе (Хатьков И.Е., 2019; Xin Xin Wang et al., 2021; Ali Zakaria et al., 2022).

Таким образом, тема формирования панкреатодигестивных анастомозов противоречива. Нет единого мнения ни о способах создания этих соустьей, ни о методах лечения несостоятельности данных анастомозов и ПОСПЖ.

Степень разработанности проблемы исследования

Хирургические варианты и подходы к лечению рака поджелудочной железы меняются в нынешнюю эпоху. Возможны роботизированные и лапароскопические резекции поджелудочной железы, но эти методы все еще находятся в зачаточном состоянии. Текущие хирургические подходы к лечению рака поджелудочной железы адаптируются к возможности выбора вмешательства. Наиболее серьезным осложнением после резекции ПЖ являются ПОСПЖ с частотой 15 – 80%, которые не зависят от способа оперативного лечения (лапароскопическое или открытое).

Сохраняются противоречивые данные относительно эффективности различных способов профилактики образования панкреатических свищей. Видимо, в настоящее время единственное, что может значимо снизить количество осложнений и летальность после ПДР – выполнение данных операций в специализированных центрах. Таким образом, тема формирования панкреатодигестивных анастомозов противоречива. Нет единого мнения ни о способах создания этих соустьей, ни о методах лечения несостоятельности данных анастомозов. За последние 20 лет хирурги добились вполне удовлетворительных результатов в лечении заболеваний панкреатобилиарной зоны. Это связано с усовершенствованием хирургической техники, медикаментозной терапии, анестезиологического и реанимационного пособия. Однако необходимо отметить, что удовлетворительные результаты получены только в специализированных центрах, которые выполняют не более 20 подобных операций в год.

Связь работы с научными программами, планами, темами

Тема диссертации соответствует приоритетным направлениям научных исследований «Перечня государственных программ научных исследований на 2016 – 2025 годы», утвержденных постановлением Совета Министров Луганской Народной Республики. Диссертационное исследование проводилось в рамках приоритетных направлений научно-технической деятельности, утвержденных Указами Главы ЛНР.

Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планами НИР кафедры госпитальной хирургии, урологии и онкологии факультета последипломного образования ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки» на базе хирургических

отделений ГУ «Луганская Республиканская клиническая больница» и ГУ «Луганский республиканский онкологический диспансер»: «Разработка и усовершенствование способов диагностики и лечения больных с гепатопанкреатобилиарной патологией» (№ гос. рег. 1024 п от 12.03.2017 г., срок выполнения 2009 – 2019 гг.) и «Хирургическое лечение злокачественных новообразований поджелудочной железы и профилактика послеоперационных осложнений» (№ 1903 от 08.01.2019 г., срок выполнения 2019 – 2024 гг.), где соискатель является ответственным исполнителем.

Цель исследования: выявить клинико - патогенетические предикторы панкреатических свищей при различных вариантах хирургического лечения рака поджелудочной железы, повысить качество диагностики данной патологии и усовершенствовать профилактику ранних послеоперационных осложнений путем применения технологии панкреатодуоденальной резекции, дополненной лимфаденэктомией, и герметизации панкреатокишечного анастомоза.

Для реализации поставленной цели были сформулированы следующие задачи:

1. Определить частоту формирования наружных панкреатических свищей при хирургических вмешательствах на железе. Выявить предикторы их развития.
2. Определить современные аспекты технологии панкреатодуоденальной резекции дополненной лимфаденэктомией с позиции хирургической онкологии при раке поджелудочной железы (РПЖ).
3. Изучить ближайшие результаты панкреатодуоденальной резекции и определить меры профилактики ранних послеоперационных осложнений путем внедрения технологий герметизации панкреатокишечного анастомоза.
4. Определить оптимальные сроки и способы хирургической коррекции панкреатических свищей.
5. Провести анализ отдаленных результатов после панкреатодуоденальной резекции у больных раком поджелудочной железы, определить факторы прогноза послеоперационных осложнений.
6. Оценить качество жизни и выживаемости больных после резецирующих и реконструктивных операций по поводу панкреатических свищей путем унивариантного и мультивариантного анализа полученных данных.

Объект исследования: клинико-патогенетические особенности злокачественных заболеваний поджелудочной железы и их хирургическое лечение с учетом коррекции риска формирования послеоперационных свищей.

Предмет исследования: клинические проявления аденокарциномы поджелудочной железы, результаты чувствительных и специфических методов диагностики послеоперационных свищей после панкреатэктомии при злокачественных новообразованиях, а также эффективность прогностических моделей и технологий панкреатодуоденальной резекции поджелудочной железы.

Научная новизна исследования

На основании анализа ретроспективных и проспективных данных в условиях отделения гепато-панкреато-билиарной хирургии представлены современные возможности лечения больных аденокарциномой головки поджелудочной железы и периампулярной зоны. Сформулированы основные подходы комплексной диагностики на предоперационном этапе, дана оценка диагностическим методам при выявлении опухолей поджелудочной железы и ПОСПЖ. Определены главные принципы технологии панкреатодуоденальной резекции и по результатам проспективного исследования дана оценка роли лимфаденэктомии при этом хирургическом вмешательстве. Предикторами формирования наружных ПОСПЖ, которые не закрывались в результате интенсивной консервативной терапии, служили локализация зоны некроза в области перешейка (его глубина 50% и более), количество отделяемого по контрольному дренажу более 150 мл в сутки, высокая активность альфа-амилазы (более 1000 ед.) в дренаже. Представлены необходимые мероприятия, направленные на профилактику послеоперационных осложнений, показана эффективность раннего энтерального питания в послеоперационном периоде у этой группы больных. Установлены факторы развития послеоперационных осложнений, определены прогностические факторы, влияющие на выживаемость пациентов. Предложена оригинальная методика наложения конечного инвагинационного ПЕА. По результатам проведенного исследования определены показания к использованию данного вида анастомоза. Пациентам с ПОСПЖ целесообразно использовать оригинальный конечной инвагинационный ПЕА, как органосохраняющую операцию.

Теоретическая и практическая значимость работы

Определены факторы риска развития послеоперационных осложнений после закрытия ПОСПЖ – сроки оперативного вмешательства, характер свища, его дебит, наличие у больных сахарного диабета (СД). Рекомендовано учитывать уровень эластазы в кале в отдаленном периоде перед назначением лечения ферментами ПЖ, т.к. экзокринная недостаточность железы средней степени тяжести развивается лишь у трети пациентов после хирургического лечения по поводу РПЖ. Определена частота поражения лимфатических узлов – барьеров лимфооттока панкреатобилиарной зоны. Разработаны меры профилактики и лечения гастростаза в раннем послеоперационном периоде, установлено, что раннее энтеральное питание позитивно влияет на послеоперационное течение у этой группы больных. Обоснована необходимость комбинированного подхода в лечении (хирургия + химиотерапия). Сформулирован протокол послеоперационного мониторинга больных с целью оценки качества лечения и возможной прогрессии заболевания. Активное наблюдение за больными в амбулаторном режиме каждые 3 месяца послеоперационного периода включает: жалобы, УЗИ, онкомаркеры (СА 19-9, РЭА), при показаниях, компьютерная томография органов брюшной полости и грудной клетки, в сложных ситуациях с дополнением магнитной резонансной томографией.

Материалы диссертационной работы внедрены в практику: 3 лечебных учреждений г. Луганска и ЛНР: ГУ «Луганская Республиканская клиническая больница», ГУ «Луганский республиканский онкологический диспансер», ГУ «Алчевский онкологический диспансер» ЛНР. Результаты работы используются в учебном процессе на кафедрах лучевой диагностики и лучевой терапии имени Шкондина А.Н., госпитальной хирургии, урологии и онкологии, патофизиологии, общей и факультетской хирургии ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки».

Личный вклад соискателя

Диссертация является самостоятельным научным исследованием. Автором при участии научных консультантов определены цель и задачи исследования, самостоятельно проведен патентный поиск и анализ современного состояния проблемы по данным научной литературы. Лично проведен сбор, изучение, анализ и обобщение полученных данных из историй болезни 353 пациентов с диагнозом «рак поджелудочной железы» за период с 2009 года по 2020 год всего, которые были пролечены базе хирургических отделений ГУ «Луганская Республиканская клиническая больница» и ГУ «Луганский республиканский онкологический диспансер». Самостоятельно проведен статистический анализ полученных данных, написаны все разделы диссертации, сформулированы ее основные положения, практические рекомендации, выводы, в соавторстве с научным консультантом и республиканскими внештатными специалистами по ультразвуковой диагностике разработаны проекты нормативных документов. В работах, выполненных в соавторстве, реализованы научные идеи соискателя. В процессе написания работы не использованы идеи и разработки соавторов. В диссертационную работу не вошли материалы кандидатской диссертации.

Методология и методы исследования

При проведении исследования были использованы клинические методы: для контроля общего состояния пациентов и оценки эффективности диагностики; комплексная диагностика на предоперационном, этапе, оценка технологии панкреатодуоденальной резекции, разработка прогностических моделей, которые могут облегчить клиническое ведение пациентов, перенесших ПД.

Морфологические методы: для верификации диагноза ткань поджелудочной железы (биопсийный и послеоперационный материал) фиксировалась в 10% растворе нейтрального формалина, выполнялась проводка в спиртах с возрастающей концентрацией и ксилоле с последующей заливкой в парафин; из каждого парафинового блока изготавливались серийные срезы толщиной 5 мкм; препараты окрашивали гематоксилином и эозином; микроскопическое исследование проводилось при увеличении x100, x400.

Статистические – для статистического анализа использовались программные пакеты SPSS® версии 20 (IBM). Непрерывные данные представлены как медианы (межквартильный размах [IQR]); категориальные переменные представлены как частота (n) и процент (%); для непрерывных

переменных сравнения проводились с использованием U-критерия Манна-Уитни; для категориальных переменных сравнения проводились с использованием критериев хи-квадрат или точных критериев Фишера; одно- и многомерные анализы логистической регрессии были выполнены для выявления факторов, позволяющих прогнозировать раннее рецидивирование. Для оценки медианы безрецидивной выживаемости (RFS) и общей выживаемости (OS) использовался метод Каплана – Мейера; выживаемость определялась временем со дня хирургической резекции; перед использованием для построения моделей непрерывные переменные были логарифмически преобразованы, и все пропущенные значения были аппроксимированы методом машинного обучения «факторный анализ смешанных данных» с использованием пакета missMDA в R.

Положения, выносимые на защиту:

1. Предикторами развития панкреатических свищей, развивающихся при резекции РПЖ, служат его локализация в области перешейка поджелудочной железы, количество отделяемого по контрольному дренажу 150 мл и более в сутки с высокой активностью альфа-амилазы (более 1000 ед.).

2. Проведение лишь хирургического вмешательства при раке поджелудочной железы не позволяет получить удовлетворительные результаты. Дополнение хирургии химиолучевым лечением рассматривается как попытка улучшения выживаемости.

3. Для всесторонней оценки состояния ПЖ и ее протоковой системы у больных с клинически значимыми ПОСПЖ необходимо проведение комплексной диагностической программы с применением современных лучевых методов диагностики (УЗИ, КТ, МРХПГ, ЭУС, фистулография, ЭРПГ), что позволяет определить дальнейшую лечебную тактику.

4. Выбор оперативного вмешательства при панкреатических свищах зависит от сроков их формирования, локализации и глубины повреждения главного панкреатического протока. Наложение концевого инвагинационного панкреатоеюноанастомоза у больных с панкреатическими свищами при полном перерыве главного панкреатического протока и сохраненной дистальной ее частью позволяет снизить количество осложнений в раннем и отдаленном послеоперационном периоде.

5. Ликвидация панкреатического свища в отдаленном периоде улучшает питательный статус, экзокринную функцию поджелудочной железы и не имеет существенного влияния на нарушения углеводного обмена. Качество жизни в отдаленном периоде после хирургического лечения панкреатических свищей по шкалам физического и ментального здоровья удовлетворительное.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов диссертационного исследования определена достаточным объемом и корректным формированием изучаемых групп, чувствительными и специфическими методами исследования, которые соответствуют поставленной в работе цели и задачам. Подготовка, статистический анализ и интерпретация полученных результатов проведены с

использованием современных методов обработки информации и статистического анализа.

Основные научные положения и выводы диссертации были представлены на Международной научно-практической конференции «Здоровье людей – высшее благо общества» (Луганск, 2017), Международной научно-практической конференции, посвященной 90-летию ГУ «Луганская республиканская клиническая больница» ЛНР «Здоровье людей – высшее благо общества» (Луганск, 2018); научно-практической конференции «Интеграция – взаимное сотрудничество в области здравоохранения, науки и образования» (Луганск, 2020), на научно-практической конференции «Интеграция – взаимное сотрудничество РФ и ЛНР в области здравоохранения, науки и образования» (Луганск, 2021), XI съезда онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии 23-25 апреля 2020 г., пленуме правления ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ (Самара, 2021).

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 23 научных работы, из которых 17 статей в журналах, включенных в перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК ДНР, 3 тезисов – в материалах отечественных и зарубежных конференций, из них 13 работ опубликовано без соавторов.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на русском языке на 298 страницах компьютерного текста и включает в себя введение, основной текст диссертации, состоящий из обзора литературы, 5 разделов собственных исследований, анализа и обобщения проведенного исследования, выводов и практических рекомендаций, списка использованной литературы. Работа иллюстрирована 31 таблицей на 33 страницах и 38 рисунками на 36 страницах. Список использованной литературы содержит 372 научные публикации, из них 27 изложены кириллицей, 345 – латиницей, и занимает 48 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

За период с 2009 года по 2020 год всего было пролечено 353 пациента с диагнозом «Рак поджелудочной железы».

Мужчин было 188 (53,4%), женщин – 165 (46,6%). Их соотношение – 1:1,14. Возраст колебался от 16 до 90 лет, в среднем составил $47,1 \pm 14,4$ года. Тяжесть состояния пациентов определяли с помощью шкалы APACHE-2.

Набор материала осуществляли с 2009 года.

Первым этапом нашего исследования было проспективное обсервационное когортное исследование 48 пациентов, которым ПД проводилась в начальном периоде работы (2009 – 2011 гг.). Локальные изменения метаболитов и активация протеазы в непосредственной близости от панкреатоеюностомии (ПГ) были измерены в отделяемом дренажей.

Второй этап нашей работы является проспективным наблюдательным когортным исследованием. Оно проведено в 2011 – 2014 гг., включая 110 больных, у которых выполнена ПД при раке поджелудочной железы. Было изучено прогнозирующее влияние стандартизированной интраоперационной оценки консистенции поджелудочной железы и диаметра её протоков на развитие ПОСПЖ.

Третий этап охватывает период с 2015 г. до 2020 г. В этом проспективном наблюдательном когортном исследовании у 195 последовательных пациентов с ДП была оценена важность возникновения ПОСПЖ для проводимого лечения рака (табл. 1).

Таблица 1

Этапы исследования и дизайн

Параметр	1 этап	2 этап	3 этап
	Клинико-биохимические исследования	Оценка риска операции	Коррекция риска системы POSSUM
Дизайн исследования	Проспективное когортное	Проспективное когортное	Проспективное когортное
Источники параметров/данных	Протоколы биохимических анализов	Регистр (база данных)	Регистр (база данных) + биохимические анализы
Число больных	48	110	195
Подбор больных	выборочный	выборочный	последовательный
Период времени	2009 – 2011 г.г.	2011 - 2014	2015 - 2020

Мы сравнивали воздействие ПОСПЖ с интраоперационной его оценкой и общепризнанным классификатором POSSUM (Показатель оперативной тяжести для определения послеоперационной смертности и заболеваемости). С помощью алгоритма POSSUM рассчитался средний риск заболеваемости для исследуемой когорты 62,5% (95% доверительный интервал 61-65) и средний риск смертности 18,2% (95% ДИ 16,8-19,6). P-POSSUM - это средний риск когортной смертности в 5,5% (95% CI 4,8 - 6,2). При наблюдаемой заболеваемости в 65% отношение расчетной к наблюдаемой (р/н) для всей когорты исследования составило 1,04. Не было систематических связей между оценочными и наблюдаемыми цифрами в группах риска. Соотношение р/н снижалось с увеличением риска заболеваемости, поскольку во всех группах риска отмечались одинаковые показатели заболеваемости. Отдельные баллы POSSUM не выявили связи с возникновением послеоперационной заболеваемости (Mann Whitney, $U = 4326$, $p = 0,956$) или тяжестью в соответствии с классификацией Clavién-Dindo (Kruskal-Wallis, $p = 0,908$) (таблица 2).

Таблица 2

**Характеристики пациентов (POSSUM, шкала риска смертности,
расчетная и наблюдаемая смертность,
отношение расчетной смертности к наблюдаемой)**

Смертность				
POSSUM	N	Расчётная (р)	Наблюдаемая (н)	Отношение р/н
Стандартный риск				
1 (0 -19%)	0	0	0	-
2 (20 – 39%)	19	6 (4 - 7)	14 (74%)	2,33
3 (40 - 59%)	56	28 (22 - 33)	33 (59%)	1,18
4 (60 – 79%)	92	64 (55 – 72)	58 (63%)	0,91
5 (80 - 99%)	28	25 (22 – 27)	21 (75%)	0,84
Равные квантили (Диаграмма размаха)				
1 (0 - 48%)	38	9 (0 – 18)	23 (61%)	2,55
2 (49 – 59%)	37	20 (18 – 22)	24 (65%)	1,2
3 (60 – 69%)	41	26 (25 – 28)	29 (71%)	1.12
4 (70 – 75%)	32	23 (22 – 24)	21 (66%)	0,91
5 (76 – 99%)	47	41 (36 – 47)	29 (62%)	0,71
Когорты				
Низкий риск (0 – 59%)	75	22 (0 – 44)	47 (63%)	2,14
Высокий риск (60-99%)	120	95 (72 – 119)	79 (66%)	0,83

Примечание: N – число больных в группе риска; «расчетная смертность» - число больных и % в скобках; «наблюдаемая смертность» - абсолютное число и % в скобках

Предоперационная диагностика с прогнозированием ПОСПЖ. При поступлении всем был проведен стандартный комплекс исследований, включающий проведение общеклинических анализов, УЗИ, КТ. Общеклинические рутинные методы исследования включали общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови (общий белок, альбумин, общий билирубин, активность трансаминаз, глюкоза, креатинин, альфа-амилаза, диастаза мочи). Систему гемостаза оценивали по стандартным тестам коагулограммы: протромбиновое время по Quik (1966); активированное парциальное тромбопластиновое время по Caen (1968); тромбиновое время по Biggs и Macfarlane (1962); Хагеман – калликреин зависимый фибринолиз, международное нормализованное отношение (МНО).

Исследование проводили на спиральном рентгеновском томографе третьего поколения «Philips-CT-aura» и на мультиспиральном томографе GEO rтіma CT 660 с возможностью получения 128 срезов за один оборот гентри по стандартной программе «SPIRALABDOMEN» с шагом сканирования 5 мм в нативных условиях и с внутривенным болюсным введением инжектором через катетер периферической вены 100-150 мл неионного контрастного препарата (гипак или омнипак) со скоростью 3 мл/сек. Изучали фазы: нативную, артериальную, венозную. Информацию, полученную при КТ, систематизировали при помощи интегральной шкалы Balthazar.

Так как, большинство больных до поступления было обследовано в других учреждениях с помощью УЗИ, чаще первичным методом обследования пациентов в большинстве наблюдений (25; 52,0%) был МДСКТ. Остальные методики использовали в качестве уточняющих. Распределение методов по последовательности применения представлены в табл. 3.

Таблица 3

Последовательность применения методов лучевой диагностики в оценке аденокарцином поджелудочной железы

Порядковый номер применения методики в алгоритме обследования	1	2	3	4
УЗИ	16	21	8	1
МДСКТ	25	14	2	-
МРТ	6	8	1	-
эндо-УЗИ	1	6	9	3

Используемые критерии потенциально резектабельной опухоли включают в себя отсутствие распространения опухоли на верхнюю брыжеечную артерию, чревный ствол и общую печеночную артерию и свободный от опухоли конfluence воротной вены. При инфильтрации чревного ствола и/или верхней брыжеечной артерии (на >180 градусов окружности сосуда), при окклюзии верхней брыжеечной вены, воротной вены или области конfluence, опухоль считается нерезектабельной. Несмотря на развивающиеся возможности визуализации панкреато-билиарной области, в некоторых случаях довольно сложно достоверно отличить резектабельную от местно-распространенной опухоли. Для таких случаев введен термин «пограничной резектабельности» рака (borderline resectable), критериями которой являются поражение печеночной артерии (на >180 градусов окружности сосуда или $>50\%$ окружности сосуда) на коротком отрезке, без инфильтрации чревного ствола (обычно на уровне гастродуоденальной артерии) при возможности резекции с последующей реконструкцией; инфильтрацию верхней брыжеечной артерии на ≤ 180 градусов окружности артерии; или окклюзию верхней брыжеечной вены, воротной вены, области конfluence на коротком промежутке (при

возможности последующей реконструкции сосудов в случае необходимости) (Рис. 1).

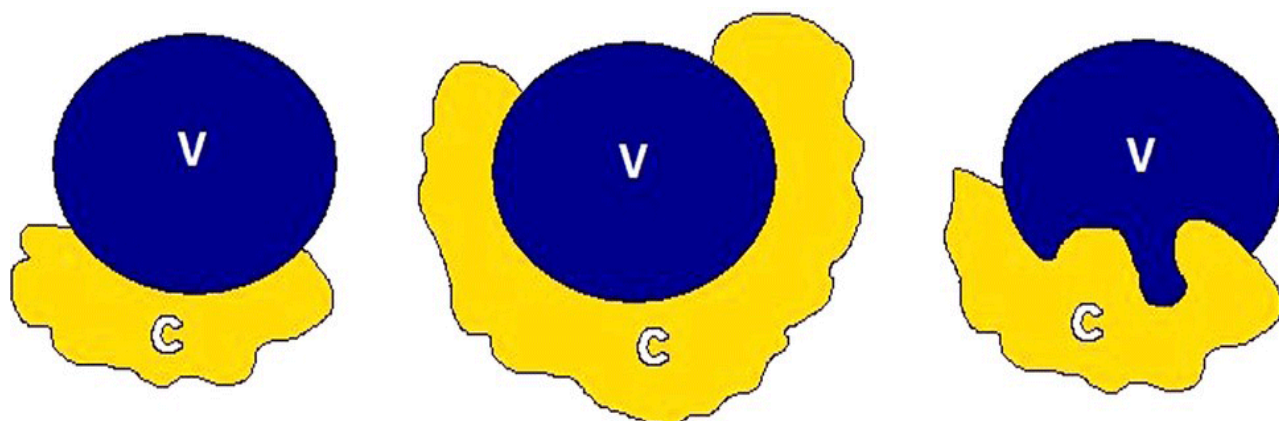


Рисунок 1. Схема сосудистой инвазии РПЖ – от резектабельной к частично резектабельной (<50% окружности) до нерезектабельной степени сосудистой инвазии

Типы резекции и анастомозов и клинически значимый ПОСПЖ. Из 353 пациентов, включенных в это исследование, 255 подвергались различным типам резекции поджелудочной железы: 21 пациент прошел классическую процедуру Уиппла, 177 – процедуру Уиппла, сохраняющую пилорус, и 57 – резекцию тела и/или хвоста. Нами использовались вариации на этапах хирургического вмешательства, в зависимости от показаний, или любых трудностей, возникших во время процедур, или в зависимости от анатомических вариаций у отдельных пациентов. Окончательная база данных о 255 операциях на поджелудочной железе с пред- и злокачественными поражениями поджелудочной железы была сформирована на 3-ем этапе работы в 2018 году. Эта серия состояла из 198 панкреатодуоденэктомий, из которых у 177 (89%) сохраняли пилорус. Другие 57 операций были дистальными панкреатэктомиями, состоящими из 29 (51%) резекций хвоста и 28 (49%) резекций тела и хвоста.

Таблица 4

Характеристики пациентов

Характеристика пациентов по базовым переменным	Все пациенты (n =255)	Сохраняющая пилорус панкреатодуоденэктомия, (n = 198)	Резекция тела и/или хвоста (n = 57)
Пол (муж/жен)	144/111 (1,30)	111/87 (1,28)	33/24 (1,38)
Возраст, (лет)	64,7±11,2	65,3±10,8	62,5±12,2
ИМТ (% >25 кг/м2)	47,9%	45,8%	54,3%
Диабет (%)	18%	17,2%	21,1%

Было немного больше пациентов мужского пола (56,5%) по сравнению с пациентками женского пола (43,5%), а средний возраст составлял $64,7 \pm 11,17$. Другие исходные переменные приведены в таблице 4. Статистический анализ не выявил существенных различий в этих характеристиках пациентов между различными типами операций.

В таблице 5 показана частота послеоперационных свищей поджелудочной железы в полной когорте исследования, а также в группе, подвергающейся (сохраняющей пилорус) панкреатодуоденэктомии, и группе, подвергающейся дистальной панкреатэктомии отдельно. Используя критерии ISGPS, у 202 из 255 пациентов (79,2%) не было свищей поджелудочной железы, а у 35 пациентов (13,7%) была только временная биохимическая утечка (степень А), тогда как клинически значимые фистулы (Тип 2 или 3) произошли у 18 пациентов (7,1%). В группе дистальной резекции было значительно больше клинически значимых свищей (17,5%) по сравнению с группой операции Уиппла (сохраняющей пилорус) (4,0%) ($p = 0,002$).

Таблица 5

Частота встречаемости ПОСПЖ

ПОСПЖ	Все пациенты (n =255)	Сохраняющая пилорус панкреатодуо- денэктомия, (n = 198)	Резекция тела и/или хвоста (n = 57)
Все типы	53 (20,8%)	24 (12,1%)	29 (50,9%)
Типы 2 и 3 (клинически значимые ПОСПЖ)	18 (7,1%)	8 (4,0%)	10 (17,5%)
Тип 1 n (%)	35 (13,7%)	16 (8,1%)	19 (33,3%)
Тип 2 n (%)	17 (6,7%)	7 (3,5%)	10 (17,5%)
Тип 3 n (%)	1 (0,4%)	1 (0,5%)	0 (0%)

Параметры, включенные для анализа частоты ПОСПЖ. Анализируемые оперативные данные включали текстуру поджелудочной железы по оценке хирурга (жесткая и мягкая), размер просвета протока поджелудочной железы, который был измерен во время операции (расширенный или нормальный), предполагаемую кровопотерю (КП), время операции и анастомотическая техника. ПОСПЖ был определен и оценен с использованием критериев ISGPF. Эта классификационная схема основана на клинических признаках, инструментальных методах диагностики, необходимости повторного вмешательства и развитии сепсиса. В настоящем исследовании применялись оценки ISGPF, и наличие единственного критерия переводило оценку в следующую высшую категорию. Например, пациент с биохимической утечкой (тип 1 ПОСПЖ), у которого не было никаких клинических признаков, кроме

одной лишь температуры 38°C , считался в категории типа 2 ПОСПЖ. Общая суточная «производительность» дренажной жидкости и максимальная концентрация амилазы, в любом моменте времени полученная, записывались как параметр для анализа.

Критериями включения в группы ПОСПЖ служили срок функционирования фистулы не менее одного месяца, а также активность альфа-амилазы в содержимом свища, превышающая в три и более раз ее активность в крови. Для определения хирургической тактики выполняли фистулографию, УЗИ и КТ органов брюшной полости. Уточняли изменения ГП, состояние культи ПЖ и окружающих тканей, наличие жидкостных скоплений.

Все больные с ПОСПЖ до поступления в стационар получали в среднем в течение 1-6 месяцев консервативное лечение. Также уже были использованы различные оперативные вмешательства: дистальная резекция ПЖ, наложение продольного и концевого ПЕА. Десяти пациентам использована оригинальная методика формирования ПЕА. Течение раннего послеоперационного периода оценивали по характеру и количеству осложнений, летальным исходам. Отдаленные результаты хирургического лечения ПОСПЖС через 12 и более месяцев методом анкетирования удалось изучить у 20 (45,5%) пациентов. Определяли наличие рецидивов ПОСПЖ, болевого синдрома, послеоперационных грыж, признаков эндокринной и экзокринной недостаточности. С помощью опросника SF-36 изучали качество жизни.

Собранные демографические и специфические для пациента данные включали: возраст, предоперационный сывороточный альбумин, индекс массы тела, предоперационный билирубин и хронические заболевания (ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, хроническая обструктивная болезнь легких и хроническая почечная недостаточность). Процедурные данные включали: панкреатическую текстуру, размер просвета протоков поджелудочной железы, время операции и предполагаемую кровопотерю (КП), метод анастомоза и размещение стента поджелудочного протока. В отделении определяли массу тела, рассчитывали индекс массы тела (ИМТ), проводили УЗИ и КТ органов брюшной полости, общий и биохимический анализы крови. Наличие и тяжесть эндокринной, экзокринной недостаточности определяли по лабораторным показателям – уровню глюкозы, гликозилированного гемоглобина, С-пептида, активности альфа-амилазы, диастазы, эластазы кала. Результаты сравнивали с дооперационными данными. Оценивали структуру ПЖ по результатам УЗИ и КТ. Затем корректировали лечение.

Описательные статистические данные были использованы для обобщения демографических данных и характеристик пациентов. Сравнение между пациентами, у которых формировался ПОСПЖ, и пациентами без ПОСПЖ были сделаны с использованием точного критерия Фишера для категориальных переменных и критерия суммы рангов Уилкоксона для непрерывных переменных. Точный логистический регрессионный анализ был выполнен для изучения факторов, связанных с развитием ПОСПЖ у пациентов, которые прошли процедуру Уиппла.

Для осуществления инвагинационного ПЕА выполняли срединный лапаротомный доступ. Дистальный фрагмент ПЖ мобилизовали на протяжении 1 см от границы пересечения. ГПП интубировали полихлорвиниловой трубкой. Выкраивали петлю тонкой кишки по Ру, которую проводили позади поперечной ободочной кишки. Мобилизовали конец анастомозируемой петли тонкой кишки на протяжении 2 см, в 2 раза больше, чем дистальный фрагмент ПЖ. На край этой петли для удобства манипулирования накладывали Г-образный зажим. Первый ряд задней губы анастомоза формировали отдельными швами, захватывая при этом серозную оболочку тонкой кишки на расстоянии 1,5-2 см от линии ее среза, ткань ПЖ – на расстоянии 1 см. Швы начинали с кишки, при этом сразу не завязывали, брали на держалки. Такая последовательность давала возможность контролировать положение воротной и селезеночной вен без их повреждения. Крайние швы первого ряда на кишке накладывали не строго по брыжеечному и противобрыжеечному краям, а отступя от этих краев таким образом, что в формировании первого ряда швов задней губы анастомоза участвовала 1/3 диаметра тонкой кишки, в то время как ПЖ была задействована по всей своей ширине. Как правило, для этого использовали четыре, иногда пять отдельных узловых швов викрил 3-0. Когда все швы первого ряда были наложены, их натягивали, петля тонкой кишки скользила по нитям и приближалась к культe ПЖ, после чего швы завязывали.

Для наложения второго ряда задней стенки анастомоза вскрывали просвет кишки на 1/3 ее диаметра, границей рассечения кишки служили крайние стежки первого ряда. Срез кишки располагали на уровне края ПЖ. Второй ряд задней губы анастомоза формировали также отдельными узловыми швами, захватывая серозную оболочку тонкой кишки и ткань ПЖ. Использование для формирования задней стенки анастомоза одной трети диаметра тонкой кишки создавало ее избыток по ширине и позволяло наложить соустье при несоответствии размеров пересеченной ПЖ и анастомозируемой с ней петли тонкой кишки. Для наложения внутреннего ряда передней стенки анастомоза оставшуюся часть тонкой кишки пересекали непосредственно под зажимом (рис. 2).

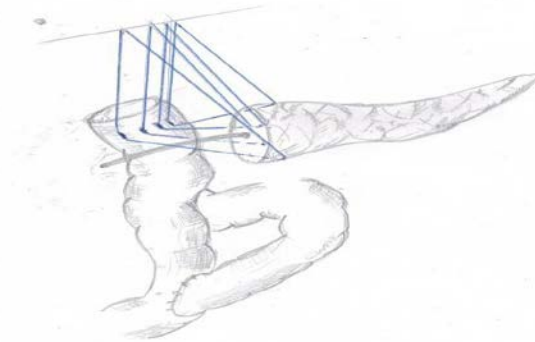


Рисунок 2. Формирование задней губы ПЕА с использованием 1/3 диаметра тонкой кишки

К особенностям методики следует отнести:

1. Экономную мобилизацию дистального фрагмента ПЖ.
2. Создание избытка тонкой кишки при формировании задней губы анастомоза двухрядным узловым швом, в котором участвовала 1/3 диаметра тонкой кишки.
3. Перед наложением передней стенки анастомоза пересечение избыточных участков тонкой кишки по брыжеечному и противобрыжеечному краям задней стенки анастомоза косо между передней и задней губами.
4. Свободную инвагинацию культи ПЖ в просвет тонкой кишки при формировании передней стенки анастомоза двухрядным узловым швом уже после затягивании краевых швов за счет избытка передней стенки кишки, как по длине, так и по ширине.

Шкала риск – факторов ПОСПЖ. Оптимальный порог был оценен путем минимизации евклидова расстояния от идеального предиктора в верхнем левом углу кривой ошибок (ROC) со 100% чувствительностью и 100% специфичностью для общего объема дренажа и величины амилазы в нём в послеоперационном периоде (дни 1–7).

Нами была разработана система дополнительных объективных местных особенностей к Шкале Факторов Риска (FRS) для возможно полного использования предоперационных КТ-исследований, помимо простого распознавания статуса главного протока (MPD).

Более того, текстура поджелудочной железы (еще один определяющий фактор FRS) определяется с помощью КТ, что, возможно, позволяет четко определить визуально железистый фиброз или атрофию на КТ-изображениях. Наш анализ также показал, что таким образом можно достичь более высокой степени предиктивности риска при определенных уровнях риска FRS.

У пациентов с низким риском, у которых ПОСПЖ маловероятны, эффективность FRS была превосходной; тогда как значения FRS >6 явно приравниваются к высокому риску. К сожалению, ~ 50% пациентов тяготеют к промежуточному риску по данным субъективной оценки FRS, по нашим и другим данным. Таким образом, показатели клинически значимой ПОСПЖ на этом промежуточном уровне (~ 15%) и в целом (~ 16%) неразличимы, что затрудняет принятие решений по предотвращению ПОСПЖ.

Напротив, КТ значительно превосходит FRS в исключении тех пациентов, у которых отсутствуют ПОСПЖ. Это значительно улучшает специфичность в группе промежуточного риска без изменения чувствительности. Следовательно, мы не видим необходимости КТ и постпроцессинга при очень низких значениях FRS, за исключением случаев, когда он используется в качестве альтернативного предоперационного биомаркера. В остальном разработанная система постпроцессинга КТ настоятельно рекомендуется при промежуточных уровнях FRS и может помочь исключить ложноположительные оценки риска при значениях FRS >6.

Визуализация помогла нам прояснить то, что было изучено при разработке FRS. На макроскопическом уровне этот показатель в значительной степени ассоциировался с диаметром ГП, остаточным объемом поджелудочной

железы, толщиной или шириной поджелудочной железы и более мягкой текстурой железы, демонстрируя при этом отрицательную связь с фиброзом поджелудочной железы и атрофией ацинусов в гистологических препаратах.

Таким образом, более высокий риск соответствует мягким нефиброзным остаткам поджелудочной железы большого размера и узкому ГП. В последнее время глубокое обучение (DLS) в рамках программ Искусственного Интеллекта стало популярным инструментом для анализа изображений, чему способствуют его иерархические возможности автоматического обучения и предоставляемые оптимальные параметрические наборы.

Разработанная нами система при использовании её для глубокого изучения скрытых слоев КТ-изображений может служить новым, очень доступным и быстрым средством повседневного обследования пациентов. В течение 1-2 минут DLS может быть автоматически сгенерирован из предоперационных компьютерных томограмм с отличной производительностью ($AUC = 0,90$ в изучаемой когорте), причем последнее является обязательным почти для всех пациентов в этой настройке.

Хирурги, специализирующиеся на поджелудочной железе, пытались преодолеть проблему панкреатического свища на протяжении многих лет и с помощью различных стратегий. Эти усилия охватывают расположение анастомоза (панкреатоюностомия по сравнению с панкреатогастротомией) и технику анастомоза (проток в слизистую оболочку, инвагинация, панкреатоюностомия Блумгарта).

Кроме того, были приняты некоторые хирургические детали, такие как количество слоев анастомоза (один против двойного), использование одинарных против двойных кишечных петель, использование внутренних и внешних стентов поджелудочной железы, применение фибринового клея, введение фибринового клея, введение препаратов для снижения секреции поджелудочной железы (т.е. октреотид и его аналоги), тип используемых шовных материалов. Количество, место и тип дренажей, размещенных во время операции, были изучены, а также сроки их удаления.

Однако не существует общепризнанных стратегий, которые доказали бы свою эффективность в снижении частоты свищей поджелудочной железы и, главным образом, клинически значимого свища поджелудочной железы – свищей поджелудочной железы, оказывающих клиническое влияние на послеоперационное течение пациента.

Логистический регрессионный анализ. Нами был проведен одномерный логистический анализ для выявления прогностических факторов риска развития клинически значимого (типы В-С) послеоперационного свища поджелудочной железы. Были протестированы десять переменных, которые показали, что между группой пациентов, перенесших (сохраняющую пилорус) панкреатодуоденэктомию, была значительная разница в клинически значимом свище по сравнению с теми, которые подвергались дистальной резекции ($P = 0,002$) (табл. 6).

Таблица 6

Одномерный анализ прогностических факторов риска для клинически значимого ПОСПЖ

Факторы-предикторы	Нет ПОСПЖ или тип1	Клинически значимый ПОСПЖ типы 2 и 3 (n = 18)	p
Пол (муж/жен)*	134/103	10/8	0,935
ИМТ (кг/м ²)**	24,7 +/- 4,07	25,1 +/- 2,23	0,658
Диабет (%)*	18,1%	16,7%	1
Возраст (лет)**	64,6 +/-11,35	66,1 +/-8,58	0,832
Разновидность операции (Уиппл/Дистальная резекция)*	190/47 (4,04)	8/10 (0,80)	0,002
Неoadьювантная химиотерапия (%)*	4,3%	0%	1
Дренирование perdu*	19,2%	11,1%	0,539
Текстура панкреас (твёрдая/мягкая)*	82/74 (1,11)	3/7 (0,43)	0,203

Примечание: *хи-квадрат тест или точный тест Фишера

**Нормализующий У-тест Манна-Уитни

При задержке опорожнения желудка может наблюдаться тенденция к значимости: почти у 39% пациентов с ПОСПЖ степени 2 или 3 отмечается некоторая степень DGE по сравнению с 17% в группе без клинически значимого ПОСПЖ (P = 0,052). Не установлена значительной разницы в соотношении полов между больными с клинически значимым ПОСПЖ и без него. Не было значимых различий между группой без ПОСПЖ или с ПОСПЖ типа 1 по сравнению с группой класса 2 / 3 с точки зрения индекса массы тела, процента с диабетом, возраста, неoadьювантной терапии, дренирования типа perdu, текстуры поджелудочной железы или постпанкреатэктомического кровоизлияния

Преимущества предоперационной оценки риска многочисленны. Несмотря на то, что вряд ли можно изменить решение хирурга рекомендовать хирургическое вмешательство, оно могло бы лучше информировать обсуждение риска хирургического вмешательства и облегчить совместное принятие решений для пациентов, подвергающихся панкреатодуоденэктомии. Полезность тщательной предоперационной оценки риска была продемонстрирована во многих хирургических областях, особенно, в том числе, калькулятор хирургического риска ACS. Способность более точно обсуждать риск к ПОСПЖ может принести пользу пациентам, помогая установить послеоперационные ожидания и предоставить осязаемые цифры для

информированных обсуждений. Идентификация этих предоперационных переменных риска дает основанную на фактических данных структуру иногда подавляющего обсуждения рисков панкреатодуоденэктомии.

Предоперационная оценка риска может также потенциально продемонстрировать ценность, позволяя выборочно использовать улучшенные пути восстановления и периоперационные протоколы. Растет интерес к внедрению улучшенных путей выздоровления для пациентов, подвергающихся резекции поджелудочной железы, которые часто включают в себя предоперационные этапы. Определение риска к ПОСПЖ может помочь определить, какие пациенты с наибольшей вероятностью получают пользу от улучшенных протоколов операции/восстановления, и, наоборот, определить пациентов с высоким риском.

Послеоперационные осложнения. Процедуры панкреатоэнтерального анастомоза не стандартизированы, и каждое учреждение выполняет свои предпочтительные процедуры, такие как панкреатогастростомия, панкреатикоеюностомия, наружное дренирование, внутренний метод (спрятанный стент) и инвагинация; такое разнообразие процедур затрудняет оценку частоты ПОСПЖ. Несмотря на то, что техника анастомоза прогрессировала, ПОСПЖ еще полностью не устранены после ПД, и частота возникновения свищей у пациентов с мягкой поджелудочной железой, как сообщается, особенно высока; таким образом, профилактика ПОСПЖ у пациентов с мягкой поджелудочной железой все еще обсуждается.

В целом 25,6% всех пациентов, перенесших операцию на поджелудочной железе, имели по крайней мере одно из трех наиболее распространенных и наиболее важных осложнений: клинически значимые ПОСПЖ, задержка опорожнения желудка (ЗОЖ) и арозивное кровотечение (АК) (табл. 7).

Таблица 7

Частота послеоперационных осложнений

П/о статус	Все больные, (n = 255)	Сохраняющая пилорус панкреатодуоденэктомия, (n = 198)	Резекция тела/хвоста, (n = 57)	p
Осложнения, n (%)	65 (26,6%)	17 (29,8%)	48 (24,4%)	0,406
ЗОЖ, n (%)	47 (18,5%)	37 (18,8%)	10 (17,5%)	0,832
АК, n (%)	12 (4,7%)	11 (5,6%)	1 (1,8%)	0,310

Примечание: *ЗОЖ – задержка опорожнения желудка, АК – арозивное кровотечение

Это существенно не отличалось между двумя сравниваемыми группами. У 29,8% пациентов в группе ПД было, по крайней мере, одно осложнение по сравнению с 24,4% пациентов в группе дистальной резекции ($P = 0,406$). Всего было 47 случаев (18,5%) задержки опорожнения желудка, без существенной

разницы между группой ДП (18,8%) и группой ДП (17,5%). Постпанкреатэктомическое кровотечение было наименее частым осложнением, встречающимся у 12 (4,7%) пациентов. Также, не наблюдалось значительных различий в частоте кровотечений между группой ПД (5,6%) и группой ДП (1,8%).

Мониторинг уровня амилазы в дренажной жидкости (АДЖ) является обязательным при операциях на ПЖ. Установлено, что оценка АДЖ в первый послеоперационный день может определить степень риска развития ПОСПЖ, а в случае низкого риска – рано удалить дренаж.

Тактика «ускоренного выздоровления после абдоминальной хирургии (ERAS)» предполагает бездренажный способ или максимально возможное быстрое удаление дренажей после операций с формированием анастомозов полых органов. Однако в хирургии ПЖ старый дренажный протокол остается неизменным.

Значение АДЖ (уровень амилазы в дренажной жидкости) в первый послеоперационный день рассматривалось ранее, но осталась неизученной прогностическая роль АДЖ в возможном формировании ПОСПЖ. Настоящее исследование было проведено нами, чтобы определить, является ли такая оценка полезной для внедрения ERAS в хирургию ПЖ.

Уровень предоперационной сывороточной амилазы был в пределах нормы у всех пациентов.

Среднее время операции составило 210 минут, а средняя кровопотеря не превысила 250 мл. Не было послеоперационной смертности.

Три пациента имели биохимическую утечку, а у четырех развился послеоперационный ПФ, включающий степень В (тип 2) у 3 пациентов и степень С (тип 3) – у одного пациента. Пациенту, у которого была фистула степени С, потребовалась трахеотомия с длительной механической вентиляцией легких и чрескожный дренаж перипанкреатической жидкости.

Два из трех пациентов, у которых была фистула степени В (тип 2), лечили консервативно – переливали кровь для контроля кровоизлияния.

Из семи пациентов с ПОСПЖ, только пять имели повышенный АДЖ на 3-ий п/о день (330 Ед./л). У двух других пациентов (один класс В – тип 2 и один класс А – тип 1) повышения амилазы в дренаже не отмечалось.

Установлено также, что медиана (диапазон) значения АДЖ в 1-ый п/о день и 3-ий п/о день достоверно разнятся: у пациентов с формирующейся ПОСПЖ выше в 1-ый день. Из 36 пациентов, которые имели АДЖ 326 Ед./л, не было ПОСПЖ (прогностическое значение отрицательного результата – 100%). Результаты однофакторного анализа показывают, что лишь один параметр (АДЖ в 1-ый п/о день), равный 326 Ед./л был значимым предиктором ПФ после процедуры Фрея. Учитывая чувствительность и специфичность значения АДЖ в 1-ый п/о день для обнаружения ПОСПЖ, была построена кривая ошибок ROC. При значении амилазы в дренажной жидкости >326 Ед./л прогноз для ПФ достигает 100%-ной чувствительности и 70%-ной специфичности. Площадь под кривой ошибок (AUC) при этом составляет 0,924 ($p = 0,001$; 95% ДИ: 0,826 – 1,000). (табл. 8).

Таблица 8

Однофакторный анализ предикторов ПФ после операции

Параметр		ПФ имеется	ПФ отсутствует	p
Пол:	Мужчины	3	36	1,00
	женщины	1	15	
Индекс массы тела:	>25	2	6	0,10
	<25	2	45	
Диабет:	Да	1	23	0,62
	Нет	3	28	
Курение табака:	Да	1	21	0,64
	Нет	3	30	
Алкоголь:	Да	2	23	1,00
	Нет	2	28	
Альбумин (г/дл) медиана:	>3,5	2	22	1,00
	<3,5	2	29	
Стеаторея:	Да	1	4	0,32
	Нет	3	47	
1-ый п/о день АДЖ >326 ед/л:	Да	4	15	0,01
	нет	0	36	
Диаметр главного протока ПЖ:	>6	2	41	0,20
	<6	2	10	

У 35 из 84 пациентов (41,7%) фистулография продемонстрировала коммуникацию с кишечной петлей или желудком без признаков свищевого тракта (PF1). У остальных 49 из 84 пациентов (58,3%) клинически подозреваемый ПОСПЖ был подтвержден фистулографией с визуализацией связи с кишечной петлей или желудком, свищевым трактом и/или скоплением жидкости (PF2).

Наличие или отсутствие свищевого тракта оказалось наиболее важным параметром, позволяющим отличить свищ типа С от типа В.

Свищевой тракт, представляющий собой наиболее достоверный рентгенологический признак для диагностики PF2, был визуализирован у 48,8%. У 35 из 84 пациентов (41,7%) фистулография продемонстрировала коммуникацию с кишечной петлей или желудком без признаков свищевого тракта (PF1). У остальных 49 из 84 пациентов (58,3%) клинически подозреваемый ПОСПЖ был подтвержден фистулографией с визуализацией связи с кишечной петлей или желудком, свищевым трактом и / или скоплением жидкости (PF2).

Наличие или отсутствие свищевого тракта оказалось наиболее важным параметром, позволяющим отличить PF1 от PF2 ($p = 0,001$) (табл. 9).

Таблица 9

**Рентгенологические признаки панкреатических свищей
PF1 типа и PF2-типа.**

Параметр	PF1	%	p	PF2	%
Свищевой ход	0/35	0	<0,001	41/49	83,7
Заполнение кишки	35/35	100	<0,001	0/49	0
Скопление жидкости	10/35	28,6	0,001	30/49	61,2
Скопление жидкости без свищевого хода	10/35	28,6	с.н.	8/49	15,3
Визуализация протока pancreas	7/35	20,0	с.н.	11/49	22,5
Визуализация желчных протоков	15/35	42,8	с.н.	21/49	42,8
Среднее время п/о до фистулография, (дни)	9,4 (+/-5,9)	-	<0.001	9,1 +/-6,3	-
Среднее время заживления п/о, (дни)	2,7 (+/-1.2)	-		9,8 +/-3,7	-

Примечание: с.н. – статистически недостоверно

Скопления жидкости чаще всего обнаруживаются у пациентов с ПОСПЖ типа В (61,0%) (р 0,004). Визуализация желчного протока и основного протока поджелудочной железы не оказалась значимой в дифференциации тяжести ПОСПЖ (В или С).

Значение маркера Отношение Нейтрофилов к Лейкоцитам (ОНЛ) в качестве предиктора ПОСПЖ.

В отличие от других аналогичных показателей воспаления, таких как ЦРБ в сыворотке или прогностическая шкала Глазго (ЦБ: альбумин), ОНЛ легко рассчитывается на основе полного анализа крови (ПАК), которое представляет собой рутинное лабораторное тестирование, доступное всем хирургам. Более того, в настоящее время появляется все больше доказательств того, что повышенные значения ОНЛ связано с худшим специфическими для рака прогнозом. Что касается рака поджелудочной железы, повышенные дооперационные значения ОЛ обратно пропорциональны общей и безрецидивной выживаемости после хирургической резекции.

Предоперационные данные включали показатели об онкомаркерах, иммуно-воспалительных факторах крови (соотношение нейтрофилы: лимфоциты (NLR), соотношение тромбоцитов: лимфоцитов (ОТЛ), общее количество лимфоцитов (ОЛ), С-реактивный белок (CRP): соотношение альбумина (CAR), модифицированная прогностическая шкала Глазго (mGPS) и индекс системного иммунного воспаления (SII), а также клинко-патологические данные были проанализированы.

Классификация стадий ПАПЖ была основана на 8-м издании классификации UICC TNM. Инвазия (сPI), клиническая стадия Т (сТ) и

метастазирование в лимфатические узлы (cLNM) измерялись с помощью предоперационной компьютерной томографии с контрастным усилением. Наличие лимфатических узлов более 10 мм в диаметре считалось cLNM. Определение cPI представляла собой опухоль, простирающуюся до поверхности поджелудочной железы и перипанкреатической жировой ткани. Возможная «радикальность» резекций кодировалась как R0 (отсутствие остаточной опухоли) или R1 (микроскопическая остаточная опухоль).

Иммунно-воспалительные факторы были определены как абсолютное количество нейтрофилов, разделенное на абсолютное количество лимфоцитов (NLR), абсолютное количество тромбоцитов, разделенное на абсолютное количество лимфоцитов (PLR), CRP, разделенное на альбумин (CAR), модифицированный прогностический балл Глазго (шкала mGPS 0–2, по одному баллу для CRP > 0,5) мг/дл или альбумина <3,5 г/дл) и SII (количество тромбоцитов, умноженное на NLR).

Две когорты были сформированы: в одну вошли 53 пациента с операцией Уиппла, а в другую – 53 с дистальной панкреатодуоденэктомией. В каждой когорте было 30 мужчин и 23 женщины.

Средний индекс массы тела (ИМТ) составил 28 в обеих группах. 16 (35,8%) пациентов были активными или бывшими курильщиками, по сравнению с 24 (45,2%) во 2-ой группе. В группе было 16 пациентов с диабетом (30,2%) и 12 в группе 2 (22,6%).

Средняя продолжительность операции в когорте 1 составила 4,9 часа по сравнению с 5,1 часа в когорте 2 ($p = 0,65$).

Среднее значение ОНЛ на POD2 в 1-ой когорте было значительно выше, чем ОНЛ в группе 2 (17,2 против 13,3, $p = 0,01$). Среди пациентов, у которых были различия в POD1 ($n = 84/106$, 79,2%), среднее значение ОНЛ на POD1 в 1-ой когорте - 13,8 против 11,0 в когорте 2 ($p = 0,30$). В подгруппе больных, у которых величины ОНЛ также отличались на POD3 ($n = 11/106$, 10,4%), средний уровень ОНЛ на POD3 в 1-ой когорте был 6,9 против 5,6 ($p = 0,23$). Не было значимой разницы в средних значениях ОНЛ между пациентами, перенесшими операцию по Уипплу и дистальную панкреатэктомию ($p = 0,09$). Кроме того, не было никакой связи между средним значением ОНЛ и возникновением осложнений (15,4 против 15,3, $p = 0,95$) или переливания эритроцитов (15,2 против 16,8, $p = 0,64$).

Частота осложнений была одинаковой между группами: 15 (28,3%) в открытой группе и 19 (35,8%) в минимально инвазивной группе.

Всего было девять пациентов с серьезными осложнениями (класс III по Clavien – Dindo или выше), пять из которых были в группе № 1 и четыре в группе 2 ($p = 0,30$).

Эти серьезные осложнения включали панкреатический свищ или абсцесс, требующий установки дренажа ($n = 5$), внутрибрюшинное кровотечение, требующее повторной операции ($n = 2$), и раннюю непроходимость тонкой кишки, требующую повторной операции ($n = 2$).

Всего было 22 ПОСПЖ, из них 8 в 1-ой группе (15,1%) и 14 (26,4%) во 2-ой когорте ($p = 0,239$) (таблица 10).

Таблица 10

Результаты и осложнения в группах 1 и 2 панкреатодигестивных операций

Показатель	1 группа	%	2 группа	%	p
Лейкоциты (средн.)	18,3		19,2		0,33
Нейтрофилы (средн.)	64,8		52,4		0,05
Лимфоциты (средн.)	4,4		5,5		0,22
ОНЛ: Среднее медиана	17,2 15,6		13,3 12,5		0,01
Потеря крови (мл) средняя	587		253		0,02
Продолжительность операции (ч) средняя	4,9		5,1		0,65
Общий объем трансфузий	5		1		0,09
Осложнения: Нет	38	35,8	34	32,1	0,30
Клавьен-Диндо: I	8	7,5	7	6,6	
II	2	1,9	8	7,5	
III	4	3,8	4	3,8	
IV	1	0,9	0	0,0	
ПОСПЖ всего	8	7,5	14	4,9	0,23
Пребывание в стационаре, (дней)	5,6		4,9		0,003
Всего рецидивов	8	7,5	4	3,8	0,37

Средняя продолжительность пребывания в больнице после операции была короче в группе 2 по сравнению с 1-ой группой (4 дня против 5 дней, $p = 0,003$). Среднее послеоперационное наблюдение в группах составило 75 и 70 месяцев соответственно.

Среди пациентов, перенесших операцию по поводу инвазивной карциномы, было восемь рецидивов у пациентов с инвазивной карциномой в открытой группе ($n = 8/16$, 32%) и четыре ($n = 4/8$, 50%) в минимально инвазивной группе ($p = 0,37$).

Сравнение ОНЛ между группами. Среднее значение ОНЛ на POD2 в 1-ой когорте было значительно выше, чем ОНЛ в группе 2 (17,2 против 13,3, $p = 0,01$). Среди пациентов, у которых были различия в POD1 ($n = 84/106$, 79,2%), среднее значение ОНЛ на POD1 в 1-ой когорте – 13,8 против 11,0 в когорте 2 ($p = 0,30$). В подгруппе больных, у которых величины ОНЛ также отличались на POD3 ($n = 11/106$, 10,4%), средний уровень ОНЛ на POD3 в 1-ой когорте был 6,9 против 5,6 ($p = 0,23$) (рис. 2). Не было значимой разницы в средних

значениях ОНЛ между пациентами, перенесшими операцию по Уипплу и дистальную панкреатэктомию ($p = 0,09$). Кроме того, не было никакой связи между средним значением ОНЛ и возникновением осложнений (15,4 против 15,3, $p = 0,95$) или переливания эритроцитов (15,2 против 16,8, $p = 0,64$).

ОНЛ достоверно не отличалось в группе 1 у пациентов с осложнениями и без них (17,7 против 17,1, $p = 0,83$); это также верно для тех больных, которые составили 2-ю группу, с осложнениями или без них (13,5 против 13,2, $p = 0,87$).

Мы не обнаружили разницы в ОНЛ у больных, у которых формировались ПОСПЖ класса В и С, по сравнению с теми, кто не имел признаков ПОСПЖ (15,6 против 14,2, $p = 0,46$). При контроле патологии в когорте № 2 пациенты с инвазивным раком имели такой же ОНЛ, как и те, у кого края резекции были R0 (14,1 против 13,2, $p = 0,73$).

Многовариантный регрессионный анализ. Регрессионный анализ возраста, ИМТ, времени операции, операционной кровопотери и патологии не выявил какой-либо значимой связи в отношении послеоперационного ОНЛ на уровне $p = 0,05$.

Наше исследование показало, что при дистальной панкреатэктомии хирургические методы приводят к более низким значениям послеоперационного ОНЛ, независимо от других факторов. Мы считаем разумным предположить, что это происходит из-за снижения системной воспалительной реакции, связанной с инвазивной операцией, по сравнению с традиционной панкреатэктомией по Уипплу.

ОНЛ также существенно не изменялся в зависимости от демографических факторов, таких как возраст или ИМТ, или от других сопутствующих заболеваний, таких как диабет. Хотя ни ОНЛ, ни минимально инвазивные методы, по-видимому, надежно не предсказывают исходы, и мы не ожидали обнаружения таких различий из-за дисбаланса инвазивной карциномы между группами.

ОНЛ – это недорогой, простой в использовании и быстро интерпретируемый показатель, но в послеоперационном периоде он мало используется. Мы показали, что ОНЛ коррелирует с хирургической техникой, и устанавливаем ориентиры для его использования в качестве маркера воспалительной реакции после операции на поджелудочной железе. Хотя в нашем исследовании мы не смогли найти значимой связи с величиной послеоперационного ОНЛ и рецидивом, хроническое воспаление было тесно связано с панкреатическим канцерогенезом. Возможно, что будущие исследования с более широким охватом могут обнаружить, что послеоперационный ОНЛ является полезным предиктором безрецидивной выживаемости.

Как и в других предшествовавших нам исследованиях, мы не смогли продемонстрировать значительную взаимосвязь между выбором хирургического доступа и возникновением осложнений. В частности, у субъектов, у которых развился ПОСПЖ (распространенное и часто проблемное осложнение после дистальной панкреатэктомии) не было значительных различий в цифрах ОНЛ при отсутствии ПОСПЖ. Причины этого неясны, но

более высокая частота ПОСПЖ в группе панкреатоеюностомии может компенсировать любое снижение частоты осложнений, которые в противном случае сопровождали бы снижение системной воспалительной реакции. Осложнения после дистальной панкреатэктомии, по-видимому, многофакторны. Известно, что другие факторы, связанные с пациентом и заболеванием, влияют на частоту осложнений независимо от степени воспаления, вызванного одной только дистальной панкреатэктомией.

Хотя острая воспалительная реакция, возникающая в первые несколько дней после операции, затрудняет интерпретацию этих значений, мы специально хотели изучить их как пик воспалительной реакции – под влиянием хирургической техники. Это может быть определяющим фактором исходов. Использование послеоперационного ОНЛ в качестве прогностического инструмента для других операций потребует некоторой стандартизации в отношении времени измерения. Предыдущие исследования послеоперационного ОНЛ чаще измеряли его через несколько недель после операции, когда большая часть немедленного воспалительного ответа уменьшилась. Напротив, мы избрали показатель ОНЛ на POD2 в качестве нашей основной конечной точки, так как данные ОНЛ в этот день наиболее надежны.

Ошибка использования послеоперационной ОНЛ в острых послеоперационных условиях заключается в том, что он сильно варьируется, причем верхний предел нормы колеблется от 2 до 50 в зависимости от хирургического вмешательства. Хотя значения NLR в нашем исследовании не могут быть обобщены для всех процедур, послеоперационные значения ОНЛ, показанные в этой главе, могут быть применимы ко всем дистальным панкреатэктомиям и могут дополнительно пролить свет на снижение ОНЛ, которое ожидается при минимально инвазивной версии любой конкретной процедуры. Насколько нам известно, наше исследование – первое, в котором конкретно сравнивается послеоперационная ОНЛ между версиями одной и той же операции, выполняемой одновременно и с аналогичным объемом.

Объём дренажной жидкости и уровень амилазы в нем. Разногласия по поводу использования дренажей и значительного влияния ПОСПЖ на исходы для пациентов, перенесших резекцию поджелудочной железы, сделали прогнозирование и стратификацию тяжести ПОСПЖ актуальными. В настоящее время нет окончательных руководств по интерпретации дренажных объемов и концентрации амилазы, которые предполагали бы развитие клинически значимого ПОСПЖ. Такие данные были бы полезны при принятии решения о том, когда удалять дренаж и за какими пациентами требуется более пристальное наблюдение. Для процедуры Уиппла через правый бок вводили два дренажа. Один был установлен кзади, а другой – кпереди от билиарного анастомоза и анастомоза поджелудочной железы. Для дистальной резекции поджелудочной железы один дренаж вводили через левый бок и располагали рядом с рассеченным краем поджелудочной железы. Дренажи фиксировали швом на уровне кожи. Дренажи оставались на месте до тех пор, пока объем

выделения не был менее или равным 20 мл в день в течение двух дней подряд, а концентрация амилазы не стала менее 3 Ед. сыворотки (360 Ед./л).

Классификация ISGPF была определена для каждого пациента на основе суммы общего объемного дренажного выхода и максимальной концентрации амилазы в дренаже (самая высокая из отдельного дренажа), чтобы гарантировать, что порог обнаружения ПОСПЖ был настолько чувствительным, насколько это возможно.

Демографические данные, история болезни и оперативные данные были проанализированы для определения предикторов ПОСПЖ степени В и С. Послеоперационные данные представлены в таблице 11.

Таблица 11

Показатели состояния больных после операций

	Операция по Уипплу, (n = 121)	Дистальная панкреатэктомия, (n = 56)
Пребывание в стационаре (дни)	8 (7 – 11)	7 (6 – 8)
День п/о удаления дренажей	16 (11 – 25)	15 (11 – 25)
ПОСПЖ:		
нет	69 (57%)	30 (53,6%)
А	36 (28,9%)	24 (42,9%)
В	15 (12,4%)	0 (0%)
С	2 (1,7%)	2 (3,6%)
Гастропарез	7 (5,8%)	1 (1,8%)
Инфекция раны	15 (12,4%)	4 (7,1%)
Внутрибрюшная инфекция	2 (1,7%)	0 (0%)
Температура выше 38	6 (5,0%)	1 (1,8%)
Утечка желчи	2 (1,7%)	0 (0%)
Реооперации	6 (5,0%)	2 (3,6%)
Перевод в ОИТ	5 (4,1%)	1 (1,8%)

Как видно из таблицы 11, средняя продолжительность госпитализации составила 8 дней. Наиболее частые послеоперационные осложнения включали инфекцию раны брюшной полости у 15 больных (12,4%), гастропарез, определяемый как отказ от приема твердой пищи к POD 7 больных (5,8%) и лихорадку (температура 38,1°C) – 6 больных (5,0%). Повторная операция была проведена 6 пациентам (5,0%), двое из которых потребовали госпитализации в ОИТ. Еще 5 пациентам (4,1%) потребовалась помощь в отделении интенсивной терапии без необходимости дальнейшего хирургического вмешательства.

После операции у 52 пациентов (43,0%) развился, по крайней мере, биохимический ПОСПЖ в соответствии с определением ISGPF, а у 35 (28,9%) пациентов свищи были клинически неактивными (степень А). У семнадцати пациентов (14,1%) развились клинически значимые ПОСПЖ (степень В или С). Только у двоих из этих пациентов были осложнения, степень тяжести которых была достаточной для соответствия критериям ПОСПЖ степени С.

Биохимический ПОСПЖ (степень А) не был обнаружен у 3 из 6 пациентов, которым потребовалась повторная операция. Инфекция раны была отмечена у 15 пациентов, из которых 40% имели клинические определяемые степени ПОСПЖ. Из 7 пациентов с гастропарезом 3 (42,9%) имели клинические проявления ПОСПЖ. У 2 пациентов (1,7%) при утечке из желчных путей также имелись ПОСПЖ. У двух пациентов после операции развились внутрибрюшные инфекции. Однако ни у одного из этих пациентов не было повышенных концентраций дренажной амилазы, и поэтому они не были классифицированы как стадии В и С ПОСПЖ.

Факторы, позволяющие прогнозировать клинически значимые ПОСПЖ. Анализ был основан на данных обзора постоянно обновляемой базы данных и медицинских карт пациентов. В перспективной электронной базе данных отслеживаются данные о демографических параметрах пациентов, истории болезни, прошлой болезни, семейном и социальном анамнезе, физических данных, диагностических тестах, терапевтических вмешательствах, включая подробные оперативные данные, осложнения, патологические данные и выживаемость. для всех пациентов. Во всех случаях использовались узкоспециализированные и стандартизированные определения. Все данные подтверждались исходными документами, а точность данных, вводимых в электронную базу данных, периодически проверялась. Проанализированные демографические данные включали возраст на момент постановки диагноза, пол, анамнез и диагноз.

Анализируемые оперативные данные включали структуру поджелудочной железы по оценке хирурга (твердый против мягкого), размер протока поджелудочной железы, который был измерен во время операции (расширенный по сравнению с нормальным), оценочную кровопотерю, время операции (оба значения записывались в протоколе анестезии, но не в протоколе операции хирургом) и техника анастомоза. ПОСПЖ был определен и классифицирован с использованием критериев ISGPF.

Анализ факторов, позволяющих прогнозировать наличие клинически значимых ПОСПЖ, проводился только в когорте пациентов с процедурой Уиппла, учитывая небольшое количество клинически значимых свищей в группе дистальной панкреатэктомии. Как видно из таблицы 12, статистически значимой связи между демографическими или оперативными характеристиками и ПОСПЖ обнаружено не было.

Таблица 12

Частота осложнений у больных после операции по Уипплу

	Нет или ПОСПЖ класса А	В и С ПОСПЖ	р
Длительность пребывания в стац.	7 (7 – 10)	16 (7 – 9)	0,0062
Гастропарез	4 (3,9%)	3 (17,7%)	0,0569
Инфекция раны	9 (8,7%)	6 (35,3%)	0,0073
Внутрибрюшная инфекция	2 (1,9%)	0 (0%)	1,0000
Лихорадка ≥ 38	3 (2,9%)	3 (17,7%)	0,0357
Утечка желчи	0 (0%)	2 (11,8%)	0,0187
Прочие осложнения	16, (15,4%)	17 (100%)	0,0001
Реооперации	3 (2,9%)	3 (17,7%)	0,0357
Повторный перевод в ОИТ	2 (1,9%)	3 (17,7%)	0,0196

Не было никакой связи между развитием клинически значимой послеоперационной утечки из поджелудочной железы и любой из следующих характеристик: возраст, пол, индекс массы тела (ИМТ), наличие в анамнезе ишемической болезни сердца, диабета, хронической обструктивной болезни легких, почечной недостаточности, предоперационных уровней билирубина или альбумина в сыворотке крови, показаний для резекции, наличия мягкой поджелудочной железы или малого протока, времени операции или EVL или использование стента протока поджелудочной железы для анастомоза.

Среди 17 пациентов (14%), у которых была клинически значимая (степень В / С) утечка после процедуры Уиппла, и у 2 пациентов (4%) после дистальной панкреатэктомии, имелся широкий диапазон степени тяжести. 3 из четырех пациентов с утечкой степени С должны были быть возвращены в операционную и были переведены в отделение интенсивной терапии. У одного из этих пациентов была комбинированная утечка желчи и секрета поджелудочной железы. Другая утечка желчи была очень преходящей и разрешилась в течение 24 часов с помощью чрескожного дренирования. Большинство свищей контролировали с помощью оперативно установленных дренажей, но для некоторых требовалось либо дополнительное чрескожное дренирование, либо чрескожное дренирование, поскольку их операционные дренажи уже были удалены.

Как и ожидалось, пациенты с клинически значимым ПОСПЖ чаще имели осложненное послеоперационное течение. При клинически значимом ПОСПЖ с большей вероятностью разовьются раневые инфекции ($P = 0,0073$), лихорадка $\geq 38,1^\circ \text{F}$ ($P = 0,036$) и утечка из желчных протоков ($P = 0,019$). Неудивительно, что частота госпитализаций в ОИТ ($P = 0,0196$) и повторных операций ($P = 0,0357$) также была выше у пациентов с клинически значимым POPF.

В настоящее время нет окончательных руководств по интерпретации дренажных объемов и концентрации амилазы, которые предполагали бы развитие клинически значимого ПОСПЖ. Такие данные были бы полезны при принятии решения о том, когда удалять дренаж и за какими пациентами требуется более пристальное наблюдение. Мы предположили, что более высокие концентрации и объемы дренажной амилазы будут коррелировать с клинически значимым свищом. Данные всех пациентов, перенесших резекцию поджелудочной железы, регистрировались в перспективной базе данных. Ежедневный объем дренажной жидкости и концентрации амилазы у 177 пациентов коррелировали с исходами, включая тяжесть ПОСПЖ, с использованием определения ISGPF. Суточный объем дренажа в течение первых 10 дней после операции анализировался. Не было значительных различий в объеме дренажного выхода между пациентами без утечек или биохимических ПОСПЖ степени А) и пациентами с клинически значимой утечкой (степень В/С). Хотя средняя концентрация амилазы была значительно выше у пациентов с клинически значимым ПОСПЖ на 1–6 послеоперационные дни, не было дня, когда концентрация амилазы имела точное прогностическое значение. Таким образом дренажные объемы и концентрация амилазы могут быть факторами, позволяющими прогнозировать клинически значимые ПОСПЖ.

Суточный объем дренажа в течение первых 10 дней после операции анализировался. Не было значительных различий в объеме дренажного выхода между пациентами без утечек или биохимических ПОСПЖ степени А) и пациентами с клинически значимой утечкой (степень В/С). Хотя средняя концентрация амилазы была значительно выше у пациентов с клинически значимым ПОСПЖ на 1–6 послеоперационные дни, не было дня, когда концентрация амилазы имела точное прогностическое значение.

Мы полагаем, что основной вывод для клинициста из наших данных и предыдущих исследований заключается в том, что у многих пациентов, подвергающихся резекции поджелудочной железы, будет повышенная концентрация дренажной амилазы, и большинство из этих пациентов выздоровеют без осложнений. Этот факт был отражен в определении ISGPF, которое классифицирует ПОСПЖ на основе клинической степени тяжести. Кроме того, наше исследование демонстрирует, что степень повышения уровня амилазы и объем дренажного выхода в любой конкретный послеоперационный день не обязательно являются точным способом предсказания, у каких пациентов разовьется клинически значимый ПОСПЖ. Следовательно, данные исследования дренажного содержимого и его объема могут быть полезны лишь в одном аспекте, а именно, для определения наличия биохимического ПОСПЖ.

На протяжении многих лет исследования в области ПОСПЖ, как правило, касались технических аспектов панкреато-энтерального анастомоза; однако влияние различных технических модификаций было практически неуловимым. Недавняя литература была сосредоточена на других аспектах, таких как остаточная ишемия, местно-регионарное воспаление и послеоперационный острый панкреатит, среди прочих, определяя их

развивающуюся роль в патофизиологии ПОСПЖ. Хотя доступно множество предоперационных моделей прогнозирования риска, их интраоперационные последствия не ясны. Кроме того, имеющиеся данные о стратегиях смягчения последствий ограничены, разнородны и специфичны для крупных центров. Прогнозирование свищей включает множество потенцирующих факторов в дополнение к факторам, описанным в различных показателях риска свищей. Раннее выявление этих сценариев высокого риска позволяет применять алгоритмы стратегии смягчения последствий. Лечение поджелудочной железы с высоким риском начинается в предоперационном периоде путем раннего выявления факторов риска, а затем продолжается в интраоперационный период стратегиями по уменьшению интраоперационной кровопотери, точным анастомозом и наружным стентированием, где это возможно. Согласованное применение этих стратегий смягчения последствий дает возможность добиться наилучшего возможного результата в этом сложном сценарии. В настоящее время нулевые послеоперационные панкреатические свищи кажутся недостижимыми, и пришло время изучить стратегии вне операционной. Будущие исследования должны быть сосредоточены на стратегиях уменьшения локализованной воспалительной реакции, что приводит к предотвращению ПОАП, что, по-видимому, является основным фактором, определяющим развитие CR-POPF. Пока превентивные стратегии не станут мейнстримом, стратегический персонализированный алгоритмический подход может дать наилучшие возможные результаты.

Не существует стандарта ухода за дренажами после резекции поджелудочной железы, и методы лечения различаются среди хирургов. Некоторые хирурги вообще не измеряют концентрацию дренажной амилазы. Они следят за ежедневным объемом дренажа и проверяют концентрацию дренажной амилазы только в том случае, если характер жидкости предполагает наличие ПОСПЖ. Другие проверяют концентрацию амилазы в сливе непосредственно перед тем, как удалять дренаж, когда объем уменьшается примерно до 20 мл/день. В последнее время некоторые хирурги начали отказываться от использования профилактических дренажей после резекции поджелудочной железы, тогда как другие, опасаясь воздействия недренированной жидкости с высокой концентрацией амилазы, начали удалять дренажи раньше, в послеоперационном периоде, если концентрация амилазы падает.

В 2004 году мы проводили ежедневные измерения дренажной жидкости у всех пациентов после резекции поджелудочной железы с учетом возможного ретроспективного исследования. Теперь у нас есть репрезентативный набор данных, который позволяет нам изучить взаимосвязь между объемом дренирования, концентрацией амилазы и клиническим исходом. Мы надеялись, что это предоставит хирургам доказательства для принятия решений по дренажам.

Целью настоящего исследования было определить, можно ли использовать объем на выходе, концентрацию амилазы или и то, и другое для прогнозирования того, у каких пациентов разовьется клинически значимая

ПОСПЖ. Этот вопрос важен, потому что последние данные показывают, что использование дренажей после резекции поджелудочной железы может увеличить частоту и тяжесть инфицирования. Догма о том, что все анастомозы поджелудочной железы требуют дренирования, была оспорена. Некоторые хирурги опасаются полностью отказаться от использования дренажей из-за высокой вероятности ПОСПЖ. Некоторые принимают компромиссную позицию: использовать дренажные трубки избирательно и удалять их как можно раньше.

Но когда безопасно удалять дренаж?

Тогда ли, когда объем дренажной жидкости упадет до определенного уровня? Или когда концентрация амилазы упадет ниже определенного уровня? Многие хирурги предполагают, что увеличение объема жидкости из дренажа с высоким содержанием амилазы сигнализирует о развитии клинически значимого ПОСПЖ, но подтверждено ли это какими-либо данными?

В настоящем исследовании мы не выявили различий в объеме сливаемой жидкости у пациентов без утечки или биохимической утечки (степень А) и CR-ПОСПЖ (степень В / С), но концентрации амилазы в сливе были значительно выше в 1–6 послеоперационные дни у пациентов, у которых впоследствии развился клинически значимый ПОСПЖ (степень В / С). Однако с точки зрения прогностической ценности выход дренажной амилазы неадекватен в качестве предиктора клинической тяжести свища. Проведенный нами анализ показал, что оптимизация чувствительности прогноза по объему и уровню амилазы связана со значительным увеличением количества ложноположительных прогнозов. Это не имеет необходимой диагностической точности, чтобы стать полезным предиктивным тестом вероятности развития ПОСПЖ всех типов.

Данные о ежедневном сливе в нашем исследовании показывают, что у многих пациентов (возможно, у одной трети или более), жидкость, богатая амилазой, вытекает из панкреатического анастомоза в раннем послеоперационном периоде, но большинство из них выздоравливают и выздоравливают без осложнений. У других пациентов, у которых в конечном итоге возникла клинически значимая утечка, в дренаже не было жидкости, богатой амилазой, в раннем послеоперационном периоде, но она развивалась позже. Патофизиология клинически значимого ПОСПЖ может включать более поздние послеоперационные события, такие как инфекция, или совпадать с возобновлением приема внутрь твердой пищи и стимуляцией панкреатической секреции. Этим фактом можно объяснить, почему данные слива в более ранний послеоперационный период не позволяют предсказать клинически значимый ПОСПЖ.

Хотя основная цель настоящего исследования состояла в том, чтобы определить прогностическую ценность данных дренажного объема для ПОСПЖ, мы также изучили другие факторы, которые могут предсказать утечку.

В немногочисленных исследованиях сообщалось, что мягкая поджелудочная железа и небольшой диаметр протока поджелудочной железы коррелируют с развитием клинически значимого ПОСПЖ. Риск клинически

значимых ПОСПЖ может еще больше увеличиваться при чрезмерной интраоперационной кровопотере, диабете, болезни сердца и увеличенном времени операции.

Мы не выявили каких-либо статистически значимых ассоциаций между клинически значимыми ПОСПЖ и структурой поджелудочной железы, размером протока, возрастом, продолжительностью операции, уровнем предоперационного сывороточного альбумина, индексом массы тела, значением предоперационного билирубина, наличием хронических заболеваний (ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, хроническая обструктивная болезнь легких и хроническая почечная недостаточность) и установкой стента протока поджелудочной железы.

Мы полагаем, что основной вывод для клинициста из наших данных и предыдущих исследований заключается в том, что у многих пациентов, подвергающихся резекции поджелудочной железы, будет повышенная концентрация дренажной амилазы, и большинство из этих пациентов выздоровеют без осложнений. Этот факт был отражен в определении ISGPF, которое классифицирует ПОСПЖ на основе клинической степени тяжести. Кроме того, наше исследование демонстрирует, что степень повышения уровня амилазы и объем дренажного выхода в любой конкретный послеоперационный день не обязательно являются точным способом предсказания, у каких пациентов разовьется клинически значимый ПОСПЖ. Следовательно, данные исследования дренажного содержимого и его объема могут быть полезны лишь в одном аспекте, а именно, для определения наличия биохимического ПОСПЖ. Дальнейшее течение осложнения операции резекции поджелудочной железы с её анастомозом и степень тяжести ПОСПЖ может быть определена только по клиническим проявлениям. Пациентам с повышенным риском ПОСПЖ, например, с мягкой поджелудочной железой, может потребоваться более тщательное клиническое наблюдение.

Все панкреатодуоденальные резекции были выполнены одной и той же хирургической бригадой в нашем центре на протяжении всего периода исследования. На основании предоперационных лабораторных показателей, данных медицинской визуализации и интраоперационных условий на усмотрение хирурга выполнялась открытая панкреатодуоденальная или пилоросохраняющая панкреатодуоденальная резекция. Для реконструкции желудочно-кишечного тракта была применена методика Чайлда, и всем пациентам был выполнен панкреатоеюноанастомоз протока к слизистой оболочке. Кроме того, стент внутреннего протока поджелудочной железы, силиконовый катетер с несколькими боковыми порами, был вставлен в основной проток поджелудочной железы, а другой конец помещен в полость тощей кишки. С другой стороны, стент наружного панкреатического протока оставлял другой конец наружу через проксимальный отдел тощей кишки через небольшую энтеротомию, которая фиксировалась в брюшной стенке. Все панкреатодуоденальные резекции в нашем панкреатическом центре были выполнены с наружным стентом протока поджелудочной железы или внутренним стентом, исходя из опыта хирургов. Герметик из фибринового клея

при панкреатоеюноанастомозе не накладывали, а устанавливали две абдоминальные дренажные трубки, одну позади билиарно-кишечного анастомоза, другую вокруг панкреато-кишечного анастомоза.

Антибиотики широкого спектра действия и антианаэробные препараты применялись через 72 час. после операции для предотвращения инфекции после операции. Рутинно использовались зонды для кормления тощей кишки, назогастральные зонды и октреодит. После восстановления перистальтики кишечника назогастральный зонд удаляли и через 3 – 5 дней постепенно возвращали к обычному питанию.

Уровни амилазы в сыворотке и дренажной жидкости определяли в плановом порядке на 3, 5 и 7 дни после операции. Затем на 5 – 7 дни после операции выполняли компьютерную томографию с контрастированием для скрининга возможных осложнений.

Если не было признаков осложнений, таких как панкреатический свищ, желчеистечение или инфекция, абдоминальную дренажную трубку и стент наружного панкреатического протока постепенно удаляли во время госпитализации. Если обнаруживали панкреатический свищ, тяжелую абдоминальную инфекцию или другое тяжелое осложнение, применяли антибиотики на основании посева крови и тестов на чувствительность к лекарствам до тех пор, пока уровень амилазы в сыворотке и дренажной жидкости не возвращался к нормальному уровню, а наружный стент панкреатического протока оставался на месте, когда пациент был выписан. Через месяц после операции в поликлинике стент наружного панкреатического протока удалялся.

Таким образом, использование для профилактики ПОСПЖ прогностических критериев частоты возникновения этого осложнения снизилось более чем в 2 раза, что явилось статистически достоверным ($p=0,042$). Количество вторичных осложнений также сократилось, однако, статистической достоверности этих результатов не получено.

ПОСПЖ при резекционных операциях на ПЖ остается серьезной проблемой, далекой от разрешения. Одним из возможных способов уменьшения частоты возникновения ПОСПЖ является критическая оценка факторов риска его возникновения.

При наличии «мягкой» железы, узкого панкреатического протока и других значимых факторов риска, следует выбирать, по возможности, наименее травматичный объем операции и использовать медикаментозную профилактику возникновения ПОСПЖ.

Проведен анализ 22 факторов риска возникновения ПП, которые были разделены на 3 группы:

- индивидуальные (мужской пол, возраст старше 61 года, открытые операции в анамнезе, индекс массы тела более 27 кг/м², эндоскопические операции в анамнезе, общее состояние перед операцией ($\geq$ ASA III), наличие сопутствующих заболеваний, опухолевый характер заболевания, механическая желтуха перед операцией, стентирование протоков в анамнезе, дренирование

протоков в анамнезе, использование октреотида во время операции, использование октреотида после операции);

- диагностические (диаметр ГП менее 3 мм, индекс ГП менее 0,2, состояние парапанкреатической клетчатки, мягкая консистенция паренхимы ПЖ, портальная гипертензия);

- хирургические (объем операции (ПД), открытый метод операции, длительность операции более 6 часов, объем кровопотери более 500 мл).

Значимость факторов риска оценивали с использованием метода статистического анализа по Манну-Уитни.

ВЫВОДЫ

В диссертационной работе на основании анализа ретроспективных и проспективных данных представлены современные возможности лечения больных аденокарциномой головки поджелудочной железы и периампулярной зоны. Сформулированы основные подходы комплексной диагностики на предоперационном этапе, дана оценка диагностическим методам при выявлении опухолей поджелудочной железы и ПОСПЖ. Определены главные принципы технологии панкреатодуоденальной резекции и по результатам проспективного исследования дана оценка роли лимфаденэктомии при этом хирургическом вмешательстве.

Основу заключения составляют следующие выводы:

1. МСКТ является безопасной и воспроизводимой методикой оценки состояния панкреато-дигестивного анастомоза и формирования ПОСПЖ. Хотя уровень липазы/амилазы является ключевым параметром для диагностики, КТ очень помогает в локализации свищей поджелудочной железы

2. Если КТ не может подтвердить диагноз ПОСПЖ, то в этих случаях фистулография является визуализирующим исследованием, решающим проблему. Ранняя диагностика послеоперационных осложнений и их дифференциация от нормальных или ожидаемых послеоперационных результатов имеет решающее значение для обеспечения наилучшего ухода за пациентами, а также снижения заболеваемости и смертности, связанных с хирургическим вмешательством.

3. Показания к операции должны выставляться при неэффективности комплексной консервативной терапии из-за нарушения эвакуации секрета поджелудочной железы вследствие папилло-стеноза (у 10,8% пациентов), стриктуры или дефекта главного панкреатического протока (у 15% пациентов).

4. Методология количественной предоперационной КТ-оценки с использованием объективных критериев FRS позволяет точно предсказать ПОСПЖ у пациентов с панкреатико-кишечными анастомозами после ПД. Автоматизированные оценки могут отражать гистоморфологические особенности протока поджелудочной железы, объем остаточной ткани поджелудочной железы и паренхиматозный фиброз. КТ-анализ с постпроцессингом особенно полезен для пациентов с промежуточным риском FRS при оценке потенциала ПОСПЖ.

5. Состояние поджелудочной железы, которое оценивается по интраоперационным данным, показало негативное влияние жировой инфильтрации паренхимы поджелудочной железы. Поскольку консистенцию поджелудочной железы определяют только на основании интраоперационных результатов или гистологических исследований, группу пациентов с ПОСПЖ высокого риска, особенно с мягкой поджелудочной железой, невозможно идентифицировать до операции.

6. При сравнении предоперационных и интраоперационных факторов риска ПОСПЖ между пациентами с не-ПОСПЖ или классом А и пациентами с CR-ПОСПЖ разница между двумя группами по диаметру основного панкреатического протока была статистически значимой: диаметр ГП был меньше ($2 \pm 0,4$ мм) в группе ПОСПЖ, чем в группе без ПОСПЖ ($6,6 \pm 0,2$ мм) ($P < 0,0001$).

7. Дифференцированный подход к лечению НПС в зависимости от пассажа панкреатического секрета из протоковой системы поджелудочной железы в пищеварительный тракт позволяет добиться положительных результатов.

8. Способность более точно обсуждать риск CR-ПОСПЖ может принести пользу пациентам, помогая установить послеоперационные ожидания и предоставить осязаемые цифры для информированных обсуждений. Идентификация предоперационных переменных риска формирует алгоритм, основанный на фактических данных вероятных рисков панкреатодуоденэктомии. Соблюдение принципов до- и послеоперационной оценки позволяет оптимизировать диагностику, обеспечить ликвидацию ПОСПЖ и ускорить реабилитацию пациентов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Методом первичной оценки при подозрении на ПОСПЖ поджелудочной железы должен быть МСКТ с болюсным контрастным усилением. УЗИ и эндоУЗИ необходимо использовать в качестве дополняющих и уточняющих методик. Выполнение на первом этапе высокоинформативных исследований позволит избежать диагностических ошибок, сократить количество используемых методов, время до постановки окончательного диагноза, быстрее начать необходимое лечение, тем самым повысить уровень оказываемой медицинской помощи.

2. Исследование содержимого дренажной жидкости на содержание амилазы необходимо производить в послеоперационном периоде каждый день для ранней диагностики возникновения несостоятельности панкреатокишечного анастомоза и панкреатического свища. Свидетельством несостоятельности ПЕА и формирования ПОСПЖ является отделение на ПОДЗ по дренажу жидкости с уровнем амилазы, превышающем уровень амилазы в крови в 3 раза.

3. Диагностика CR-ПОСПЖ диктует необходимость применения постоянной активной аспирации сока поджелудочной железы, попадающего в

свободную брюшную полость. Активная аспирация позволяет снизить количество осложнений – аррозивных кровотечений в 4-5 раз, а общую послеоперационную летальность в 3-4 раза.

4. При появлении признаков аррозивного кровотечения у больного с купированным СР-ПОСПЖ степени С следует выполнить релапаротомию с повторным формированием панкреатоеюноанастомоза на наружном вирсунгостомическом дренаже. Данная тактика позволяет снизить риск повторных кровотечений и летальных исходов, а также избежать вынужденных экстирпаций культи поджелудочной железы.

5. При развитии несостоятельности панкреатодигестивных анастомозов и формировании панкреатической фистулы класса В и С перевод пассивных дренажей на активную аспирацию позволяет достоверно снизить уровень аррозивных кровотечений с 62,5% до 14,3% ($p=0,037$) и уровень летальности с 68,75% до 21,4% ($p=0,048$).

6. Для оценки вероятности развития в раннем послеоперационном периоде клинически значимого панкреатического свища необходимо оценивать данные КТ органов брюшной полости на дооперационном этапе с целью определения КТ «мягкой» структуры поджелудочной железы, а также для оценки КТ параметров и выделения их пороговых числовых значений. Для правильного вычисления параметров структуры поджелудочной железы рекомендуем проведение КТ по стандартному протоколу с оценкой плотности железы по фазам сканирования и морфометрическим данным на уровне верхних брыжеечных сосудов.

7. Выбор оперативного вмешательства при панкреатических свищах зависит от сроков их формирования, локализации и глубины повреждения главного панкреатического протока. Рекомендуется наложение концевого инвагинационного панкреатоеюноанастомоза у больных с панкреатическими свищами при полном перерыве главного панкреатического протока и сохраненной дистальной ее частью, что позволяет снизить количество осложнений в раннем и отдаленном послеоперационном периоде.

8. Предикторами развития СР-ПОСПЖ, которые не закрываются в результате интенсивной консервативной терапии в течение трех месяцев и более, являются глубокие (50% и более) некрозы в области перешейка ПЖ и количество отделяемого по контрольному дренажу более 150 мл в сутки с высоким уровнем альфа-амилазы (более 1000 ед.). Эти проявления служат показаниями к экстренной релапаротомии.

СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Торба, А.В. Повреждения поджелудочной железы [Текст] / А.В.Торба // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології. – 2015. – Вип. 3 (129). – С. 73 – 81.

2. Торба, А.В. Послеоперационный свищ поджелудочной железы: кошмар хирурга! Литературный обзор [Текст] / А.В.Торба // Проблеми

экологической и медицинской генетики и клинической иммунологии. – 2016. – Вып. 4 (136). – С. 82 – 103.

3. Торба, А.В. Стентирование протока поджелудочной железы для лечения рефрактерной послеоперационной фистулы 3-го типа [Текст] / А.В.Торба // Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической иммунологии. – 2016. – Вып. 6 (138). – С. 94 – 98.

4. Азаб, Хуссейн Ахмад. Сравнительный анализ пункционной аспирационной биопсии и биопсии троакарном для диагностики абдоминальных объёмных образований [Текст] / Хуссейн Ахмад, А.В.Торба // Новообразование. – 2017. – Т. 9, № 4 (19). – С. 227 – 231. *Автор выполнял эхоконтролируемую биопсию объемного образования, участвовал в написании текста статьи.*

5. Торба, А.В. Измерение фракции жира поджелудочной железы с помощью КТ для прогнозирования свища поджелудочной железы после панкреатодуоденэктомии [Текст] / А.В.Торба // Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической иммунологии»: сборник научных трудов. – Луганск, 2017. – Вып. 4 (142). – С. 153 – 164.

6. Зубов, А.Д. Место эхоконтролируемых биопсий в диагностике онкологической патологии и маршрутизация пациента при ее выявлении [Текст] / Зубов А.Д., А.В.Торба, Х.Азаб // Морфологический альманах имени В.Г.Ковешникова. – 2018. – Т. 16, № 3. – С. 3 – 8. *Автор выполнял эхоконтролируемую биопсию объемного образования, участвовал в написании текста статьи.*

7. Торба, А.В. Лечение тяжелой фистулы поджелудочной железы после панкреатодуоденэктомии [Текст] / А.В.Торба // Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической иммунологии. – 2018. – Вып. 4 (148). – С. 197 – 208.

8. Торба, А.В. Частота выявления первичного опухолевого очага у больных с метастазами в позвоночник [Текст] / А.В.Торба, Хусейн Азаб, А.А.Ерицян, Н.В.Бондарь // Морфологический альманах имени В. Г. Ковешникова. – 2019. – Т. 17, № 1. – С. 35 – 39. *Автор выполнял сбор данных, их анализ и участвовал в написании текста статьи.*

9. Торба, А.В. Роль фистулографии в оценке свища поджелудочной железы после панкреатодуоденэктомии [Текст] / А.В.Торба // Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической иммунологии. – 2019. – Вып. 6 (156). – С. 106 – 113.

10. Азаб, Хусейн Ахмед. Прогнозирование фистулы поджелудочной железы по уровню амилазы в дренажной жидкости у больных хроническим панкреатитом после операции по Фрею [Текст] / Хусейн Ахмед Азаб, А.В. Торба // Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической иммунологии. – 2020. – Вып. 5 (161). – С. 71 – 77. *Автор выполнял сбор данных, их анализ и участвовал в написании текста статьи.*

11. Торба, А.В. Панкреатические свищи после резекции поджелудочной железы при её поражениях [Текст] / А.В.Торба // Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической иммунологии. – 2020. – Вып. 6 (162). – С.

111 – 120. *Соискатель выполнял оперативное лечение. Клиническое наблюдение, анализ полученных данных и участвовал в написании текста статьи.*

12. Торба, А.В. Органная недостаточность в результате системного повреждения при остром панкреатите / А.В.Торба, Азаб Хусейн Ахмед, О.В.Нестайко [Текст] // Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической иммунологии: сб. науч. тр. – Луганск: ЛГМУ, 2021. – Вып. 1 (163). – С. 123 – 140. *Автор выполнял сбор данных, их анализ и участвовал в написании текста статьи*

13. Торба, А.В. Объем дренажной жидкости для прогнозирования клинически значимого панкреатического свища [Текст] / А.В.Торба // Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической иммунологии. – 2021. – Вып. 5 (167). – С. 160 – 169.

14. Торба, А.В. Прогностическое влияние пред- и послеоперационных уровней тромбоцитов и С-реактивного белка у больных раком поджелудочной железы [Текст] / А.В.Торба // Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической иммунологии. – 2021. – Вып. 6 (168). – С. 51 – 64.

15. Торба, А.В. Факторы, влияющие на время заживления послеоперационного панкреатического свища у пациентов, перенесших панкреатодуоденэктомию [Текст] / А.В.Торба // Новообразование. – 2022. – Т. 14, № 3. – С. 6 – 9.

16. Торба, А.В. Влияние послеоперационных осложнений на адъювантную химиотерапию рака поджелудочной железы [Текст] / А.В.Торба // Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической иммунологии. – 2022. – Вып. 1 (169). – С. 94 – 104.

17. Торба, А.В. Значение компьютерной томографии в определении степени саркопении для прогнозирования осложнений после панкреатодуоденальной резекции [Текст] / А.В.Торба // Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической иммунологии. – 2022. – Вып. 2 (170). – С. 184 – 198.

18. Торба, А.В. Опыт применения чрескожной эндоскопической гастростомии в Луганской Народной Республике [Текст] / А.В.Торба, Ю.А.Провизион, Ю.Г.Перцова // Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической иммунологии. Сборник научных трудов. Материалы Международной научно-практической конференции «Здоровье людей – высшее благо общества». – 19 декабря 2017. – Вып. 5 (143). – С. 97 – 98. *Автор выполнял сбор данных, их анализ и участвовал в написании текста тезисов*

19. Торба, А.В. Паллиативное хирургическое лечение распространенного кардиоэзофагеального рака [Текст] / А.В.Торба, О.Д.Рябцева, Л.В.Басенко // Материалы XI съезда онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии 23-25 апреля 2020 г. / Евразийский онкологический журнал. – 2020. – Т. 8, № 2. – С. 221. *Автор выполнял сбор данных, их анализ и участвовал в написании текста тезисов.*

20. Торба, А.В. Мультимодальная программа fast trak surgery в хирургическом лечении рака желудка [Текст] / А.В.Торба, О.Д.Рябцева,

Л.В.Басенко // Материалы XI съезда онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии 23-25 апреля 2020 г. / Евразийский онкологический журнал. – 2020. – Т. 8, № 2. – С. 154 – 155. *Автор выполнял сбор данных, их анализ и участвовал в написании текста тезисов.*

21. Торба, А.В. Чрескожная чреспеченочная холангиостомия с ультразвуковым контролем при неоперабельных опухолях панкреато-билиарной зоны [Текст] / А.В.Торба, Азаб Хусейн Ахмед, Ю.А.Провизион // Материалы Международной научно-практической конференции, посвященной 90-летию ГУ «Луганская республиканская клиническая больница» ЛНР «Здоровье людей – высшее благо общества» (5-6 декабря 2018 года) // Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической иммунологии. – 2018. – Вып. 5 (149). – С. 43 – 48. *Автор выполнял сбор данных, их анализ и участвовал в написании текста тезисов.*

22. Торба, А.В. Значение пункционных биопсий в комплексе методов прецизионной онкологии [Текст] / А.В.Торба, А.Д., Зубов, Х.А.Азаб // Прорывные научные исследования как двигатель науки: сборник статей Международной научно-практической конференции 20 апреля 2018 г. – Тюмень: Аэтерна, 2018. – Ч. 2. — С. 219 – 225. *Автор выполнял сбор данных, их анализ и участвовал в написании текста статьи.*

23. Торба, А.В. Послеоперационный свищ поджелудочной железы (обзор литературы) [Текст] / А.В.Торба // Новообразование. – 2022 . – Т. 14, № 3. – С. 15 – 20.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АДЖ	– уровень амилазы в дренажной жидкости
АК	– арозивное кровотечение
ГПП	– главный проток поджелудочной железы
ДП	- дистальная панкреатэктомия
ЗОЖ	– задержка опорожнения желудка
ИМТ	– индекс массы тела
КТ	– компьютерная томография (рентгеновская)
МДСКТ	– мультidetекторная спиральная КТ
МРХПГ	– магнитно-резонансная холангиопанкреатография
ОНЛ	– отношение нейтрофилов с лимфоцитам
ПАПЖ	– протоковая аденокарцинома поджелудочной железы
ПД	– панкреатодуоденэктомия
ПЕА	– панкреатоеюнальный анастомоз
ПОСПЖ	– послеоперационный свищ поджелудочной железы
РКИ	– рандомизированные клинические испытания
РПЖ	– рак поджелудочной железы
УЗИ	– ультразвуковое исследование
ФС	– фистулография
ЭРПГ	– эндоскопическая ретроградная панкреатография
CR-ПОСПЖ	– клинически значимый свищ ПЖ

ISGPS – международная исследовательская группа по фистуле поджелудочной железы