

Министерство здравоохранения Луганской Народной Республики
Государственное учреждение Луганской Народной Республики
«Луганский государственный медицинский университет им. 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

Диссертации

на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научные консультанты:
доктор медицинских наук, профессор
Гринцов Александр Григорьевич;

доктор медицинских наук
Ищенко Роман Викторович

Экземпляр диссертации идентичен
по содержанию с другими экземплярами,
которые были представлены в диссертационный совет

Ученый секретарь диссертационного совета
Д 01.011.03
Золотухин С.Э.

Луганск – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	6
РАЗДЕЛ 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	17
1.1. Современная эра хирургии поджелудочной железы для лечения РПЖ	17
1.2. Панкреатический свищ после панкреатодуоденэктомии	17
1.3. Расширенные резекции	22
1.4. Показания к применению	23
1.5. Корректировка риска и оценка результатов	23
1.6. Число проведенных операций и результаты	24
1.7. Статистические показатели	25
1.8. Послеоперационный свищ поджелудочной железы	25
1.9. Определение ISGPF и «клинически значимый свищ»	27
1.10. Патофизиология/факторы риска	29
1.11. Прогноз ПОСПЖ	31
1.12. Профилактика ПОСПЖ	31
1.13. Прогноз перед операцией	32
1.14. Прогноз ПОСПЖ по ходу операции и после	34
1.15. Профилактика ПОСПЖ	35
1.15.1. Питание до и после операции	35
1.15.2. Фармакологическое воздействие	36
1.15.3. Дренирование	37
1.15.4. Факторы риска и прогноз панкреатической фистулы	38
РАЗДЕЛ 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	54
2.1. Дизайн исследования	54
2.2. Ультразвуковое исследование	63
2.3. Мультидетекторная спиральная компьютерная томография	64
2.4. Магнитно-резонансная томография	66
2.5. Хирургическое лечение	69
2.6. Постоперационный уход	70

2.7. Характеристика оперированных больных	70
2.8 Характеристики пациентов по типам свища	72
2.9. Прогностические факторы развития ПОСПЖ	73
2.10. Факторы, влияющие на заживление ПОСПЖ	77
2.11. Фистулография	79
2.12. Лечение клинически значимой фистулы после ПОСПЖ	80
2.13. Объём дренажной жидкости для прогноза ПОСПЖ	85
2.14. Обработка данных методами математической статистики	87
РАЗДЕЛ 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ	
КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИЙ НА	
ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЕ	97
3.1. Нормальная анатомия поджелудочной железы	98
3.2. Особенности проведения КТ после операции на поджелудочной железе	101
3.3. Обзор хирургического вмешательства и ожидаемые послеоперационные визуализации	102
3.4. Операция по Уипплу	104
3.5. Метод анастомоза культи поджелудочной железы после ПД	105
3.6 Дистальная панкреатэктомия (ДП)	107
3.7. Измерения значений единиц Хаунсфильда на КТ паренхимы поджелудочной железы и висцерального жира	108
3.8. Конфигурация внешнего контура поджелудочной железы, определенная с помощью предоперационной компьютерной томографии без контрастирования	110
3.9. Послеоперационные осложнения	114
3.9.1. Серома, асцит и абсцесс	114
3.9.2. Несостоятельность анастомоза	116
3.9.3. Кровоизлияние	117
3.9.4. Свищ поджелудочной железы	118
РАЗДЕЛ 4. ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ПОСПЖ	128

4.1. Значение панкреато-дигестивной хирургической техники	128
4.2. Универсальный анализ факторов риска для клинически значимого свища.	128
4.3. Измерение значений единиц Хаунсфильда на КТ паренхимы поджелудочной железы и висцерального жира	132
4.4. Конфигурация внешнего контура поджелудочной железы, определенная с помощью предоперационной компьютерной томографии без контрастного усиления	133
4.5. КТ после панкреатодуоденэктомии	135
4.6 КТ в ранние сроки после панкреато-дуоденэктомии	138
4.7. Логистическая регрессия. ROC-анализ результатов операций на поджелудочной железе	145
4.8. Операции Whipple с сохранением пилоруса	146
4.9. Резекции тела и/или хвоста	151
4.10. Универсальный анализ факторов риска для всех типов ПОСПЖ	152
4.11. Иные послеоперационные осложнения	156
4.12. Прогнозирование фистулы поджелудочной железы по уровню амилазы в дренажной жидкости	157
4.13. Стентирование протока поджелудочной железы для лечения рефрактерной послеоперационной фистулы 3-го типа	160
4.14. Роль фистулографии в оценке ПОСПЖ	160
4.15. Влияние послеоперационных осложнений на адъювантную химиотерапию рака поджелудочной железы (при сравнении с материалами международного многоцентрового исследования)	163
4.16. Лечение ПОСПЖ 3 типа (класс С)	166
РАЗДЕЛ 5. ИССЛЕДОВАНИЕ ЦИРКУЛИРУЮЩИХ	
БИОМАРКЕРОВ И КАЧЕСТВЕННОГО И КОЛИЧЕСТВЕННОГО	
СОСТАВА КРОВИ ДЛЯ ПРЕДИКЦИИ ПОСПЖ	
175	
5.1. Значение маркера Отношение Нейтрофилов к Лейкоцитам и прокальцитонина в качестве предиктора ПОСПЖ	177

5.2. Лимфопения после панкреатодуоденэктомии как предиктор свища поджелудочной железы	181
5.3. Уровни Ц-реактивного белка и прокальцитонинадо и после операции	187
5.4. Сравнение уровней ПКТ, Ц-РБ, лейкоцитов в периоперационном периоде	191
РАЗДЕЛ 6. ДАННЫЕ ДРЕНАЖА ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ КЛИНИЧЕСКИ ЗНАЧИМОЙ ПАНКРЕАТИЧЕСКОЙ ФИСТУЛЫ	197
РАЗДЕЛ 7. АНАЛИЗ И ОБОБЩЕНИЕ ПРОВЕДЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ	209
ВЫВОДЫ	243
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	245
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	247
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ	248

ВВЕДЕНИЕ

Рак поджелудочной железы (аденокарцинома протоков поджелудочной железы, ПАПЖ), одно из самых фатальных раковых заболеваний человека, остается нерешенной серьезной проблемой здравоохранения [10, 2, 3].

За последние 30 лет заболеваемость раком поджелудочной железы в России увеличилась на 30 % и составляет среди женщин – 7,6, мужчин – 9,5 на 100000 человек [4, 5 6].

Показатели смертности при ПАПЖ выше, чем показатели заболеваемости, что отражает заниженную информацию о новых случаях рака поджелудочной железы у лиц старше 70 лет [8, 9, 10, 11]. ПАПЖ является 14-й наиболее частой гистологической формой рака (1,8% всех новых случаев рака ПЖ), но 5-й из причин смерти после рака простаты, легкого, молочной железы и колоректального рака (7,1% всех случаев смертности от рака в год) [6, 7, 12, 13]. 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 [14].

Даже при полном локальном хирургическом клиренсе опухоли частота рецидивов остается высокой с плохими результатами через 5 лет [15 - 18]. 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 [18, 19].

Помимо достижения полного клиренса опухоли, 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 (ЗОЖ). Если не контролировать немедленно,

ПОСПЖ может привести к тяжелой вторичной заболеваемости и значительно увеличить смертность [20 – 23].

Интенсивные исследования в области понимания путей развития рака, стратегий раннего выявления ПАПЖ, идентификации предвестников рака и ведения пациентов в центрах большого объема с хирургическим и онкологическим опытом могут показать перспективу улучшения результатов [24 – 28]. Тем не менее, расширение показаний к хирургическому вмешательству, переход от лечебного намерения к профилактической раковой хирургии, может даже повлиять на изменение профиля пациента. Хирурги поджелудочной железы должны будут реагировать на растущую потребность в профилактической хирургии у молодых, очевидно более здоровых, более «решительных» пациентов, с большей потребностью в информации об обоснованности операции в их отдельных случаях. Меньшее количество возможных тяжелых послеоперационных осложнений потребует радикальных улучшений для их контроля. Теоретически, способность контролировать ПОСПЖ может изменить общую картину резекций поджелудочной железы и способствовать рационализации более агрессивных превентивных хирургических стратегий в борьбе с раком поджелудочной железы. Но если общие послеоперационные результаты значительно улучшились как в отношении смертности, так и заболеваемости за последние 30 лет [29], то послеоперационные осложнения по-прежнему остаются значительными (45 – 69%). Потенциально наиболее существенным осложнением после ПД является ПОСПЖ [29 - 33].

Созданное международное общество по панкреатическим свищам (ISGPS) стремится создать общепринятое описание и классификацию осложнений после панкреатэктомии, которые облегчат международное сотрудничество.

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 [34 – 37].

Частота клинически значимых свищей В и С (CR-ПОСПЖ), составляет 12-14% в большинстве серий [38 – 41]. В литературе сообщается о многих факторах риска развития ПОСПЖ, и некоторые из наиболее приемлемых - это проток поджелудочной железы малого просвета и мягкая / нормальная текстура

поджелудочной железы [42 – 47], а также высокий индекс массы тела (ИМТ), интраоперационная кровопотеря, длительное время операции и патология высокого риска, такая как ампулярные, дуоденальные и кистозные злокачественные опухоли [48 – 52].

Ингибитор секреции соматостатина (и его аналоги) был протестирован для предотвращения ПОСПЖ, но исследования показывают противоречивые результаты. Кокрановский обзор рекомендует использование аналогов соматостатина, и ISGPF утверждает, что он может играть роль у пациентов с высоким риском ПОСПЖ [53, 54].

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 [55 – 57], а у части больных служит показанием для повторного хирургического вмешательства и увеличивает количество летальных исходов [58 – 69].

Многочисленные методы были протестированы, чтобы минимизировать образование ПОСПЖ после ПД, но очень немногие показали 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 спусковыми механизмами развития ПОСПЖ, вызванными травмой, которую операция наносит поджелудочной железе [70 – 72].

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 [73]. Даже при полном локальном хирургическом клиренсе опухоли частота рецидивов остается высокой с плохими результатами через 5 лет [74 – 77]. 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 [78].

Помимо достижения полного клиренса опухоли, 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 (ЗОЖ). Если не контролировать немедленно, ПОСПЖ может привести к тяжелой вторичной заболеваемости и значительно увеличить смертность [79 – 81].

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 [82, 83]. 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 [84 – 88]. Многочисленные методы были протестированы, чтобы минимизировать образование ПОСПЖ после ПД, но очень немногие показали 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 спусковыми механизмами развития ПОСПЖ, вызванными травмой, которую операция наносит поджелудочной железе [89 -91].

Выбор наилучшей техники анастомоза при операциях на поджелудочной железе до сих пор остается спорным. Из нескольких доступных методов наиболее часто выполняются панкреатикогастротомия (ПГ) и панкреатоеюноанастомоз (ПД). В некоторых РКИ и метаанализах [36–44] сравнивали ПГ и ПС [92 – 94].

Tomoyuki Abe и соавт., 2020 сообщили о сравнительных результатах встречаемости ПОСПЖ (класс В или С) в РКИ у 329 пациентов. Они разделили рандомизацию в соответствии с диаметром протока поджелудочной железы, и результаты ясно продемонстрировали, что возникновение ПОСПЖ было значительно ниже после ПГ, чем после ПЕ (ОШ = 2,86; 95% ДИ: 1,38–6,17; $P = 0,02$). И наоборот, немецкое многоцентровое РКИ продемонстрировало, что не было существенной разницы в частоте свищей степени В/С после ПГ по сравнению с ПЕ (20% против 22%, соответственно, $P = 0,617$) [95, 96].

Каждое РКИ имеет различные критерии отбора пациентов с индивидуальными особенностями заболеваний и методами наложения швов для реконструкции; поэтому их выводы следует интерпретировать с осторожностью. Сообщалось о нескольких результатах метаанализа по этому вопросу, которые продемонстрировали очевидное превосходство ПГ в отношении риска ПОСПЖ, несмотря на небольшую разницу во включенных исследованиях. Однако было обнаружено, что ПЕ имеет физиологические преимущества по сравнению с ПГ, хотя периоды наблюдения были относительно короткими. Есть сообщения о значительно более высоких послеоперационных атрофических изменениях паренхимы поджелудочной железы и выраженной стеаторее в группе ПГ в течение длительного периода наблюдения (Perivoliotis et al., 2017; Lee Y.N., Kim W.Y. 2018). Кроме того, сообщалось о более высокой частоте нарушений толерантности к глюкозе после ПГ по сравнению с ПД в течение периода наблюдения.

Учитывая функцию остатка поджелудочной железы, использование только краткосрочных результатов недостаточно для сравнения. Реконструкция после операции на поджелудочной железе остается дискуссионной, и невозможно с уверенностью сделать вывод, какой метод лучше после ПД. Следовательно, метод реконструкции должен определяться на основе характеристик пациента и опухоли, таких как диаметр протока поджелудочной железы, консистенция поджелудочной железы и онкологический прогноз (Menahem et al., 2015; Figueras et al., 2013).

Таким образом, тема формирования панкреатодигестивных анастомозов противоречива. Нет единого мнения ни о способах создания этих соустьев, ни о

методах лечения несостоятельности данных анастомозов и ПОСПЖ. Представляется актуальной задача разработки эффективных методов профилактики несостоятельности панкреатокишечного анастомоза у больных после резекции поджелудочной железы.

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 соустьев, 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 более 20 подобных операций в год.

Связь работы с крупными научными программами ЛНР:

Тема диссертации соответствует приоритетным направлениям научных исследований «Перечня государственных программ научных исследований на 2016 – 2025 годы», утвержденных постановлениями Совета Министров Луганской Народной. Диссертационное исследование планировалось в рамках приоритетных

направлений научно-технической деятельности, утвержденных Указами Главы ЛНР.

Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планами научно-исследовательской работы кафедры госпитальной хирургии, урологии и онкологии факультета последипломного образования ГОСУДАРСТВЕННОГО УЧРЕЖДЕНИЯ ЛУГАНСКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ «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 г.) и «Хирургическое лечение злокачественных новообразований поджелудочной железы и профилактика послеоперационных осложнений» (№1903 от 08.01.2019г. срок выполнения 2019 – 2024 г.).

Цель исследования: оптимизировать хирургическую тактику при панкреатических свищах с учетом их вида, локализации и глубины повреждения главного панкреатического протока поджелудочной железы, сроков формирования. С использованием современных методов диагностики и лечения улучшить результаты лечения ПОСПЖ.

Задачи исследования:

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.

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 концевой инвагинационного ПЕА. По результатам проведенного исследования определены показания к использованию данного вида анастомоза. Пациентам с ПОСПЖ целесообразно использовать оригинальный концевой 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.

Методология и методы исследования.

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.

Методы исследования: комплексная диагностика на предоперационном этапе, оценка технологии панкреатодуоденальной резекции, разработка прогностических моделей, которые могут облегчить клиническое ведение пациентов, перенесших ПД.

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, 19 декабря 2017), Международной

научно-практической конференции, посвященной 90-летию ГУ «Луганская республиканская клиническая больница» ЛНР «ЗДОРОВЬЕ ЛЮДЕЙ – ВЫСШЕЕ БЛАГО ОБЩЕСТВА» (Луганск, 5-6 декабря 2018); научно-практической конференции «Интеграция – взаимное сотрудничество в области здравоохранения, науки и образования» (Луганск, 20 ноября 2020), XI съезда онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии 23-25 апреля 2020 г., на научно-практической конференции «Интеграция – взаимное сотрудничество РФ и ЛНР в области здравоохранения, науки и образования» (Луганск, 26 ноября 2021), пленуме правления ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ (Самара, 2021).

Апробация работы проведена на заседании проблемной комиссии с участием сотрудников отдела абдоминальной хирургии, клинико-диагностического отделения с группой клинической иммунологии, отдела лучевой диагностики и эндоскопического отделения ФГБУ «Институт хирургии им. А.В.Вишневского» Минздрав РФ 08 июля 2021г.

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 23 научных работа, из которых 19 статей в журналах, включенных в перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК ЛНР, 4 тезисов – в материалах отечественных и зарубежных конференций, 14 работ опубликовано без соавторов.

Структура диссертации. Диссертация изложена на 298 страницах компьютерного набора текста и включает в себя введение, основной текст диссертации, состоящий из обзора литературы, результатов собственных исследований и их обсуждения, анализа и обобщения проведенного исследования, заключения и практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы. Положения диссертационной работы иллюстрированы 31 таблицей, 38 рисунками. Список литературы содержит 372 источника, из них 345 латиницей.

РАЗДЕЛ 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Современная эра хирургии поджелудочной железы для лечения РПЖ

Приблизительно 65% РПЖ локализуется в головке поджелудочной железы, 15% - в теле или хвосте, а в остальных случаях обнаруживается мультифокальное заболевание [73]. После соответствующего предоперационного обследования и определения стадии пациентам с РПЖ, как правило, планируют одну из трех операций: панкреатодуоденэктомию с сохранением привратника по Уипплу (PPPD), или дистальную панкреатэктомию со спленэктомией или без нее и, наконец, тотальную панкреатэктомию (редко). В настоящее время в литературе доступны подробные руководящие принципы по многим аспектам хирургии поджелудочной железы при РПЖ, например, открытый интернет-ресурс (https://www.ihpba.org/183_Guidelines-.html). Это особенно важно в эпоху увеличения использования предоперационной химиотерапии и / или химиолучевой терапии для лечения РПЖ при местно распространенном заболевании. Использование неоадьювантных схем означает, что современный хирург поджелудочной железы должен быть подготовлен к адаптации хирургических подходов для выполнения по онкологическим принципам резекций поджелудочной железы.

Таким образом, несмотря на наличие международных руководств по ведению пациентов с РПЖ, оптимальный хирургический подход в эпоху все большего усложнения и доступности хирургических вмешательств и развития неоадьювантных режимов химио-лучевой терапии означает, что требуется обеспечение оптимальной хирургической техники [73 – 78].

1.2. Панкреатический свищ после панкреатодуоденэктомии

Оценка риска и ранняя диагностика

Рак поджелудочной железы (аденокарцинома протоков поджелудочной

железы, ПАПЖ), был и остается одним из самых грозных заболеваний человека с нерешенной серьезной проблемой здравоохранения [79 – 86]. Обнаружение рака на более ранних стадиях может увеличить число оперированных пациентов. Тем не менее, наиболее важным для улучшения результатов удачно резецированного ПАПЖ является разработка эффективных системных методов лечения. Дальнейшее развитие лечебной тактики с радикальной целью, как показано в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ), пока ещё ограничено пациентами с нераспространенным заболеванием, которым проводится строго оцененная резекция R0 [87 – 90].

Интенсивные исследования в области понимания путей развития рака, стратегий раннего выявления ПАПЖ, идентификации предвестников рака и ведения пациентов в крупных центрах с хирургическим и онкологическим опытом могут быть примером перспективы улучшения результатов [91 – 92]. Для уменьшения возможных тяжелых послеоперационных осложнений требуются радикальные меры для контроля хирургических осложнений. Теоретически, способность избежать (если полностью не ликвидировать) ПОСПЖ может изменить общую картину резекций поджелудочной железы и готовности рационализации более агрессивных превентивных хирургических стратегий в борьбе с раком поджелудочной железы [93 – 98].

Свищи поджелудочной железы относятся к осложнениям острого панкреатита, травмы, операций на ПЖ и органах брюшной полости. Острый деструктивный панкреатит в отдаленном периоде в 10-25% приводит к формированию псевдокист и в 7-55% - наружных и внутренних свищей ПЖ [99 - 100]. Большинство панкреатических фистул закрываются самостоятельно или в результате консервативного лечения. В то же время формирование полных наружных свищей, а также длительно функционирующих, рецидивирующих и смешанных, приводит к значительной потере панкреатического сока, нарушению пищеварения, развитию гнойно-септических осложнений, снижению качества жизни, требуют дополнительного эндоскопического или хирургического лечения и значительно удлиняют и удорожают его [101 – 104].

До 2005 г. не существовало определения и классификации ПОСПЖ, что приводило к невозможности сравнивать различные вмешательства и методы

профилактики этого осложнения. В результате – большая вариабельность в зарегистрированной частоте ПОСПЖ после резекции поджелудочной железы. В 2005 году была создана Международная рабочая группа из 37 «панкреатических» хирургов, чтобы впервые разработать стандартизированное всеобъемлющее определение ПОСПЖ. Определение ПОСПЖ как «выделение из дренажей любого поддающегося измерению объема жидкости после 3-го послеоперационного дня с содержанием амилазы более чем в 3 раза превышающим активность амилазы в сыворотке крови» соответствовало консенсусу мнений.

3 градации клинического течения ПОСПЖ были обоснованы следующим образом. Относительно доброкачественное клиническое течение – это фистулы класса А. Среднетяжелых больных, нуждающихся в медикаментозном или малоинвазивном вмешательстве группируют в класс В, и больных в критическом состоянии, часто с сепсисом, требующих инвазивного вмешательства - в класс С. Это согласованное определение было пересмотрено в 2016 г. в основном для того, чтобы ограничить определение ПОСПЖ только теми случаями, которые «проявлялись клинически значимым развитием/состоянием, связанным непосредственно с послеоперационной панкреатической фистулой» (т. е. класс В и С). Таким образом, классу А присвоен термин «биохимическая утечка», так как не наступают какие-либо изменения в клиническом состоянии пациента. Важно отметить, что эта система оценок неоднократно подтверждалась с точки зрения ее связи с другими аспектами, не связанными с ПОСПЖ, а именно, продолжительностью пребывания в больнице и отделении интенсивной терапии (ОИТ) и стоимостью пребывания в больнице [109 – 112].

Патофизиология ПОСПЖ ROPF долгое время была неясна. Предполагалось, что ПОСПЖ возникает просто из-за потери механической целостности панкреатоэнтерального анастомоза, приводящей к «утечке» панкреатической жидкости. Было предложено разнообразие способов панкреатодуоденальных резекций для улучшения герметичности анастомозов, что свидетельствует о широко распространенном неправильном понимании ПОСПЖ как простой потери механической целостности анастомоза. Основное внимание уделялось механической поддержке или усилению анастомоза (линии скобок), включая использование фибриновых герметиков, лоскутов аутологичной ткани ,

биорассасывающихся сеток, различных методов наложения швов, стентов [113 – 119].

В результате накопления параметров клинического течения ПОСПЖ стало очевидным, что имеются значительные факторы, которые при прочих равных условиях сопровождаются учащением формирования ПОСПЖ и тяжестью клинических проявлений. Факторы, наиболее последовательно показанные как предикторы ПОСПЖ после панкреатодуоденальной резекции (ПД), включают мягкую текстуру железы, нераковую патологию нехронического панкреатита, малый диаметр протока поджелудочной железы (<3 мм) и высокую интраоперационную кровопотерю (>1000 мл). Эти признаки можно использовать для определения шкалы риска свищей (FRS), которая представляет собой валидированную систему оценки для прогнозирования риска образования ПОСПЖ после ПД [120 – 125]. Другие зарегистрированные, но менее подтвержденные факторы риска включают увеличение индекса массы тела (ИМТ), избыточное интраоперационное введение жидкости, увеличенный объем паренхиматозного остатка поджелудочной железы, плохое предоперационное питание и мужской пол [126 – 130].

Особого внимания заслуживает изучение повышенного риска ПОСПЖ больных пожилого возраста после ПД. В исследовании, в котором сравнивали пациентов младше 75 ($n=422$) и ≥ 75 ($n=102$) лет, перенесших ПД, последняя возрастная категория была связана с более высоким уровнем периоперационной летальности (1,9% против 5,9%, $p=0,037$), но не связано с повышенным риском ПОСПЖ (10% против 7,8%, $p=0,579$) [131- 133].

Мы рассмотрим как традиционные, так и возникающие в последние годы концепции в понимании патофизиологии и лечения ПОСПЖ с акцентом на возможные будущие направления исследований в этой области.

В 1968 году опубликована статья с изложением опыта 41 последовательной резекции Уиппла, выполненная одним хирургом Центра им. Ханемана в Филадельфии в течение 13-летнего периода без периоперационной смертности и частоты свищей 10% [Howard, 1968, (134) Pancreatico-duodenectomy: forty-one consecutive Whipple resections without an operative mortality. Ann Surg. 1968 Oct; 168(4): 629–640. doi: 10.1097/00000658-196810000-00010]. В публикации была

подчеркнута важность специальной клинической «команды поджелудочной железы» для успешного ведения пациентов.

Несмотря на эти обнадеживающие результаты, процедура Уиппла постепенно приобретала дурную славу из-за чрезмерной послеоперационной смертности и заболеваемости, технических трудностей, зависящих от процедуры, и плохих перспектив долгосрочного выживания [135]. Тот факт, что сравнение радикальных резекций и процедур шунтирования закупорки желчного протока не выявило различий в долговременной выживаемости, привело к тому, что некоторые хирурги пришли к выводу, что от резекции при раке поджелудочной железы следует вовсе отказаться [136, 137]. Тем не менее, после тотальной панкреатэктомии (ТП) послеоперационная смертность была намного выше, чем при процедуре Уиппла, хотя панкреатоюнонального анастомоза удалось избежать [138]. К 1981-ому году в клинике Майо впервые удалось добиться смертности ниже 5% пациентов, оперированных по Уипплу.

В статье van Heerden et al., [139] сообщалось о 146 пациентах. Публикация стала прелюдией к десятилетию централизации и систематического формирования крупных центров хирургии поджелудочной железы, что привело к увеличению числа серий с аналогичными показателями смертности [138, 139]. Снижение уровня смертности рассматривалось как результат концентрации операционного опыта и улучшения поддерживающей периоперационной помощи [140]. Что касается оставшихся высоких показателей заболеваемости, ЗОЖ составляли половину осложнений, тогда как частота ПОСПЖ варьировала от 0% до 30% [141]. Осложнения после ПД также оказали влияние на отдаленные результаты. Некоторые авторы пришли к выводу, что уровень смертности ниже 5% и уровень осложнений ниже 40% должны являться предварительными условиями для клиник с опытными хирургами [142].

1.3. Расширенные резекции

Многочисленные усилия были предприняты для улучшения выживаемости

после резекции рака поджелудочной железы путем радикализма резекции. Хотя первая тотальная панкреатэктомия и, в том числе, при раке ПЖ были восприняты с энтузиазмом, последующая оценка показала неутешительные краткосрочные и долгосрочные результаты. В 1977 году Фортнер представил хирургическую концепцию «регионарной панкреатэктомии» у пациентов с запущенными заболеваниями [147], которая включала полную или субтотальную панкреатэктомию и резекцию соседних артерий и вен. Уровень оперативной смертности был высоким, и процедура в целом не была принята.

Сообщение о том, что до трети пациентов с РПЖ имели метастазы в лимфатические узлы, обычно не удаляемые стандартной операцией [148], привело к повышению интереса к роли лимфаденэктомии. В ретроспективном исследовании сообщалось об улучшении 5-летней выживаемости после расширенной лимфаденэктомии [149]. Последующее рандомизированное исследование не смогло подтвердить эти результаты, хотя у пациентов с метастазами в лимфатических узлах выживаемость в группе с расширенной резекцией была выше [150]. В исследовании подчеркивается необходимость определения современной стандартной резекции Уиппла, включая степень лимфаденэктомии. Классификация была предложена Европейской консенсусной конференцией в 1998 году [150]. Обширный обзор 340 исследований показал, что только один из 30 пациентов, перенесших резекцию, имел выживаемость пять лет или более. Была рассчитана совокупная стоимость одной «успешной» резекции (~\$4,5 млн. США), и был сделан вывод о том, что «расширенные резекции поджелудочной железы являются бесполезными тратами ресурсов», подчеркивая необходимость стандартизации процедуры и отчетности. Также другие авторы считали, что определение стандартных методов имеет решающее значение для сравнения результатов между учреждениями и для будущих РКИ для сопоставления и различных модификаций процедур [151 – 153].

1.4. Показания к применению

В настоящее время ПД представляет собой стандарт хирургической помощи для пациентов с опухолями, происходящими из головки поджелудочной железы, шейки, крючковидного отростка, двенадцатиперстной кишки или дистального

желчного протока [150]. Помимо злокачественной опухоли, процедура обычно выполняется для широкого спектра показаний, начиная от доброкачественных состояний, таких как хронический панкреатит, до предраковых заболеваний, таких как внутрипротоковые папиллярные слизистые новообразования, IPMNs [155]. ПД выполняется с целью достижения полного клиренса опухоли с опухоль-негативными краями резекции (R0). Рекомендуется направление пациентов в специализированные центры [155, 156]. Как классический Whipple, так и ПД являются приемлемыми методами с похожими результатами [157, 158]. Расширенная лимфаденэктомия до сих пор не показала улучшения выживаемости [159]. Резекция воротной вены увеличила число пациентов, подлежащих резекции, с эквивалентными показателями выживаемости по сравнению со стандартными резекциями, и вовлечение воротной вены больше не считается противопоказанием ПД [160, 161]. Резекция и реконструкция вовлеченных артерий выполнялась слишком редко, чтобы свидетельствовать о возможных хирургических преимуществах у тщательно отобранных пациентов [162, 163]. Реконструкция поджелудочно-кишечного тракта была целью многочисленных РКИ и обсервационных когортных исследований; классическими альтернативами стандартам остаются ПЕ и панкреатогастростомия (ПГ).

1.5. Корректировка риска и оценка результатов

На протяжении всей истории развития инвазивной панкреатологии проведение ПД было связано с высокой пероперационной заболеваемостью. ПОСПЖ был отмечен и задокументирован у первых пациентов, перенесших операцию на поджелудочной железе в конце 19-го века (Whipple, 1946). С тех пор профилактика ПОСПЖ была одной из основных задач в области исследований хирургии поджелудочной железы. Централизация процедур, одна из первых успешных мер по снижению заболеваемости, превратила ПД из необычных и сложных процедур в стандартные. Идея накопления объема сложнейших хирургических вмешательств для стимулирования развития знаний и опыта не была новой, и ее реализация была показана на ранней стадии, что привело к

некоторому улучшению результатов [162, 163].

1.6. Число проведенных операций и результаты

В течение последних десятилетий в многочисленных исследованиях сообщалось о сильной взаимосвязи объема хирургических вмешательств и результатов хирургии поджелудочной железы, особенно для ПД [164]. В исследовательских центрах с большим объемом пациентов были более низкие показатели внутрибольничной смертности [165, 166]. более короткое пребывание в больнице [167] и улучшение показателей выживаемости в долгосрочной перспективе по сравнению с общими хирургическими отделениями. Исследования убедительно показали, что централизация хирургии поджелудочной железы приводила не только к увеличению частоты резекции [168] и снижению послеоперационной смертности [169, 170], но также и в улучшении долгосрочной выживаемости. В отличие от документированного снижения смертности, частота осложнений остается 20-50%, а взаимосвязь между объемом процедуры и осложнениями не полностью раскрыта [171]. Более низкие показатели смертности в центрах с большим объемом не могут быть отнесены к более низким показателям заболеваемости. Фактически, в центрах с большими объемами заболеваемость была схожа с показателями в общих отделениях [172, что позволяет предположить, что более эффективное лечение осложнений или более низкие показатели повторных госпитализаций и операций могли бы объяснить разницу. В США повышенное внимание к различиям в результатах хирургического вмешательства привело к использованию моделей стратегии, таких как выборочное направление, соблюдение строгих протоколов процесса лечения и изучения результатов, для улучшения качества медицинской помощи [173 – 175].

1.7. Статистические показатели

«Измерение» результатов всегда было важным в хирургии поджелудочной

железы, и не в последнюю очередь для демонстрации преимуществ централизации, но только недавно более систематическая стандартизация параметров оценки результатов позволила провести содержательные сравнения между различными хирургическими учреждениями [176]. Смертность, вероятно, является самым старым параметром, используемым для оценки хирургических исходов, и термин «внутрибольничная смертность» используется почти 80 лет. Впоследствии 30-дневная смертность была установлена в качестве альтернативы внутрибольничной смертности. Чтобы получить полную картину, в нескольких исследованиях, в основном в области хирургии сердца и грудной клетки, оба параметра объединены в «30 дней или внутрибольничная смертность». В хирургии поджелудочной железы огромная потребность в определениях послеоперационной заболеваемости иллюстрируется многочисленными ссылками на имеющиеся согласованные определения. Одним из наиболее распространенных определений послеоперационных осложнений в хирургии является классификация хирургических осложнений по Клавиену-Диндо, которая определяет тяжесть осложнений, связанных с процедурой, то есть исхода процедуры.

1.8. Послеоперационный свищ поджелудочной железы

Мрачные показатели выживаемости после резекции РПЖ являются прежде всего следствием нерешенных, связанных с болезнью и опухолево-биологических проблем. Они иллюстрируют не только хирургическую проблему достижения резекции R0, но также и неспособность разработать методы раннего выявления рака и эффективного адъювантного лечения. Тем не менее, плохие краткосрочные результаты и высокие показатели послеоперационной заболеваемости в основном связаны с недостатками хирургического вмешательства.

Послеоперационный свищ поджелудочной железы - это ненормальная связь от поджелудочной железы до эпителизированной поверхности [177]. ПОСПЖ, обычно вызываемый утечкой из панкреатическо-кишечного анастомоза [178], является основной причиной высокой заболеваемости, связанной с

панкреатоудуоденэктомией (PD), вместе с длительным желудочным стазом [179]. ЗОЖ является распространенным осложнением, которое больше сопровождает, чем модифицирует послеоперационное течение. ЗОЖ может задержать восстановление оральной диеты и выписку из больницы, а также привести к сохранению проблем с питанием и ухудшению качества жизни [180]. Напротив, ПОСПЖ является динамическим осложнением, которое мешает послеоперационному течению. Он может вызывать тяжелую вторичную заболеваемость с сепсисом и недостаточностью органов или летальным кровоизлиянием, высокой частотой повторных операций и повышенной ассоциированной смертностью [181 - 183]. Даже при контролируемом и успешном лечении ПОСПЖ приводит к более высоким показателям реадмиссии [184]. Кроме того, свищи оказывают значительное социальное и экономическое воздействие [185, 186].

Поджелудочно-кишечный анастомоз был назван «ахиллесовой пятой» процедуры ПД [187]. Зарегистрированные случаи ПОСПЖ варьируются от 0 до 33% [188]), отражая различные определения ПОСПЖ. Реальное различие частоты свища ПЖ [189] даже в исследованиях, использующих современные и стандартные определения, отражает сложность проблемы.

Различные термины были использованы для идентификации ПОСПЖ: свищ, утечка, анастомотическая недостаточность или шовная недостаточность. В обзоре доступной литературы за период с 1991 по 2000 год было идентифицировано 26 различных определений утечки анастомоза поджелудочной железы. Применение различных определений в группе из 242 пациентов показало, что частота ПОСПЖ варьировала от 10 до 29% в зависимости от использованной терминологии. Сообщается также, что частота свища составляет от 15 до 26% [190].

В большинстве публикаций, исследующих причины и факторы риска ПОСПЖ, используются дренажные выделения (связанные с содержанием амилазы), клинические признаки, рентгенологические параметры и результаты интраоперационных исследований в качестве критериев для определения ПОСПЖ [189].

1.9. Определение ISGPF и «клинически значимый свищ»

Определение ПОСПЖ, которое было предложено Международной исследовательской группой по фистуле поджелудочной железы (ISGPF) в 2005 году, сегодня широко распространено. ISGPF определяет ПОСПЖ как неудачу заживления/уплотнения панкреато-кишечного анастомоза или паренхиматозной утечки, которая характеризуется повышенной концентрацией амилазы, превышающей в три раза верхнее нормальное сывороточное значение в дренажных жидкостях, начиная с третьего дня после операции [190]. Случаи, соответствующие этим критериям, подразделяются на субклинические (степень А тип 1), клинические (степень В тип 2) или тяжелые свищи (степень С тип 3). Определение фистулы ISGPF является не инструментом для принятия клинических решений [191], а инструментом ретроспективной отчетности, облегчающим сравнение и стандартизацию результатов в клинических исследованиях и публикациях.

Концепция клинически значимых утечек поджелудочной железы была введена в 1997 году. Переходя к определению ISGPF, многочисленные исследования объединили классы ПОСПЖ В (2 тип) и С (3 тип) в группу «клинически значимых» свищей [192 – 196]. Помимо нескольких экспериментальных исследований патологических механизмов проявления ПОСПЖ, две основные цели исследований заключались в определении факторов риска для ПОСПЖ или в улучшении краткосрочных результатов в профилактических подходах (часто в форме РКИ). Критерии для определения ПОСПЖ классов В и С также были уточнены, чтобы прояснить различие между этими двумя категориями. Важно отметить, что эта система оценок неоднократно проверялась с точки зрения ее связи с другими осложнениями, не связанными с ПОСПЖ, продолжительностью пребывания в стационаре и в отделении интенсивной терапии и стоимостью пребывания в стационаре [197 - 200].

Согласно изученной литературе, достаточный дренаж является «краеугольным камнем» лечения ПОСПЖ с того самого момента, когда это

осложнение распознано. Соответствующие меры лечения должны быть немедленно приняты и с наивысшим приоритетом [201 – 207]. Согласно двум РКИ, неоперативное лечение, включая лечение послеоперационного паралича кишечника и дренирование внутрибрюшинных коллекций, было успешным примерно в 90% случаев [203, 204 (Kazanjian et al., 2005; G. Veillette, I. Dominguez et al., 2008)]. Необходимо обеспечить адекватную гидратацию; парентеральное питание рекомендуется пациентам не менее 10 дней после операции [206, 207]. При наличии признаков инфекции рекомендуются антибиотики, которые корректируются в зависимости от чувствительности к микроорганизмам больного [208, 209].

Осторожное управление дренажом показано у пациентов с ПОСПЖ и высокопроизводительным дренажом (>200 мл / день) или с высоким содержанием амилазы [210, 211]). Некоторые авторы рекомендовали введение октреотида с терапевтической целью [212 – 215]; однако, согласно метаанализу, нет убедительных доказательств того, что аналоги соматостатина приводят к более высокой частоте закрытия свищей поджелудочной железы по сравнению с другими методами лечения [216 - 220].

Чрескожный/эндоскопический дренаж верифицированных с помощью КТ коллекций также считается неэффективным [216 – 218]. Хирургическое вмешательство следует рассматривать в случаях подозрения на расхождение швов анастомоза или у пациентов с клинически ухудшающимся состоянием с неудачами дренирования абсцессов. Тяжелый ПОСПЖ приводит к накоплению вторичной заболеваемости и смертности [219 – 220] и остается нерешенной хирургической проблемой.

Неудача консервативного лечения может потребовать повторной операции [221 – 223], но современные концепции лечения имеют высокую частоту отказов радикальных вмешательств [224 – 228].

Хирургические варианты включают широкий перипанкреатический дренаж абсцессов или скоплений жидкости, ревизию исходного панкреато-кишечного анастомоза, преобразование в альтернативный анастомоз или завершение вмешательства тотальной панкреатэктомией [229 – 230]. У пациентов с ПАПЖ

простой перипанкреатический дренаж может быть неэффективным [231 – 233]. Стандартное лечение тяжелого ПОСПЖ [234 – 236] сопровождается высокой смертностью, непосредственно связанной с процедурой (38-64%), и приводит к комплексу вторичной заболеваемости с плохими краткосрочными и долгосрочными результатами [237].

Пациенты, у которых развивается ПОСПЖ, также более склонны к развитию послеоперационных осложнений, не связанных с фистулой, включая длительную продолжительность пребывания в стационаре, раневую инфекцию, острые сердечные эпизоды, утечку желчи и смертность. Примечательно, что ПОСПЖ и ПОПанкреатит были определены как предикторы развития ЗОЖ после ПД, что приводит к ухудшению питания и увеличению продолжительности пребывания в стационаре [238, 239].

1.10. Патофизиология/факторы риска

Оспаривая представление о том, что ПОСПЖ является фактором, который развивается с течением времени, работы de Reuver et al [240] и Nahm et al [241] продемонстрировали, что высокая концентрация амилазы в жидкости, полученной непосредственно во время операции из перипанкреатической среды (концентрация амилазы во время операции, IOAC = intraoperative amylase concentration), в высокой степени предсказывает развитие ПОСПЖ после PD и DP соответственно. Было продемонстрировано, что IOAC является отличным предиктором ПОСПЖ в обеих ситуациях с площадью под кривой ошибок (AUROC) 0,93 (95% ДИ 0,87–0,99) для ПД и 0,92 (95% CI 0,81–0,99) в ПЕ. Эти данные впервые позволили предположить, что лежащие в основе патофизиологические события, которые приводят к возможному формированию ПОСПЖ в соответствии с определением ISGPF, происходят во время резекции поджелудочной железы. Также было продемонстрировано, что плотность ацинарных клеток на краю шейки поджелудочной железы сильно коррелирует с IOAC и развитием ПОПанкреатита (по данным трипсиногена-2 в моче и амилазы/липазы в сыворотке в 1-й послеоперационный день). IOAC и развитие

ПОП, в свою очередь, тесно связаны с развитием ПОСПЖ и комбинированной конечной точкой системных послеоперационных осложнений. Это подтверждается растущим объемом биохимических данных, подтверждающих связь между ПОП и ПОСПЖ [242 – 244].

Взаимодействие между ЮАС, плотностью ацинарных клеток, ПОП и ПОСПЖ еще предстоит окончательно выяснить; однако авторы выдвинули гипотезу о потенциальном механизме, при котором поджелудочная железа высокого риска с высокой плотностью ацинарных клеток склонна как к немедленной утечке богатой протеазой панкреатической жидкости (ЮАС), так и к развитию панкреатита в остатке железы как результат ишемии и/или манипуляций с железой.

Механизм, с помощью которого возникает ПОП, еще предстоит подробно изучить, хотя предварительная работа Ansorge и соавт. [243] предполагает, что может быть задействован фокальный ишемический панкреатит. Обсервационное когортное исследование 48 пациентов, перенесших ПД, было проведено с измерением концентрации амилазы в плазме и внутрибрюшинных уровней лактата, пирувата и пептида активации трипсиногена (ТАР) вблизи панкреатического анастомоза с использованием методов микродиализа пирувата, указывающее на локальную ишемию, а также значительно более высокие уровни перианастомозной ТАР и амилазы плазмы, указывающие на то, что панкреатит был ассоциирован с развитием ПОСПЖ. Это указывает на то, что панкреатит является важным фактором развития ПОСПЖ, а не просто нарушением механической целостности анастомоза. Дальнейшее доказательство ишемии как механизма ПОП включает в себя наблюдения измененного кровотока после резкого разделения шейки поджелудочной железы во время резекции поджелудочной железы. Это наблюдалось непосредственно при отсутствии сильного кровотечения, при доплеровской оценке (отсутствие доплеровского сигнала), а также при использовании индоцианинового зеленого красителя, который демонстрирует ишемию на уровне шейки поджелудочной железы. [244, 245]. Обнаружение ПОПанкреатита как неотъемлемого «участника» в развитии ПОСПЖ имеет важные последствия для прогнозирования, предотвращения и

лечения ПОСПЖ.

1.11. Прогноз ПОСПЖ

Биохимические маркеры ПОПанкреатита после резекции поджелудочной железы проявляются с первых послеоперационных суток. К ним относятся уровни сывороточных амилазы и липазы, а также трипсиноген-2 в моче. В обсервационном исследовании 61 пациента, перенесшего резекцию поджелудочной железы, было обнаружено, что наличие указанных маркеров в первый послеоперационный день, является сильным предиктором развития ПОСПЖ (ОШ 17,81, 95% ДИ 2,17–145,9)¹²⁸. Также было показано, что гистологическая оценка края шейки поджелудочной железы для определения плотности ацинарных клеток позволяет точно прогнозировать развитие ПОСПЖ (площадь под кривой ошибок AUROC 0,744, $p = 0,003$) [246]. Это может быть определено на интраоперационной фазе во время замороженных срезов. Будущие исследования в более крупных когортах необходимы для подтверждения этого вывода и оценки того, может ли плотность ацинарных клеток быть более точным и количественным способом характеристики остатка железы, чем просто оценка железистой «текстуры».

1.12. Профилактика ПОСПЖ

Исследования, изучающие методы снижения риска и тяжести ПОСПЖ, теперь должны включать не только физические методы укрепления или поддержки анастомоза поджелудочной железы или линии скобок, но также включать стратегии по улучшению состояния ПОП. Это может включать профилактику ишемии поджелудочной железы, уменьшение воспаления поджелудочной железы и применение агентов для ингибирования активации протеолитических ферментов. На сегодняшний день использование таких стратегий не оценивалось в крупномасштабных РКИ и, следовательно, не может

быть рекомендовано для рутинного клинического применения. Это включает в себя использование ингибиторов трипсина, таких как улинастатин, которые, как было показано в двух РКИ среднего размера, снижают частоту как ПОП, так и ПОСПЖ. послеоперационные осложнения и незначительная тенденция к снижению ПОСПЖ [247].

Таким образом, несмотря на десятилетия исследований, частота ПОСПЖ после резекции поджелудочной железы практически не изменилась. Во многом это связано с плохим пониманием патофизиологии данного осложнения. ПОП в настоящее время становится возможным критическим фактором, лежащим в основе патофизиологии развития ПОСПЖ. Необходимы дальнейшие исследования для изучения стратегий смягчения воздействия ПОП. Между тем, ПОСПЖ остается сложной проблемой, требующей междисциплинарного подхода для достижения эффективного прогнозирования, предотвращения и лечения.

Раннее прогнозирование развития фистулы поджелудочной железы имеет важное значение, так как позволяет идентифицировать пациентов из группы риска, которым потребуется тщательный мониторинг, и в равной степени, применять протоколы улучшенного восстановления у пациентов, которые считаются находящимися в группе низкого риска. Кроме того, ранняя диагностика ПОСПЖ позволяет планировать оперативное вмешательство, чтобы предотвратить развитие катастрофических и потенциально летальных последствий [248].

1.13. Прогноз перед операцией

Известно, что тип резекции, запланированный для пациента, влияет на скорость образования ПОСПЖ. Так, частоты ПОСПЖ для PD, DP и центральной панкреатэктомии (CP) составляют 13%, 29% и 41% соответственно [249]. Так, сообщалось, что уровень ПОСПЖ после энуклеации опухолей поджелудочной железы достигает 73%, причем особенно высок риск, когда опухоль располагается на расстоянии <3 мм от основного протока поджелудочной железы [250].

Высокие показатели POPF после ДП возникают как из-за наличия большой

культи культы поджелудочной железы, так и выбора способа анастомоза (панкрео-энтеро-анастомоз). Энуклеация обычно оправдана только у крепких и молодых людей, где поражение является доброкачественным, где любая другая резекция (например, субтотальная панкреатэктомия) может вызвать тяжелую долговременную заболеваемость (например, экзокринную недостаточность поджелудочной железы, сахарный диабет и т.д.) (таблица 1.1) [251].

Таблица 1.1

Шкала факторов риска в системе прогнозирования п/о фистулы ПЖ

Фактор риска	Параметр	Баллы
Структура железы	Твёрдая	0
	Мягкая	2
Патология	Протоковый рак или хронический панкреатит	0
	Ампуллярная, дуоденальная, кистозная, клеточная патология	1
	Диаметр протока ПЖ	
	>5 мм	0
	4 мм	1
	2 мм	2
	<1 мм	4
	<400 мл	0
Операционная Потеря крови	401 – 700 мл	1
	701 – 1000 мл	2
	>1000 мл	3

Некоторые авторы сообщают об использовании перед операцией УЗИ, КТ и МРТ для прогнозирования образования ПОСПЖ и определения техники операции. Предоперационная визуализация может дать некоторое представление о важных факторах, таких как последовательность будущей остаточной поджелудочной железы, а также наличие дилатации протоков поджелудочной железы. В когорте из 29 пациентов, перенесших резекцию поджелудочной

железы, результаты магнитно-резонансной томографии с более высоким отношением интенсивности сигнала поджелудочной железы к мышцам на МРТ-изображениях, взвешенным по T1, были связаны с более высоким риском ПОСПЖ. Предельное значение отношения интенсивности сигнала имело положительное прогностическое значение 73% и отрицательное прогностическое значение 89% в отношении развития свища [252, 253].

В другом исследовании 146 пациентов, перенесших ДП, выполняли спиральную КТ с усилением. Медленная скорость контрастного усиления в культе железы была связана с более низкой частотой образования ПОСПЖ. Это, вероятно, больше относится к фиброзному и менее сосудистому остатку поджелудочной железы. Такие сообщения наблюдались в небольших когортах, результаты которых еще предстоит подтвердить в больших объемах выборки [254].

1.14. Прогноз ПОСПЖ по ходу операции и после.

Номограмма FRS является наиболее широко используемым прогностическим инструментом, использующим несколько интраоперационно определяемых факторов, которые неоднократно демонстрировали предсказание развития POPF после PD. Проводится подсчет баллов по текстуре железы, гистопатологическому диагнозу, диаметру протоков поджелудочной железы и интраоперационную кровопотерю, чтобы назначить балл из 10, который затем используется для определения, имеет ли пациент незначительный (балл 0), низкий (балл 1–2), умеренный (балл 3–6) или высокий (балл 7–10) риск развития POPF (таблица 1.2) [255].

Таблица 1.2

Факторы риска и вероятность п/о свища по данным изучения 594 больных

Шкала риск-факт. FRS (из 10)	Зона риска	Риск п/о свища, (%)
0	незначительная	**
1 - 2	низкая	6,6

3 - 6	умеренная	12,9
7 - 10	высокая	28,1

Примечание: ** не было пациентов в этой категории

1.15. Профилактика ПОСПЖ

1.15.1 Питание до и после операции

В ряде исследований были продемонстрированы как ожирение, так и истощение как факторы риска развития ПОСПЖ. Хотя в предоперационном периоде оптимизация питания не была оценена в рандомизированных исследованиях с точки зрения ее способности предотвращать ПОСПЖ, было показано, что мультимодальная реабилитация перед крупной онкологической хирургией уменьшает послеоперационную заболеваемость [257]. Поэтому отделения, выполняющие панкреатэктомию, должны рассмотреть возможность участия специалистов-диетологов в предоперационной фазе для скрининга пациентов в целях реабилитации.

В послеоперационном периоде оптимальный курс питания еще окончательно не разработан. Систематический обзор семи РКИ и восьми ретроспективных когортных исследований, сравнивающих энтеральное и общее парентеральное питание после БП, не выявил существенной разницы в показателях ROPF с какой-либо конкретной модальностью кормления.[258] Ряд РКИ, исследующих эти два метода, также не демонстрируют значительного различия [259]. Одно ретроспективное когортное исследование продемонстрировало частоту повторной лапаротомии в 6% при осложнениях, связанных с трубками, у пациентов, которым накладывали еюностому для питания во время операции [260]. Использование тонкокишечного «иммунопитания» (аргинин и омега-3-обогащенные смеси), как было показано, снижает послеоперационные осложнения и продолжительность пребывания в стационаре в одном РКИ. При сравнении раннего энтерального и обычного питания у пациентов, перенесших ДП, продемонстрировало увеличение общих послеоперационных осложнений, а также частоту и тяжесть ПОСПЖ у пациентов,

получающих раннее энтеральное питание через назоюнональный путь. Примечательно, что в этом случае увеличение частоты энтерального питания исследование проводилось с приростом 25 мл / час в день, что значительно быстрее, чем стандартные показатели [261].

В дальнейших проспективных исследованиях необходимо изучить, сохраняется ли такое увеличение частоты осложнений при более медленной скорости инфузии энтерального питания.

1.15.2. Фармакологическое воздействие

Использование аналогов соматостатина остается предметом дискуссий среди многих хирургов поджелудочной железы, при этом в литературе отмечается значительная неоднородность в отношении его предполагаемых преимуществ и недостатков, несмотря на проведенные многочисленные (>10) РКИ, исследовавших эту проблему. Октреотид уже давно используется при хирургических вмешательствах на поджелудочной железе. Механизм его действия заключается в связывании с G-рецепторами соматостатина, таким образом оказывая ингибирующее действие как на экзокринные, так и на эндокринные функции поджелудочной железы. Преимущество в снижении ПОСПЖ и послеоперационных осложнений было продемонстрировано в ряде ранних рандомизированных исследований. В многоцентровом исследовании 246 пациентов, перенесших плановую резекцию поджелудочной железы, введение октреотида было связано со значительно более низкой частотой ПОСПЖ, а также с более низкой частотой осложнений у тех, кто считается с высоким риском возникновения свища. Эти результаты были подтверждены другим многоцентровыми РКИ, в которых отмечалось значительно более низкое значение ПОСПЖ у пациентов, получавших октреотид; тем не менее, было неясно, какие пропорции из них были клинически значимыми. Эти испытания, однако, были подвергнуты критике за общий высокий уровень ПОСПЖ, и исследователи пытались определить роль октреотида в более современном хирургическом контексте [262 - 265].

Примечательно, что в крупном многонациональном ретроспективном когортном исследовании с анализом прогнозирования ПОСПЖ, было установлено, что использование октреотида связано с более высоким риском развития ПОСПЖ у пациентов с высоким риском ($p < 0,001$) [266]. Таким образом, использование октреотида остается недостаточно изученным.

1.15.3. Дренирование

Влияет ли использование хирургических интраабдоминальных дренажей на риск возникновения ПОСПЖ и послеоперационных осложнений, остается неясным и является предметом некоторых споров.

Conlon и соавт. [267] провели РКИ 179 пациентов, перенесших резекцию поджелудочной железы, рандомизированных с наличием дренажа или отсутствия дренажа во время операции. В этом исследовании пациенты с истощением имели более высокую частоту ПОСПЖ, внутрибрюшного абсцесса и / или абсцессов. Тем не менее, другое РКИ, проведенное Heslin et al. (1998) [268], из 137 пациентов, перенесших ПД, продемонстрировали увеличение ПОСПЖ, гастропареза, внутрибрюшного асцита / абсцесса, необходимости чрескожного дренажа и продолжительности пребывания в стационаре.

Исследование PANDoRA 2016 года [269] объединило 395 пациентов, перенесших ДП, рандомизированных либо по установлению внутрибрюшного дренажа, либо вовсе без установления дренажей во время операции. Отмечено значительное снижение частоты ПОСПЖ (5,9% против 11,9%, $p = 0,030$) и связанных с фистулой осложнений (13,0% против 26,4%, $p = 0,0008$) у пациентов, которым не осуществлялось дренирование [270]. К сожалению, результаты не были стратифицированы по шкале FRS. Интересно, что была значительно большая доля пациентов, которые прошли неoadьювантную терапию и получали аналоги соматостатина в группе «без дренажа». Более того, использование дренажей не имело корреляции с необходимостью повторного вмешательства при многомерном анализе. В настоящее время представляется целесообразным

применять избирательный подход к размещению дренажа, когда его можно избежать, скажем, у подверженным низкому риску ПОСПЖ больных (большой диаметр протоков поджелудочной железы и жесткая консистенция) [270].

У пациентов, которым установлен интраабдоминальный дренаж, при раннем его удалении, уменьшается риск вторичной инфекции. В проспективном исследовании 114 пациентов, рандомизированных по раннему (3-й день) или позднему (5-й день) удалению, в группе с ранним удалением наблюдалось снижение частоты абдоминальных осложнений и уменьшение легочных осложнений. Однако пациенты с концентрацией дренажной амилазы > 5000 в первый послеоперационный день были исключены из рандомизации [271]. Кроме того, в группе с поздним удалением дренажа было больше пациентов с меньшим диаметром протока, что может смешать эти результаты. Важно отметить, что в этом исследовании использовались дренажи Пенроуза, в отличие от более популярных систем закрытого дренажа. Открытый характер первых теоретически делает их более вероятными «воротами» инфекции. Таким образом, эти данные следует интерпретировать с осторожностью. Следует, таким образом, согласиться с мнением Pedrazzoli с соавт. 2020 [272] и Müssle с соавт. 2020 [273] что целесообразно удалять дренажи на ранней стадии у пациентов с низким риском развития свища (например, с низким FRS).

1.15.4. Факторы риска и прогноз панкреатической фистулы

Выявление факторов риска возникновения свищей поджелудочной железы, а также их активное прогнозирование и предотвращение в клинической практике имеют важное значение. По данным литературы известны факторы риска ПОСПЖ, частота их возникновения в зависимости от метода операции и клиническим проявлениям (Таблица 1.3).

Предыдущие исследования, в которых сообщалось о факторах риска панкреатической фистулы, были сосредоточены почти исключительно на операционном индексе, таком как длительное время операции (более 480 мин),

интраоперационная кровопотеря более 1000 мл и комбинированная спленэктомия [274 - 276]. Все они были внесены в список факторов риска развития свища поджелудочной железы после операции. С развитием хирургических методов и опыта исследователи постепенно исключили факторы хирургических методов и попытались найти иные факторы риска. Например, ИМТ > 25 обычно рассматривается как независимый фактор риска панкреатической фистулы после операции [278].

Исследования, объединенные в таблицу 1.3, как правило, сосредоточены на особенностях поджелудочной железы как таковых. Анализ 41 пациента, проведенный Arai et al. [279] показали, что толщина поджелудочной железы (> 15 мм) была независимым фактором риска панкреатической фистулы после панкреатэктомии. Соответственно, ретроспективный анализ Chang et al. в 2017 г. [280] предсказали риск возникновения свища поджелудочной железы путем измерения толщины и площади сечения поджелудочной железы с помощью технологии визуализации. Они пришли к выводу, что более толстая поджелудочная железа и большее поперечное сечение поджелудочной железы являются факторами риска возникновения свищей поджелудочной железы после операции. Причина может заключаться в том, что толстая поджелудочная железа предрасположена к недостаточному раскрытию скобок во время пережатия, а большой остаточный объем поджелудочной железы приводит к сохранению большей части внешнесекреторной функции поджелудочной железы (таблица 1.3).

Таблица 1.3

Факторы риска ПОСПЖ после панкреатодуоденэктомии

Автор (год)	Число	Факторы риска		ПОСПЖ (%)		
		Состояние	Аспекты		Ослож-	Смерт-

	б-ных	больного	лечения		нения, (%)	ность, (%)
Kleef, 2007	302	Нет данных	Закрытие степлером Время операции 480 мин.	11.6	35.4	2
Goh, 2008	232	Избыточн. Вес, гипо- альбумин- емия	Высокий балл по ASA, потеря крови >1 л, ушивание культи, проток не лигирован, спленэктомия	31	47	3
Seelinger, 2019	110	ИМТ>25	Нет данных	11	18	Нет данных
Kawai, 2013	122	Толщ. Pancreas >12 мм	Нет данных	36,9	Нет данных	0
Kowalsky, 2017	310	Нет данных	Опиаты п/о	21,6	Нет данных	Нет данных
Arai, 2015	41	Толщ. Pancreas >15 мм	Нет данных	19,5	36,6	0
Chang, 2017	60	Толщ. Pancreas >17 мм	Нет данных	20	Нет данных	Нет данных
Fukuda, 2017	122	КТ- признаки pancreas	Нет данных	19,7	19,7	0

В том же году Fukuda et al. [281] определили толщину поджелудочной железы, панкреатический индекс (значение СТ поджелудочной железы / значение СТ селезенки) и отношение толщины поджелудочной железы к индексу поджелудочной железы с помощью технологии цифровой визуализации. Они подтвердили, что толщина поджелудочной железы была независимым фактором риска развития свищей поджелудочной железы после дистальной

панкреатэктомии (ДП) с помощью многомерного анализа.

Благодаря быстрому развитию технологий визуализации в последние годы, компьютерная томография и магнитно-резонансная томография стали более эффективными в диагностике и классификации различных заболеваний поджелудочной железы, тем самым предоставляя больше рекомендаций по выбору хирургических методов и помогая уменьшить возникновение свищей поджелудочной железы и других осложнений [282, 283].

Профилактика и лечение свищей поджелудочной железы

Поскольку свищ поджелудочной железы после операции часто приводит к катастрофическим последствиям, то вопрос о том, как найти подходящие способы уменьшить возникновение POPF, стало горячей темой в последние годы.

Обработка культи поджелудочной железы.

Непосредственное закрытие культи поджелудочной железы - переход от ушивания вручную к ушиванию скобками

Правильное закрытие культи поджелудочной железы является наиболее важным шагом для предотвращения возникновения панкреатической фистулы. Ручной шов - это классический способ ушивания культи поджелудочной железы; однако частота возникновения свищей поджелудочной железы остается высокой при использовании традиционной ручной техники. В последние годы, с быстрым развитием минимально инвазивных технологий, хирургические инструменты, биологические материалы и другие хирургические методы постоянно совершенствуются и оптимизируются.

Обработка главного панкреатического протока

В отличие от панкреатодуоденэктомии, резекция тела и хвоста поджелудочной железы сохраняет функцию сфинктера Одди, что приводит к высокому давлению в протоке поджелудочной железы. Это объясняет, почему частота панкреатических свищей после ДП значительно выше, чем после панкреатодуоденэктомии (ПД) [284].

Bilimoria et al. [285] ретроспективно проанализировали 126 случаев резекции тела и хвоста поджелудочной железы в 2003 г. Они обнаружили, что частота возникновения свищей поджелудочной железы в группе с перевязкой

протока поджелудочной железы была значительно ниже, чем в группе без лигирования (9,6% против 34%). Многофакторный анализ также показал, что отсутствие перевязки протока поджелудочной железы является независимым фактором риска ПОСПЖ, и некоторые исследования подтверждают эту точку зрения [286].

Напротив, данные Friess [287] в 2008 г. не смогли подтвердить профилактическую роль перерезки протока поджелудочной железы для развития свищей. Таким образом, на основании этих противоречивых выводов нельзя прийти к окончательному выводу.

В связи с быстрым внедрением минимально инвазивной ДР, ушивание поджелудочной железы скобами стало предпочтительным методом паренхиматозного разделения, что приводит к трудностям поиска и лигирования протока поджелудочной железы во время операции. Тем не менее, хотя лапароскопическая ДП выполняется во многих центрах, операция открытой ДП в тот же период в основном включает обнаружение главного панкреатического протока и его перевязку [288 – 290].

Применение материала, покрывающего культю поджелудочной железы. При выполнении ДР можно освободить круглую связку печени и серповидную связку и зашить их через малый сальник, чтобы укрепить закрытие культи поджелудочной железы. Подтверждение закрытия панкреатических швов с помощью аутопластики описывается в основном как единичные наблюдения [291 - 294].

Рандомизированное контролируемое исследование (РКИ) Callery et al. , 2013 [295] в 2012 году позволило разделить 109 пациентов на две группы: закрытие остатка поджелудочной железы с использованием серповидной связки или без нее и фибриновым клеем. Испытание не продемонстрировало каких-либо преимуществ серповидно- связочного «пластыря» и фибринового клея в отношении панкреатической фистулы при ДП. Чтобы устранить несоответствие в литературе, Hassenpflug et al. [296] завершили соответствующее рандомизированное контролируемое клиническое исследование (DISCOVER Randomized Controlled Trial) в 2016 году. В этом исследовании больные получали

лечение только круглой связкой печени и серповидной связкой, а закрытие культи поджелудочной железы фиксировали без дополнительного биоклея. Частота встречаемости свищей поджелудочной железы степени В и С в исследуемой группе была на 10% ниже, чем в контрольной группе, хотя статистической разницы не наблюдалось. Многофакторный регрессионный анализ показал, что использование этого аутологичного материала для покрытия культи поджелудочной железы было одним из защитных факторов, предотвращающих возникновение клинически значимого панкреатического свища. Chen et al. [297] также считают, что этот метод может помочь снизить частоту возникновения панкреатической фистулы, и в будущем могут потребоваться дальнейшие клинические исследования для более глубокого решения этой проблемы и стандартизации процесса операции.

В дополнение к круглой связке печени, другие аутологичные ткани с серозной поверхностью были предложены для покрытия культи поджелудочной железы. В исследовании Oláh et al. [298] 70 пациентов были случайным образом разделены на две группы: культи поджелудочной железы была закрыта только скобами в одной группе (35 случаев), тогда как часть петли тощей кишки была освобождена, и культи поджелудочной железы покрывалась оболочкой тощей кишки скобками, а в другой группе швами. Общая частота ПОСПЖ в группе, покрывающей тощую кишку, была низкой, но это не повлияло на клинический процесс (не наблюдалось различий между двумя группами в отношении фистул степени В и С).

В 2015 году Fujii et al. [299] предложили усовершенствованный метод закрытия культи по Блумгарту: культи поджелудочной железы была встроена в серозно-мышечный слой тощей кишки после того, как тощая кишка (ЕJ) была освобождена. Результаты показали, что этот метод может снизить частоту возникновения ПОСПЖ, а многомерный анализ доказал, что этот метод внедрения EJ является независимым защитным фактором утечек. Кроме того, Wang et al. [290] предложили покрыть культи поджелудочной железы большим сальником во время DP, что может снизить частоту возникновения свищей поджелудочной железы и является менее дорогостоящим, практичным и

безопасным.

В настоящее время для закрытия культи поджелудочной железы используются следующие биоматериалы: фибриновый клей с материальным покрытием или без него, рассасывающаяся шовная прокладка с инвагинацией культи поджелудочной железы, усиленные степлеры с синтетической прокладкой. Недавние рандомизированные контролируемые клинические исследования подтвердили, что использование рассасывающегося фибринового клея (TachoSil) для покрытия (без наложения швов) культи поджелудочной железы не может снизить частоту возникновения свищей поджелудочной железы [291 – 294]. Мацумото и др. сообщили в 2016 г., что использование рассасывающейся шовной прокладки из Викрила для покрытия культи поджелудочной железы может помочь снизить риск развития свища поджелудочной железы после DP.

РКИ, посвященное изучению эффективности сетки из полигликолевой кислоты (PGA) для предотвращения панкреатического свища после DP, было проведено Jiang et al. [295] в том же году. В этом исследовании пациентам из группы сетки PGA была проведена перерезка поджелудочной железы. После нанесения фибринового клея сетка PGA была обернута вокруг остатка культи поджелудочной железы. Результаты этого исследования предоставили убедительные доказательства, подтверждающие, что обертывание поверхности разреза поджелудочной железы сеткой PGA было связано со значительным снижением частоты клинически значимых ПОСПЖ [296].

Хотя влияние биологических материалов на профилактику свища поджелудочной железы все еще остается спорным, дальнейшие исследования по совершенствованию технологии наложения швов в сочетании с более разумными и эффективными новыми материалами для профилактики свищей поджелудочной железы по-прежнему остаются многообещающими.

Закрытие остатка поджелудочной железы скобками.

Учитывая широкое применение лапароскопических методов в хирургии поджелудочной железы и непрерывное развитие хирургических инструментов в последние годы, лапароскопические и роботизированные подходы все чаще используются для DP. Тем не менее, еще предстоит выяснить, может ли ушивание

скобами заменить традиционный ручной шов. Кроме того, неизвестны безопасность и влияние степлерного доступа на послеоперационные осложнения.

Ряд исследователей обнаружил, что ушивание культи поджелудочной железы скобами приводит к более высокой частоте возникновения свища поджелудочной железы по сравнению с классическим ручным швом [297, 298]. Это явление может быть связано с несовершенным дизайном ранних степлеров и неопытностью хирургов. Diener et al. [299] провели двойное слепое рандомизированное контролируемое клиническое исследование 352 пациентов в 21 европейской больнице (DISPACT) в 2011 году. В этом исследовании 352 пациента были разделены на группу ушивания скобами (177 случаев) и группу наложения ручного шва (175 случаев). Результаты не показали значительной разницы в частоте возникновения свищей поджелудочной железы и смертности между двумя группами. В последующие годы отчеты показали, что степлерная операция обеспечивала равную частоту возникновения свищей поджелудочной железы по сравнению с ручным доступом или даже более низкую частоту клинически значимых свищей. Этот вывод был дополнительно подтвержден метаанализом в 2015 году, который включал 191 пациента с аппаратным швом и 190 пациентов со швом вручную. Частота свищей составила 34% для группы сшитых скобами и 41% для группы сшитых вручную, что указывает на отсутствие статистической разницы ($P = 0,66$) [40].

Метод медленного сдавления паренхимы впервые был описан в 2008 году Okano et al. [300]. В этом методе закрывающая губка зажималась осторожно и медленно, занимая более 5 минут с фиксированной скоростью, при этом губки степлера оставались закрытыми в течение 2 минут после «выстрела» [41]. Накамура и др. сообщили об аналогичной технике пролонгированной компрессии в перистальтическом пространстве в 2011 г. [42]. Оба метода были разработаны для уменьшения свища поджелудочной железы за счет предотвращения разрыва и разрушения капсулы и паренхимы поджелудочной железы во время операции. Этот вывод был дополнительно подтвержден исследованием Hirashita et al. [43] в 2018 г. Этот подход был широко принят в недавних исследованиях, сравнивающих сшитое вручную и сшиваемое ушивание остатка поджелудочной

железы, которые не выявили различий между двумя подходами с точки зрения ПОСПЖ [301].

В последние годы большинство авторов выступали за использование армированного сшивающего аппарата с синтетической прокладкой для усиления закрытия культи поджелудочной железы и предотвращения возникновения свища. РКИ в 2012 г., проведенное Hamilton et al. [44] обнаружили, что армирование сеткой перерезки поджелудочной железы скобками снижает частоту утечки через поджелудочную железу при ДП. В этой серии авторы использовали сетку для армирования линии скрепок с помощью SEAMGUARD® или Peri-Strips Dry®. Свищи степени В и С по ISGPF были обнаружены у 1,9% (1/53) пациентов, перенесших резекцию сеткой с армированием и 20% (11/45) пациентов без армирования сеткой ($P = 0,0007$). Однако в другом РКИ, проведенном Kondo et al. [302], не смогли показать каких-либо преимуществ армирования сеткой с точки зрения свища по сравнению с закрытием скобами без сетки. В исследовании они использовали Neoveil (PGA). Эта сетка изготовлена из синтетического полимера на основе биорассасывающейся рекомбинантной мембраны. Не наблюдалось значимой разницы в частоте клинически значимых панкреатических свищей между группами (16,3% против 27,1%, $P = 0,15$). Дальнейшие исследования с различными типами сеток могут помочь прояснить эту тему в будущем.

Выбор размера степлера оставался проблемой при лапароскопической дистальной панкреатэктомии (LDP). Kim et al. обнаружили, что не существует картриджа подходящего размера для поджелудочной железы толщиной более 12 мм [303]. Совсем недавно Dokmak et al. [47] проанализировали 130 пациентов, перенесших ушивание степлера во время левой панкреатэктомии. Многофакторный анализ показал, что размер картриджа сшивателя не влиял на развитие клинически значимых ПОСПЖ, частота возникновения свищей поджелудочной железы и других осложнений. Chen в 2019 году разработал новую технику: инвагинированную конец-в-конец панкреатикоеюностомию с поперечными U-швами. Следует отметить, что только у двух пациентов развился свищ степени А, и ни у одного пациента – степени В / С. Результат этого пилотного исследования кажется многообещающим. В целом, при создании

анастомоза культи поджелудочной железы с пищеварительный трактом снизить вероятность возникновения свища поджелудочной железы, может только безукоризненная оперативная техника.

Виды интраоперационного ведения.

Чтобы уменьшить частоту возникновения свищей поджелудочной железы, некоторые исследователи предложили использовать специальные инструменты, такие как инструменты радиочастотной энергии или LigaSure, для лечения культи поджелудочной железы помимо обычного хирургического скальпеля, электротомы, ультразвукового скальпеля и степлера для разреза поджелудочной железы. Однако эти инструменты все еще ограничиваются экспериментами на животных или отдельными клиническими попытками с небольшими выборками.

Проспективное многоцентровое исследование, проведенное в 2015 г. [303], показало, что рутинное использование внутрибрюшинного дренажа во время DP увеличивает частоту образования панкреатических свищей. Другое многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование, опубликованное Van Buren et al. [304] в 2017 году показали, что рутинная установка дренажа брюшной полости после панкреатэктомии не влияла на частоту послеоперационной визуализации, установку чрескожного дренажа, повторную операцию, повторную госпитализацию или качество жизни пациентов после DP, но было связано с возникновением выпоту в брюшную полость. Раннее удаление дренажа после DP связано с лучшими результатами по сравнению с поздним удалением и отсутствием дренажа.

Периоперационное клиническое ведение.

Регулирование внутрипанкреатического давления в периоперационном периоде

В свете корреляции между давлением в протоке поджелудочной железы и возникновением панкреатического свища, некоторые исследователи предложили принять меры по снижению внутрипанкреатического давления для предотвращения ПОСПЖ. В нерандомизированном проспективном когортном исследовании 2010 г. Rieder et al. [305] обнаружили, что свищ поджелудочной железы не возник у 25 пациентов, которым не было проведено предоперационное

введение стента в проток поджелудочной железы, тогда как у пяти (22%) из 23 пациентов, которым не было установлено стент, после DP развился свищ поджелудочной железы. Это открытие показало, что предоперационное стентирование протока поджелудочной железы может эффективно предотвратить свищ. В более поздних сериях Hashimoto et al. ретроспективно проанализировали 223 случая резекции тела и хвоста поджелудочной железы и обнаружили, что предоперационное эндоскопическое стентирование протока поджелудочной железы является защитным фактором, который может снизить частоту возникновения панкреатического свища. Напротив, рандомизированное контролируемое клиническое исследование Frozanpor et al. в 2012 году проанализировали использование стентов протока поджелудочной железы перед резекцией тела и хвоста поджелудочной железы и показали, что профилактическое дренирование стентами протока поджелудочной железы не снижает частоту возникновения свищей после операции на поджелудочной железе. Авторы полагают, что это может быть связано с воспалением главного протока, вызванным установкой стента, что приводит к увеличению давления в нём. Чтобы избежать воздействия осложнений, связанных со стентированием, на панкреатический свищ, Hackert et al. завершили проспективное клиническое исследование в 2017 году. Перед операцией они вводили релаксант гладких мышц в проток поджелудочной железы. Предварительные результаты подтвердили, что эта процедура может снизить частоту ПОСПЖ DP [306 - 318].

Эффективное лечение - ключевые факторы, влияющие на прогноз пациента.

Комплексное лечение панкреатического свища при ДП.

Выбор режима лечения определяется степенями ПОСПЖ. Большинство свищей поджелудочной железы, принадлежащих к классам А и В, можно лечить с помощью консервативных методов лечения, таких как нутритивная поддержка, соматостатин и его аналоги, а также достаточный дренаж. Однако степени В и С требуют интервенционной терапии, такой как эндоскопические или чрескожные процедуры, и некоторым пациентам следует провести повторную операцию [319 – 326].

Безоперационное лечение.

Достаточный дренаж - основа лечения ПОСПЖ. В большинстве случаев скопление перитонеальной жидкости, вызванное панкреатической фистулой, можно эффективно контролировать с помощью обычного дренажа брюшной полости, чрескожного дренирования брюшины под контролем КТ или УЗИ и внутреннего дренажа с помощью эндоскопии. ультрасонография путем установки стентов протока поджелудочной железы. При достаточном дренировании в сочетании с нутритивной поддержкой, терапией антибиотиками и ингибированием секреции поджелудочной железы большинство пациентов выздоравливают без осложнений [327 - 332].

Время послеоперационного кормления и способ нутритивного лечения всегда были ключевыми вопросами послеоперационной нутритивной поддержки при хирургии поджелудочной железы. Преждевременное кормление или энтеральное питание может способствовать секреции панкреатического сока, что может препятствовать заживлению панкреатической фистулы. С другой стороны, голодание или длительное парентеральное питание также может привести к дистрофии, трудностям заживления и осложнениям, связанным с парентеральным питанием [333 - 335]. В 2006 году ретроспективное исследование, проведенное Rannegeon et al. подтвердили, что ПОСПЖ можно уменьшить консервативным лечением, включая энтеральное и парентеральное питание и абдоминальный дренаж. Поскольку голодание иногда считается необходимым для подавления секреции панкреатического сока у пациентов с ПОСПЖ, многоцентровое РКИ в 2015 году доказало, что прием пищи не усугубляет свищ, что указывает на то, что нет необходимости избегать перорального приема пищи у пациентов с ПОСПЖ [336].

Резюме.

С развитием хирургической техники резекции тела и хвоста поджелудочной железы также постоянно совершенствуется. Малоинвазивная радикальная резекция постепенно популяризируется и достигла хороших результатов в клинической практике. ПОСПЖ по-прежнему остается наиболее частым и опасным осложнением резекции тела и хвоста поджелудочной железы. Эксперты

пытаются стандартизировать определение панкреатической фистулы, чтобы более разумно диагностировать, предотвращать и лечить панкреатический свищ. Они постоянно изучают факторы риска формирования панкреатической фистулы, чтобы избежать ее возникновения на ранней стадии. Многие новые подходы (например, отсоединение поджелудочной железы и закрытие культи) и материалы разрабатываются и используются для предотвращения панкреатической фистулы.

Проспективных и рандомизированных контролируемых исследований панкреатэктомии тела и хвоста относительно немного, и это должно стать направлением будущих исследований и разработок.

В лечении ПОСПЖ основное внимание следует уделять раннему выявлению этой проблемы, а также предотвращению дальнейших угрожающих жизни осложнений, таких как кровотечение и сепсис.

Пациенты с биохимической несостоятельностью анастомоза с повышенным содержанием амилазы в дренажной жидкости, могут безопасно лечиться консервативно, но требуют междисциплинарного участия, чтобы предотвратить переход к клинически значимому свищу. Бдительное наблюдение в этом контексте включает в себя тщательный мониторинг признаков сепсиса, включая лихорадку и/или повышение уровня маркеров воспаления. Эти результаты могут предвещать развитие инфицирования дренажной жидкости в брюшной полости. КТ брюшной полости с контрастом обычно требуется для оценки скоплений жидкости и начала антибиотикотерапии широкого спектра.

С точки зрения питания было продемонстрировано, что энтеральное, а не парентеральное питание пациентов с ПОСПЖ превосходит парентеральное кормление по показателям формирования и спонтанного закрытия свища. В ситуациях, когда панкреатоэнтеро-анастомоз изолирован от пищеварительного тракта, было бы целесообразно возобновить обычную оральную пищу. Когда такая изоляция не существует (например, панкреато-гастральный анастомоз), целесообразно выявлять свищевой ход оральным водорастворимым контрастом, чтобы убедиться в отсутствии механической утечки анастомоза до возобновления оральной диеты.

Тогда, когда пациент остается клинически стабильным, обычно подходит

«пошаговый» метод к лечению ПОСПЖ при степенях В / С (тип 2/тип 3). Эволюция интервенционной радиологии резко снизила потребность в незапланированной повторной лапаротомии после резекции поджелудочной железы у пациентов с ПОСПЖ. Там, где КТ обнаружила внутрибрюшное перипанкреатическое скопление жидкости, которое является безопасным для чрескожного доступа, управляемый дренаж таких коллекций оказался эффективным и безопасным. У пациентов, у которых жидкость не может быть аспирирована чрескожным путем, эндоскопическое ультразвуковое исследование может быть использовано для дренирования через заднюю стенку желудка. Перипанкреатические скопления после ПД с большей вероятностью будут стерильнее, чем после еюностомии, поскольку не было никакого нарушения стенки кишечника. Таким образом, более консервативный подход может быть предпринят с этими коллекциями жидкости, происходящими после ДП, особенно там, где имеется остаток поджелудочной железы с низким риском ПОСПЖ. В условиях, когда у пациента с В/С типами ПОСПЖ имеется значительное снижение гемоглобина в сочетании с развитием гемодинамической нестабильности, должно вызвать подозрение на внутрибрюшное кровотечение. Таких пациентов следует срочно обследовать с помощью КТ-ангиографии, чтобы выявить любые артериальные псевдоаневризмы и / или точки артериального кровоизлияния. Кроме того, у пациента после панкреатэктомии развитие послеоперационных спаек может затруднить задачу быстрой идентификации кровоточащих забрюшинных сосудов и достижения эффективного гемостаза.

Достижения в области интервенционной радиологии и ангиографических методов, к счастью, привели к снижению потребности в повторной лапаротомии при ПОСПЖ. Однако все еще существуют обстоятельства, при которых открытая хирургия является более благоприятным вариантом. К ним относятся катастрофические кровотечения, которое требует эвакуации большого количества крови и быстрого достижения гемостаза. Другие хирургические варианты в этой ситуации включают внутрибрюшной лаваж и широкий дренаж для инфицированных коллекций, которые невосприимчивы к минимально инвазивным методам лечения либо из-за их размера, либо из-за характера их

содержимого.

Оспаривая идею о том, что ПОСПЖ является фактором, который развивается с течением времени, некоторые авторы демонстрируют, что высокая концентрация амилазы в интраоперационно получаемой жидкости (ИПЖ) из области локализации ПЖ (является весьма предсказательной для развития ПОСПЖ после ПД и ДП. Показано, что ИПЖ является важным предиктором ПОСПЖ в обеих ситуациях, когда площадь под кривой ошибок при регрессионном анализе составляет 0,93 (95% СО 0,87–0,99) для ПД и 0,92 (95% СО 0,81–0,99) - ДП. Эти данные свидетельствуют о том, что лежащие в основе патофизиологические события, которые приводят к возможному развитию ПОСПЖ, происходят во время резекции поджелудочной железы.

Также установлено, что плотность ацинарных клеток на линии разреза шейки поджелудочной железы сильно коррелирует с величиной ИПЖ и развитием ПОСПЖ (по данным трипсиногена-2 в моче и сывороточной амилазы / липазы в 1-й день после операции). Взаимодействие между ИПЖ, плотностью ацинарных клеток и ПОСПЖ еще предстоит окончательно выяснить. Тем не менее, мы выдвинули гипотезу о потенциальном механизме, согласно которому поджелудочная железа высокого риска с высокой плотностью ацинарных клеток подвержена как немедленной утечке богатой протеазой жидкости поджелудочной железы (ИПЖ), так и развитию панкреатита в остаточной железе как результат ишемии и / или повреждения железистой ткани. Механизм, с помощью которого развивается ПОСПЖ, еще предстоит детально изучить, хотя наша точка зрения заключается в том, что имеет место очаговый ишемический панкреатит. Наше наблюдательное когортное исследование 48 пациентов выявило наличие высокого перианастомотического лактата. Соотношение лактат / пируват указывает на локальную ишемию, а также на то, что панкреатит был связан с наличием развития ПОСПЖ. Это подразумевает панкреатит важным фактором развития свища, а не простого нарушения механической целостности анастомоза.

Дальнейшие доказательства ишемии как механизма для п/о панкреатита включают наблюдения за измененным кровотоком после резкого разделения шейки поджелудочной железы во время резекции поджелудочной железы. Это

наблюдалось непосредственно при отсутствии резкого кровотечения, доплеровской оценке (отсутствие доплеровского сигнала), а также при использовании индоцианинового зеленого красителя, который демонстрирует ишемию на уровне перешейка поджелудочной железы.

РАЗДЕЛ 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.

Работа выполнена на кафедре хирургии лечебного факультета и дополнительного профессионального образования ГУ «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки» Министерства здравоохранения ЛНР на базе I-го и II-го хирургических отделений ГУ «Республиканская больница» и ГУ «Луганский республиканский онкологический диспансер».

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 $47,1 \pm 14,4$ лет. Тяжесть состояния пациентов определяли с помощью шкалы APACHE-2. Набор материала осуществляли с 2009 г.

2.1 Дизайн исследования

Панкреатодуоденэктомия (ПД), сложная операция по удалению опухолей головки поджелудочной железы, дистального желчного протока или периампулярной области, связанная со значительной заболеваемостью. Послеоперационный свищ поджелудочной железы (ПОСПЖ) – это самая частая причина осложнений. Он вызван утечкой из панкреато-кишечного анастомоза и составляет от 15 до 26%. Если своевременно не контролировать его, ПОСПЖ может привести к септическим или геморрагическим осложнениям, недостаточности органов и повышенной смертности. Хотя сообщалось о нескольких подходах к снижению уровня ПОСПЖ, эффективной превентивной стратегии не найдено.

Цель нашего исследования состояла в том, чтобы изучить способствующие факторы и ранние диагностические маркеры клинически значимого ПОСПЖ, а также сформулировать прогностические модели, которые могут облегчить

клиническое ведение пациентов, перенесших ПД.

Первым этапом нашего исследования было проспективное обсервационное когортное исследование 48 пациентов, которым ПД проводилась в начальном периоде работы (2009 – 2011 г.). Локальные изменения метаболитов и активация протеазы в непосредственной близости от панкреатоеюностомии (ПГ) были измерены в отделяемом дренажей. У пациентов, у которых впоследствии развился ПОСПЖ, до появления каких-либо его клинических симптомов наблюдались высокие уровни соотношения глицерина и лактата / пирувата (LP), низкие концентрации глюкозы и присутствие пептидов, активирующих трипсиноген. Тот факт, что пики уровня глицерина предшествовали повышению показателей LP, предполагает, что раннее высвобождение глицерина у пациентов с ПОСПЖ не было инициировано локальной ишемией.

Исследование второго этапа является проспективным обсервационным когортным исследованием. Оно проведено в 2011 – 2014 г.г., 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. Объединяя обе характеристики, установлено их прогностическое значение. Высокий риск развития ПОСПЖ связан с «мягкой» ПЖ и малым диаметром её главного протока. При высоком риске частота возникновения ПОСПЖ составляла 51%. При «промежуточном» риске – 26%, а у пациентов без факторов риска – всего 2%. Наибольшей статистически значимой величиной предиктивности ПОСПЖ, как нами установлено, обладал параметр «малый диаметр главного протока ПЖ», так как при прочих равных клинических показателях возникал наиболее тяжелый ПОСПЖ..

Третий этап охватывает период с 2015 г. до 2020 г. В этом проспективном обсервационном когортном исследовании у 195 последовательных пациентов с ДП была оценена важность возникновения ПОСПЖ для проводимого лечения рака. Мы сравнивали воздействие ПОСПЖ с интраоперационной его оценкой и общепризнанным классификатором POSSUM (Показатель оперативной тяжести для определения послеоперационной смертности и заболеваемости). Хотя

предполагаемый риск POSSUM соответствовал наблюдаемой заболеваемости для всей когорты, индивидуальные и групповые оценки риска POSSUM не совпадали.

Как нами установлено, предлагаемая модель оценки выявила пациентов с высоким риском ПОСПЖ, и она имела положительную корреляцию с частотой и тяжестью общей заболеваемости.

Таким образом, стандартизированная интраоперационная оценка риска резекции поджелудочной железы (ОРР) является важным инструментом для принятия хирургических решений в управлении рисками пациентов, перенесших ДП. Она (ОРР) оказалась более важной с прогностической точки зрения, чем общепринятая модель корректировки риска (POSSUM). Анализы локальных концентраций метаболитов или уровней амилазы поджелудочной железы из внутрибрюшной жидкости вблизи ПЖ могут служить диагностическими маркерами для последующего развития ПОСПЖ на ранней субклинической стадии.

Всем пациентам, включенным в наши когортные исследования, проведены плановые ПД. Решение о хирургическом вмешательстве принималось в многопрофильном совете по опухолям поджелудочной железы. Совет проводит еженедельные структурированные конференции в Республиканском клиническом Онкологическом диспансере, на которых хирурги, рентгенологи, онкологи и патологи обсуждают каждый отдельный случай и подбирают инструментальные диагностические процедуры и методы лечения для конкретного клинического случая, основываясь на современных данных.

Демографические и периоперационные параметры были записаны проспективно во время предоперационной хирургической и анестезиологической оценки, которую все пациенты должны были пройти после принятия решения об операции. Параметры пациентов заносились в регистр (базу данных), который в его нынешнем виде был начат в январе 2009 года, и включает демографические данные, оперативные параметры и данные послеоперационной заболеваемости всех пациентов, перенесших плановую операцию на поджелудочной железе в ЛНР (таблица 2.1).

Таблица 2.1.

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) и биохимические анализы
Число больных	48	110	195
Подбор больных	выборочный	выборочный	Последовательный
Период времени	2009 – 2011	2011 - 2014	2015 - 2020

Всего 195 пациентов соответствовали критериям включения для анализа. У ста двадцати шести пациентов развились послеоперационные осложнения (общая заболеваемость 65%); 33 из них (17%) считались умеренными, а 29 (15%) имели тяжелую заболеваемость. Внутрибольничная смертность составила 3,1%. ПОСПЖ наблюдался у 30 пациентов (15,4%), задержка опорожнения желудка у 12%, синдром системного воспалительного ответа у 9% и скопления жидкости у 7%. ПОСПЖ и коллекции вместе составили основную часть (22%) послеоперационной 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 2.2).

Таблица 2.2

**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 б-ных и % в скобках; «наблюдаемая смертность» - абсолютное число и % в скобках

Послеоперационная панкреатическая фистула является преобладающим осложнением после панкреатодуоденэктомии. Нормальная железа с неизменной экзокринной активностью, обычно характеризующаяся мягкой консистенцией и небольшим протоком (таблица 2.3).

Таблица 2.3

**Расчетные данные по профилям смертности и POSSUM-параметрам,
а также по оценке результатов резекции**

POSSUM Оценка риска во время операции						
	Низкий риск n=75	Высокий риск n=120	p	Низкий риск n=98	Высокий риск n=67	p
Наблюдаемый						
Общая смертность	47 (62,7)	79 (65,8)	-	49 (50)	56 (83,6)	<0,001
DCC II (незначительная)	23 (30,7)	36 (30)	-	31 (31,6)	18 (26,9)	
DCC IIIa (средняя)	14 (18,7)	19 (15,8)	-	12 (12,2)	16 (23<9)	<0,001
DCC IIIb – IV (тяжелая)	9 (12)	20 (16,7)	-	8 (8,2)	17 (25,4)	
DCC V (смерть)	1 (1,3)	5 (4,2)	-	0	4 (10,4)	0,015
Хирургическая смертность	29 (38,7)	62 (51,7)	-	29 (29,6)	46 (68,66)	<0,001
ПОСПЖ	12 (16)	18 (15)	-	0	24 (35,8)	<0<001
Скопление жидкости	4 (5,3)	9 (7,5)	-	4 (4,1)	7 (10,4)	
Задержка опорожнения желудка	4 (5,3)	19 (15,8)	0,027	13 (13,6)	6 (9,0)	-
Ожидаемый (расчетный)						
POSSUM (95% CI)	46% (44-48)	73% (71-75)	<0,001	65% (62-68)	59% (55-63)	-
P-POSSUM (95% CI)	2% (2 – 3)	8% (7-9)	<0,001	6% (5 - 7)	5% (3 – 6)	-

Примечание: POSSUM - physiological and operative severity score for the enumeration of morbidity and mortality (шкала тяжести физиологических параметров и операционных данных для количественного прогноза смертности); P-POSSUM – Средний для данной когорты риск (a mean cohort mortality risk). В скобках () – проценты.

Больных распределяли по группам в зависимости от возраста: 1 группа – 31-40 лет; 2 группа – 41-50 лет; 3 группа – 51-60 лет; 4 группа – 61-70 лет; 5 группа – 71-80 лет. Следует отметить, что до 50 лет отмечалось преобладание лиц мужского пола с соотношением 1,6:1. В возрастной категории 51-60 лет (3 группа) соотношение мужчин и женщин сравнялось и составило по 14 больных. После 61 года отмечалось преобладание лиц женского пола, с соотношением в 4-й группе больных (61-70 лет) – 1,4:1 и 5-й группе (71-80 лет) – 1,7:1 (рисунок 2.1). Кроме того, пик заболевания у лиц женского пола приходился на шестое десятилетие, у лиц мужского пола, напротив, пик заболеваемости приходился на 5-е десятилетие жизни (рисунок 2.2). Для лиц мужского пола характерно ступенчатое увеличение больных в зависимости от возрастной группы, с пиком заболеваемости также на 6-й декаде жизни.

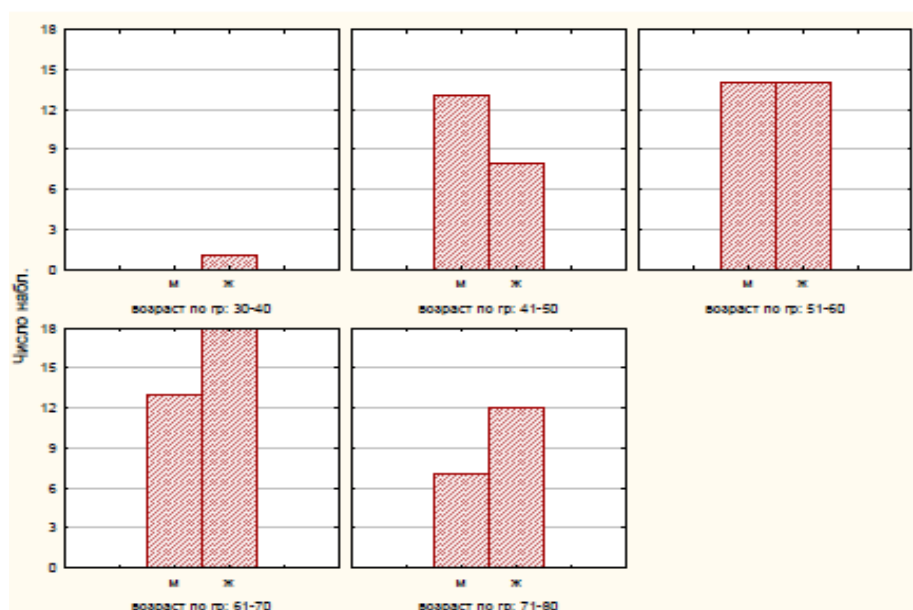


Рис. 2.1. Распределение больных по возрасту

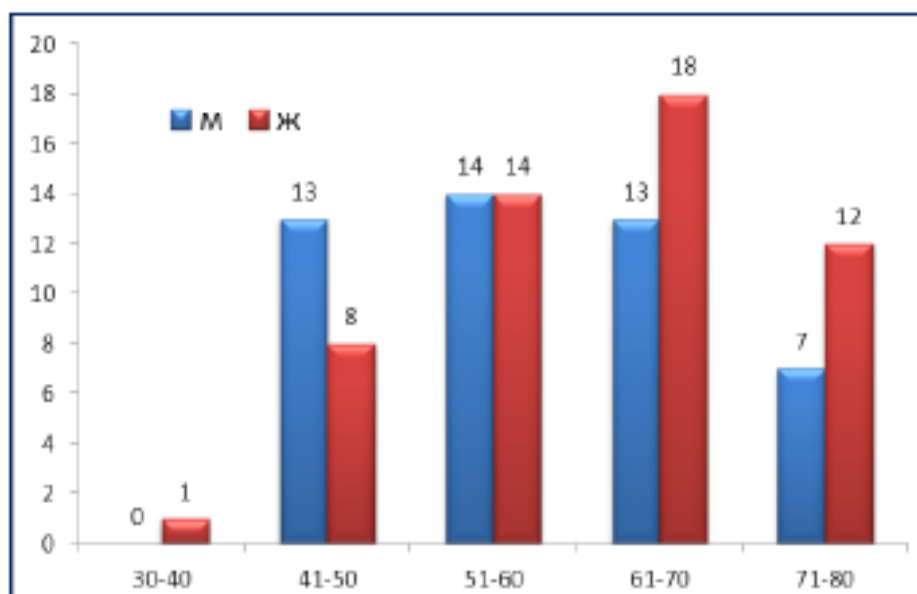


Рис. 2.2. Распределение больных по возрасту и полу

При поступлении всем был проведен стандартный комплекс исследований, включающий проведение общеклинических анализов, УЗИ. 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).

Первичным методом обследования пациентов в большинстве наблюдений (25; 52,0%) был МСКТ. Остальные методики использовали в качестве уточняющих. Распределение методов по последовательности применения представлены в таблице 2.4.

**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
МСКТ	25	14	2	-
МРТ	6	8	1	-
эндо-УЗИ	1	6	9	3

Всем выполнена КТ брюшной полости с контрастированием. Исследование начинали от базальных отделов легких и заканчивали при исчезновении изображения ПЖ или патологических изменений. При отсутствии изменений в легких и гидроторакса, по данным обычного рентгеновского обследования, КТ также начинали с нижних отделов грудной клетки. Исследование проводили на спиральном рентгеновском томографе третьего поколения и на мультиспиральном томографе GEOptimaCT 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.

Желание получить наиболее полную диагностическую информацию о заболевании на практике приводит к неоправданному назначению всего арсенала инструментальных методик [Шабунин А.В. с соавт., 2015; Маткевич Е.И. с соавт., 2016]. При этом именно неправильная их последовательность может приводить к позднему выявлению образований поджелудочной железы [Кригер А.Г. с соавт., 2016]. Возникает необходимость выбора методов, наиболее информативных и минимально достаточных для решения конкретных диагностических задач – алгоритмирование инструментального обследования, предусматривающее

рациональное сочетание и последовательность проведения методик [Степанова Ю.А., 2009, Араблинский А.В. с соавт., 2012]. Логическая зависимость звеньев алгоритма заключается в том, что необходимость выполнения дальнейших исследований определяется результатами предыдущих этапов обследования.

2.2. Ультразвуковое исследование

Часто оказывается первым методом диагностики при обследовании пациентов с образованием поджелудочной железы. Несмотря на это имеется небольшое количество работ, посвященных изучению потенциала УЗИ в оценке резектабельности опухоли.

В 90-гг. прошлого столетия точность трансабдоминального УЗИ в выявлении сосудистой инвазии не превышала 50% [Портной Л.М. с соавт., 1991]. В последующем с появлением новых ультразвуковых сканеров с высокой разрешающей способностью и широкое распространение доплерографических методик позволило повысить диагностическую точность метода до 70% - 87% [Кубышкин В.А. с соавт., 2003; Патютко Ю.И., Котельников А.Г., 2007; Фисенко Е.П. с соавт., 2011].

Наиболее достоверная и полная информация о местном распространении рака поджелудочной железы, в частности инвазии верхних брыжеечных сосудов, вен воротной системы, артерий бассейна чревного ствола, можно получить в режимах ЦДК, ЭДК и спектральной доплерографии [Кунцевич Г.И., 2004].

Описаны несколько классификаций вовлечения сосудов при раке поджелудочной железы по данным ультразвуковых методов исследования.

Г.И. Кунцевич (2004) предложила схему взаимоотношения крупных сосудов и опухоли поджелудочной железы при трансабдоминальном ультразвуковом исследовании [Никитин Ю.М., 2004].

Данная схема достаточно полно характеризует взаимосвязь опухоли и окружающих сосудистых структур, однако в публикации не представлены данные диагностической точности метода в степени оценки инвазии.

Иностранные авторы предлагают другую классификацию, так называемую панкреатическую цветовую доплеровскую шкалу - Pancreatic Color Doppler

Score.

При эндоскопическом УЗИ приближение чреспищеводного датчика к исследуемой зоне дает возможность детально исследовать структуру поджелудочной железы, включая главный панкреатический проток, внепеченочные желчные протоки от фатерова сосочка до конfluence, а также близлежащие магистральные сосуды [Rosch T., et al., 2000, Helmstaedter L., et al., 2008].

В настоящее время чувствительность эндоУЗИ в оценке сосудистой инвазии составляет от 29% до 100% [Нечипай А.М. с соавт., 2010]. Наименее точно диагностируются прорастание в селезеночную артерию, а полное совпадение до- и интраоперационных данных получают при исследовании верхней брыжеечной и воротной вены. Применительно к инвазии в сосуды опухолей головки поджелудочной железы показатель диагностической чувствительности эндоУЗИ значительно выше (92%), чем к инвазии опухолей тела/хвоста (80%) и опухолей без учета их расположения в той или иной части органа (86%). Специфичность метода при этом составляет более 90%, что соответствует гиподиагностике сосудистой инвазии по результатам эндоУЗИ [Бурдюков М.С., 2010].

2.3. Мультидетекторная спиральная компьютерная томография

По соотношению времени исследования к качеству и объему получаемой информации МСКТ занимает первое место среди всех инструментальных методов диагностики [Karmazanovsky G. et al., 2005; Захарова О.П., 2014]. Лучевая нагрузка и статичное положение пациента во время исследования являются немногочисленными недостатками компьютерной томографии, компенсируемые получением необходимой диагностической информации. Трехмерное моделирование на основе МСКТ с болюсным контрастным усилением делает возможным создание объемных изображений анатомических зон, в которых показаны соотношения патологического очага, сосудов и окружающих органов, что позволяет хирургам наглядно оценить дооперационные изображения и соотнести их с операционными данными [Захарова О.П., с соавт., 2011].

Еще в 1996 г. E. Loyer с соавт. предложили классификацию опухолевого

вовлечения сосудов при раке поджелудочной железы на основе КТ с болюсным контрастированием:

тип А – жировая прослойка отделяет опухоль и непораженную паренхиму поджелудочной железы от соседних сосудов;

тип В – неизменная паренхима поджелудочной железы четко отграничивает гиподенсную опухоль от крупных сосудов;

тип С – гиподенсная опухоль не отграничена от соседних сосудов, опухоль граничит с сосудами;

тип D – гиподенсная опухоль граничит и частично окружает сосуды;

тип Е – гиподенсная опухоль окружает соседние сосуды, нет прослоек между опухолью и сосудами;

тип F – сосуды вовлечены в опухоль.

Считается, что при типах А и В вероятность хирургического удаления опухоли без резекции сосудов составляет 95%. При типе С прогностическое значение КТ невелико. При типе D у большинства больных имеется инвазия сосудов, вероятность хирургического удаления опухоли с резекцией пораженного сосуда 47%. При типах Е и F опухоль нерезектабельна [Loyer E.M. et al., 1996] (рисунок 2.3).



Рис. 2.3 Больная К., 63 года. Небольшая опухоль ПЖ: А. Определяется расширенный проток ПЖ (стрелка). В шейке визуализируется образование до 1 см в диаметре; В. Исходя из незначительной степени сосудистой инвазии РПЖ является резектабельным; С. Метастаз в латеральном сегменте левой доли печени. Случай неоперабельный.

2.4. Магнитно-резонансная томография

Магнитно-резонансная томография может применяться в качестве альтернативного высокоинформативного метода, не несущего лучевой нагрузки и позволяющего определить распространенность процесса даже без введения контрастного препарата. Однако высокая стоимость исследования, большое количество артефактов от дыхания, невозможность ее использования у ряда пациентов с водителями ритма и другими металлическими инородными телами, а также с психоэмоциональными особенностями личности ограничивают применение метода в повседневной практике.

Еще в 1997 г. M. Trede с соавт. показал высокую диагностическую точность МРТ в оценке сосудистой инвазии, чувствительность составила 81%, специфичность 96%, общая точность 89,1% [Trede M. et al., 1997]. Большинство работ по сравнению возможностей МСКТ и МРТ в диагностике и стадировании аденокарциномы поджелудочной железы показывают, что оба метода имеют приблизительно одинаковую точность, хотя по результатам последних исследований МСКТ все же превалирует, благодаря новым техническим возможностям [Erturk M. S. et al., 2006].

Раньше, определение опухоли как резектабельной, погранично-резектабельной или нерезектабельной было возможным лишь интраоперационно. Развитие современных методов визуализации, с улучшенным качеством изображения, делает возможным предоперационное стадирование. Уже в 2005 г. отечественные ученые описывали корреляцию между классификацией КТ-резектабельности и интраоперационными находками, которая подтверждалась у 83% пациентов [Karmazanovsky G., et al. 2005].

Различные школы расходятся во мнениях относительно предпочтительного метода диагностики и критериев резектабельности опухоли поджелудочной железы С.Р. Raut с соавт. (2008) предложили включать в КТ-исследование изображения малого таза, для оценки перитонеального распространения [Raut S.P. et al., 2011]. Используемые ими КТ-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 местнораспространенной 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).

The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) со своей стороны определяет опухоль головки поджелудочной железы как «погранично резектабельную» при поражении воротной вены и/или верхней брыжеечной вены на значительном протяжении; ≤ 180 градусов инфильтрации вокруг верхней брыжеечной артерии и чревного ствола. Что несколько отличается от определения пограничной резектабельности, описанное ранее.

В отечественной литературе редко используется термин «пограничная резектабельность» [Пилипчук И.А. с соавт., 2007]. Ряд авторов также ориентируются на протяженность контакта опухоли и сосуда, однако, классификации также разнятся [Захарова О.П., 2014; Прозорова Э.В., 2014]

С. Carrelli с соавт. (2010) оценили диагностическую способность МСКТ в оценке резектабельности местно-распространенной аденокарциномы поджелудочной железы [Carrelli С. et al., 2010]. На основании данных КТ чувствительность и диагностическая точность в определении сосудистой инфильтрации и ретроперитонеальной инвазии была 91%/73% и 96%/90%,

соответственно (рисунок 2.4).

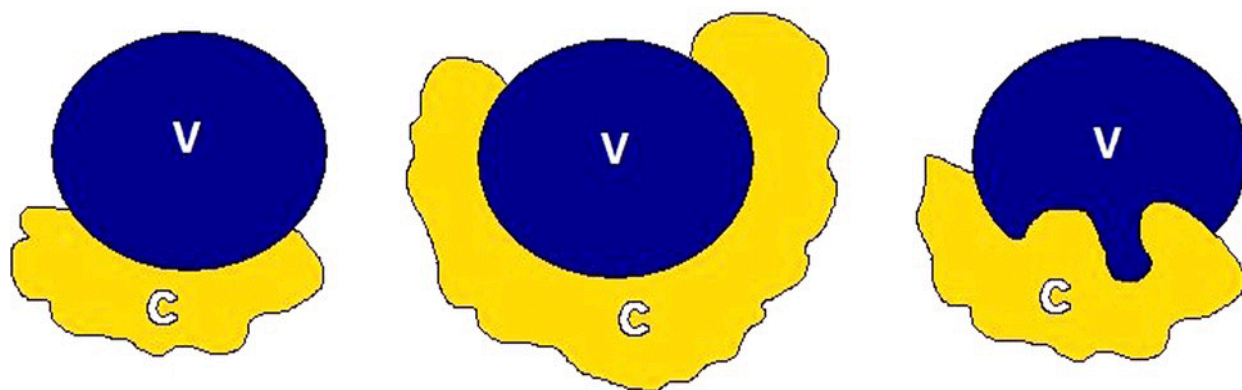


Рис. 2.4 Схема сосудистой инвазии РПЖ – от резектабельной к частично резектабельной (<50% окружности) до нерезектабельной степени сосудистой инвазии.

Что касается изолированного поражения венозных сосудов, то большинство хирургов такую ситуацию не рассматривает как противопоказание к операции, поскольку при резекции опухоли выполняется резекция вены [Jain S. et al., 2005]. С развитием новых технологий в диагностике и в хирургии, операции по резекции вен с последующей реконструкцией стали выполняться намного чаще, причем показатели выживаемости и смертности практически не отличаются от таковых при стандартной панкреатодуоденальной резекции без сосудистой реконструкции. Оптимальным является проведение панкреатодуоденальных резекций в специализированных центрах с привлечением сосудистых хирургов для ассистирования при венозной резекции и уменьшения осложнений, что позволит получать негативный край резекции даже в случаях венозной инвазии [Loos M. et al., 2009]. В соответствии с Expert Consensus Statement опубликованного в 2009 году в Annals of Surgical Oncology, панкреатодуоденальная резекция с резекцией вены является стандартной операцией при, так называемой, пограничной резектабельности (borderline respectability) аденокарциномы поджелудочной железы с локально инфильтрацией портальной вены/верхней брыжеечной вены. Из чего следует, что точное предоперационное КТ-стадирование опухоли является фундаментальным для

планирования RO резекции [Ross A. et al., 2009].

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. Общий обзор хирургической техники будет описан в следующем разделе. Однако следует принимать во внимание, что 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.

Комплексное лечение панкреатического свища при ДП.

Выбор режима лечения определяется степенями ПОСПЖ [7]. Большинство свищей поджелудочной железы, принадлежащих к классам А и В, можно лечить с помощью консервативных методов лечения, таких как нутритивная поддержка, соматостатин и его аналоги, а также достаточный дренаж [6, 28, 29]. Однако степени В и С требуют интервенционной терапии, такой как эндоскопические или чрескожные процедуры [66, 68, 69], и некоторым пациентам следует провести повторную операцию [70–72].

2.5. Хирургическое лечение

Следует рассмотреть возможность хирургического лечения пациентов, которые не реагируют на консервативное лечение. После безоперационного лечения пациентам, у которых сохраняется стойкий свищ поджелудочной железы, абдоминальное кровотечение, абсцесс брюшной полости, сепсис и другие критические ситуации, требуется дальнейшее хирургическое лечение.

Подход к повторной операции включает установку дренажа в непосредственной близости от культи поджелудочной железы или места анастомоза (культи поджелудочной железы может быть далее резецирована и снова ушита), анастомоз культи поджелудочной железы и пищеварительного тракта, а также удаление части ткани поджелудочной железы или даже вся

поджелудочная железа. При ишемическом некрозе других органов даже требуется комбинированная резекция сосудов и органов [29].

2.6. Постоперационный уход

В нашей клинике стандартный послеоперационный протокол после резекции поджелудочной железы начинается с общего парентерального питания «смофкабивен 12N» в 1-й день после операции. На 3-й день после операции удаляется боковой дренаж с правой стороны, и назогастральная трубка смещается вверх на 10 см. «Primperan» также начинали в этот день (1 ампула по 10 мг / 2 мл 3 раза в день), если нет противопоказаний. На 5-й день после операции измеряли липазу на дренаже Пенроуза и дренажных жидкостях. Если липаза была отрицательной, что указывало на отсутствие ПОСПЖ, правый медиальный дренаж удаляли. Если липаза была положительной в дренаже Пенроуза, то его оставляли и вводили 30 мг сандостатина LAR. Доза соматостатина была уменьшена вдвое на 6 день после операции и прекращена на 7 день после операции. С 6-го дня после операции пациент начинал ходить, и было начато пероральное кормление, как только была удалена назогастральная трубка. Потребление пищи постепенно увеличивалось до тех пор, пока пациент не был готов к выписке.

2.7. Характеристика оперированных больных

Была сформирована окончательная база данных о 255 операциях на поджелудочной железе с (пред) и злокачественными поражениями поджелудочной железы. 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. 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 3.

Статистический анализ не выявил существенных различий в этих характеристиках пациентов между различными типами операций (таблица 2.5).

Таблица 2.5

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%

Примечание: Данные приведены как среднее ± стандартное отклонение (СО)

В таблице 2.6 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 2.6).

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%)

2.8. Характеристики пациентов по типам свища

В таблице 2.7 показаны четыре характеристики пациентов из 255 пациентов, классифицированных по системе классификации ISGPS для POPF, сгруппированные по фистуле «без фистулы» и «степени А», поскольку клинически значимы только POPF степени В и С. Не было никаких существенных различий в этих характеристиках пациентов между теми, у кого развивался клинически значимый POPF, и теми, кто этого не делал.

Таблица 2.7

Характеристики пациентов по типам свища

Базовые переменные характеристики пациентов	Нет свищей или тип 1, (n = 237)	Клинически значимый свищ типы 2 и 3, (n = 18)
Пол (муж/жен)	134/103 (1,30)	10/8 (1,25)
Возраст (лет)	64.6 ± 11,35	66,1 ± 8,58
ИМТ (кг/м ²)	24.7 ± 4.07	25,1 ± 2,23
Диабет (%)	18,1%	16,7%

2.9. Прогностические факторы развития ПОСПЖ

Послеоперационный свищ поджелудочной железы (ПОСПЖ) обычно считается одним из наиболее распространенных осложнений после панкреатодуоденэктомии (ПД) (1–3). Хотя оперативные методы лечения, используемые во время операции на поджелудочной железе, улучшились, примерно 5-30% всех процедур ПД осложняются ПОСПЖ (2, 4-6). Клинически значимая ПОСПЖ может вызывать цепь послеоперационных осложнений, таких как интраабдоминальный абсцесс и псевдоаневризмы, связанные с постпанкреатэктомическим кровоизлиянием, что приводит к более длительному пребыванию в больнице, увеличению затрат на лечение и послеоперационной смертности. Поэтому определение пациентов с высоким риском развития ПОСПЖ считается важным при планировании ПД.

Прогностические факторы развития ПОСПЖ, такие как индекс массы тела, диаметр основного протока поджелудочной железы (ГПД) и консистенция поджелудочной железы стали основой дооперационной оценки риска (7).

Лечебные варианты ПОСПЖ остаются стабильными, однако время заживления ПОСПЖ весьма варьируется независимо от выбора терапевтических вариантов.

Хотя многие исследователи изучали факторы риска для развития этого

осложнения, однако не изученным остается период времени, необходимый для заживления клинически значимого ПОСПЖ. Поэтому в настоящем исследовании нашей целью было оценить время, необходимое для заживления ПОСПЖ после ПД, и, кроме того, исследовать факторы, влияющие на время заживления.

В период с 2009 по 2019 годы у 158 больных были выполнены ПД. Это исследование исключило случаи, когда лечебная резекция не была достигнута, и те, которые требовали резекции других органов в дополнение к ПД. Из 158 случаев, ПОСПЖ развился после РД в 38 случаях (24,1%), и эти пациенты были включены в настоящее исследование. Клинические и хирургические характеристики этих пациентов приведены в таблице 1. Время, необходимое для заживления клинически значимого ПОСПЖ, было оценено, и были изучены факторы, влияющие на этот период.

Пилорус-сохраняющая ПД была проведена у всех 38 больных. Что касается реконструкции после резекции, то применен модифицированный метод Чайлда с панкреатоеюностомией, холедоходуоденостомией и гастроеюностомией с анастомозом по Брауну. Модифицированный метод анастомоза Блумгарта был применен в качестве метода для панкреатоеюностомии по усмотрению хирурга (8,9). Также выполняли анастомоз методом Какита: к слизистой протока паренхимы культи поджелудочной железы аппроксимировали серозно-мышечный слой тощей кишки с неабсорбируемыми прерывистыми проникающими швами. У пациентов с модифицированным по Блумгарту с соавт. анастомозом накладывали U-шов обеими руками через культю поджелудочной железы и продольный шов через серозно-мышечный слой тощей кишки. Наружные передние горизонтальные матрасные швы на тощей кишке с U-швами были завязаны на передней поверхности поджелудочной железы, чтобы покрыть анастомоз проток - слизистая оболочка тощей кишки. Перед завершением операции устанавливали две интраабдоминальные дренажные трубки в области панкреатоеюностомии и одну - гепатикоеюностомии.

Если были диагностированы ПОСПЖ, то подразделяли их по степени тяжести на биохимическую утечку (тип 1), тип 2 и 3 в соответствии с

определением Международной исследовательской группы по ПОСПЖ.

Наше лечение ПОСПЖ 1 и 2 типов проводилось единообразно у всех пациентов. Вкратце, для лечения абдоминальный дренаж сохраняли до тех пор, пока не подтвердилось исчезновение скоплений в брюшной полости доступными способами визуализации.

Конечной точкой наступления *излечения* был момент окончательного удаления интраабдоминальных дренажных трубок. Дренажные трубки менялись каждые 1-2 недели до момента их удаления.

Во время лечения продолжалось пероральное кормление. Ни один пациент не получал аналогов соматостатина.

Итак, в этом исследовании время заживления ПОСПЖ определяли, как промежуток времени (в днях) от дня операции до дня, когда ПОСПЖ был излечен.

ГПД измеряли на линии резекции поджелудочной железы на усиленных КТ-изображениях. Консистенция поджелудочной железы оценивалась как мягкая или жесткая на основании интраоперационных результатов поджелудочной железы.

Клинические характеристики и хирургические параметры всех больных с ПОСПЖ или без свищей показаны в таблице 2.6.

Как видно из таблицы 2.7, больные резко отличались, по возрасту, весу, индексу массы тела, заболеванию, диаметру ГПД и консистенции поджелудочной железы.

ПОСПЖ лечился со временем госпитализации у всех пациентов средней продолжительности $40,2 \pm 21,7$ дня (в среднем 35 дней; диапазон 10-110 дней) (таблица 2.8).

Таблица 2.8.

Сравнение клинических параметров пациентов с ПОСПЖ и без

Фактор	Все случаи (n = 158)	ПОСПЖ нет (n = 120)	ПОСПЖ есть (n = 38)	<i>p</i>
До операции				
Возраст (лет)	70±9	70±10	70±7	0,8397
Пол (муж/жен)	93/65	65/55	28/10	0,0331
Рост (см)	159,6±9,6	159,2±9,7	160,6±9,5	0,4277
Вес (кг)	55,0±9,8	54,0±9,6	58,1±9,9	0,0223
ИМТ (кг/м ²)	21,5±2,8	21,2±2,8	22,4±2,6	0,0205
Гемоглобин (г/дл)	12,2±1,5	12,1±1,4	12,4±1,5	0,2708
Лимфоциты (/ул)	1535±736	1507±764	1623±642	0,3958
Протромбиновое время	93±15	93±14	94±16	0,7402
Альбумин	6,8±0,7	6,8±0,7	6,8±0,5	0,3081
Общий холестерин	3,5±0,5	3,6±0,5	3,6±0,4	0,4271
Общий холестерин	190±45	188±46	196±44	0,4019
Холинэстераза	257±84	251±87	273±69	0,1669
Амилаза	107±81	102±89	98±39	0,5639
Индекс питания	43,0±6,6	42,8±6,7	44,0±5,7	0,2360
Заболевания				
Рак ПЖ	55	52	3	0,0009
Рак желчного пр.	43	30	13	
Ампуллярный	17	11	6	
Другие	43	27	16	
Диаметр главного панкреатического протока	4,1±1,9	4,5±2,0	2,8±1,1	<0,0001

Заболевания (продолжение)				
Билиарный дренаж				0,3186
Нет	77	60	17	
Наружный	16	14	2	
Внутренний	65	46	19	
Операционные данные				
Плотность ПЖ мягкая/твердая	89/69	52/68	37/1	<0,0001
Анастомоз (Какита/Блумгарт)	85/73	60/60	25/13	0,0889
Резекция воротной вены (нет/да)	118/40	86/34		0,4618
Продолжительнос ть операции (мин)	428±99	425±100		0,2489
Кровопотеря	844±566	814±538		0,3805
Переливания крови (нет/да)	132/26	102/18		
П/о факторы				
Иные осложнения помимо ПОСПЖ (нет/есть)		101/19	28/10	0,1457

2.10. Факторы, влияющие на заживление ПОСПЖ

Клинически значимая ПОСПЖ может вызывать цепь послеоперационных осложнений, таких как интраабдоминальный абсцесс и псевдоаневризмы, связанные с постпанкреатэктомическим кровоизлиянием, что приводит к более длительному пребыванию в больнице, увеличению затрат на лечение и

послеоперационной смертности. Поэтому определение пациентов с высоким риском развития ПОСПЖ считается важным при планировании ПД.

Прогностические факторы развития ПОСПЖ, такие как индекс массы тела, диаметр основного протока поджелудочной железы (ГПД) и консистенция поджелудочной железы стали основой дооперационной оценки риска.

Лечебные варианты ПОСПЖ остаются стабильными, однако время заживления ПОСПЖ весьма варьируется независимо от выбора терапевтических вариантов.

Хотя многие исследователи изучали факторы риска для развития этого осложнения, однако не изученным остается период времени, необходимый для заживления клинически значимого ПОСПЖ. Поэтому в настоящем исследовании нашей целью было оценить время, необходимое для заживления ПОСПЖ после ПД, и, кроме того, исследовать факторы, влияющие на время заживления.

Наше лечение ПОСПЖ 1 и 2 типов проводилось единообразно у всех пациентов. Вкратце, для лечения абдоминальный дренаж сохраняли до тех пор, пока не подтвердилось исчезновение скоплений в брюшной полости доступными способами визуализации.

Конечной точкой наступления *излечения* был момент окончательного удаления интраабдоминальных дренажных трубок. Дренажные трубки менялись каждые 1-2 недели до момента их удаления.

Во время лечения продолжалось пероральное кормление. Ни один пациент не получал аналогов соматостатина.

Итак, в этом исследовании время заживления ПОСПЖ определяли, как промежуток времени (в днях) от дня операции до дня, когда ПОСПЖ был излечен.

ГПД измеряли на линии резекции поджелудочной железы на усиленных КТ-изображениях. Консистенция поджелудочной железы оценивалась как мягкая или жесткая на основании интраоперационных результатов поджелудочной железы.

2.11. Фистулография

Анализ последовательных фистулографических исследований был проведен за период с января 2012 года по декабрь 2019 года у 84 пациентов [63 мужчины и 21 женщина; средний возраст 57,3 года; стандартное отклонение (SD), 8,5 лет; диапазон 39–77 лет]. Критерием включения в анализируемую группу было наличие ПОСПЖ класса В (тип 2) или С (тип 3) после ПД. Общее количество ПД, выполненных за тот же период, составило 733. Все фистулографии были выполнены на дигитальном рентгенодиагностическом аппарате с устройством для видеозаписи рентгеноскопии. В положении пациента лежа на спине, выполняли обзорную рентгенограмму брюшной полости, чтобы определить местонахождение дренажного катетера. 25 мл водорастворимого контрастного вещества (Gastrografin) вводили через дренажный катетер, из которого была обнаружена утечка жидкости (левый катетер у 66 пациентов, 78,6%; правый катетер у 18 пациентов, 21,4%).

Продвижение контрастного вещества, вводимого через дренажный катетер, динамически отслеживалось флюороскопией. Динамические фазы фистулографии были записаны на видео.

Анализ изображения

Фистулограммы были проанализированы для определения положения кончика дренажного катетера, наличия или отсутствия связи с петлей тощей кишки или желудка, свищевого тракта, скоплений жидкости или связи с основным протоком поджелудочной железы или желчным деревом. Считалось, что правильное положение кончика дренажного катетера находится рядом с предполагаемым участком резекции-анастомоза ПЕ или ПГ, приблизительно над или в боковом направлении от тела первого поясничного позвонка в положении лежа на спине. Свищевой просвет определялся как заполненный контрастом канал между кончиком дренажного катетера и желудочно-кишечной структурой. Длина свищевого тракта, если он был сформирован, измерялся.

2.12. Лечение клинически значимой фистулы после ПОСПЖ

Послеоперационная фистула поджелудочной железы (ПОСПЖ) является частым и грозным осложнением после панкреатодуоденэктомии [1–3]. Для решения основных проблем диагностики и лечения ПОСПЖ была специально создана Международная научная группа по фистуле поджелудочной железы (ISGPF), которая выпустила классификацию ПОСПЖ. Клинически значимый ПОСПЖ, требующий изменения послеоперационного ведения пациентов – это ПОСПЖ 2 и 3-го типа [4]. Клинически значимый ПОСПЖ встречался у 12% пациентов после панкреатодуоденэктомии (ПД) и сопровождался смертностью до 39% (обзор 40 исследований [5]). Основными причинами смертности пациентов с ПОСПЖ 2-3 типов являются полиорганная недостаточность и кровотечение как прямой результат панкреатической фистулы [6].

Отсутствует консенсус в отношении оптимальной стратегии лечения клинически значимого ПОСПЖ [7]. В течение десятилетий лечение проводилось с помощью релапаротомии. При таком подходе может быть проведено хирургическое промывание и дренирование и, при необходимости, тотальная панкреатэктомия для устранения источника сепсиса. Эта инвазивная процедура связана с высокой смертностью. Однако другие исследования показали, что тотальная панкреатэктомия при релапаротомии тогда сопровождается относительно хорошим исходом (то есть, с низкой смертностью), если выполняется в ургентном порядке [8].

Задача создания оттока может быть решена мини-инвазивной процедурой, которая может стать достойной альтернативой релапаротомии, так как при катетеризации уменьшается повреждение тканей и системный воспалительный ответ. Иными словами, устраняется (хотя бы на время) вызванный ПОСПЖ хирургический стресс [3,14]. Такой подход уже нашел применение для лечения пациентов панкреонекрозом - при остром панкреатите стандартное лечение состоит из двух этапов. При первом – миниинвазивном - проводится чрескожное катетерное дренирование, за которым следует хирургическое вмешательство, если у пациентов не наступает выраженного клинического улучшения [15]. Есть

данные о том, что миниинвазивные процедуры при ПОСПЖ 2 и 3 типа на 15 – 50% снижают необходимость релапаротомий [2, 3, 6-8].

Целью настоящего исследования было оценить значение дренирования по сравнению с релапаротомией как первичного этапа лечения ПОСПЖ 2 и 3 типов.

Мы включили в разработку всех больных, которым проведена панкреатодуоденэктомия по поводу предполагаемого рака поджелудочной железы с 2013 года по декабрь 2019 года во всех учреждениях хирургического профиля и Луганского республиканского клинического онкологического диспансера.

Использовались существующие проспективные базы данных из отдельных больниц, используя стандартизированную форму регистрации случаев заболевания. Мы собрали данные о различных факторах пациентов, включая возраст, пол, сопутствующие заболевания, индекс массы тела, потерю веса и предоперационный холестаз, а также подробности об эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии и панкреатодуоденэктомии. Кроме того, были получены данные по классу Американского общества анестезиологов (ASA) (I, нормальное здоровье; II, легкая системная болезнь; и III, тяжелая системная болезнь) и тяжести заболевания за 24 часа до первого вмешательства по поводу фистулы поджелудочной железы, по шкале APACHE II (баллы варьируются от 0 до 71, причем более высокие баллы указывают на более тяжелое заболевание); синдром системного воспалительного ответа, и наличие одно- или полиорганной недостаточности.

У всех пациентов операции проводились под общим наркозом с эндотрахеальной интубацией, при положении на спине.

Если пациент подвергся чрескожному дренажу под контролем УЗИ на предыдущем этапе этапа лечения, в проекции дренажа выполняется мини-лапаротомия, а дренаж используется в качестве руководства для доступа к очагу. Если на предыдущем этапе не проводился чрескожный дренаж или дренаж был удален, то необходимо, чтобы разрез кожи был сделан непосредственно над очагом или очень близко к этому, если локализация очага ПОСПЖ не может быть идентифицированным точно. Для картирования разреза проводят ультразвуковое

исследование с выпуклым зондом от 2 до 6 МГц. Продольный срединный разрез делается параллельно левому реберному краю, но размер и проекция разреза могут варьироваться в зависимости от телосложения пациента, локализации и распространенности некротического очага и повторных операций.

При открытии брюшной полости интраоперационная ультрасоноскопия используется для обеспечения максимально удобного доступа к ПОСПЖ. Это обычно происходит через *lig. gastrocolicum* или вдоль меньшей кривизны желудка

Аваскулярная зона выбирается при открытии фокуса путем перемещения кишечных петель и большого сальника в сторону и очистки доступа для инструментов, но следует отметить, что этому этапу помогает интраоперационное УЗИ. Затем используется микроконвексный ультразвуковой зонд от 5 до 13 МГц или микро-линейный стержневой зонд от 5 до 18 МГц.

Легко отделяемая ткань только эвакуируется. После санации фокуса требуется повторное интраоперационное УЗИ, чтобы гарантировать, что все некротизированные ткани и жидко-твердые коллекции эвакуированы и проверить, остались ли какие-либо остаточные очаги.

Для этого применяется только микроконвексный зонд. Если ультразвук обнаруживает какой-либо дополнительный фокус, его открывают под ультразвуковым контролем, подключая его с уже обработанным фокусом или через отдельный доступ.

Бактериологический забор производится во время операции.

Для адекватного дренирования фокуса контрапертура используется через разрез минилумботомии в забрюшинном пространстве слева (чаще всего) или справа, или с обеих сторон в зависимости от локализации фокуса. Этот шаг следует проводить под ультразвуковым контролем во время операции с использованием микроконвексного зонда, чтобы избежать ятрогенного повреждения анатомических структур.

Таблица 2.9.

Основные параметры характеристики пациентов

Характеристики	Катетерный дренаж (n=64)	Релапаротомия (n=64)	Стандартные средние различия.	
			До сравнения	После сравн
Возраст медиана, лет (IQR)	68 (57 – 73)	66 (57 – 71)	2,9	1,3
Мужской пол, к-во %	50 (78,1)	50 (78,1)	25,1	0,0
Сопутствующие заболевания, к-во (%)				
Сердечно-сосудистые	20 (31,3)	21 (32,8)	25,7	3,3
Легочные	6 (9,4)	8 (12,5)	15,3	9,4
Хронич. почечная недостаточ.	2 (3,1)	1 (1,6)	4,4	12,5
Абдоминальные операции	13 (20,3)	117 (26,6)	1,7	14,0
ASA класс при госпитализ. %			30,2	4,6
I	8 (12,5)	13 (20,3)		
II	43 (67,2)	35 (54,7)		
III	13 (20,3)	16 (25,0)		
ИМТ, средний (СО)	26 (3,2)	26 (3,7)	8,1	3,1
Потеря веса, к-во (%)	30 (49,2)	30 (50,0)	7,3	1,6
Количественный показатель (кг)	2 (0 – 7)	1 (0 – 0)	14,5	6,8
Предоперационная ЭРХП	9,7		0,3	4,6
Диагностическая	14 (22,2)	6 (9,5)		

С установкой стента/папиллота мия	30 (47,6)	35 (55,6)		
Холестаз до операции (п, %)	47 (73,4)	43 (67,2)	9,4	13,2
Способы панкреатодуоденэк том.				
С сохранением пилоруса ПД	49 (76,6)	49 (76,6)	6,2	0,0
Реконструкция портальной вены	1 (1,6)	3 (4,8)	2,7	14,8
Резекция других органов	3 (4,8)	8 (12,7)	23,7	23,6
Дренирование брюшной полости	63 (98,4)	62 (96,9)	14,7	8,9
Гистология злокачест. новообр.	55 (85,9)	56 (87,50)	17,3	4,7
Тяжесть состояния за 24 часа до первого хирургического вмешательства				
APACHE II медиана (IQR)	8 (6 – 11)	9 (6 – 13)	53,1	3,9
SIRS к-во (%)	32 (50,0)	35 (54,7)	28,0	9,3
Органная недостаточность п, (%)	22 (34,4)	22 (34,4)	71,0	0,0
Одного органа	13 (20,3)	15 (23,3)	50,8	7,3
Полиорганная	9 (14,1)	7 (10,9)	32,3	9,9
Повторные вмешательства п, (%)	5 (7,8)	7 (10,9)	24,3	9,9

2.13. Объём дренажной жидкости для прогноза ПОСПЖ

Одна из хирургических догм заключалась в том, что обязательно надо проводить дренаж возле ложа панкреатического анастомоза после резекции поджелудочной железы. Тем не менее, данные рандомизированных исследований поставили под сомнение эту точку зрения, предполагая, что дренажи не только не нужны после резекции поджелудочной железы, но и увеличивают частоту инфекций. Некоторые хирурги отказались вовсе от использования дренажей, тогда как другие начали удалять дренажи в раннем послеоперационном периоде. Решение о моменте удаления основывалось на объеме дренажа и содержании амилазы в нём [3, 6].

Анализ основывался на данных обзора истории болезни, физических данных, диагностических тестов, терапевтических вмешательств, включая подробные протоколы операций, осложнения, патологические данные и выживаемость. Для всех переменных были использованы стандартизированные определения. В исследование были включены пациенты с патологией поджелудочной железы, требующей резекции. 177 больных, которым в период с 2009 по 2019 г.г. выполнены панкреатодуоденэктомии по Уипплу и дистальные панкреатэктомии составили когортную базу. Пациенты, перенесшие энуклеацию опухоли или центральную панкреатэктомию, были исключены. Анализ демографических данных включал возраст на момент постановки диагноза, пол и прочие базовые показатели. 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 (тип1 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.

Все остальные осложнения в течение 30 дней после операции были также включены в анализ. Мы определяли послеоперационную продолжительность пребывания (ПП) как дни в больнице, начиная с 1-го дня после операции и включая день выписки (хотя пациенты обычно уходили утром). Гастропарез был определен как неспособность возобновить оральное потребление твердой пищи к 10 послеоперационному дню. Раневая инфекция была определена как гнойное отделяемое из раны. Внутривентрикулярная инфекция была определена как наличие жидкости, требующей чрескожного дренажа или релапаротомии (с положительной культурой). Лихорадка была определена как регистрация температуры, превышающей или равной 38°C . Утечка желчи определялась как дренаж из брюшной полости жидкости с документированным уровнем билирубина, равным или превышающим сывороточные значения, или зеленого цвета. Повторная операция была определена как возвращение в операционную, но пациентов, которым требовался чрескожный дренаж, в эту категорию не включали.

В течение всего периода исследования соблюдали единый протокол установки дренажей. Для процедуры Уиппла два дренажа были введены через правый фланк. Один был размещен сзади, а другой - перед желчевыводящими и

панкреатическими анастомозами. Для дистальной панкреатэктомии один дренаж вводили через левый фланк и располагали вблизи пересеченного края поджелудочной железы. Дренажи фиксировали швами на уровне кожи и оставляли на месте до тех пор, пока объем жидкости не превышал 20 мл в день в течение двух последовательных дней, а концентрация амилазы была меньше, чем в сыворотке.

2.14. Обработка данных методами математической статистики

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.

Описательные статистические данные были использованы для обобщения демографических данных и характеристик пациентов. Сравнение между пациентами, у которых формировался ПОСПЖ, и пациенты 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. Данные были преобразованы в логарифм для уменьшения вариаций. 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).

Несмотря на современные методы комплексного скрининга, многие пациенты страдают местнораспространенным или метастатическим заболеванием на момент первичного обращения, в результате чего до 80% диагностируются как неоперабельные. У меньшинства пациентов, которым может быть выполнена хирургическая резекция с лечебной целью, стандартным лечением для улучшения выживаемости является адъювантная химиотерапия. К настоящему времени в нескольких исследованиях сообщалось о роли и режимах адъювантной химиотерапии, от терапии одним агентом до комбинированной химиотерапии. Однако даже у пациентов, получающих адъювантную химиотерапию, ранний системный рецидив (РР) является серьезной проблемой для почти половины из них. Это может быть связано с тем, что у этих пациентов уже есть микрометастазы на момент операции, что не позволяет им достичь стойкой ремиссии и длительного выживания. Возможно, что из-за того, что такие пациенты не получают особой пользы от операции, альтернативные варианты лечения будут лучшим вариантом. Следовательно, важно иметь возможность точно предсказать, какие пациенты с наибольшей вероятностью будут страдать РР, и рассмотреть альтернативные методы лечения для них. Действительно, в нескольких исследованиях предпринимались попытки обнаружить маркеры, позволяющие точно прогнозировать РР после резекции ПАПЖ [9, 13-17] (таблица 2.10).

Таблица 2.10

Базовые характеристики изученной группы больных

	Операция Уиппла, (n=121)	Дистальная панкреатоэктомия, (n = 56)
Возраст, медиана (интерквартильн.)	64 (56 – 72)	61.5 (46 – 68)
Мужчины	52 (43%)	26 (46,4%)
Диагноз:		
Аденокарцинома	56 (46,3%)	16 (28.6%)
Нейроэндокринная опухоль	4 (3.9%)	7 (12.5%)
Хронический панкреатит	19 (15.7%)	10 (17.9%)
Ампулярное новообразование	21 (17.4%)	0 (0%)
Кистозное поражение	17 (14.0%)	17 (30.4%)
ИДПМН	14 (11.6%)	6 (10.7%)
МЦН	2 (1.7%)	4 (7.1%)
Серозная цистаденома	1 (0.8%)	6 (10.7%)
Прочие	4 (3.3%)	6 (10.7)
Размер просвета протока		
Нормальный	56 (46.3%)	26 (72.2%)
Увеличенный	65 (53.7%)	10 (27.8%)
Структура поджелудочной железы		
Твёрдая	54 (49.1%)	13 (31.0%)
Мягкая	56 (50.9%)	29 (69.1%)
Техника анастомоза		
Конец-в-бок проток-к-слизистой	115 (95.0%)	-
Конец-в-конец с инвагинацией	6 (5.0%)	-
Степлерный	-	23 (41.1%)
Шитый	-	33 (58.9%)
Продолжительность операции (интерквартильные пределы) медиана	442 (375-529)	268.5 (214.5-325)
КП, медиана (интерквартиль. пределы)	400 (250-700)	300 (175-800)

Примечание: ИДПМН – интрадуктальная папиллярная муцинозная опухоль.
МЦН – муцинозное кистозное новообразование

Таким образом, были идентифицированы некоторые отдельные факторы риска (например, СА 19–9, размер опухоли и т. д.), а также некоторые методы оценки, сочетающие несколько различных предоперационных факторов. Однако, чтобы быть клинически полезным, риск должен быть количественно оценен, а не просто идентифицирован как присутствующий или отсутствующий, как до сих пор имело место с однофакторными предикторами или многофакторными скоринговыми моделями с низкой точностью. Более точные прогнозы могут и должны быть сделаны путем моделирования результатов с использованием комбинации нескольких соответственно выбранных факторов. Исходя из вышесказанного, в настоящем исследовании мы стремились построить модель, используя наиболее подходящую совокупность предоперационных параметров для точного прогнозирования раннего рецидива после резекции ПАПЖ.

Нами ретроспективно были проанализированы данные о 184 пациентах с ПАПЖ, перенесших резекцию поджелудочной железы в период с января 2005 года по сентябрь 2020 года. Пациенты с пограничной резектабельной ПАПЖ и пациенты, получавшие неоадьювантную терапию или тотальную панкреатэктомию по поводу рецидива в остаточной поджелудочной железе, были исключены, как и все пациенты с послеоперационным периодом наблюдения <6 месяцев. Пациенты, у которых уровни СА 19–9 постоянно были <5, считались вероятными с отрицательными по антигену Льюисом и также исключались. В результате была получена когорта из 136 пациентов с операбельным ПАПЖ. После того, как была построена окончательная прогностическая модель, в когорту валидации были включены еще 15 пациентов, перенесших операцию в период с ноября 2018 года по декабрь 2020 года. Порог раннего рецидива был определен как 6 месяцев с учетом времени, необходимого для выявления микрометастазов.

Предоперационные данные о демографии, онкомаркерах, иммуно-воспалительных факторах крови (соотношение нейтрофилы: лимфоциты (NLR), соотношение тромбоцитов: лимфоцитов (PLR), общее количество лимфоцитов (TLC), С-реактивный белок (CRP): соотношение альбумина (CAR), модифицированная прогностическая шкала Глазго (mGPS) и индекс системного иммунного воспаления (SII), а также клиничко-патологические данные были

проанализированы. Классификация стадий ПАПЖ была основана на 8-м издании классификации UICC TNM. инвазия (сPI), клиническая стадия T (сT) и метастазирование в лимфатические узлы (сLNM) измерялись с помощью предоперационной компьютерной томографии с контрастным усилением. Наличие лимфатических узлов более 10 мм в диаметре считалось сLNM. Определение сPI 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). Иммуно-воспалительные факторы были определены как абсолютное количество нейтрофилов, разделенное на абсолютное количество нейтрофилов (NLR), абсолютное количество тромбоцитов, разделенное на абсолютное количество лимфоцитов (PLR), CRP C – реактивный белок, 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 SIII (количество тромбоцитов, умноженное на NLR).

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.

Конструкция модели

Регрессия с использованием оператора наименьшего абсолютного сжатия и выбора (LASSO) - это хорошо известный метод разреженного моделирования и выбора из многомерных данных наиболее важных переменных, влияющих на заданный результат, что позволяет получить интерпретируемые модели [19]. Однако, когда набор переменных коррелирован, LASSO стремится выбрать только одну из них. В настоящем исследовании некоторые предоперационные особенности, независимо связанные с интересующим результатом, вполне могут быть сильно коррелированы друг с другом и, следовательно, пропущены LASSO. Хотя регрессия Риджа также может включать такие коррелированные факторы, она сохраняет их все, и это может привести к трудностям в интерпретации модели [20]. По этим причинам мы использовали Elastic Net, сочетание методологий регрессии LASSO и Ridge, в котором сохраняются сильные стороны обоих подходов, но устраняются слабые стороны каждого [21].

Рассмотрим данные, где Y_i и $x_i = (x_{i1}, \dots, x_{ih})^t$, которые являются двоичными исходами (кодируются 1 для «раннего рецидива» и 0 в противном случае), и набор h предоперационных особенностей i -го субъекта ($i = 1, \dots, N$) соответственно. Пусть $l(\beta; Y_i, x_i, i = 1, \dots, n)$ - логистическая логарифмическая вероятность, где $\beta = (\beta_1, \dots, \beta_h)^t$ - вектор коэффициентов регрессии. Оценки β с помощью эластичной сети являются максимизаторами:

$$l(\beta; Y_i, x_i, i = 1, \dots, n) - \lambda P_\alpha(\beta),$$

$$\text{где: } P_\alpha(\beta) = \sum_{j=1}^h ((1 + \alpha) 2\beta_j^2 + \alpha \|\beta_j\|)$$

$\lambda \geq 0$ - параметр сложности,

$0 \leq \alpha \leq 1$ - компромисс между гребнем ($\alpha = 0$) и LASSO ($\alpha = 1$).

Мы использовали пакет Caret в R-пакете для построения модели с помощью Elastic Net.

Оценка предсказательной способности

Чтобы оценить прогностическую способность модели, построенной Elastic Net на основе дооперационных данных, мы приняли 10-кратную перекрестную проверку, повторенную 1000 раз, чтобы компенсировать отсутствие внешней проверки. Для каждой итерации перекрестной проверки была построена

прогностическая модель с использованием только обучающих выборок, а проверка (оценка предсказательной способности) модели была достигнута с использованием тестовых выборок, независимых от обучающих выборок. Чтобы определить наилучшее значение для α и λ с учетом обучающего набора, был выполнен поиск по сетке для выполнения перекрестной проверки в нем, то есть, в соответствии с процедурой «вложенной» перекрестной проверки и была построена модель. Вложенная перекрестная проверка - это широко используемый подход к выбору модели с оптимизацией гиперпараметров, который позволяет избежать предвзятых оценок прогностической эффективности модели [23]. Чтобы оценить полезность модели, были применены анализы площади под кривой (AUC) и кривой принятия решения. Последний представляет собой метод оценки клинических последствий прогнозов модели путем сравнения чистой выгоды, рассчитанной путем суммирования выгод (истинно-положительный показатель) и вычитания вреда (ложноположительный показатель) [24]. Кривые принятия решения не отражают вероятность выживания, а, скорее, помогают определить, какие модели следует использовать в конкретных клинических ситуациях, представленных заданным порогом вероятности. Это помогает врачам избежать ненужного (избыточного) лечения.

Наконец, после 1000 итераций 10-кратной перекрестной проверки было взято среднее значение AUC и кривой принятия решения. Для сравнения такая же валидация была проведена для СА 19–9 (общепринятый фактор риска), а также для значимых факторов риска, выявленных с помощью многофакторного анализа в этом исследовании, а также для оценки, полученной из комбинации СА 19–9. и PLR сообщалось ранее [17].

Окончательная модель прогнозирования

Мы разработали окончательную модель для всех включенных пациентов, используя эластичную сетку. Баллы для каждого пациента (то есть линейная комбинация выбранных факторов) были рассчитаны на основе окончательной модели. Затем мы использовали программное обеспечение X-tile (версия 3.6.1), чтобы определить оптимальное значение отсечения для оценки, наиболее четко разделяющей пациентов с низким и высоким баллом на пациентов с лучшими или

худшими результатами выживаемости по подходу минимального Р-значения. Чтобы скорректировать системное отклонение от нормы, мы использовали методологию начальной загрузки с 1000 повторных выборок для расчета AUC с поправкой на оптимализацию [26, 27]. Методология начальной загрузки случайным образом повторяет выборку из генеральной совокупности путем замены выборок в исходном наборе данных и разработки моделей для каждой выборки. Применяя каждую подобранную модель к исходному и полученному образцам, вычислялись AUC (bootstrapped sample). Разница между двумя AUC определяется как «оптимизация». Этот процесс повторяется 1000 раз, и ошибки оптимизации усредняются. Скорректированная точность модели определяется как результат вычитания из AUC окончательной модели. Методология начальной загрузки часто используется для проверки прогнозирования, когда группа проверки недоступна. Здесь производительность модели также была исследована с помощью анализа кривой принятия решений и сравнена таким же образом, как и при 10-кратной перекрестной проверке.

Резюме.

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. Тяжесть состояния пациентов определяли с помощью шкалы APACHE-2.

Набор материала осуществляли с 2009 г. Всего 195 пациентов соответствовали критериям включения для анализа. У ста двадцати шести пациентов развились послеоперационные осложнения (общая заболеваемость 65%); 33 из них (17%) считались умеренными, а 29 (15%) имели тяжелую заболеваемость. Внутрибольничная смертность составила 3,1%. ПОСПЖ наблюдался у 30 пациентов (15,4%), задержка опорожнения желудка у 12%, синдром системного воспалительного ответа у 9% и скопления жидкости у 7%. ПОСПЖ и коллекции вместе составили основную часть (22%) послеоперационной 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, $p = 0,908$).

При поступлении всем был проведен стандартный комплекс исследований, включающий проведение общеклинических анализов, УЗИ. 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).

Всем 195 больным выполнена КТ брюшной полости с контрастированием. Исследование начинали от базальных отделов легких и заканчивали при исчезновении изображения ПЖ или патологических изменений. При отсутствии изменений в легких и гидроторакса, по данным обычного рентгеновского обследования, КТ также начинали с нижних отделов грудной клетки. Исследование проводили на спиральном рентгеновском томографе третьего поколения.

После безоперационного лечения пациентам, у которых сохраняется стойкий свищ поджелудочной железы, абдоминальное кровотечение, абсцесс брюшной полости, сепсис и другие критические ситуации, планируется дальнейшее хирургическое лечение. Подход к повторной операции включает

установку дренажа в непосредственной близости от культи поджелудочной железы или места анастомоза (культи поджелудочной железы может быть далее резецирована и снова ушита), анастомоз культи поджелудочной железы и пищеварительного тракта, а также удаление части ткани поджелудочной железы или даже вся поджелудочная железа.

В нашей клинике стандартный послеоперационный протокол после резекции поджелудочной железы начинается с общего парентерального питания «смофкабивен 12N» в 1-й день после операции. На 3-й день после операции удаляется боковой дренаж с правой стороны, и назогастральная трубка смещается вверх на 10 см. «Primperan» также начинали в этот день (1 ампула по 10 мг / 2 мл 3 раза в день), если нет противопоказаний. На 5-й день после операции измеряли липазу на дренаже Пенроуза и дренажных жидкостях. Если липаза была отрицательной, что указывало на отсутствие ПОСПЖ, правый медиальный дренаж удаляли. Если липаза была положительной в дренаже Пенроуза, то его оставляли и вводили 30 мг сандостатина LAR. Доза соматостатина была уменьшена вдвое на 6 день после операции и прекращена на 7 день после операции. С 6-го дня после операции пациент начинал ходить, и было начато пероральное кормление, как только была удалена назогастральная трубка. Потребление пищи постепенно увеличивалось до тех пор, пока пациент не был готов к выписке.

РАЗДЕЛ 3

РЕЗУЛЬТАТЫ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИЙ НА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЕ

Визуализация играет фундаментальную роль в послеоперационной оценке состояния панкреато-дигестивного анастомоза. В частности, сканирование с помощью компьютерной томографии (МДСКТ) является методом выбора после операций. Ранняя диагностика послеоперационных осложнений и их дифференциация от нормальных или ожидаемых послеоперационных результатов имеет решающее значение для обеспечения наилучшего ухода за пациентами, а также снизить заболеваемость и смертность, связанные с хирургическим вмешательством.

Хирургическая резекция - это метод выбора при доброкачественных и злокачественных заболеваниях поджелудочной железы. После внедрения дистальной панкреатэктомии в конце 19 века и классической панкреатодуоденэктомии (операции Уиппла) в начале 20 века уровень смертности постепенно снизился с 25% до <5% с развитием хирургических методов и улучшением послеоперационного ухода. классических хирургических методов, разрабатываются новые методы для улучшения онкологических исходов и предотвращения послеоперационных осложнений, такие как панкреатодуоденэктомия (ПД), центральная панкреатэктомия и передняя / задняя радикальная антеградная модульная панкреатоспленэктомия (ПС).

Последние достижения в хирургической технике и послеоперационной интенсивной терапии привели к снижению показателей смертности после серьезных операций на поджелудочной железе, теперь она составляет от 1 до 3%. Тем не менее, показатели заболеваемости по-прежнему высоки, что приводит к более длительному пребыванию в больнице и увеличению затрат.

Мы рассмотрим нормальную рентгеноанатомию поджелудочной железы, обсудим изменения КТ-изображений при основных типах операций на поджелудочной железе и проиллюстрируем результаты визуализации в раннем послеоперационном периоде, а также и основные послеоперационные осложнения

как в острых, так и в хронических послеоперационных условиях.

3.1. Нормальная анатомия поджелудочной железы

Поджелудочная железа - одна из крупнейших пищеварительных желез в организме. У взрослых железа достигает от 12 до 15 см в длину, имеет форму языка с консистенцией от мягкой до твердой и дольчатой поверхностью.

Она делится на головку, шейку, тело и хвост, с утолщением на медиальном конце (головка) и более тонкая на боковом конце (хвост). Головка лежит внутри "С"-петли двенадцатиперстной кишки, а остальная часть железы проходит поперечно и немного краниально через забрюшинное пространство (позади малого сальника и желудка). Шейка расположена слева от головки, непосредственно вентральнее воротной вены (ПВ). Крючковидный отросток представляет собой треугольное продолжение каудальной части головки поджелудочной железы за верхними мезэнтерияльными сосудами (рисунок 3.1).

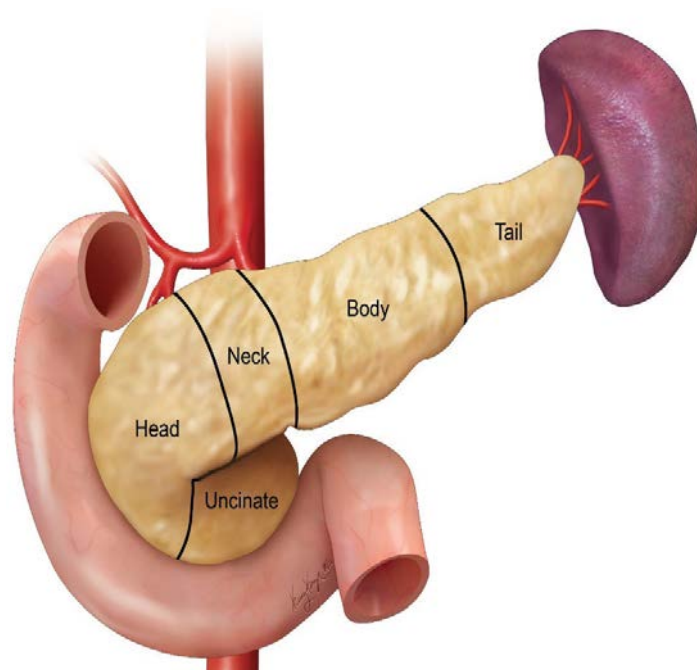


Рис. 3.1. Иллюстрация нормальной анатомии поджелудочной железы.

Поджелудочная железа делится на головку, шейку, тело и хвост. Крючковидный отросток представляет собой треугольное продолжение каудальной части головки за верхними брыжеечными сосудами.

Поджелудочная железа имеет сложное артериальное кровоснабжение через ветви чревного ствола и верхней брыжеечной артерии (ВМА). Головка поджелудочной железы и прилегающая к ней двенадцатиперстная кишка снабжаются кровью в основном по четырем артериям: две из чревного ствола через гастродуоденальную артерию (через ее переднюю и заднюю верхние панкреатодуоденальные артерии/ветви) и две из SMA через нижнюю панкреатодуоденальную артерию (через ее переднюю дуоденальную артерию) и задние нижние панкреатодуоденальные артерии/ветви). ветви от селезеночной артерии (включая дорсальную панкреатическую артерию) снабжают оставшуюся часть поджелудочной железы (рисунок 3.2).

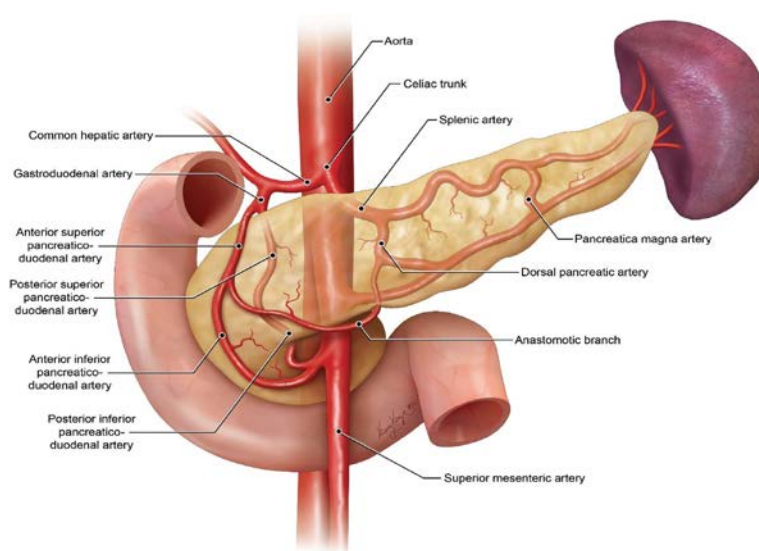


Рис. 3.2. Иллюстрация нормального артериального снабжения поджелудочной железы.

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

Недавно Sugimoto M et al. [21] сообщили, что толстая паренхима, малый главный проток поджелудочной железы (MPD) и жировая инфильтрация, определяемые послеоперационной гистологией, были тесно связаны с клинически значимым свищом после ПД. Состояние поджелудочной железы оценивалось по интраоперационным данным, и исследование показало негативное влияние жировой инфильтрации в паренхиму поджелудочной железы. Поскольку консистенцию поджелудочной железы определяют в основном только на основании интраоперационных результатов или послеоперационных гистологических исследований, группу пациентов с ПОСПЖ высокого риска, особенно с мягкой поджелудочной железой, невозможно идентифицировать до операции. Чтобы решить эту проблему, Kuwahara T et al. [24] показали полезность предоперационной эндоскопической ультрасонографии-эластографии (EUS-EG), которая позволила объективно оценить эластичность тканей до операции и предсказать развитие свищей. Тем не менее, EUS-EG по-прежнему является редкой процедурой для предоперационной оценки консистенции поджелудочной железы, и мы считаем необходимым до операции выбирать группы пациентов с истинно мягкой поджелудочной железой и склонностью к ПОСПЖ высокого риска на основе конфигураций поджелудочной железы на КТ-имиджах, таких как диаметр ГП и номинальная толщина паренхимы, а также значения единиц Хаунсфильда (ослабление плотности) поджелудочной железы, по сопоставлению с плотностью (ХЕ) висцерального жира и других соотношений. Все эти параметры легко измерить с помощью обычных компьютерных томографов.

Что касается контура поджелудочной железы при предоперационной компьютерной томографии, точная причина значительных изменений неровностей границ поджелудочной железы неизвестна. Когда мы проанализировали изображения КТ, чтобы оценить точную морфологию поджелудочной железы, чтобы исследовать тип её строения, при котором может

развиться ПОСПЖ, мы заметили, что от 20 до 30% пациентов с нормальной, в основном, поджелудочной железой имели неровные границы поджелудочной железы, поэтому мы назвали этот тип «зубчатой поджелудочной железой». Согласно предыдущим исследованиям, зубчатая граница поджелудочной железы, как сообщается, является результатом старения или резкой потери веса после обращения вспять сахарного диабета 2 типа (СД), леченного низкокалорийной диетой [25]. Показано также, что поджелудочная железа пациентов с СД 2-го типа, очевидно, имела больше анатомо-функциональных нарушений органа по краям по сравнению с поджелудочной железой здоровых пациентов. Диабетические панкреатологи иногда обсуждали контур поджелудочной железы, но не было исследований, оценивающих взаимосвязь между внешним контуром поджелудочной железы и ПОСПЖ после ПД. Более того, мы предположили, что зубчатый контур поджелудочной железы был связан с внутрилобулярной хрупкостью, что приводит к уязвимости паренхимы во время панкреатикоеюностомии. Эта уязвимость может привести к трудностям, связанным с анастомозом, с определением риска ПОСПЖ независимо от просвета ГП и толщины поджелудочной железы, а также с навыками формировать панкреато-дигестивные анастомозы хирургами.

3.2. Особенности проведения КТ после операции на поджелудочной железе

Послеоперационная компьютерная томография обычно проводится не ранее чем через 1 неделю после операции на поджелудочной железе, если не подозреваются немедленные послеоперационные осложнения.

Неионогенное контрастное вещество (2 мл / кг) вводится с фиксированной продолжительностью инъекции 30 секунд с последующей промывкой 20 мл физиологического раствора. При использовании болус-трекинга поздняя артериальная или панкреатическая фаза достигается через 25 секунд после

увеличения плотности абдоминальной аорты до 100 единиц Хаунсфилда (ХЕ) по сравнению с неконтрастным изображением, за которым следует фаза воротной или печеночной вены на 25 секунде сканирования после окончания получения панкреатической фазы. Если обнаружена только фаза воротной вены (после увеличения плотности аорты до 100 HU) применяется задержка сканирования до 55 секунд.

Параметры формирования изображения следующие: коллимация детектора 128 x 0,6 мм; вращение гентри 0,5 секунды; напряжение на трубке 100–120 кВп; ток 170 мА с автоматическим контролем экспозиции; и толщиной среза 3 мм. Введение перорального контрастного вещества (гастрографин) перед компьютерной томографией рекомендуется в случаях, когда есть подозрение на несостоятельность анастомоза с тощей кишкой.

Несмотря на высокий риск рецидива и неблагоприятные долгосрочные последствия, не существует научно обоснованных рекомендаций по срокам наблюдения в случаях рака. Основываясь на мнении экспертов, Национальные сети комплексных онкологических заболеваний (NCCN) и Европейского общества медицинской онкологии (ESMO) рекомендуют проводить КТ каждые 3-6 месяцев в течение 2 лет, а затем один раз в год после этого.

3.3. Обзор хирургического вмешательства и ожидаемые послеоперационные визуализации

Хирургия поджелудочной железы остается единственным методом лечения рака поджелудочной железы и также играет ключевую роль при трудноизлечимых неопухолевых заболеваниях, при этом большинство этих процедур делятся на резекцию и дренирование.

Тип резекции головки поджелудочной железы связан с факторами риска ПОСПЖ. В широком смысле они обусловлены местными факторами в культе поджелудочной железы, системными факторами (например, высокий индекс массы тела [ИМТ]) и операционными факторами (например, кровопотеря [КП]). Местные факторы риска в культе поджелудочной железы, которые тесно связаны

с лежащими в основе локальными гистопатологическими изменениями, такими как богатая кровеносными сосудами жизнеспособная железа, отсутствие фиброза и жировая ткань поджелудочной железы, представляют собой наиболее вероятные детерминанты, напрямую связанные с анатомической недостаточностью.

Шкала риска свища (FRS), которая включала четыре из вышеупомянутых параметров: небольшой просвет главного протока поджелудочной железы (ГП), мягкую железистую структуру (при пальпации хирурга), патологию высокого риска (хронический панкреатит [ХП] или аденокарцинома поджелудочной железы [ПАПЖ] и чрезмерная интраоперационная кровопотеря - это хорошо разработанная и проверенная 10-балльная шкала, используемая для интраоперационного прогнозирования развития CR-ПОСПЖ после ПД. Несмотря на простоту и удобство FRS, баллы которые «выставляются» 10 признакам, опираются на субъективных впечатлениях хирургов. Более того, > 50% пациентов относятся к группе среднего риска (оценка FRS от 3 до 6), что является серой зоной, требующей более объективных и надежных предикторов.

Помимо FRS, локальные факторы риска с помощью количественной визуализации на основе стандартных изображений компьютерной томографии с контрастным усилением, такие как толщина поджелудочной железы или объем остатка, были измерены вручную в десятках исследований, проведенных в течение последнего десятилетия, показали многообещающие результаты в прогнозировании CR-ПОСПЖ и клинических событий, свищом инициируемым. В последнее время анализ медицинских изображений на основе искусственного интеллекта (ИИ) обеспечивает объективный и автоматический способ охвата большого массива «картинок» и важных лежащих в основе патологии визуальных параметров. Благодаря своим характеристикам самообучения применением ИИ добились успеха в различных областях. Однако модель глубокого обучения не исследовалась в прогнозировании CR-ПОСПЖ.

3.4. Операция по Уипплу

При классической операции Уиппла удаляются головка поджелудочной железы, двенадцатиперстная кишка, дистальный общий желчный проток (ОЖП), желчный пузырь, проксимальный отдел тощей кишки и дистальный отдел желудка. При ПД желудок и проксимальный отдел двенадцатиперстной кишки сохраняются (рис. 3.3).

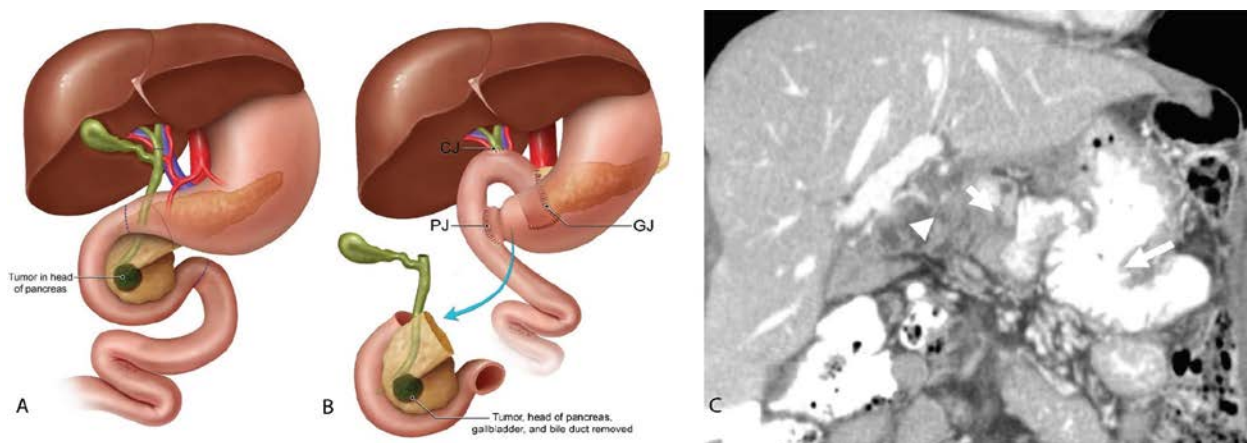


Рис. 3.3 Схематическое изображение процедуры Уиппла, показывающее дооперационный участок опухоли в головке поджелудочной железы: (А). Послеоперационные анатомические данные с наиболее частыми анастомотическими участками; панкреатикоеюностомия (ПЕ), гастроеюностомия (ГЕ) и холедохоеюностомия (ХЕ); (В). Послеоперационная КТ с контрастным усилением; (С) после операции Уиппла у 60-летней женщины по поводу рака головки поджелудочной железы показывает гастроеюностомию (длинная стрелка), панкреатикоеюностомию (короткая стрелка) и холедохоеюностомия (острые стрелки), три классических анастомоза, выполненные в рамках операции Уиппла.

Хотя есть опасения по поводу онкологических исходов ПД, поскольку операция менее обширна, общая выживаемость, как сообщается, одинакова для двух методов. Кроме того, время операции и интраоперационная кровопотеря

значительно сокращаются по сравнению с классической операцией Уиппла. После резекции накладывают 3 анастомоза: холедохоеюноанастомоз, гастроеюноанастомоз (или дуоденоеюноанастомоз при ПЕ) и панкреатикоеюноанастомоз. Холедохоеюностомия обычно выполняется способом конец-в-конец в ретроколической области; тогда как гастроеюностомия или дуоденоеюностомия может быть выполнена либо путем антеколической, либо ретроколической реконструкции. Дифференциация ПЕ (то есть дуоденоеюностомии) и операции Уиппла (то есть гастроеюностомии) может быть сложной задачей при послеоперационной визуализации из-за послеоперационных анатомических изменений. Пневмобилии обычно возникают при холедохоеюностомии.

3.5. Метод анастомоза культи поджелудочной железы после ПД

Заболеваемость (осложнения) после ПД остаётся на уровне 20–60% на протяжении последних десятилетий, несмотря на заметное снижение уровня смертности из-за совершенствования хирургических методов, улучшения анестезии, периоперационного ухода и интервенционной радиологии. Послеоперационная панкреатическая фистула (ПОСПЖ), которая определяется как несостоятельность заживления или герметизации панкреатико-кишечного анастомоза или утечка с поверхности разреза паренхимы поджелудочной железы, наиболее частое серьезное и потенциально опасное для жизни осложнение после резекции головки поджелудочной железы.

Таким образом, среди 3 анастомозов при резекции головки поджелудочной железы наиболее уязвимой точкой является панкреатико-кишечный анастомоз.

Разработано множество технических вариантов панкреатико-дигестивного анастомоза для уменьшения ПОСПЖ, которые можно разделить на метод инвагинации (или метод погружения) и метод протока к слизистой оболочке в зависимости от техники анастомоза, а также панкреатикоеюностомию и панкреатикогастростомию в зависимости от анастомозируемого органа.

Обычно метод анастомоза варьируется в зависимости от используемой

техники, но, в основном, - это варианты трех типов (рисунок 3.4):

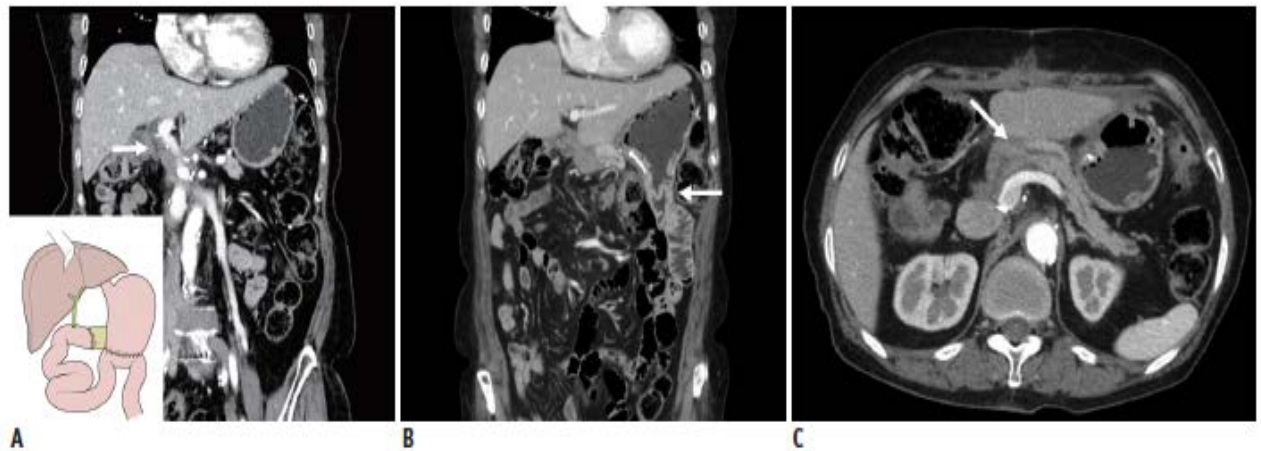


Рис.3.4. Схема и п/о КТ после классической операции Уиппла. Дистальные отделы желудка резецированы вместе с 12-перстной кишкой, общим желчным протоком и головкой поджелудочной железы. Сделаны анастомозы: холедохоеюно-, гастроеюно- и панкреатикоеюно- (стрелки): (А)

- Панкреатикоеюностомия (PJ) или панкреатогастростомия (PG): петля тощей кишки чаще всего анастомозируется справа от остатка поджелудочной железы, спереди к SMA и слиянию SMV, PV и SV. Это видно, как короткий слепой мешочек тощей кишки из-за обычного анастомоза из конца в бок. В случаях с ПГ поджелудочная железа анастомозируется с задней стенкой проксимального отдела желудка и визуализируется как дефект на MDCT. Предпочтение хирургов всегда является основным фактором при выборе между этими двумя методами, так как частота общих послеоперационных осложнений и уровень смертности между ними существенно не различается. Однако недавний метаанализ показывает, что частота послеоперационных панкреатических свищей ниже при использовании PG, чем при PJ. Гепатикоеюностомия (HJ) или холедохоеюностомия: она находится на небольшом расстоянии от панкреатикоеюноанастомоза (менее 5-10 см дистально) и связана с ожидаемыми пневмобилиями; (В) - Гастроеюноанастомоз (GJ): этот анастомоз может располагаться на 30-40 см дистальнее сегмента тощей кишки, анастомозируемого с желудком (антеколический), или он может располагаться на небольшом расстоянии от двух вышеупомянутых анастомозов. Точное положение

анастомоза, несомненно, может варьироваться в зависимости от хирургической процедуры; (С) - Пилорус-сохраняющая панкреатодуоденэктомия (PPPD), вариант процедуры Уиппла, при которой антральный отдел желудка и первая часть двенадцатиперстной кишки сохраняются и анастомозируются с тощей кишкой, создавая дуоденоюноанастомоз.

3.6. Дистальная панкреатэктомия (ДП)

Выполняется при раке дистальной части поджелудочной железы с помощью открытой процедуры или лапароскопии, в зависимости от расположения, размера и вовлеченности окружающих. Также обычно выполняется спленэктомия en-bloc, чтобы обеспечить полную резекцию (R0) и избежать местного рецидива опухоли.

Нормальная послеоперационная анатомия после ДП: в отличие от процедуры Уиппла, обычно наблюдается лишь минимальное нарушение нормальной анатомии после ДП, потому что хирург в основном резецирует дистальный отдел поджелудочной железы и закрывает остаток без анастомозов между поджелудочной железой и кишечником, за исключением редких случаев РЈ к дистальному отделу поджелудочной железы выполняется при хроническом панкреатите с проксимальной обструкцией. Многочисленные исследования не демонстрируют значительной разницы в частоте послеоперационного образования свищей поджелудочной железы между процедурами ПД и ДП (рисунок 3.5).

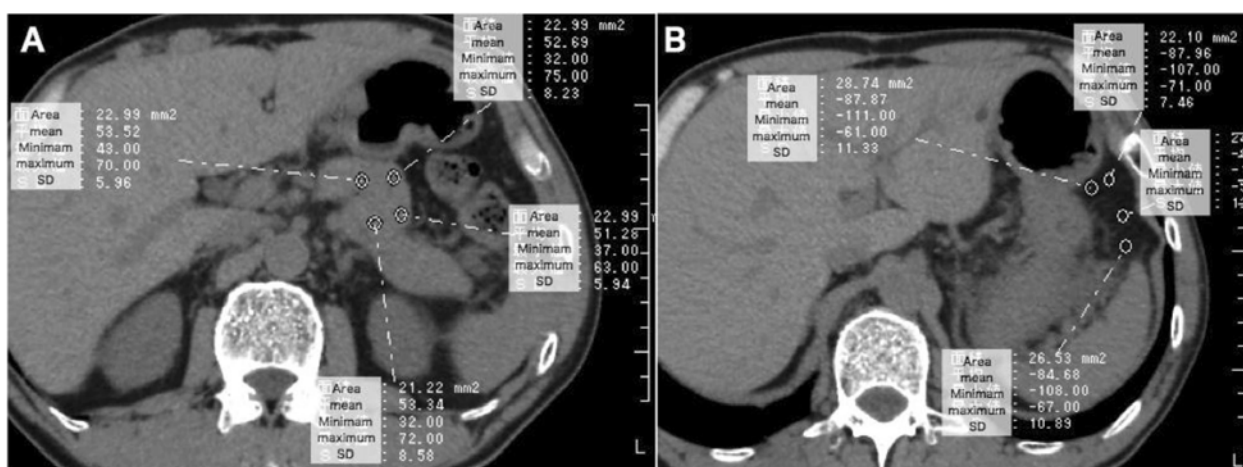


Рис. 3.5. КТ-изображения для измерения значений ХЕ паренхимы поджелудочной железы (А) и висцерального жира (В):

А. Значения ХЕ поджелудочной железы в тех отделах органа, которые сохраняются в виде культи тела-хвоста поджелудочной железы измеряют, в четырех различных областях интереса от 15 до 30 мм² на увеличенном КТ-изображении.

В. ХЕ висцерального жира. Значения единиц Хаунсфильда латерально от желудка измеряются в четырех различных областях интереса от 15 до 30 мм². ROI: область интереса, SD: стандартное отклонение.

В нашем исследовании мы сосредоточились на клинически значимых ПОСПЖ степени В / С. Чтобы определить предоперационные и интраоперационные факторы риска ПОСПЖ, мы сравнили различные факторы между пациентами с без ПОСПЖ и пациентами с ПОСПЖ степени В / С.

3.7. Измерения значений единиц Хаунсфильда на КТ паренхимы поджелудочной железы и висцерального жира

Во-первых, мы предполагаем, что более низкое значение ослабления КТ паренхимы поджелудочной железы отражает отложение жира в поджелудочной железе, более низкое значение ослабления КТ висцерального жира отражает гипертрофию жировой ткани, и эти соотношения могут отражать состав паренхимы. Таким образом, мы измерили эти значения и оценили связь между этими значениями и степенью В / С POPF. Значения затухания КТ паренхимы поджелудочной железы в отделах органа, которые будут сохранены в виде культи тела или хвоста были измерены в четырех различных областях. Одинаковые области интереса (ROI) были установлены путем «перетаскивания» круглой ROI площадью от 15 до 30 мм² на увеличенном КТ-изображении (рис. 3.6 а).

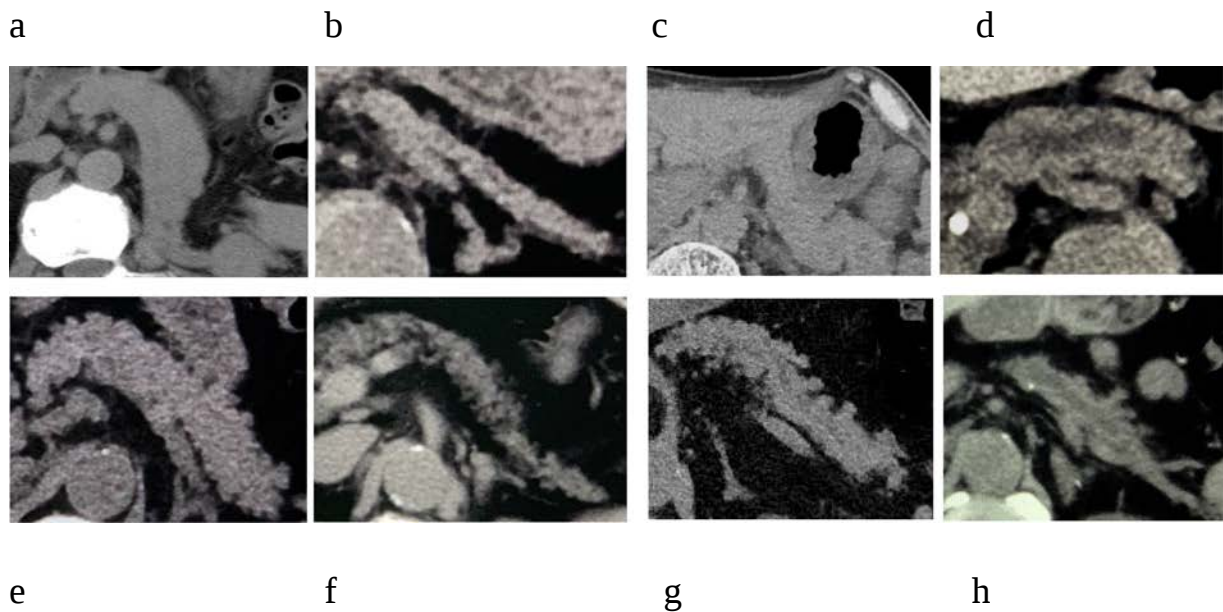


Рис. 3.6. Морфология и контур предоперационной компьютерной томографии без контрастирования. Мы разделили конфигурацию КТ поджелудочной железы на гладкую (верхний ряд) и зубчатого типа (нижний ряд): а. - Гладкий контур поджелудочной железы нормальной толщины; б. - Зубчатый тип в поджелудочной железе нормальной толщины; с. - Гладкий тип в тонкой поджелудочной железе; d. - Зубчатый тип в тонкой поджелудочной железе; е. - Гладкий тип без дилатации ГП; f. - Зубчатый тип без расширения ГП; g. - Гладкий тип с дилатацией ГП h. Зубчатый тип с дилатацией ГП.

Чтобы получить точную воспроизводимость, мы одновременно использовали динамическое сканирование в артериальную, портальную и паренхиматозную фазы, чтобы исключить из области ROI протока поджелудочной железы, селезеночной артерии, селезеночной вены, воротной вены и верхней брыжеечной артерии. Величины ослабления на КТ висцерального жира были измерены латеральнее желудка в четырех различных областях, ROI которых составляли от 15 до 30 мм². Среднее значение КТ 4 различных точек ROI использовалось для каждого больного постпроцессингом изображений КТ. Соотношение значений КТ поджелудочной железы и висцерального жира рассчитывали как среднее значение единиц Хаунсфильда паренхимы

поджелудочной железы/среднее значение висцерального жира. Диаметр ГП измеряли на КТ на уровне планируемой резекции, а толщину паренхимы поджелудочной железы на этом же уровне резекции рассчитывали по следующей формуле: толщина поджелудочной железы (мм) минус (-) диаметр MPD в мм.

3.8. Конфигурация внешнего контура поджелудочной железы, определенная с помощью предоперационной компьютерной томографии без контрастирования

Чтобы определить основные параметры морфологии поджелудочной железы, влияющие на возникновение ПОСПЖ, были прослежены края всех поджелудочных желез. Мы классифицировали контур поджелудочной железы на 2 типа – гладкий и зубчатый типы. Согласно данным компьютерной томографии, гладкий тип определялся как поджелудочная железа с гладкой интерлобарной границей. Зазубренный тип характеризовался изображением ПЖ с перистой, нерегулярной междольковой границей и с краевыми выступами более 3 мм, как показано на рисунке. Независимо от конфигурации поджелудочной железы, такой как толщина и наличие или отсутствие дилатации MPD, поджелудочная железа зубчатого типа была обнаружена во всех категориях конфигураций поджелудочной железы. Однако картина зазубренного контура чаще наблюдалось в нормальной поджелудочной железе, чем в атрофической или поджелудочной железе с дилатацией ГП (рисунок 3.7).

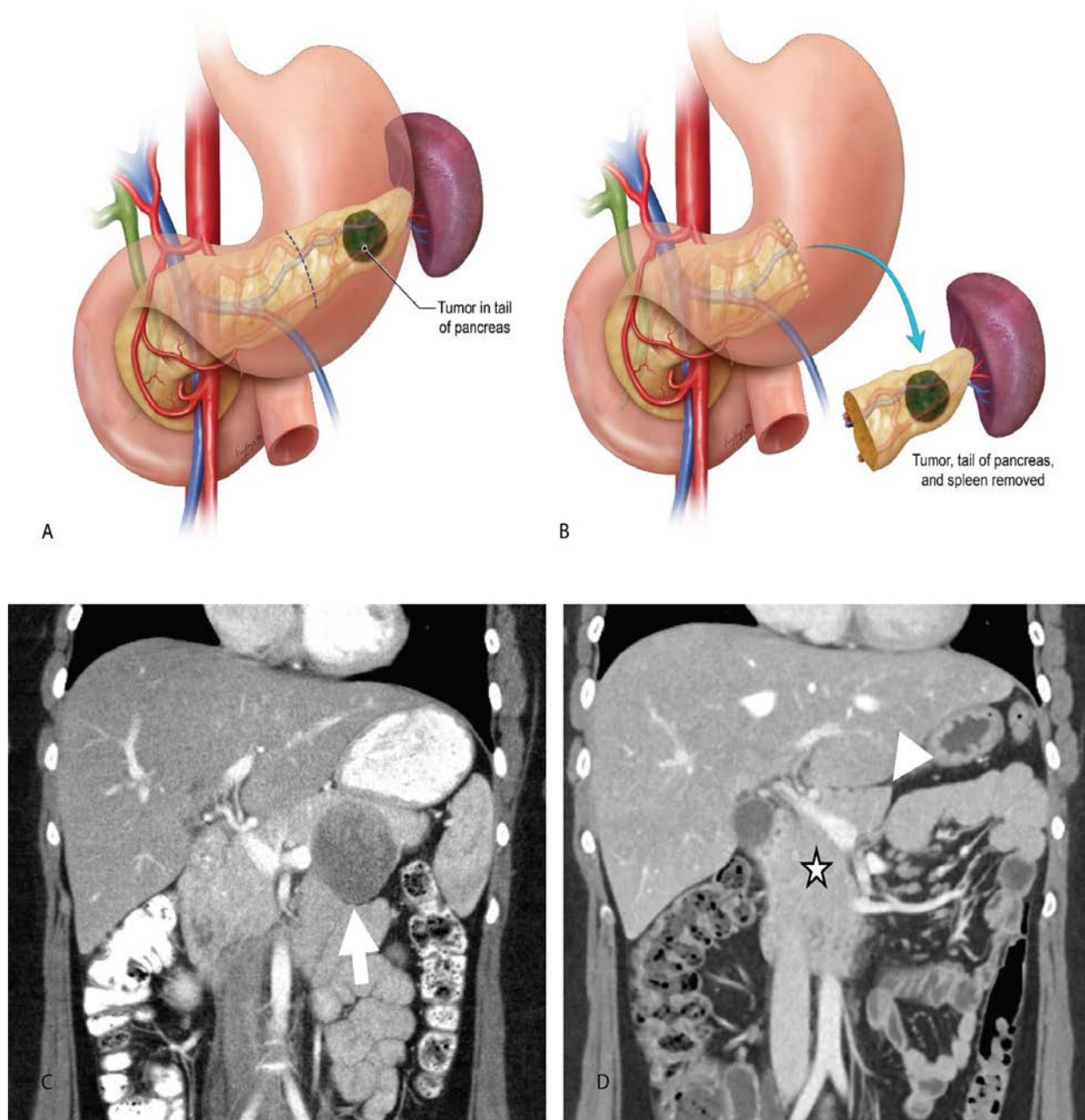


Рис. 3.7. Схематическое изображение процедуры дистальной панкреатэктомии (DP), показывающее дооперационный участок опухоли в хвостовой части поджелудочной железы: (A) – затем послеоперационные анатомические данные после спленэктомии и резекции поджелудочной железы без анастомоза; (B) – Корональные изображения КТ с контрастным усилением показывают ограниченное дистальное образование поджелудочной железы у 19-летней женщины; (C) – и послеоперационную анатомию после последующей дистальной панкреатэктомии и спленэктомии; (D) – Доказано, что это солидная псевдопапиллярная опухоль (СПП) поджелудочной железы. Неизменная культя поджелудочной железы (звездочка) сшита по краю резекции (стрелка).

Несмотря на менее болезненные или менее обширные операции ДП по сравнению с ПД, в некоторых других исследованиях было отмечено, что ДП имеет более высокий уровень некоторых осложнений, особенно панкреатических свищей (ПЖ), абсцессов и псевдокистов, которые являются наиболее частыми осложнениями ДП.

Центральная панкреатэктомия (ЦП): она была предложена в качестве альтернативы как ПД, так и ДП для удаления доброкачественных, травматических и незначительных злокачественных новообразований в шейке или теле поджелудочной железы, чтобы сохранить функцию оставшейся паренхимы.

Нормальная послеоперационная анатомия после ЦП: хирурги обычно закрывают проксимальную культю остаточной поджелудочной железы с помощью механического степлера или ручного шва, аналогично DP. Затем они анастомозируют дистальную культю поджелудочной железы с тощей кишкой (PJ) или прикрепляют ее к задней стенке желудка (GJ), как при операции Уиппла. Наконец, это приводит к формированию петли Roux-en-Y на уровне спленомезентериального венозного перехода, который отделяет головку поджелудочной железы от тела и хвоста (рисунок 3.8).

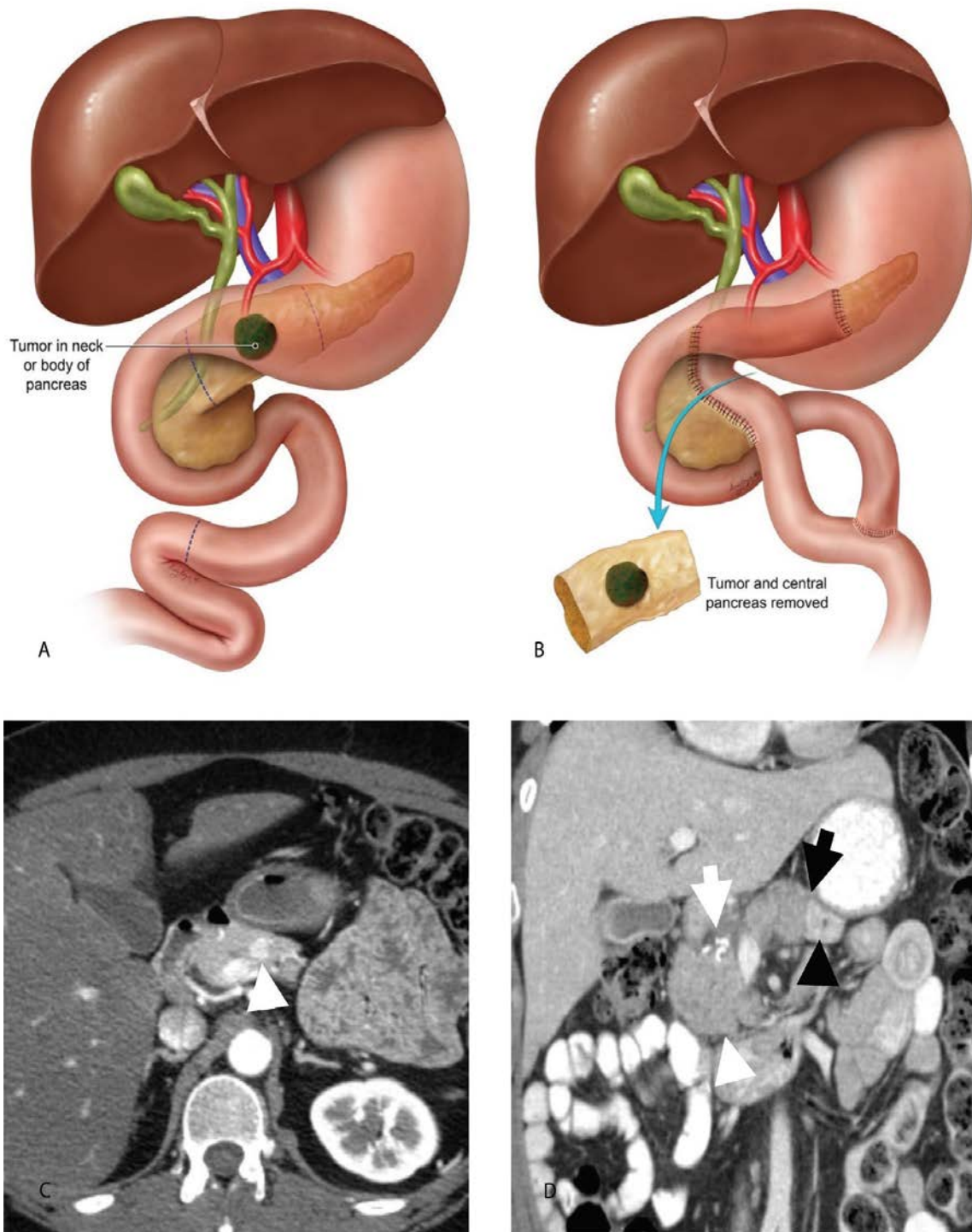


Рис. 3.8. Схематическое изображение процедуры центральной панкреатэктомии (ЦП): (А) – локализация опухоли в теле поджелудочной железы дооперации, а затем (В) – послеоперационные анатомические данные центральной панкреатэктомии с панкреатикоеюностомией; (С) – КТ 53-летней женщины; артериальная фаза показывает небольшую опухоль (стрелка) в проксимальном отделе поджелудочной железы. Для ее резекции была проведена центральная панкреатэктомия (нейроэндокринная доброкачественная опухоль).

ЦП имеет то преимущество, что сохраняет большую часть нормальной паренхимы по сравнению с двумя предыдущими операциями, и это может привести к снижению риска диабета в дополнение к лучшей остаточной экзокринной функции поджелудочной железы. С другой стороны, он имеет более высокий риск образования послеоперационной панкреатической фистулы из-за двух разных линий шва.

Тотальная панкреатэктомия (ТР): она также известна как «двойная операция Уиппла» и предназначена для отдельных случаев заболеваний поджелудочной железы, затрагивающих всю железу, таких как семейный рак поджелудочной железы, метастазы и хронический неизлечимый панкреатит. Процедура состоит из удаления всей поджелудочной железы, селезенки, части двенадцатиперстной кишки, общего желчного протока и желчного пузыря.

Нормальная послеоперационная анатомия после ТП: в результате образуются два анастомоза - один у желчного дерева (гепатикоеюностомия), а другой - у оставшейся части двенадцатиперстной кишки (дуоденоеюностомия). Эта процедура приводит к полной экзокринной и эндокринной недостаточности поджелудочной железы. Это также приводит к чрезвычайно высоким уровням послеоперационной заболеваемости и смертности, особенно если это вторично по отношению к послеоперационным осложнениям предыдущей резекции.

3.9. Послеоперационные осложнения

3.9.1 Серома, асцит и абсцесс.

Наиболее частые послеоперационные осложнения после хирургии поджелудочной железы включают асцит, серому, абсцесс, несостоятельность анастомоза, кровотечение, панкреатит, свищ поджелудочной железы, задержку опорожнения желудка, портomesентериальный венозный тромбоз и анастомотические стриктуры. Послеоперационные осложнения можно разделить на категории «ранние» и «отсроченные» в зависимости от времени после операции (рисунок 3.9).



Рис. 3.9 (А, В). 77-летняя женщина, перенесшая операцию Уиппла по поводу рака головки поджелудочной железы. Обратилась с жалобами на боль в правом боку и лихорадку через 2 недели после операции. КТ с усилением (А) показала, что имеется скопление жидкости в области операционного поля с

ободком усиления. После установки дренажного катетера было доказано, что это абсцесс. Еще через 6 недель пациентка поступил с кровотечением из этого катетера. КТ (В) показывает субсантиметровую мешковидную псевдоаневризму, затрагивающую верхнюю брыжеечную артерию (длинная стрелка) в полости абсцесса.

3.9.2. Несостоятельность анастомоза

Наблюдается в 4–10% случаев после ПД. На снимках поперечного сечения утечка может проявляться в виде скоплений жидкости в хирургическом поле или рядом с ним, в перигепатической области, и может распространиться в брюшную полость (рисунок 3.10).



Рис. 3.10. Мужчина 81 года, перенесший операцию Уиппла по поводу ампулярной карциномы. С 3 п/о дня увеличивается объем дренажной жидкости. КТ с внутривенным усилением и пероральным контрастированием показывает экстравазацию из ЖКТ (стрелка).

3.9.3.Кровоизлияние.

Подозрение на кровотечение возникает, когда уровень гемоглобина в сыворотке крови падает ниже 8 мг / дл или когда пациент гемодинамически нестабилен и нуждается в внутривенном введении жидкости или переливании крови. Наличие кровоизлияния на КТ проявляются скоплениями с повышенными значениями плотности. В этих случаях может потребоваться ангиография, чтобы определить место кровотечения и исключить послеоперационные артериальные псевдоаневризмы (рисунок 3.11).

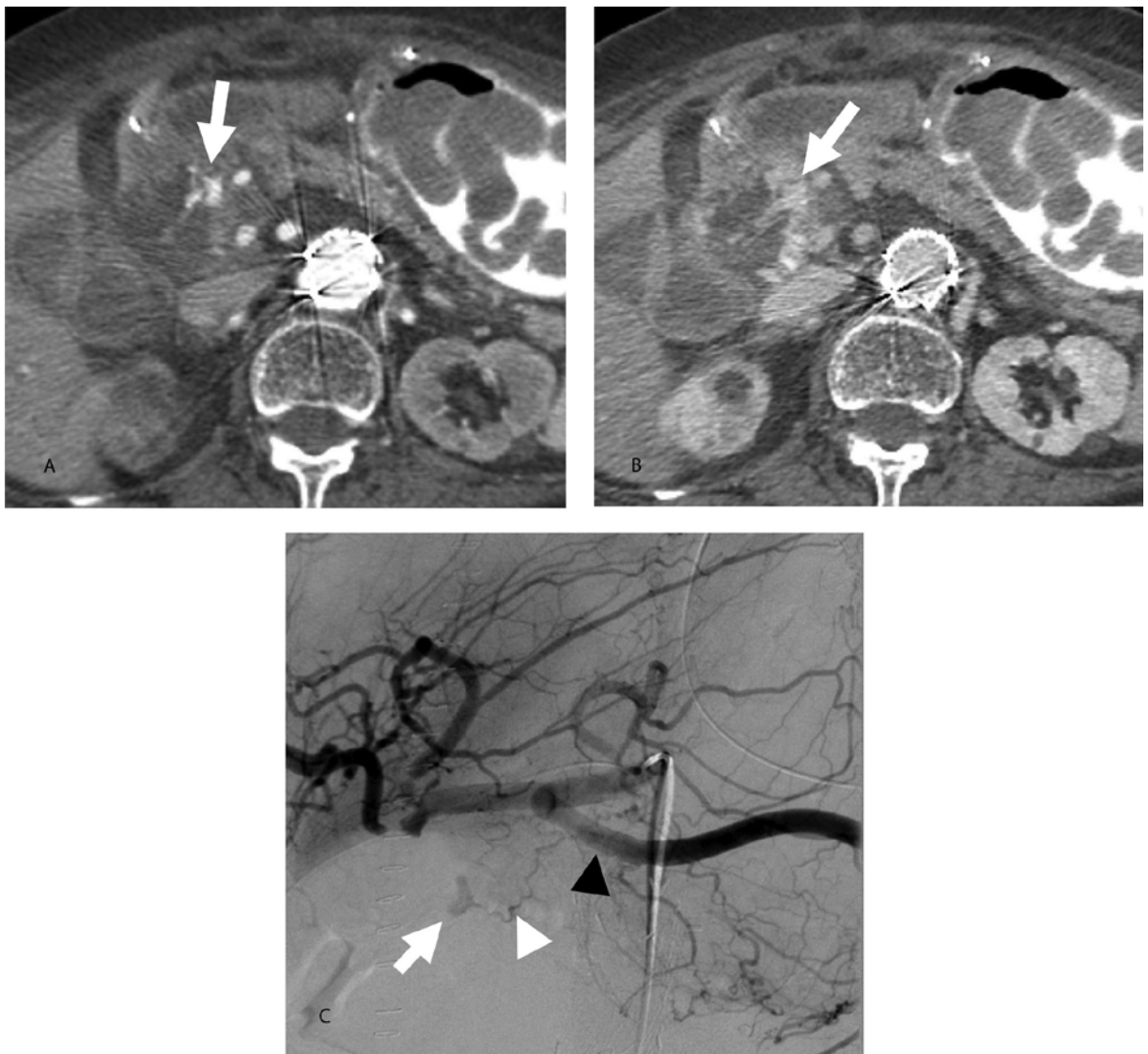


Рис. 3.11. 83-летняя женщина после операции Уиппла имеет тахикардию и вздутие живота. Постконтрастное КТ-изображение в артериальной фазе (А)

показывает активную экстравазацию контраста (стрелка) с нерегулярными гиперплотными очагами внутри стенки и просвета тощей кишки в области проведенной панкреатикоенотомии. В венозную фазу очаговая гиперплотность увеличивается (стрелка) (В). Субтракционная ангиография чревной артерии (С) показывает соответствующую нерегулярную экстравазацию контрастного вещества из-за кровотечения (длинная стрелка) из крошечной ветви (короткая стрелка) селезеночной артерии (черная стрелка). Кровотечение было остановлено после эмболизации.

3.9.4. Свищ поджелудочной железы.

Свищ поджелудочной железы является самой важной причиной заболеваемости и смертности после операций. Это происходит из-за утечки секрета, богатого амилазой, в месте панкреатодигестивного анастомоза или из-за прямой травмы поджелудочной железы. В этих случаях уровни амилазы в наружных дренажах увеличивается обычно в три раза выше, чем уровни сыворотки на третий послеоперационный день, что почти всегда имеет высокое диагностическое значение. Хотя уровень липазы/амилазы является ключевым параметром для диагностики, КТ очень помогает в локализации свищей поджелудочной железы (рисунок 3.12).



Рис. 3.12. 52-летний мужчина через 20 дней после операции Уиппла по поводу рака головки поджелудочной железы. В операционном поле наблюдается

скопление жидкости с гиперденсным ободком (стрелка). Задержка опорожнения желудка (не показана) также осложнила течение послеоперационного периода. Пациенту потребовался длительный дренаж через чрескожный катетер.

Наиболее важным КТ-признаком является наличие скопления жидкости рядом или непосредственно с анастомозом или в хирургическом ложе. Наличие пузырьков воздуха в скоплении жидкости возле анастомоза сильно связано с панкреатическим свищом. Следует отметить, что присутствие воздуха также показательно для инфицирования скопления жидкости, и дифференциальный диагноз основан на биохимическом анализе жидкости, поступающей из хирургического дренажа (рисунок 3.13).

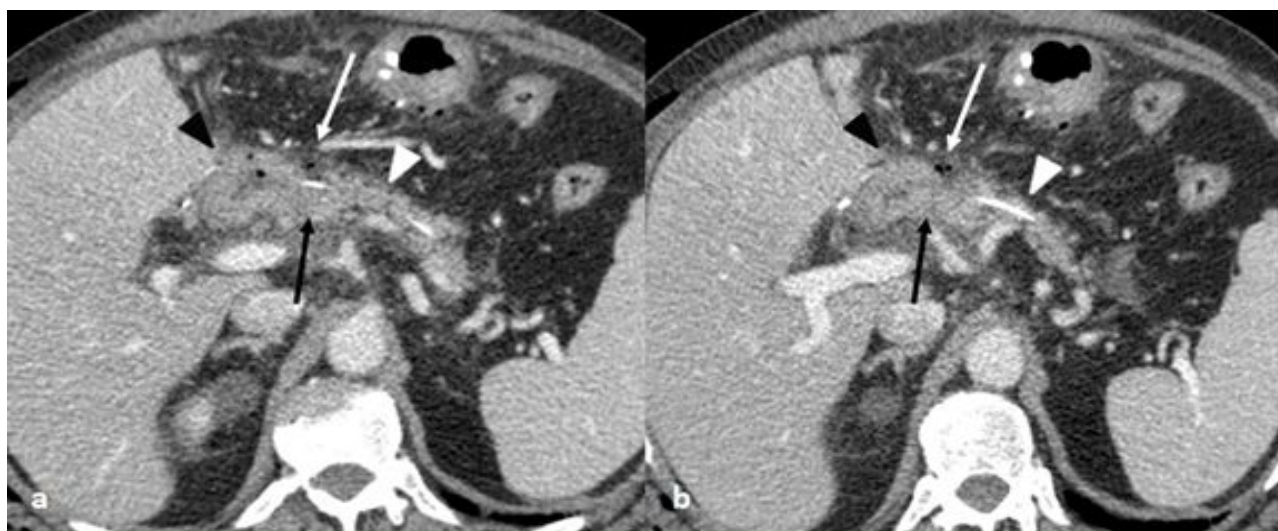


Рис. 3.13. ПОСПЖ. Культи поджелудочной железы, петли тонкой кишки и панкреато-дигестивный анастомоз хорошо видны. Недостаточность анастомоза очевидна – скопление жидкости в области линии анастомоза с вентральной стороны.

Скопление жидкости с большим числом пузырьков газа с большой вероятностью указывает на развитие абсцесса (рисунок 3.14).

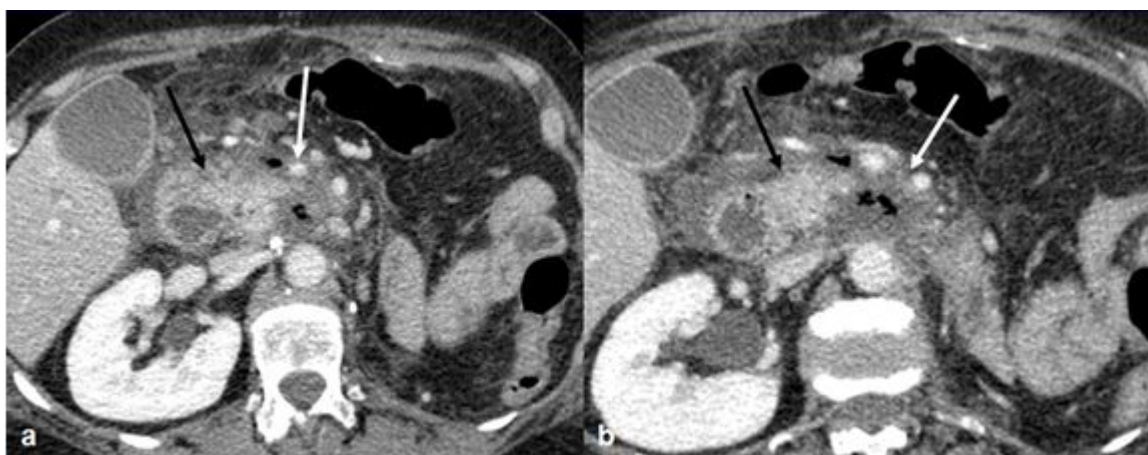


Рис. 3.14. Абсцесс ПОСПЖ. Видна культя поджелудочной железы (черные стрелки). Скопление жидкости большого размера с наличием газовых пузырей в нём.

КТ не всегда может продемонстрировать результаты, наводящие на мысль о ПОСПЖ, даже если был поставлен клинический диагноз. В этих случаях важно оценить положение хирургических дренажей. Миграция одного из дренажей в анастомоз вызывает разрыв самого анастомоза с утечкой панкреатического сока, который немедленно дренируется без образования скопления жидкости (рисунок 3.15).



Рис. 3.15 Положительная динамика ПОСПЖ. С помощью КТ документируется отсутствие изменений панкреато-дигестивного анастомоза. Дренаж мигрировал.

Фистулография обычно выполняется после компьютерной томографии,

которая не подтвердила клиническое подозрение на ПОСПЖ. КТ выявляет лишь косвенные признаки панкреатической фистулы, такие как скопление жидкости в перианастомозе или наличие пузырьков воздуха.

Вместо этого обычная фистулография может с уверенностью продемонстрировать расхождение анастомоза или подтекание панкреатического сока по краю резекции.

Во время фистулографии около 50 мл водорастворимого контрастного вещества вводят под рентгеноскопическим контролем через ближайший хирургический дренаж к панкреатическому анастомозу или к краю резекции.

На основании результатов визуализации при обычной фистулографии была предложена классификация ПОСПЖ:

Тип 1: наблюдается первичное заполнение петли тощей кишки или желудка, и в конечном итоге становится очевидным скопление жидкости из-за утечки контрастного вещества через анастомоз в брюшную полость (рис. 3.15).

Тип 2: наблюдается первичное контрастирование свищевого тракта или скопления с последующим прохождением контрастного вещества внутрь петли тощей кишки или желудка.

Эта классификация коррелирует с ранее описанными результатами КТ: свищи 2 типа характеризуются наличием скопления вокруг анастомоза, тогда как свищи 1 типа могут быть пропущены при КТ. Диагноз фистулы 1 типа может иметь важное клиническое значение, поскольку этот вид свищей чаще возникает из-за эрозии и миграции дренажного катетера в анастомоз. Простое втягивание дренажа позволяет анастомозу зажить с разрешением ПОСПЖ.

После дистальной панкреатэктомии обычная фистулография почти никогда не проводится, потому что она не дает больше информации, чем КТ. Если выполняется фистулография, всегда выявляется скопление, но наиболее показательной находкой является контрастирование главного протока поджелудочной железы.

Если КТ не может подтвердить диагноз ПОСПЖ, то в этих случаях фистулография является визуализирующим исследованием, решающим проблему. Широкое использование наружных и внутренних дренажей по-прежнему

применяется при операциях на поджелудочной железе. Не доказано, что их раннее удаление влияет на развитие клинически значимых ПОСПЖ. Кроме того, без методов получения изображений невозможно (или затруднительно) дифференцировать тип С ПОСПЖ от типа В. Своевременное определение, вместе с тем, важно, так как лечебная тактика при ПОСПЖ типа В отличается от ургентной лапаротомии при типе С ПОСПЖ (рисунок 3.16).

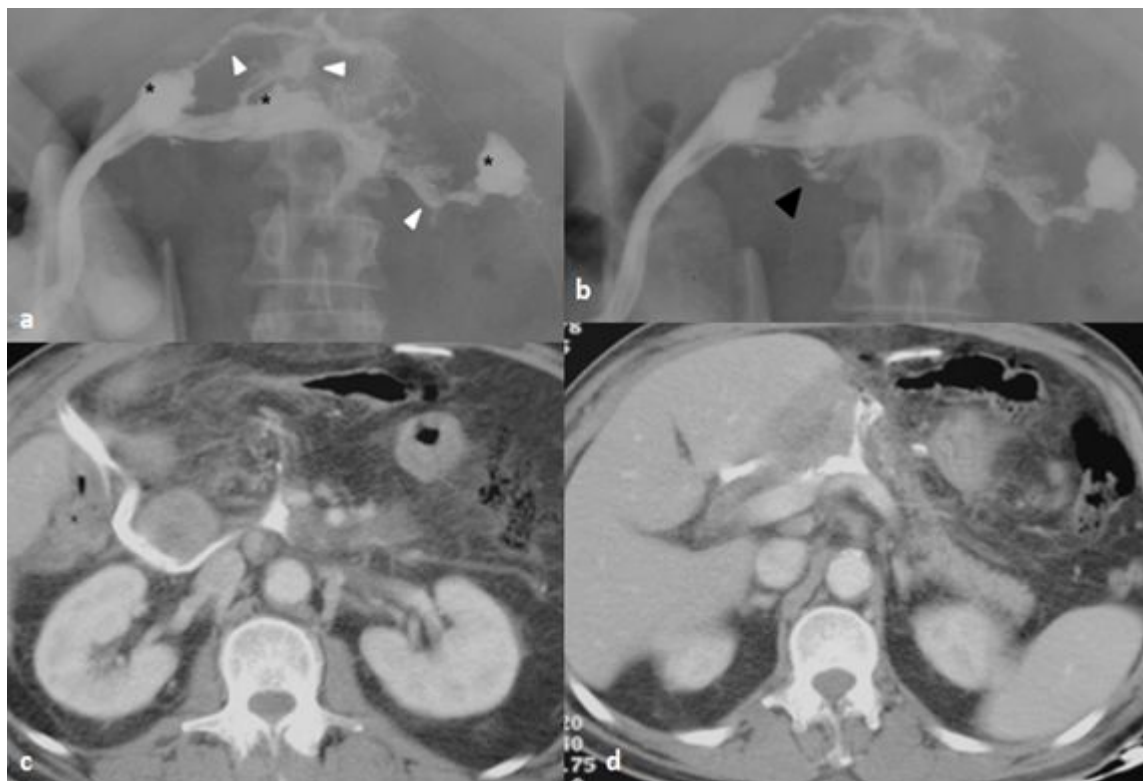


Рис. 3.16. Фистулография (А, В). Контрастное вещество введено через правый наружный дренаж. Скопления жидкости не связаны с просветом тонкой кишки, что хорошо документируется КТ-изображениями.

Основные положения и заключение по главе 3.

Визуализация играет фундаментальную роль в послеоперационной оценке. В частности, сканирование с помощью компьютерной томографии (МДКТ) является методом выбора после операций. Ранняя диагностика послеоперационных осложнений и их дифференциация от нормальных или ожидаемых послеоперационных результатов имеет решающее значение для

обеспечения наилучшего ухода за пациентами. а также снизить заболеваемость и смертность, связанные с хирургическим вмешательством.

Вместе с тем, недостаточно изучены и не разработаны объективные способы прогнозирования риска развития осложнений после панкреатодуоденэктомии.

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 ложно-положительные оценки риска при значениях $FRS > 6$.

Предоперационная оценка риска клинически значимой ПОСПЖ любым способом, который считается хирургически целесообразным, не исключается. Однако с помощью КТ до операции в большинстве случаев возможно принятие решения о смягчении последствий ПД, например, использование октреотида для сохранения нутритивного статуса (потеря веса или статус ИМТ). Всесторонний анализ всех параметров может помочь в прогнозировании послеоперационного течения, что также связано с риском ПОСПЖ типов В и С.

Визуализация помогла нам прояснить то, что было изучено при разработке FRS. Такой параметр как остаточный объем поджелудочной (культи) (рисунок 3.4), вносят вклад в окончательную концепцию, согласующуюся с традиционными индексами КТ этих морфологических признаков. На макроскопическом уровне этот показатель в значительной степени ассоциировался с диаметром MPD, 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 нерастянному MPD, что означает полную жизнеспособность тканей и продуктивность жидкости и представляет большую проблему при наложении швов. И наоборот, более низкий DLS свидетельствует о затвердевшей, фиброзной и атрофической поджелудочной железе с расширенным MPD и ограниченной секреторной способностью для облегчения анастомоза и снижения риска CR-POPF.

В заключение следует отметить, что количественная предоперационная КТ-оценка 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. Дальнейшие усилия будут сосредоточены на его интеграции в системы архивирования изображений и коммуникации, используемые для радиологической отчетности, или на включение в программное обеспечение хирургического планирования, чтобы учесть предпочтения хирургов, тем самым оптимизируя предоперационные стратегии, принятие интраоперационных решений и даже послеоперационный уход.

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 обучения 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 ($AUC = 0,90$), причем последнее является обязательным почти для всех пациентов для диагностики несостоятельности панкреато-дигестивного анастомоза и ПОСПЖ.

Резюме.

Помимо классических хирургических методов, разрабатываются новые методы для улучшения онкологических исходов и предотвращения послеоперационных осложнений, такие как панкреатодуоденэктомия (ПД), центральная панкреатэктомия и передняя / задняя радикальная антеградная модульная панкреатоспленэктомия (ПС).

Последние достижения в хирургической технике и послеоперационной интенсивной терапии привели к снижению показателей смертности после серьезных операций на поджелудочной железе, теперь она составляет от 1 до 3%. Тем не менее, показатели заболеваемости по-прежнему высоки, что приводит к более длительному пребыванию в больнице и увеличению затрат.

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

Толстая паренхима, малый главный проток поджелудочной железы (ГП) и жировая инфильтрация, определяемые послеоперационной гистологией, были тесно связаны с клинически значимым свищем после ПД. Состояние поджелудочной железы оценивалось по интраоперационным данным, и исследование показало негативное влияние жировой инфильтрации в паренхиму поджелудочной железы. Поскольку консистенцию поджелудочной железы определяют в основном только на основании интраоперационных результатов или послеоперационных гистологических исследований, группу пациентов с ПОСПЖ высокого риска, особенно с мягкой поджелудочной железой, невозможно идентифицировать до операции.

На основании только интраоперационных результатов или послеоперационных гистологических исследований, группу пациентов с ПОСПЖ высокого риска, особенно с мягкой поджелудочной железой, невозможно идентифицировать до операции.

Мы считаем необходимым до операции выбирать группы пациентов с истинно мягкой поджелудочной железой и склонностью к ПОСПЖ высокого риска на основе конфигураций поджелудочной железы на КТ-имиджах, таких как диаметр ГП и номинальная толщина паренхимы, а также значения единиц Хаунсфильда (ослабление плотности) поджелудочной железы, по сопоставлению с плотностью (ХЕ) висцерального жира и других соотношений. Все эти

параметры легко измерить с помощью обычных компьютерных томографов

Что касается контура поджелудочной железы при предоперационной компьютерной томографии, точная причина значительных изменений неровностей границ поджелудочной железы неизвестна. Когда мы проанализировали изображения КТ, чтобы оценить точную морфологию поджелудочной железы, чтобы исследовать тип её строения, при котором может развиваться ПОСПЖ, мы заметили, что от 20 до 30% пациентов с нормальной, в основном, поджелудочной железой имели неровные границы поджелудочной железы, поэтому мы назвали этот тип «зубчатой поджелудочной железой». Согласно предыдущим исследованиям, зубчатая граница поджелудочной железы, как сообщается, является результатом старения или резкой потери веса после обращения вспять сахарного диабета 2 типа (СД), леченного низкокалорийной диетой. Показано также, что поджелудочная железа пациентов с СД 2-го типа, очевидно, имела больше анатомо-функциональных нарушений органа по краям по сравнению с поджелудочной железой здоровых пациентов. Диабетические панкреатологи иногда обсуждали контур поджелудочной железы, но не было исследований, оценивающих взаимосвязь между внешним контуром поджелудочной железы и ПОСПЖ после ПД. Более того, мы предположили, что зубчатый контур поджелудочной железы был связан с внутрилобулярной хрупкостью, что приводит к уязвимости паренхимы во время панкреатикоеюностомии. Эта уязвимость может привести к трудностям, связанным с анастомозом, с определением риска ПОСПЖ независимо от просвета ГП и толщины поджелудочной железы, а также с навыками формировать панкреато-дигестивные анастомозы хирургами.

РАЗДЕЛ 4

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ПОСПЖ

4.1. Значение панкреато-дигестивной хирургической техники

Вероятность послеоперационной госпитальной летальности после панкреатодуоденэктомии (ПД) снизилась, особенно в крупных центрах, с уровнем смертности менее 4% за последние десятилетия, а 30-дневная и госпитальная летальность составили 1 и 2,8% соответственно.

Мы оценили результаты оперативного лечения 255 пациентов, перенесших ДП в период с 2009 года по 2020 год. Несостоятельность ПДА класса В и С (согласно критериям Международной группы по изучению панкреатических свищей) была диагностирована у 30 пациентов (13,05%). Нами проанализированы предоперационные и интраоперационные факторы риска ПОСПЖ у этих пациентов, сосредоточив внимание на связи между их частотой и предоперационной картиной компьютерной томографии поджелудочной железы, а также значения плотности паренхимы поджелудочной железы, висцерального жира и этих соотношений. Наша цель состояла в том, чтобы выяснить истинные предоперационные факторы риска ROPF даже у пациентов с мягкой поджелудочной железой, что сделало возможным выбор пациентов с высоким риском ROPF до операции, независимо от интраоперационной консистенции поджелудочной железы, оцененной рукой хирурга.

4.2. Универсальный анализ факторов риска для клинически значимого свища.

Оценка риска ПОСПЖ поджелудочной железы после панкреатодуоденэктомии с помощью предоперационной компьютерной томографией

Наиболее частыми осложнениями после операции на поджелудочной железе являются свищ поджелудочной железы, кровоизлияние, панкреатит,

порто-брыжеечный венозный тромбоз, задержка опорожнения желудка и стриктуры анастомоза.

Панкреатический свищ (ПОСПЖ) является наиболее значимым осложнением, при котором длительность послеоперационном пребывании в стационаре существенно увеличивается.

Анализ выполняли на поперечных срезах L2-L3 изображений в неконтрастной или венозной фазе (когда неконтрастные изображения были недоступны). Для области скелетных мышц мы использовали порог -29 HU; +150 HU и рассчитали площадь мышц позвоночника, мышц поясничной мышцы и мышц брюшной стенки.

Анализ данных: один врач изучал изображения КТ до операции, не зная характера возникших (или нет) послеоперационных осложнений. Для каждого пациента измерялся диаметр главного протока поджелудочной железы в запланированной плоскости среза на уровне L2 – L3, плотность паренхимы головки поджелудочной железы, тела и хвоста в различных фазах усиления и толщину паренхимы.

Разницу в затухании интенсивности между артериальной и венозной фазой (HUart - HUven) рассчитывали как некий показатель паренхиматозного фиброза (рисунок 4.1).

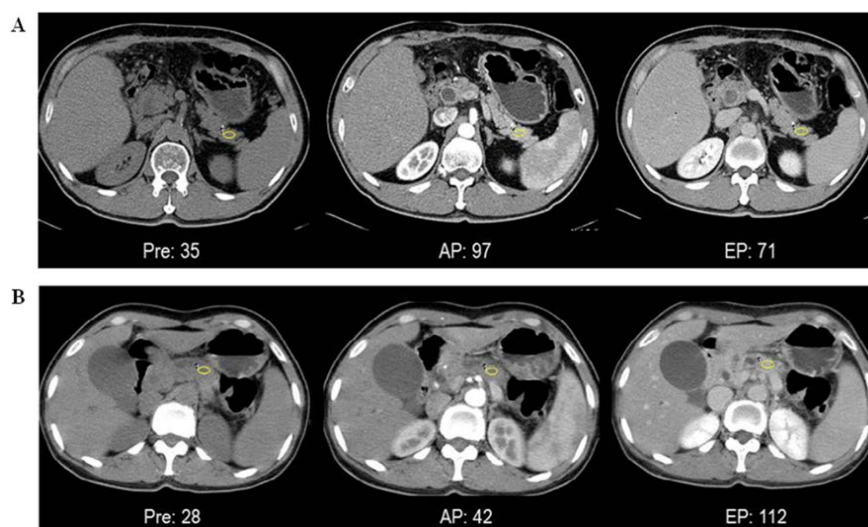


Рис. 4.1. Измерение коэффициентов аттенюации паренхимы поджелудочной железы (ROI – область интереса показана зеленым кружком). А, В сравнение

плотности нормальной паренхимы поджелудочной железы А. Фиброзно измененная поджелудочная железа: В – Паренхима с постепенно нарастающей плотностью контрастирования.

Pre: до введения контраста, AP – артериальная фаза, EP – поздняя венозная

Состав тела анализировали путем расчета площади висцеральной жировой ткани (VAT), площади подкожной жировой ткани (SAT) и площади скелетных мышц с использованием программного обеспечения ImageJ.

Для области висцеральной и подкожной жировой ткани мы использовали порог - 30XE; -190XE.

Толщину ретроперенального жира и плотность поясничного отдела также измеряли (рисунок 4.2).

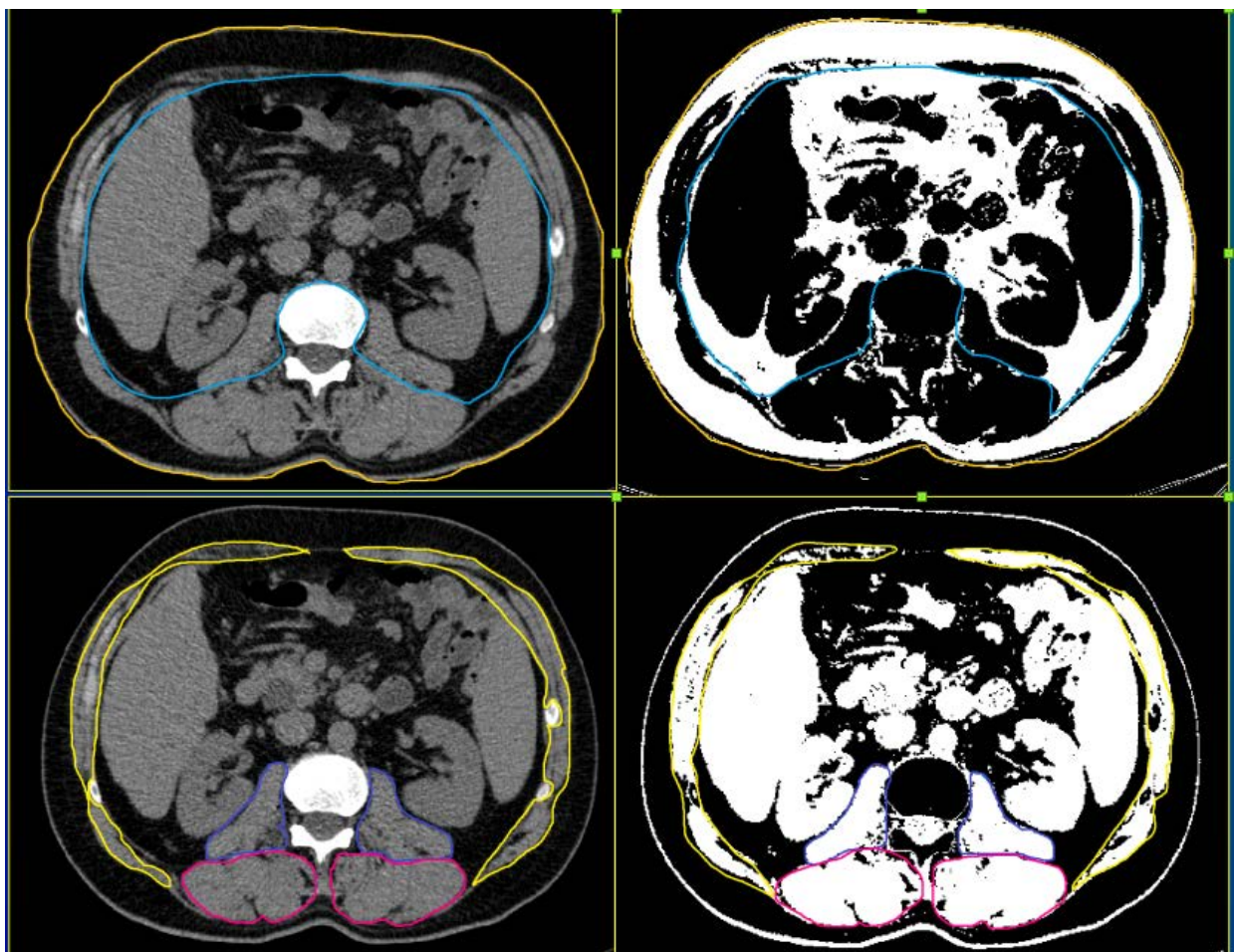


Рис. 4.2. Выделение областей скелетных мышц (красный), внутрибрюшной (синий) и подкожной (желтый) жировой ткани.

ПОСПЖ был определен и классифицирован в соответствии с классификацией Международной исследовательской группы по панкреатическим свищам. У всех пациентов активность амилазы дренажной жидкости брюшной полости измерялась в послеоперационный день (POD) 3-7.

Для диагностики ПОСПЖ любой измеряемый объем дренажной жидкости с уровнем амилазы >3 -кратного верхнего предела. нормальной амилазы (132 Ед / л) считалось необходимым порогом. ПОСПЖ без какой-либо специальной обработки, несмотря на высокий уровень дренажной амилазы, был отнесен к категории биохимических утечек (BL). ПОСПЖ был отнесен к категории В, когда пациенты нуждались в следующих видах лечения: постоянный дренаж в течение более 3 недель, любой объём, дополнительный чрескожный или эндоскопический дренаж и ангиографические процедуры. ПОСПЖ был определен как степень С при повторной операции или при развитии органной недостаточности из-за свища.

Чтобы определить предоперационные и интраоперационные факторы риска ПОСПЖ, мы сравнили различные факторы между пациентами с не-POPF или BL и пациентами с ПОСПЖ степени В/С.

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) ($P < 0,0001$). Одно- и многомерные анализы были проведены для оценки факторов риска для ПОСПЖ степени В / С с использованием до- и интраоперационных факторов индивидуально.

Предоперационные факторы включали возраст, пол, статус ПАПЖ, сахарный диабет, индекс массы тела (ИМТ), историю химиолучевой терапии, диаметр ГП на КТ (мм), толщину паренхимы на КТ (мм), значение КТ паренхимы поджелудочной железы (единицы Хаунсфилда ХЕ), значение ХЕ висцерального жира), соотношение значений ХЕ поджелудочной железы и висцерального жира и тип паренхиматозного контура.

К интраоперационным факторам относились тип процедуры, использование лапароскопической хирургии, комбинированная резекция артерии,

комбинированная дистальная панкреатэктомия, структура поджелудочной железы, диаметр ГП, оцененный во время операции (мм), наличие или отсутствие панкреатического стента, время операции и интраоперационная кровопотеря (мл). Оптимальное пороговое значение отношения значений единиц Хаунсфильда поджелудочной железы и висцерального жира было определено с использованием измерений диагностической точности и кривых ошибок (ROC) и рассчитано на основе максимальных значений индекса Юдена, рассчитанных по [чувствительность + специфичность - 1].

4.3. Измерение значений единиц Хаунсфильда на КТ паренхимы поджелудочной железы и висцерального жира

Во-первых, мы предполагали, что более низкое значение ослабления КТ паренхимы поджелудочной железы отражает отложение жира в поджелудочной железе, более низкое значение ослабления КТ висцерального жира отражает гипертрофию жировой ткани, и эти соотношения могут отражать качество паренхимы. Таким образом, мы измерили эти значения и оценили связь между этими значениями и степенью В / С ПОСПЖ. Значения затухания КТ паренхимы поджелудочной железы в будущем остаточном панкреатическом теле/хвосте были измерены в четырех различных областях, области интереса (ROI) которых были установлены путем перетаскивания желаемой круглой области от 15 до 30 мм² на увеличенном КТ-изображении.

Во-вторых, чтобы получить точную воспроизводимость, мы одновременно использовали динамическое сканирование компьютерной томографии, включая артериальную, портальную и равновесную фазы, чтобы исключить области протока поджелудочной железы, селезеночной артерии, селезеночной вены, воротной вены и верхней брыжеечной артерии. Величины ослабления СТ висцерального жира были измерены латеральнее желудка в четырех различных областях, ROI которых составляли от 15 до 30 мм² (рис. 2b). В-третьих, среднее значение 4 различных точек ROI использовалось для каждого сканирования КТ. Соотношение значений КТ поджелудочной железы и висцерального жира

рассчитывали как среднее значение для всей паренхимы поджелудочной железы / среднее значение СТ висцерального жира. Диаметр ГП измеряли на КТ на запланированном уровне резекции, а толщину паренхимы поджелудочной железы по линии плановой резекции рассчитывали по следующей формуле: толщина поджелудочной железы (мм) - диаметр ГП (мм).

4.4. Конфигурация внешнего контура поджелудочной железы, определенная с помощью предоперационной компьютерной томографии без контрастного усиления.

Чтобы определить превалирующую морфологию поджелудочной железы, влияющую на развитие ПОСПЖ, были прослежены все 262 края поджелудочной железы, и контуры поджелудочной железы определялись по двум параметрам – гладкий и зубчатый типы.

Согласно данным компьютерной томографии, гладкий тип определялся как поджелудочная железа с гладкой междольковой границей, а зубчатый тип определялся как поджелудочная железа с перистой, нерегулярной междольковой границей и с формой выступа более 3 мм, как показано на рисунке 4.3. Независимо от конфигурации поджелудочной железы, такой как толщина и наличие или отсутствие дилатации MPD, поджелудочная железа зубчатого типа была обнаружена во всех категориях конфигураций поджелудочной железы, но это было чаще наблюдается в нормальной поджелудочной железе, чем в атрофической поджелудочной железе и / или поджелудочной железе с дилатацией MPD.

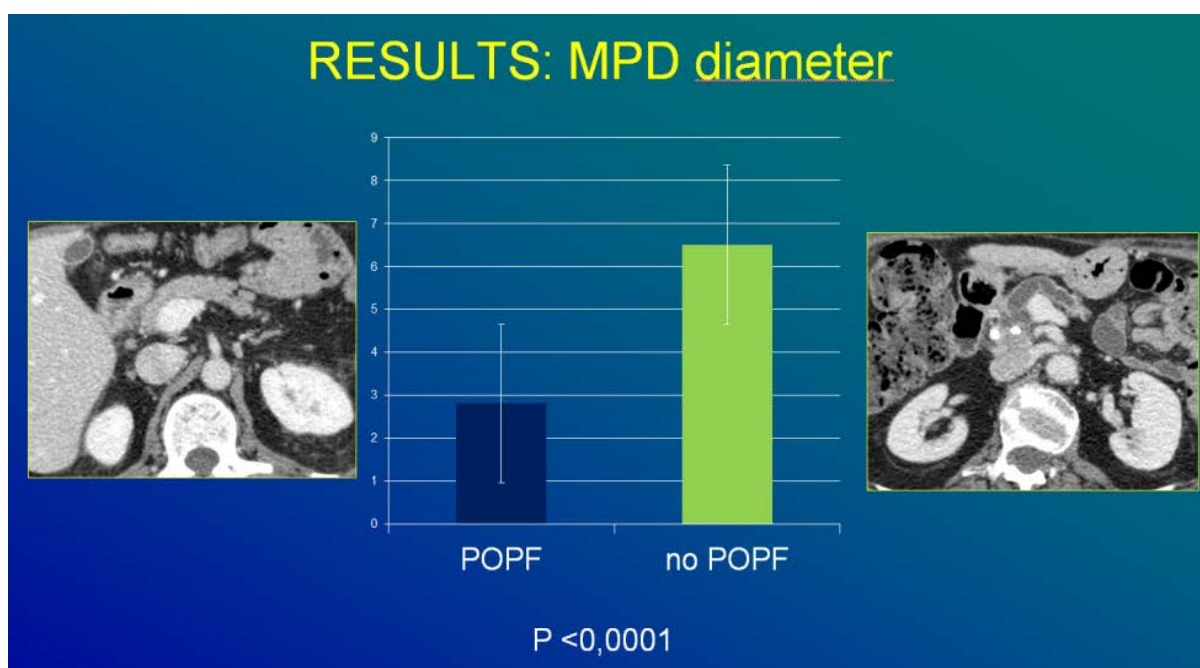


Рис. 4.3. Диаметр главного протока поджелудочной железы

Результаты КТ-анализа были следующими: диаметр ГП (мм) = 3,0, толщина паренхимы поджелудочной железы (мм) = 13,5, значение КТ паренхимы поджелудочной железы (Hounsfield Unit: ХЕ) = 38,2, значение КТ висцерального жира (ХЕ) = - 98,2, а соотношение значений КТ поджелудочной железы и висцерального жира = - 0,39, а текстура поджелудочной железы, оцененная во время операции, была мягкой у 123 (46,9%) и твердой у 139 пациентов (53,1%). По типу внешнего контура поджелудочной железы гладкий тип наблюдался у 228 (87%), а зубчатый - у 34 (13%) пациентов. Стент поджелудочной железы установлен 140 (53,4%) пациентам. Время операции (мин) и интраоперационная кровопотеря (мл) составили 526 и 863 соответственно. Что касается частоты возникновения POPF, среди 262 пациентов клинически значимая POPF, то есть степень В / С, была обнаружена у 27 пациентов (10,3%): степень В - у 23 (8,8%) и степень С в 4 (1,5%). Для справки БЛ была обнаружена у 20 пациентов (7,6%).

Что касается лечения ПОСПЖ степени В, то дренирование под контролем КТ было выполнено у 10 пациентов, повторное введение антибиотиков - у 4, дренирование раны - у 3, замена дренажа - у 3, ангиография при кровотечении - у 2 и постоянный дренаж свыше 3 недель – в одном случае. У 4 пациентов с

ПОСПЖ степени С открытая лапаротомия была выполнена у 3 пациентов, а ИВЛ для лечения острой легочной недостаточности - у одного пациента.

Площадь подкожной жировой ткани составила 18180,9 мм² в группе с ПОСПЖ и 14007,6 мм² в группе без PORF ($P = 0,005$). Площадь висцеральной жировой ткани составила 1914,2 мм² в группе с ПОСПЖ и 13263,5 мм² в группе без ПОСПЖ. Паренхиматозный фиброз, рассчитанный по средней разнице ослабления ХЕ между артериальной и венозной фазами, значительно различался в 2 группах. Одномерный анализ, проведенный путем сравнения предоперационных факторов риска между группой ПОСПЖ степени В / С и группой без свищей, выявил следующие значимые факторы: мужской пол ($p = 0,050$), не-ПАПЖ ($p = 0,029$), более высокий ИМТ ($p = 0,002$), отсутствие в анамнезе химиолучевой терапии ($p = 0,010$), более высокое значение КТ паренхимы поджелудочной железы ($p = 0,028$), более низкое значение КТ висцерального жира (НУ), более высокое значение КТ поджелудочной железы и соотношение значений КТ жира ($p = 0,00025$) и зубчатого контура ($p < 0,001$). Согласно многомерному анализу, более высокое соотношение значений КТ поджелудочной железы и висцерального жира ($p = 0,002$) и частота зубчатого контура ($p = 0,020$) и отсутствие в анамнезе химиолучевой терапии ($p = 0,019$) были рассчитаны как независимые факторы риска ПОСПЖ. Средняя разница ослабления между артериальной и венозной фазами составила 0,70 НУ в группе ПОСПЖ и -15,3 НУ в другой группе ($P = 0,0015$).

В группе послеоперационных свищей поджелудочной железы паренхима поджелудочной железы чаще визуализируется с нормальным усилением, тогда как в группе без ПОСПЖ поджелудочная железа чаще проявляет прогрессирующее усиление.

4.5. КТ после панкреатодуоденэктомии

Мультidetекторная спиральная компьютерная томография (КТ) в настоящее время представляет собой основной метод послеоперационного исследования живота, поскольку она может быстро и последовательно выявлять

ятрогенные осложнения, что позволяет своевременно и надлежащим образом выбирать между консервативным, миниинвазивным или хирургическим лечением. Интервенционная радиология все чаще используется и очень эффективна для лечения большинства осложнений ПД, позволяя проводить лечение большинства из них с минимальной инвазией.

К сожалению, интерпретация КТ в ранние послеоперационные сроки обычно затруднена из-за хирургически измененной топографической анатомии, а ожидаемые послеоперационные проявления КТ и особенности визуализации типичных и необычных осложнений после ПД не уточнены.

Классическая (по Whipple's) PD (рис. 4 а) включает несколько этапов, а именно: (1) обнажение верхних брыжеечных сосудов и интраоперационная оценка резектабельности; (2) холецистэктомия; (3) рассечение дистального отдела желудка, проксимального отдела тощей кишки вблизи связки Трейца и шейки поджелудочной железы; (4) регионарная диссекция лимфатических узлов; (5) полное en block удаление головки поджелудочной железы, шейки и крючковидного отростка вместе с двенадцатиперстной кишкой и холедохом. По сравнению с вышеописанной операцией метод ПД с сохранением пилоруса по Traverso-Longmire не требуется резекции антрального отдела желудка

Необходимая хирургическая реконструкция для создания:

(1) сквозного анастомоза (конец-в-конец) мобилизованной петли тощей кишки (MJL) и протоком поджелудочной железы (панкреато-еюностомия (PJS));

(2) сквозной (конец-в-конец) анастомоз между общим печеночным протоком [печеночно-еюно-анастомоз (HJS)] и MJL (мобилизированной петлей тонкой кишки);

(3) либо гастроеюностомия (GJS) при Уиппл ПД, либо дуоденоеюностомия (DJS) при пилорус-сохраняющем ПД. Альтернативно, некоторые центры выполняют вариантную технику (g. 1c), в которой культия и проток поджелудочной железы соединены с дорсальной стенкой желудка (панкреатогастростомия (PGS)) (рисунок 4.4. B).

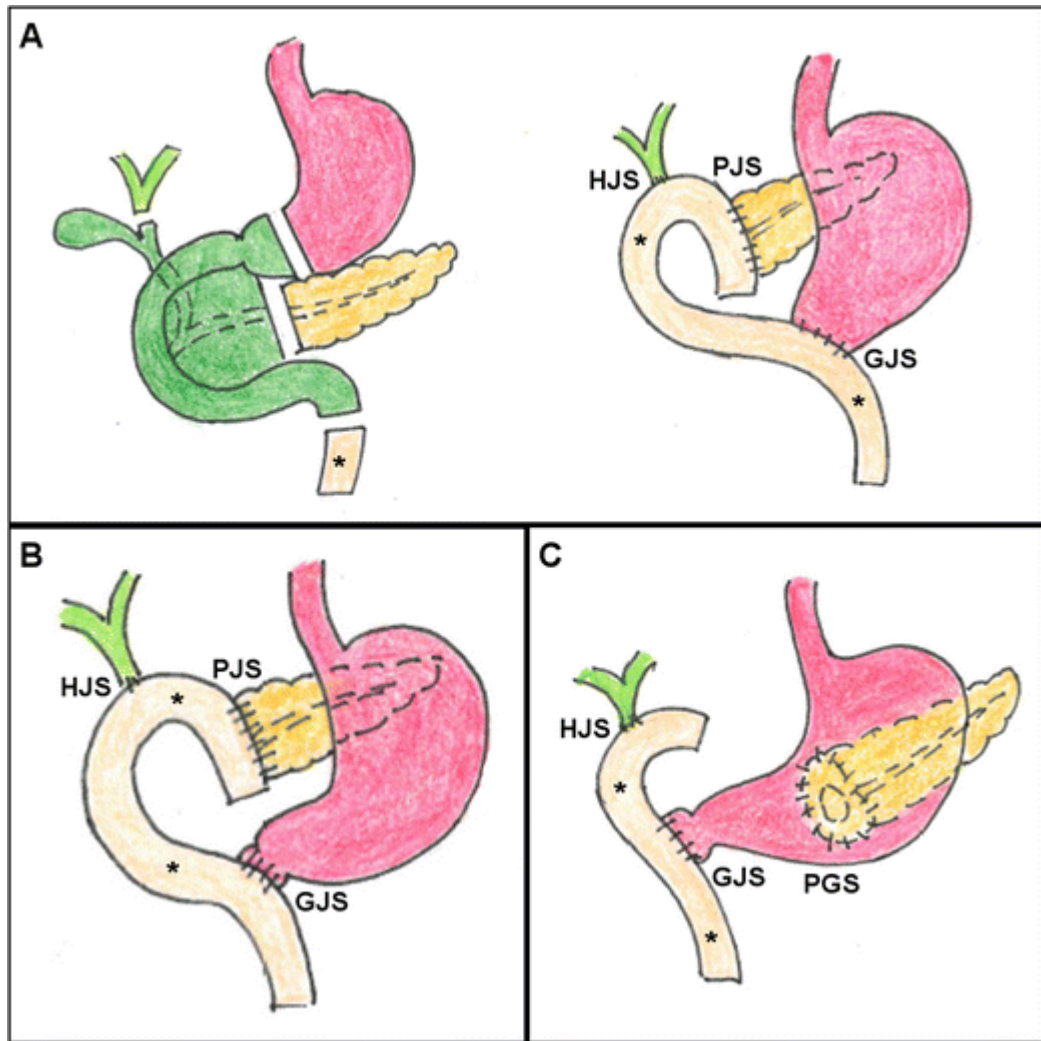


Рис. 4.4. Схематическое изображение послеоперационной анатомии после классического Whipple (а), сохранения пилоруса (b) и варианта (с) панкреатодуоденэктомии (ДП). Резецированная головка и шейка поджелудочной железы, двенадцатиперстная кишка, холедохы и желчный пузырь показаны зеленым цветом (а). Желудок показан пурпурным; культя поджелудочной железы, тело и хвост желтого цвета, общий печеночный проток и основные внутрипеченочные ветви - бледно-зеленого цвета. Звездочкой обозначена мобилизованная петля тощей кишки. Обратите внимание на разновидности ПД - гепатоеюностомию (HJS), панкреатоеюностомию (PJS), гастроеюностомию (GJS), дуодено-еюностомию (DJS) и панкреато-гастростомию (PGS)

Если имеется опухолевая венозная инвазия, опытные хирурги могут также выполнить реконструкцию или пересадку верхних брыжеечных и портальных вен.

Между тремя вариантами ПД нет существенных различий в характере и частоте осложнений. Общие факторы риска повышенной заболеваемости включают продолжительную операцию, значительную интраоперационную кровопотерю и высокий индекс массы тела (особенно в отношении клинически значимого ПОСПЖ). Эффект пожилого возраста является противоречивым: хотя общая частота осложнений существенно не повышается, смертность и риск развития пневмонии выше у пациентов пожилого возраста.

4.6. КТ в ранние сроки после панкреато-дуоденэктомии

Показания к применению:

- В течение первых 2-х или 3-х послеоперационных дней после ПД наиболее распространенными показаниями к КТ-диагностике являются подозрение на раннее кровотечение, перитонит, физические и лабораторные признаки системного воспаления. Кровотечение после ПД может быть как внутрипросветным, так и внепросветным. Последнее проявляется кровью в дренажной трубке или в разрезе брюшной полости. Менее распространенное внутрипросветное кровотечение сопровождается меленой или гематомезисом. В обеих ситуациях присутствуют различные степени боли в животе, признаки гемодинамического нарушения и снижение гематокрита. К сожалению, клинические и лабораторные данные могут не точно отражать истинную сущность кровотечения.
- После ранней послеоперационной госпитализации обычные показания для компьютерной томографии включают подозрение на ЗОЖ с постоянной потребностью в назогастральной интубации, перипанкреатический дренаж с высоким содержанием амилазы в соответствии со степенью ПОСПЖ, повышением количества лейкоцитов и уровня С-реактивного белка, а также физикальными и лабораторными признаками позднего кровотечения. Все эти показатели часто не проявляются выраженной клинической картиной, что нельзя сказать о КТ в ранние сроки после операции.

Техника КТ.

Из-за высокой распространенности плевропульмональных изменений, мы

предлагаем регулярно включать базальные отделы легких в послеоперационные КТ брюшной полости / таза. Исходя из опыта после операции на желудке, было предложено пероральное введение разбавленного водорастворимого контрастного вещества за несколько минут до КТ для улучшения выявления петель кишечника. После ранней послеоперационной госпитализации обычные показания для компьютерной томографии включают подозрение на ЗОЖ с потребностью в назогастральной интубации, с высоким содержанием амилазы в дренажной жидкости (определение степени ПОСПЖ), повышение количества лейкоцитов и уровня С-реактивного белка, а также физикальные и лабораторные признаки позднего кровотечения.

Остаток поджелудочной железы, соответствующий телу и хвосту, лучше всего оценивать с использованием косо-коронарной плоскости.

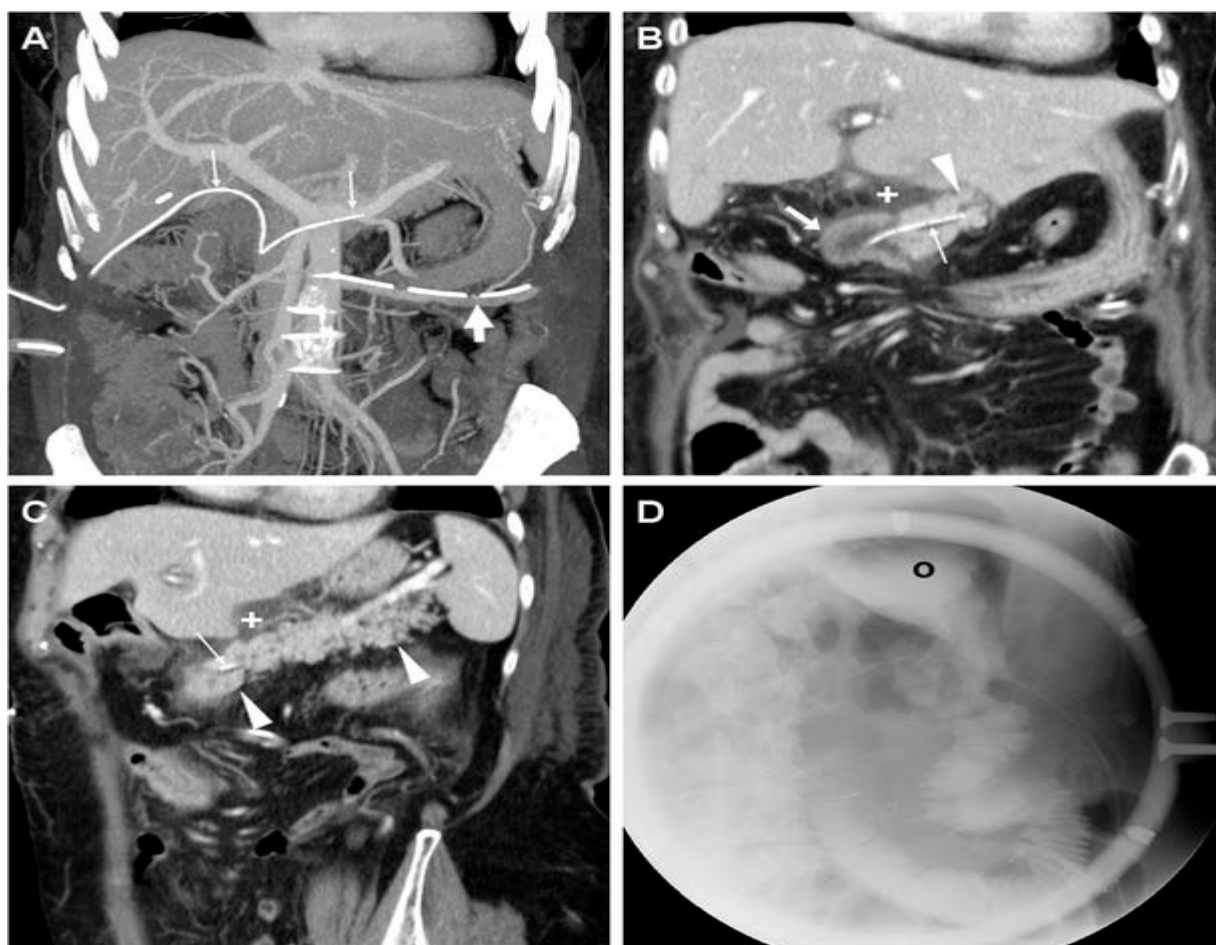


Рис. 4.5. Картина неосложненной ПД по поводу злокачественной опухоли головки поджелудочной железы. Женщина 69 лет:

- А) Реконструкция в поперечной плоскости. Визуализируется дренажная трубка и катетер, установленный в главный проток поджелудочной железы.
- В) Реконструкция в левой косой проекции. Выявляется небольшое скопление жидкости (+) в зоне PJS
- С) Изображение в артериальной фазе контрастного усиления. Культия поджелудочной железы – без патологических изменений.
- Д) Рентгеноскопия желудка водорастворимым контрастным веществом. Нет утечки гастро-дуоденального анастомоза.

Хотя это и не подтверждается научными данными, внешние дренажные или внутренние транс-анастомотические стенты могут быть размещены во время операции: их присутствие еще больше облегчает идентификацию PJS и остаточного главного протока (MPD). MJL анастомозируется с правой стороны PR, обычно ориентирован горизонтально и лучше всего распознается на коронарных изображениях (рисунки 4.5 и 4.6).

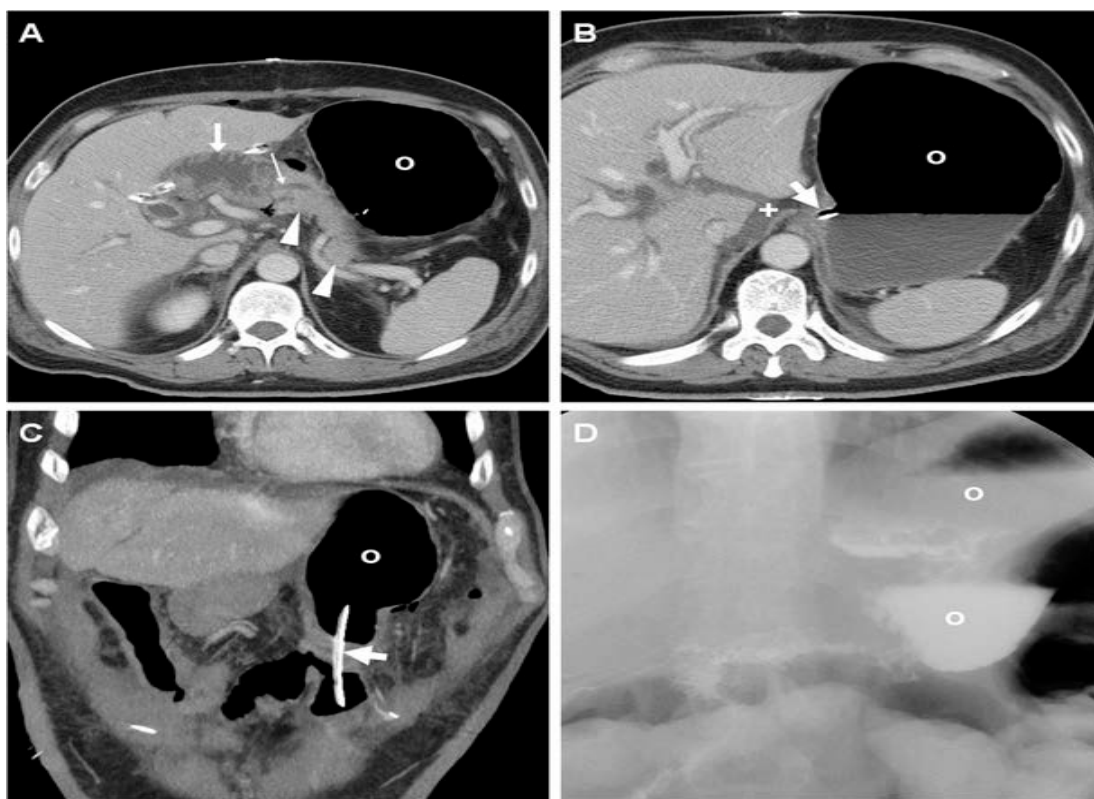


Рис. 4.6. КТ-признаки, обнаруженные после ПД у больного аденокарциномой фатеровой ампулы. На снимках А, В и С виден расширенный желудок (о), неизмененный главный проток поджелудочной железы. Стрелкой на

снимке С показана назогастральная трубка в пределах гастрор-еюно-стомы. D. Рентгеноскопия. Расширенный желудок, задержка его опорожнения.

Характеризуемое наличием *valvulae conniventes* (Керкинговые складки), изображение мобилизированной петли тонкой кишки не следует неправильно истолковывать как скопление крови или абсцесс. В нормальных условиях эта петля может иметь утолщенные отечные стенки и усиление слизистой в артериальную фазу (рисунок 4.7).

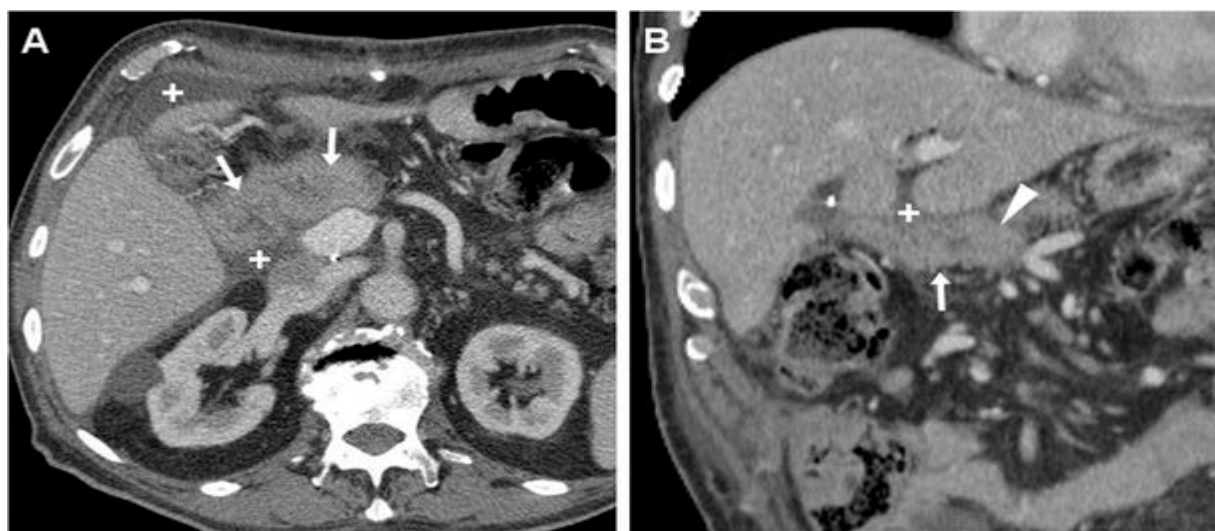


Рис. 4.7. Преходящий отек мобилизированной петли тонкой кишки после ПД у 72-летнего мужчины (стрелки). Имеется незначительное подпеченочное скопление жидкости (+). Культия поджелудочной железы без особенностей.

В течение первых 3 послеоперационных дней обычно наблюдается некоторое количество остаточного внутрибрюшного воздуха, как в свободном независимом распределении, так и в виде пузырьков, исходящих из места операции. Однако, по нашему опыту, постоянный или обильный пневмоперитонеум, диффузный асцит и усиление контрастирования брюшины следует рассматривать с осторожностью, поскольку они могут соответствовать перитониту из-за большой утечки анастомоза, требующей повторной операции (рисунок 4.8).



Рис. 4.8. Несостоятельность ПЕ и перитонит. Клинически у больной 59 лет имеются шок, сепсис, перитонит. Состояние развилось через 48 часов после ПД по поводу доброкачественной опухоли фатерова соска. С помощью КТ выявлены несостоятельность (полный разрыв) главного протока ПЖ и петель кишки с обширным скоплением воздуха в брыжейке (*). Неотложная релапаротомия проведена с наложением гастро-панкреато-анастомоза.

Определяемый утечкой секрета поджелудочной железы, ПОСПЖ представляет собой наиболее важную причину заболеваемости после PD с общей частотой 17-30%. ПОСПЖ чаще встречается у лиц с ожирением и после PD. Пациенты с мягкой текстурой поджелудочной железы, отражающей жировую инфильтрацию, более склонны к развитию ПОСПЖ. При КТ повышенный риск возникновения ПОСПЖ можно предсказать по площади висцерального жира, низкой плотности внутренних органов брюшной полости и параспинальных мышц, большого объема поджелудочной железы и малого (<3 мм) калибра протока поджелудочной железы.

По данным Международной исследовательской группы по ПОСПЖ, это состояние диагностируется по содержанию амилазы в дренажах (в > 3 раза превышающим сывороточную амилазу). Этот клинико-биологический критерий диагностирует ПОСПЖ в среднем через 7 дней после ПД с чувствительностью

70–75%, но недостаточно надежен в раннем послеоперационном периоде.

К сожалению, ПОСПЖ может быть клинически латентным или проявляться после выписки или возобновления перорального питания, поэтому использование КТ является ценным для диагностики ПОСПЖ.

Наличие очагового скопления жидкости в месте хирургического вмешательства, особенно прилегающей к панкреато-дуоденальному анастомозу, следует рассматривать как ПОСПЖ.

Коллекции при ПОСПЖ имеют различную форму и, как правило, в виде жидкости с повышенной плотностью. Иногда могут содержать пузырьки газа. Обычный КТ-скрининг на 7-й день для выявления скрытой ПОСПЖ у пациентов с высоким риском сопровождается подтверждением ПОСПЖ у 54% пациентов с чувствительностью 63% и специфичностью 83%. Ложноположительные коллекции обычно были меньше 2 см, никогда не содержали пузырьков воздуха и исчезали при последующем сканировании. И наоборот, ложноотрицательные КТ были вторичными по отношению к дренажной трубке, расположенной в непосредственной близости анастомоза. ПОСПЖ следует дифференцировать от несостоятельности панкреато-еюно-стомы и от других коллекций, которые не соответствуют биохимическому критерию, например, биломы (рисунок 4.9).

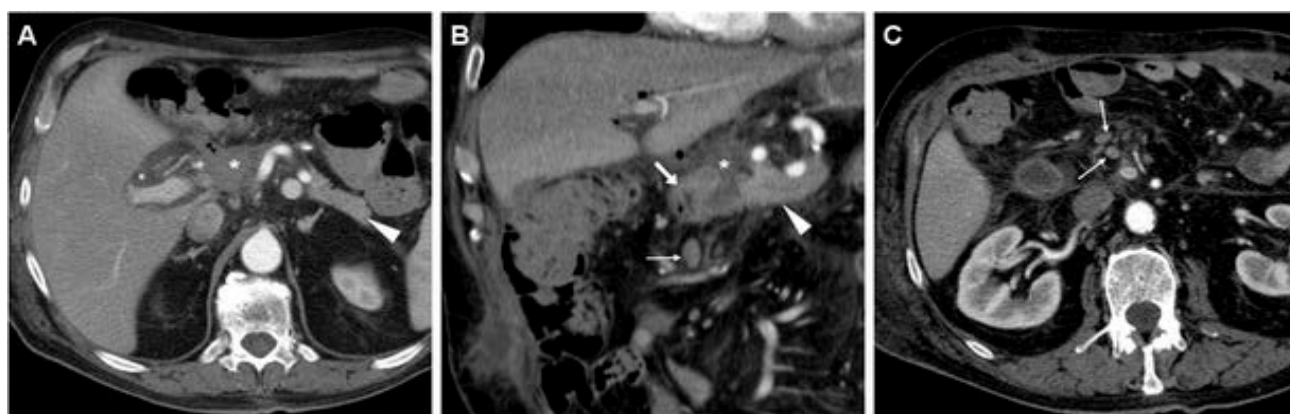


Рис. 4.9. Женщина 72 лет. Проведена ПД по Уипплу по поводу аденокарциномы головки рТ3N1. На 9-ый послеоперационный день повысилось содержание амилазы в дренажной жидкости. Скопление жидкости с разными по плотности включениями (*) в зоне панкреато-еюностомии с полным разрывом главного протока ПЖ.

Большинство (90%) случаев ПФ можно лечить без хирургического вмешательства парентеральным питанием, октреотидом и антибиотиками до закрытия фистулы. ПОСПЖ отслеживаются до разрешения с помощью КТ.

После ПД мультidetекторная СКТ быстро обеспечивает всестороннюю визуализацию оперированного верхнего брюшного отдела и представляет собой последовательную основу для сортировки ятрогенных осложнений и правильного выбора между консервативным, интервенционным или хирургическим лечением. Понимание хирургически измененной анатомии и осознание ожидаемых послеоперационных явлений имеет решающее значение для правильного распознавания и классификации осложнений. Небольшой диаметр основного протока поджелудочной железы увеличивает риск возникновения панкреатического свища. Диаметр протока поджелудочной железы <3 мм является фактором риска фистулы поджелудочной железы: в этой ситуации безопасный анастомоз является более сложным, и выбор правильных методов панкреатического анастомоза может уменьшить осложнения.

Фиброз, выражающийся в усилении плотности нормальной паренхимы поджелудочной железы в запланированной плоскости среза, может предсказать возникновение панкреатического свища после панкреатодуоденэктомии. Работать с твердой и фиброзной паренхимой поджелудочной железы легче, в то время как мягкая поджелудочная железа более хрупкая, и поэтому сложнее создать безопасный анастомоз.

Мы обнаружили, что увеличенная площадь подкожной жировой ткани и увеличенная площадь висцеральной жировой ткани коррелируют с повышенным риском возникновения свищей поджелудочной железы.

Следует отметить, что оценка возможности прогнозирования риска для ПОСПЖ на предоперационной томографии КТ с помощью антропометрических измерений и оценки особенностей основного протока поджелудочной железы и паренхимы является более надежной. Это может улучшить ведение пациентов, путем планирования хирургической тактики лечения свищей 3-го (С) типа.

4.7. Логистическая регрессия. ROC-анализ результатов операций на поджелудочной железе

Логистическая регрессия представляет собой разновидность или расширение множественной регрессии, но отличается от последней тем, что в качестве зависимой переменной выступает качественный признак, а так же методикой интерпретации полученных результатов. Так же при использовании методик кодирования независимых переменных, возможно использование как количественных так качественных (категориальных) независимых предикторов. В качестве зависимой переменной выступает так называемая бинарная переменная.

Был проведен одномерный анализ для выявления прогностических факторов риска развития клинически значимого (типы 2 - 3) послеоперационного свища поджелудочной железы (таблица 4.1).

Таблица 4.1

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/м2)**	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
Неoadъювантная 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,

**Нормализирующий У-тест Манна-Уитни

Протестированы десять переменных, представленных в таблице 4.1, 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 ($P = 0,002$). При задержке опорожнения желудка может наблюдаться тенденция к значимости: почти у 39% пациентов с ПОСПЖ степени 2 или 3 отмечается некоторая степень ЗОЖ по сравнению с 17% в группе без клинически значимого ПОСПЖ ($P = 0,052$). Не установлена значительная разница 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, неоадьювантной терапии, дренирования типа *perdu*, текстуры поджелудочной железы или постпанкреатэктомического кровоизлияния.

4.8. Операции Whipple с сохранением пилоруса

Однофакторный анализ был выполнен в когорте (сохраняющих пилорус) процедур Уиппла, чтобы идентифицировать прогностические факторы риска для всех классов ПОПЖ после этого конкретного типа процедуры (таблица 4.2).

Таблица 4.2

**Однофакторный анализ факторов риска для клинически значимого ПОСПЖ
после Whipple операции с сохранением пилоруса**

Факторы-предикторы	Нет ПОСПЖ (тип 2 и 3)	ПОСПЖ (тип 2 и 3)	p
Пол (муж/жен)*	107/83 (1,29)	4/4 (1)	0,739
ИМТ (кг/м²)**	24,8 +/- 4,15	24,6 +/- 2,94	0,930
Диабет (%)*	17,4%	12,5%	1
Возраст (лет)**	65,4 +/- 10,86	63,2 +/- 9,54	0,413
Дренирование perdu (%)*	42,1%	25%	1
Неoadьювантная химиотерапия (%)*	4,3%	0%	1
Текстура поджелудочной железы (тверда/мягкая)*	75/65 (1,09)	1/5 (0,2)	0,114
Задержка опорожнения желудка (%)*	18,0%	37,5%	0,173
Кровотечение (%)*	5,8%)	0%	1

Примечание: *хи-квадрат тест или точный тест Фишера,

**У-тест Манна-Уитни

Однофакторный анализ был проведен с теми же переменными (за исключением «типа операции»), чтобы выявить факторы риска также для клинически значимого ПОСПЖ только после процедуры Уиппла с сохранением пилоруса. Значимых прогностических факторов для клинически значимого ПОСПЖ после панкреатодуоденэктомии обнаружено не было, как показано в таблице 4.2 и 4.3.

Таблица 4.3

Однофакторный анализ факторов риска для всех классов POPF после операции по Whipple (сохранение пилоруса)

Факторы-предикторы	Нет ПОСПЖ (n = 174)	1, 2, 3 типы ПОСПЖ (n = 24)	<i>p</i>
Пол (муж/жен)	98/76 (1.29)	13/11 (1.18)	0.842
ИМТ (кг/м2)	24.6 ± 4.22	25.5 ± 3.18	0.392
Диабет (%)	17.2%	16.7%	1
Возраст (лет)	65.3 ± 11.07	65.6 ± 8.72	0.747
Неoadъювантная химиотерапия	4.1%	4.2%	1
Дренаж perdu	22.2%	37.5%	0.101
Структура pancreas (твердая/мягкая)	74/58 (1.28)	2/16 (0.13)	<0.001
Задержка опорожнения желудка	17.8%	25%	0.408
Кровотечение	5.8%	0%	1

Как видно из таблицы 4.3, диабет оказался важным защитным фактором для развития любой степени ПОСПЖ ($P = 0,044$). С другой стороны, более высокий ИМТ оказался значимым фактором риска ПОСПЖ ($P = 0,034$). Все остальные переменные не имели значения в качестве прогностических факторов. Из 24 пациентов, у которых развился ПОСПЖ после PD, только у 8 был клинически значимый ПОСПЖ типов 2 или 3 и была необходимость специфического лечения. Все эти пациенты с CR-POPF получали Sandostatine-LAR.

В качестве иллюстрации приводим клиническое наблюдение

Пациент: мужчина 72 года. Длительная послеоперационная госпитализация после панкреатодуоденэктомии Уиппла с кашлем, перемежающейся лихорадкой, постоянным отделяемым из дренажа, без болей в животе и кровопотери. Была проведена операция по удалению протоковой аденокарциномы pT3N1 головки

поджелудочной железы, которую ранее лечили в другой больнице с установкой пластикового желчного стента (рисунок 4.10).

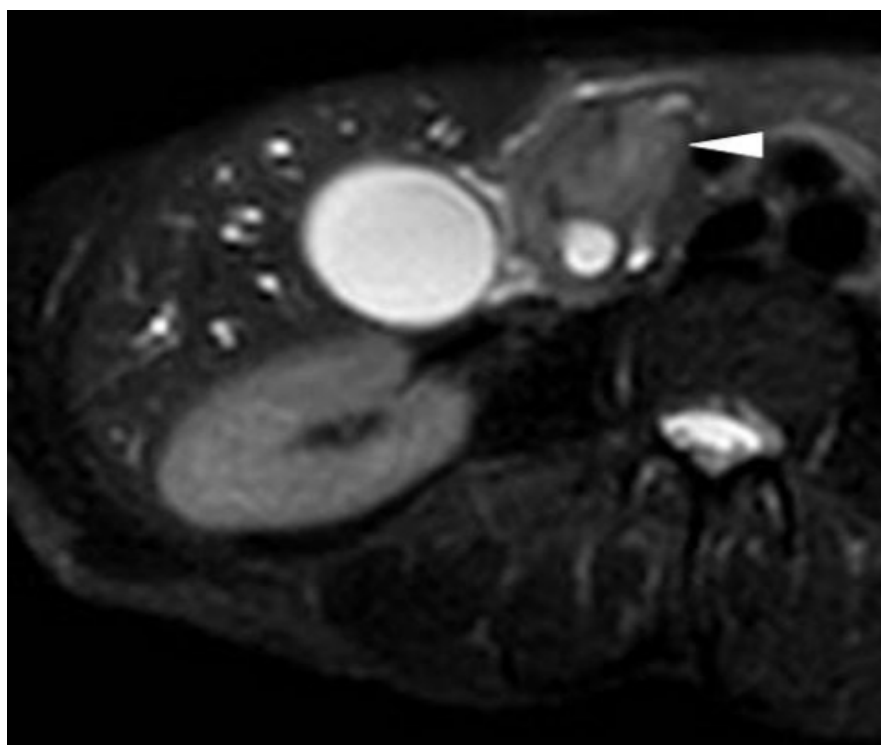


Рис. 4.10. МРТ до операции. T2-взвешенное изображение. Объемное образование с равномерным усилением сигнала размером 3.5 см в головке поджелудочной железы

Послеоперационное исследование верхних отделов желудочно-кишечного тракта с использованием внутрь растворимого в воде контрастного вещества в ранние сроки (рисунок 4.11) позволило выявить проходимость гастроеюностомии, исключив утечку контраста за его пределы. Наблюдалось повышение уровня амилазы в жидкости из дренажа, расположенного рядом с панкреатотощекишечным анастомозом (ПЕ). На 9-й день после операции мультidetекторная КТ показала базальную пневмонию. Перед выпиской у больного наблюдалась рвота с кровью, которая была остановлена эндоскопически под общим наркозом с помощью панкреатоеюноанастомоза, достигнутой через гастроеюностомию.

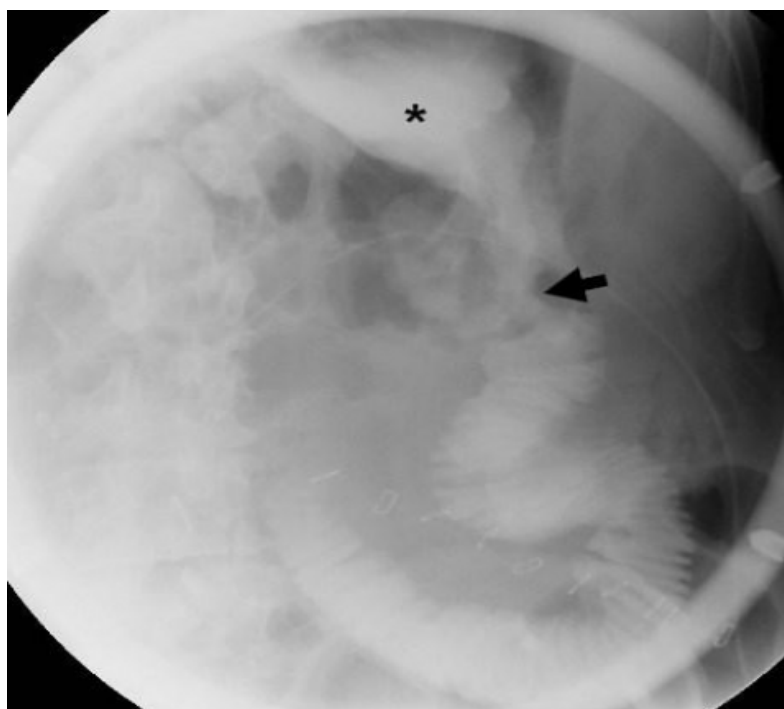


Рис. 4.11. Исследование желудка путем введения per os водорастворимого контраста. Виден расширенный желудок (*) и проходимый гастроеюноанастомоз без утечки.

Несколько дней спустя опасный для жизни приступ после кровотечения из ПОСПЖ был успешно купирован гемостазом при экстренной лапаротомии. Консервативное лечение, включая интенсивные антибиотики, позволило быстро добиться клинического улучшения, снижения дренажа и почти полного разрешения изменений КТ (рисунок 4.12).

Комплексная операция, панкреатодуоденэктомия (ПД) представляет собой стандартное и единственное курабельное лечение опухолей головки поджелудочной железы, внепеченочного желчного протока, ампулы и двенадцатиперстной кишки. Техника сохранения пилоруса отличается от классической методики Whipple PD, которая включает удаление головки поджелудочной железы, шейки и крючковидного отростка, а также дистального желчного протока, желчного пузыря, антрального отдела желудка, двенадцатиперстной кишки и проксимального отдела тощей кишки, а также диссекции регионарных лимфатических узлов.

Хотя периоперационная смертность в настоящее время снижена (<3%) в

центрах с большим объемом, заболеваемость остается высокой (30-50%). Осложнения после ПД обычно приводят к длительной госпитализации, несвоевременной выписке (20-25%), необходимости повторной операции (9-14%) или интервенционным процедурам, а также к увеличению смертности на 3 - 9%.



Рис. 4.12. КТ в срок 3 месяца после панкреатодуоденэктомии. Признаков рецидива не имеется. Локализация культи поджелудочной железы показана стрелками

4.9. Резекции тела и/или хвоста

Однофакторный анализ проводился с теми же переменными, чтобы определить факторы риска для клинически значимого ПОСПЖ только после дистальной панкреатэктомии. Переменная величина «утечка perdu» не была проанализирована при дистальных резекциях, так как дренирование желчных путей и тощей кишки не используется в этом типе хирургии. Никаких значимых

прогностических факторов ПОСПЖ типов 2 и 3 после дистальной панкреатэктомии обнаружено не было. Наблюдалась тенденция к значению для отсроченного опорожнения желудка как важного предиктора ПОСПЖ ($P = 0,062$).

Таблица 4.4

Однофакторный анализ факторов риска для клинически значимого PORF после дистальной резекции

Факторы-предикторы	Нет ПОСПЖ	ПОСПЖ (типы 2 и 3)	p
Пол (муж/жен)*	27/20 (1,35)	6/4 (1,5)	1
ИМТ (кг/м ²)**	24,6 ± 3,84	25,5 ± 1,38	0,654
Диабет (%)*	21,3%	20,0%	1
Возраст (лет)**	61,3 ± 12,74	68,4 ± 7,42	0,131
Предоперационная химиотерапия (%)*	4,3%	0%	1
Текстура рапсreas (твердая/мягкая)	7/5 (1,4)	2/2 (1)	1
Задержка опорожнения желудка*	12,8%	40%	0,062
Кровотечение п/о*	2,1%	0%	1

Примечание: *хи-квадрат тест **U-тест Манна-Уитни

4.10. Универсальный анализ факторов риска для всех типов ПОСПЖ

Однофакторный анализ проводился с теми же десятью переменными для выявления факторов риска послеоперационного панкреатического свища любой степени. Результаты показаны в таблице 4.4.

Как видно из таблицы 4.4, в группе пациентов, перенесших сохраняющую пилорус панкреатодуоденэктомию, была значительная разница в частоте возникновения ПОСПЖ по сравнению с теми, кто подвергался дистальной

резекции ($P < 0,001$). Хотя текстура поджелудочной железы не оказалась значимым прогностическим фактором риска для ПОСПЖ типа 2 и 3, она является фактором-предиктором при включении всех классов ПОСПЖ ($P = 0,009$). Показатель ИМТ был значительно выше в группе с ПОСПЖ ($P = 0,041$).

Таблица 4.5

Однофакторный анализ факторов риска для всех классов ПОСПЖ

Фактор-предиктор	Нет ПОСПЖ (n = 202)	ПОСПЖ 1, 2 и 3 типов (n = 53)	p
Пол (муж/жен)	113/89 (1,27)	31/22 (1.41)	0,739
ИМТ (кг/м ²)	24,5 ± 4,17	25,8 ± 2,92	0,041
Диабет (%)	19,3%	13,2%	0,304
Операция (Уиппл/дистальная резекция)	174/28 (6.21)	64,6 ± 10.06	<0,001
Предоперационная химиотерапия (%)	4%	3,8 %	1
Дренирование perdu	19,1%	17,0%	0,725
Текстура pancreas (твердая/мягкая)	77/61 (1,26)	8/20 (0,4)	8/20 (0,4)
Задержка опорожнения желудка	16,9%	24,5%	0,204
Кровотечение	5,1%	0%	1

Панкреатический свищ является одной из причин заболеваемости и смертности после панкреатодуоденэктомии, причем выраженность ПОСПЖ варьируется от незначительный (бихимический ПОСПЖ – типА) до абсцесса, сепсиса и смерти. Международной исследовательской группой по фистуле

поджелудочной железы (ISGPF) разработана стандартизированную систему классификации свищей поджелудочной железы, которая подразделяет фистулу на классы А, В или С. Свищи класса А являются по существу субклиническими и недавно были реклассифицированы как биохимические утечки, в то время как фистулы классов В и С имеют значительные последующие эффекты и вместе они могут считаться клинически значимыми послеоперационными свищами поджелудочной железы (CR-ПОСПЖ). Эти определения были подтверждены и применяются в клинической практике 7,9.

Значительные усилия были направлены на выявление факторов риска, которые предсказывали бы образование CR-ПОСПЖ. Наиболее достоверной прогностической моделью является балльная оценка риска свищей (FRS), которая принимает в расчёт диаметр главного протока (ГПП), структуру железы, интраоперационную кровопотерю и патологический процесс для стратификации риска CR-ПОСПЖ. Другие оценки клинического риска помогли изучить дополнительные прогностические параметры. и упростить оценку, не жертвуя возможностями прогнозирования. Усилия по разработке инструментов оценки предоперационного риска были ограничены небольшими исследованиями в одном учреждении или не продемонстрировали значительной дискриминации при выявлении клинически значимых свищей.

В то время как FRS и его производные являются эффективными и хорошо проверенными инструментами для прогнозирования CR-ПОСПЖ, уже существующие схемы риска требуют интраоперационных деталей, таких как текстура поджелудочной железы и кровопотеря. Включение специальной информации ограничивает полезность этих схем риска для предоперационного консультирования, принятия клинических решений, стратификации риска и ранней модификации техники операции. Кроме того, попытки смоделировать риск возникновения свища с включением как предоперационных, так и интраоперационных переменных могут затруднить идентификацию предоперационных параметров риска свища, поскольку более точные интраоперационные предикторы (например, текстура железы) будут доминировать в прогностических моделях.

Цели данного исследования заключались в том, чтобы:

- 1) изучить факторы риска для кПОСПЖ после панкреатодуоденэктомии, которые можно было бы идентифицировать до операции;
- 2) проверить выявленные факторы риска в отдельной когорте.

Мы определили несколько переменных, доступных в предоперационном периоде, которые позволяют проводить раннюю стратификацию риска высокого уровня CR для развития CR-ПОСПЖ после панкреатодуоденэктомии. Насколько нам известно, это наиболее полная попытка на сегодняшний день выявить пациентов с высоким риском развития CR-ПОСПЖ перед операцией. Сосредоточение анализа риска только на предоперационных переменных дает хирургу возможность получить воспроизводимую оценку риска CR-ПОСПЖ перед операцией.

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 CR-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 вероятных 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 CR-ПОСПЖ может помочь

определить, какие пациенты с наибольшей вероятностью получают пользу от улучшенных протоколов операции/восстановления, и, наоборот, определить пациентов с высоким риском. Один пример - назначение пасиреотида, аналога соматостатина, который, как было показано, значительно снижает частоту свищей поджелудочной железы. Хотя есть данные, что пасиреотид является экономически неэффективным при использовании у всех пациентов, исследования демонстрируют повышенную экономическую эффективность при избирательном применении. Протоколы введения пасиреотида часто требуют предоперационного или раннего интраоперационного дозирования и предоперационной оценки риска CR-ПОСПЖ, что может позволить хирургам лучше выбирать, какие пациенты получают пользу от пасиреотида задолго до дня операции. Дальнейшие исследования необходимы для определения полезности предоперационной оценки риска в контексте применения пасиреотида, поскольку использование аналогов соматостатина в настоящее время неконкретизировано.

4.11. Иные послеоперационные осложнения

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, ЗОЖ и АК (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. Так же, не наблюдалось значительных различий в частоте кровотечений между группой ПД (5,6%) и группой ДП (1,8%) (таблица 4.6).

Таблица 4.6

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%)	0.83 2
АК n (%)	12 (4,7%)	11 (5.6%)	1 (1.8%)	0.310

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

4.12. Прогнозирование фистулы поджелудочной железы по уровню амилазы в дренажной жидкости

Панкреатический свищ является основной причиной увеличения осложнений и смертности после операций на поджелудочной железе. Консистенция паренхимы является важным фактором риска ПОСПЖ при мягких и нефиброзных поджелудочных железах. 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 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%)

В таблице 4.8 показаны результаты однофакторного анализа.

Как видно из таблицы 4.8, 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).

Таблица 4.7

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	

Примечание: АДЖ - уровень амилазы в дренажной жидкости

Таким образом, АДЖ в 1-ый п/о день является надёжным предиктором развития ПФ после операции. ПОСПЖ с уверенностью может быть исключена у тех больных, у которых АДЖ в 1-ый п/о день составляет менее 326 Ед/л, и у них можно удалять дренажи.

4.13. Стентирование протока поджелудочной железы для лечения рефрактерной послеоперационной фистулы 3-го типа

Неудовлетворительные результаты заживления ПОСПЖ были основанием для проведения сфинктеротомии и установку стента поджелудочной железы с помощью эндоскопической ретроградной холецистопанкреатографии (ЭРХПГ). Среднее время от операции до эндоскопического стентирования протока поджелудочной железы составило 48 дней (диапазон 12–130 дней). Большинство пациентов (шесть из восьми) не нуждались в дополнительных вмешательствах или операциях после установки стента поджелудочной железы. Двум пациентам потребовались дополнительные дренажные процедуры для облегчения лечения свища поджелудочной железы.

Стенты поджелудочной железы оставались на месте в среднем 46,5 дней (диапазон 32–84 дня). Закрывание панкреатического свища наступило у всех 8 пациентов. Не было эпизодов острого панкреатита, перфорации или других осложнений, связанных с размещением или удалением панкреатического стента. В нашей серии пациентов с рефрактерной фистулой поджелудочной железы 3-го типа после левой панкреатэктомии послеоперационных летальных исходов не было. Ни у одного пациента не развился рецидивирующий свищ поджелудочной железы.

4.14. Роль фистулографии в оценке ПОСПЖ

ПОСПЖ, классы В (тип 2) или С (тип 3), имели место у 11,5% пациентов. Была выполнена фистулография с медианным интервалом после ПД 9,2 дня (диапазон 5–15 дней). Во время обзорной рентгенограммы, до введения

контрастного вещества, дренажный катетер был расположен вблизи предполагаемого места анастомоза (ПЕ или ПГ) у всех пациентов. Связь с петлей тощей кишки или желудком была визуализирована после введения контрастного вещества у 90,5% больных.

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 ($p < 0,001$) (таблица 4.8).

Таблица 4.8

**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 фистулогр. (дни)	9.4 (+/-5,9)	-		9,1 (+/-6,3)	-
Среднее время заживления п/о (дни)	2.7 (+/-1.2)	-	<0.001	9,8 (+/-3.7)	-

Примечание: с.н. – статистически недостоверно

Скопления жидкости чаще всего обнаруживаются у пациентов с PF2 (61,0%) ($p = 0,004$). Визуализация желчного протока и основного протока поджелудочной железы не оказалась значимой в дифференциации PF1 от PF2. Скопления жидкости чаще всего обнаруживаются у пациентов с PF2 (61,0%) ($p = 0,004$). Визуализация желчного протока и основного протока поджелудочной железы не оказалась значимой в дифференциации PF1 от PF2.

Средняя длина свищевого тракта оценивалась в 2,1-1,5 см (в диапазоне 0,9–6,1 см). 28 из 35 (80,0%) пациентов с PF1 были диагностированы при фистулографии после ПЕ и 7 из 35 после ПГ (20,0%). 39 из 49 (79,5%) пациентов с PF2 были диагностированы при фистулографии после ПЕ и 10 из 49 после ПГ (20,4%). Не было статистически значимой разницы между ПЕ и ПГ в отношении возникновения рентгеновских типов свищей PF1 или PF2. Не было различий между инъекцией в правый или левый катетеры в отношении распространенности PF1 или PF2, несмотря на то, что инъекция посредством левого катетера проводилась чаще.

ПОСПЖ заживали, в среднем, за 2,7 дня ($CO \pm 1,7$) после фистулографии в случае PF1 и 9,8 дня ($CO \pm 2,9$) в случае PF2 ($p = 0,001$). Все пациенты хорошо себя чувствовали после устранения свища.

Дополнительная доза 25 мл контрастного вещества была необходима у 33 пациентов (39,2%). Вся процедура длилась в среднем 5 минут при 20 с включений флюороскопии, и было получено 2–5 прицельных снимков (в среднем 3,3), включая обзорную рентгенограмму до введения контрастного вещества. Процедура хорошо переносилась 70 пациентами (83,4%), в то время как 14 (16,6%) сообщили о легком дискомфорте. Аллергических реакций на контрастное вещество не зарегистрировано. Ни у одного пациента после фистулографии не было увеличенного выделения жидкости из дренажного катетера.

4.15. Влияние послеоперационных осложнений на адъювантную химиотерапию рака поджелудочной железы (при сравнении с материалами международного многоцентрового исследования)

Наши пациенты составили небольшую группу, но при сопоставлении показателей многоцентрового исследования 1144 пациентов, обнаружилось практически идентичное распределение по назначению п/о химиотерапии

После операции по поводу РПЖ 54% (или 621 больной) получали её и 45,7% - не получали. Не было значимых различий по полу, времени операции, кровопотере, частоте послеоперационных осложнений, Т-стадии или N-стадии между двумя группами. Однако возраст >68 лет [отношение шансов (ОШ) 0,457; $p < 0,001$] и ВПС (время после операции) >9 дней (ОШ 0,685; $p = 0,002$) были связаны со сниженной вероятностью своевременного начала адъювантной терапии. Многофакторный анализ с использованием модели линейной регрессии также показал, что как возраст >68 лет, так и ВПС >9 дней были связаны со снижением вероятности получения адъювантной терапии.

Послеоперационные осложнения возникли у 562 (49,1%) пациентов. Клинико-патологические характеристики, стратифицированные по данным послеоперационных осложнений, приведены в таблице 4.9.

Не было никаких существенных различий в КР и N стадии между пациентами с послеоперационными осложнениями и без них. При одномерном анализе факторы, связанные с послеоперационными осложнениями, включали более высокую стадию Т ($p = 0,017$), мужской пол (ОШ 1,367; $p < 0,001$), возраст >68 лет (ОШ 1,418; $p < 0,001$), время операции >380 мин (ОШ 1,633; $p < 0,001$) и ВПС [9 дней] ($p = 0,002$). Многофакторный анализ выявил мужской пол, возраст >68 лет, время операции >380 мин и стадию Т, каждый из которых был независимым предиктором послеоперационных осложнений после ПД при РПЖ (таблица 4.9).

Таблица 4.9

Сравнение клинических и патологических факторов с послеоперационными осложнениями и проведением адъювантной терапии

	Адъювантная терапия		р	Послеоперац. осложнения		р
	Нет (n=523)	Да (n=621)		Нет (n=582)	Да (n=562)	
Возраст (лет)			<0,001			0,003
<68	214	374		324	264	
>68	309	247		258	298	
Мужчины	266	334		283	317	
Женщины	257	387		299	245	
Продолжительность операции (мин)			0,053			0,001
<380	256	304		335	255	
>380	237	317		247	307	
Кровопотеря (мл)			0,169			0,098
<700	274	300		306		
>700	249	321		276		
Госпитализация (дней)			0,002			0
<9	243	347		428	162	
>9	280	274		154	400	
Стадия Т			0,103			0,017
pT1	21	22		29	14	
pT2	130	118		138	110	
pT3	357	462		402	417	
pT4	15	19		13	21	
Стадия N			0,561			0,056
pN0	110	122		131	101	
pN1 + pN2	413	499		451	461	

Не было никакой связи между возникновением каких-либо осложнений и

назначением адъювантной терапии. Однако осложнения более высокой степени тяжести ($p = 0,001$) и тяжелые осложнения ($p < 0,001$) были достоверно связаны с отсутствием адъювантной терапии.

В подгруппе пациентов, получающих адъювантную терапию, также были исследованы связи между наличием послеоперационного осложнения, степенью послеоперационного осложнения, тяжелым осложнением и модальностью адъювантной терапии

Одномодальные ЛТ или ХТ были связаны как с наличием ($p < 0,001$), так и степенью ($p = 0,001$) послеоперационного осложнения. Больше пациентов с послеоперационными осложнениями получали одномодальную ЛТ или ХТ (31,4%), чем пациенты без осложнений (17,1%; $p < 0,001$).

Не было никакой связи между возникновением каких-либо осложнений и назначением адъювантной терапии. Однако осложнения более высокой степени тяжести ($p = 0,001$) и тяжелые осложнения ($p < 0,001$) были достоверно связаны с отсутствием адъювантной терапии.

Оценочные показатели ОВ (общей выживаемости) у всех 1144 пациентов, перенесших ПД по поводу РПЖ, составили 37,2% через 2 года, 14,8% через 5 лет и 10,2% через 10 лет. Медиана ОВ составила 18,1 месяца (95% ДИ 16,9–19,4 месяца).

Прогностическое влияние осложнений и адъювантной терапии было изучено путем оценки клинико-патологических факторов, связанных с ОВ, с использованием как одномерного анализа, так и многомерного анализа.

Однофакторный анализ показал, что пол ($p = 0,486$) и время начала адъювантной (ВАТ) ($p = 0,196$) не были связаны с ОВ. Существовали девять прогностических факторов, значительно коррелирующих с ОВ: возраст ($p < 0,001$), продолжительность операции ($p < 0,001$), КП ($p = 0,010$), стадия Т ($p < 0,001$), стадия N ($p < 0,001$), степень осложнения, ($p < 0,001$), любое по степени осложнение ($p = 0,001$), тяжелое осложнение ($\geq \text{IIIb}$) ($p < 0,001$) и адъювантная

терапия ($p < 0,001$).

Мы выбрали наличие осложнения для проведения многомерного анализа с использованием модели пропорциональных рисков Кокса вместе с другими шестью факторами. В анализе подгруппы 621 пациента, получавших адъювантную терапию, ВАТ не было связано с ОВ ($p = 0,137$), но получение сочетанной адъювантной терапии коррелировало с более длительной медианой ОВ (21,7 против 19,2 месяцев; $p = 0,037$).

Многофакторный анализ показал, что семь факторов оставались независимо связанными с ОВ: N стадия (ОШ 1,67; $p < 0,001$), возраст (ОШ 1,39; $p < 0,001$), время операции (ОШ 1,36; $p < 0,001$), Т стадия (ОШ 1,19; $p = 0,004$), КП (ОШ 1,17; $p = 0,019$), осложнения (ОШ 1,16; $p = 0,023$) и адъювантная терапия (ОШ 0,67; $p < 0,001$). Пациенты без осложнений имели более длительную среднюю ОВ (19,5 против 16,1 месяцев; $p = 0,001$), а пациенты, не получавшие адъювантную терапию, имели более короткую среднюю ОВ (13,0 против 21,0 месяцев; $p < 0,001$).

4.16. Лечение ПОСПЖ 3 типа (класс С)

Согласно классификации, предложенной Международной исследовательской группой по фистуле поджелудочной железы (ISGPF), послеоперационный свищ – это утечка любого объема жидкости, который может быть измерен, в срок не ранее 3 дней после резекции при обязательном повышении содержания в нём амилазы (свыше 3 раз по сравнению с сывороткой крови).

Чаще всего ПОСПЖ имеет «доброкачественное» течение, разрешаясь спонтанно или с минимально инвазивными процедурами (ПОСПЖ классов А и В). С другой стороны, редко (0,2-8,9% случаев) он может резко ухудшиться, осложнившись кровоизлиянием, панкреатитом, перитонитом или сепсисом; такое

угрожающее жизни событие известно, как ПОСПЖ степени С (тип 3). Этот тип свища связан со смертностью до 40%, и немедленная хирургическая коррекция представляет собой единственно возможное пособие. Интересно, что в свете нашего опыта недостаточность панкреато-дигестивного анастомоза не является единственной анатомо-физиологической основой, ответственной за развитие ПОСПЖ степени С. Иногда, на самом деле, во время операции по спасению, выполненной для этого типа фистулы, наблюдаются тяжелые нарушения со стороны тощей кишки. В таких случаях, в отличие от традиционного хирургического сэлвджа для ПОСПЖ класса С, хирургам необходимо исправить оба дефекта, так как восстановление лишь недостаточности анастомоза, несомненно, закончится неудачей.

В период с апреля 2010 года по март 2020 года мы наблюдали 12 пациентов с ПОСПЖ степени С с гемодинамической нестабильностью. В качестве лечения все они были подвергнуты повторной операции, как более подробно описано ниже.

Хирургическая процедура начинается с повторной лапаротомии и обильного промывания всей брюшной полости. Исследование поджелудочно-пищеварительного и билиоэнтерального анастомоза, а также состояния анастомозированной кишечной петли является обязательным, поскольку позволяет исключить сосуществование печеночно-кишечной фистулы.

Ревизии также подвергалась ободочная кишка на её целостность. Визуально определялась ширина поджелудочной железы, а также характер выделенного материала (поджелудочной железы, панкреатобилиарной или кровянистой), как показано на рисунке желтыми каплями (рисунок 4.13).



Рис. 4.13 ПОСПЖ 3-го типа (С). Недостаточность панкреатоеюностомии по Roux

Тем не менее, следует помнить, что доступ к этому анастомозу может быть затруднен, поскольку петля тощей кишки относительно фиксирована из-за гепатикоеюноэктомии «конец в бок». На этом уровне следует предпринять попытку гемостаза явного кровотечения и санации некротической ткани. Хирургический акт продолжается с демонтажа панкреато-пищеварительного анастомоза (рисунок 4.14).

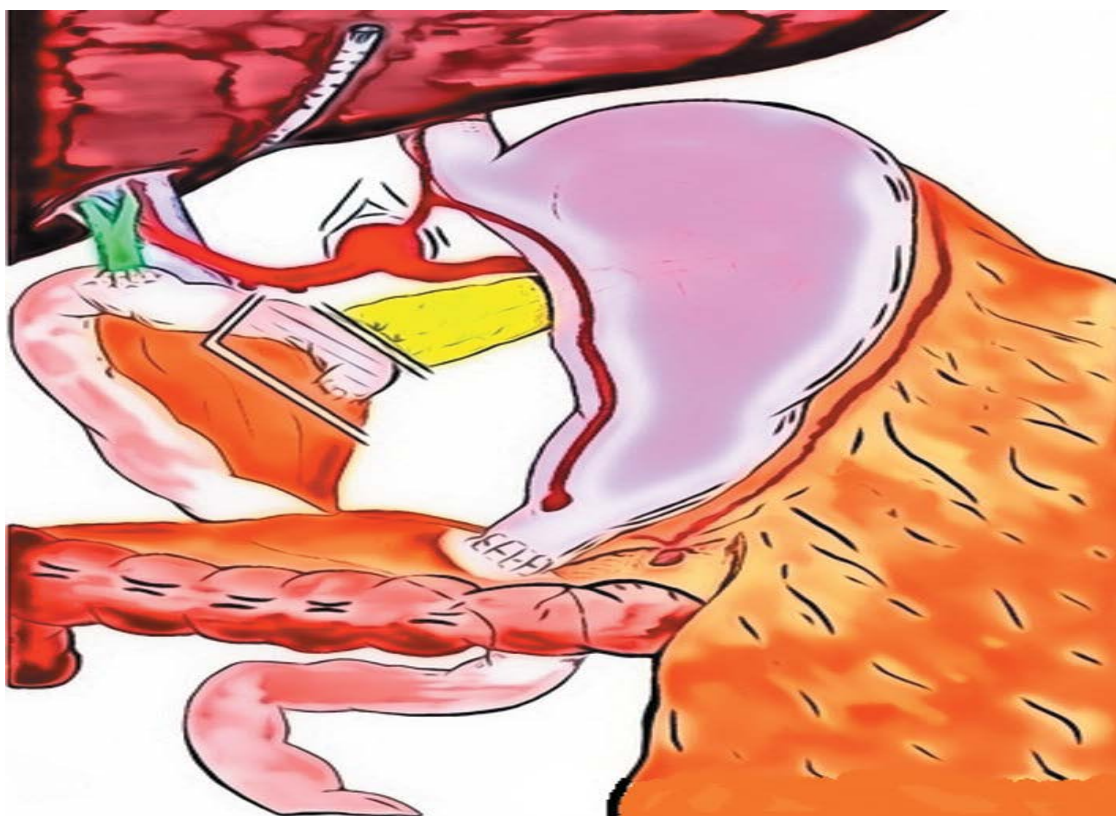


Рис. 4.14. Панкреатоеюностомия

Поджелудочная железа иссекается, отделяется от петли Ру и повторно резецируется скальпелем. Полученную культю закрывают прерывистыми швами из 2/0 моноволокну из нерассасывающегося полипропилена. Скомпрометированный сегмент конечности Ру, несущий исходный анастомоз, мы резецировали с помощью линейного режущего / сшивающего устройства.

Край разреза петли тощей кишки зашивается непрерывными швами Vicryl 3.0, а брыжеечный дефект закрывается с помощью серии прерывистых рассасывающихся швов. Повторная операция заканчивается проверкой состояния двух культей, а также гемостаза (рисунок 4.15). Гибкий силиконовый дренаж Джексона-Пратта, соответственно размещенные в непосредственной близости от культи тощей кишки и поджелудочной железы, удаляются через несколько дней.



Рис. 4.15. Завершающий этап сэлвэдж-хирургии ПОСПЖ 3-го типа

При релапаротомии 7 пациентам был поставлен диагноз «фистула поджелудочной железы классической степени С», и, таким образом, их лечили обильными внутрибрюшинными промываниями и множественными дренажами (они исключены из настоящей серии).

При повторной операции по спасению было обнаружено, что у 5 пациентов было явное повреждение анастомотической петли Ру. Мы провели резекцию анастомотического сегмента тощей кишки вместе с резекцией и закрытием культи поджелудочной железы (более подробное описание хирургической техники см. в разделе «Пациенты и методы»). Следует отметить, что все повторные вмешательства были сделаны одним и тем же опытным хирургом.

В таблице 4.10 приведены основные интраоперационные и послеоперационные (в ранние сроки) особенности обследованных пациентов.

Среднее время операции составило 179 минут (диапазон = 80-280), а средняя интраоперационная кровопотеря составила 420 мл (диапазон = 150-950). У трех пациентов (пациенты 1, 3 и 5) Ру – петля оказалась ишемической; следовательно, анастомоз поджелудочной железы - тощей кишки (ПЖ) можно рассматривать «компроментированным» в основном кишечной стороной. У пациента 2 анастомозная петля Ру была полностью занята широким внутрипросветным сгустком, вызванным артериальным кровотечением сосудов pancreas. Как следствие, кишечная непроходимость определила ишемическое повреждение анастомоза, а также края тощей кишки (всего было два различия).

еления жидкости из дренажного катетера.

Таблица 4.10

Основные клинические характеристики пациентов, которым проведена резекция кишки при смешанном ПОСПЖ 3-го (С) типа

Б-ной	Возраст	Пол	Дни после ПД	Главная проблема с конечной петлей по Roux	Время операции	Число трансфузий во время операции	Число трансфузий после операции
1	57	М	2	РП*	280	3	6
2	67	Ж	8	Артериальное кровотечение, эмбол в просвете	150	1	0
3	76	М	7	РП	80	1	0
4	29	М	10	Несостоятельность кишечных швов	255	1	1
5	72	М	7	РП	130	1	1

Примечание: *РП – кишечная ишемия в зоне анастомоза

У пациента 5 обнаружено широкое расхождение тканей на кишечной стороне анастомоза ПЖ.

После вмешательства пациенты 2, 3, 4 и 5 быстро оправились от опасной для жизни ситуации, вызванной ПОСПЖ степени С, и были выписаны из больницы без дренирования брюшной полости в течение одного месяца.

Пациент 1 испытывал тяжелую форму острой дыхательной недостаточности, не реагировал на кортикостероиды и другие лекарственные препараты. Следует отметить, что у него не было в прошлом болезни легких. Позже он был подвергнут трахеостомии и переведен в отделение интенсивной терапии. Восстановление было медленным, но успешным, и он, наконец, выписан без брюшных дренажей и трахеостомической трубки через 5 месяцев после повторной лапаротомии.

Пациенты 2 и 4 находятся на регулярной оральной диете через 6 и 2 года, соответственно, после вмешательства. Через 8 лет у пациента 1 наблюдался гнойный абсцесс печени из-за кишечной палочки, требующей чрескожного дренажа и системных антибиотиков. Фактически, такое состояние является чрезвычайно редким и поздним осложнением ПД. В настоящее время, через 9 лет и 4 месяца наблюдения он сохраняет удовлетворительное состояние здоровья.

Пациент 3 и пациент 5 жили в течение 2 лет и 4 месяцев и 6 месяцев без рецидива ПАПЖ, соответственно, до смерти от распространения метастатического процесса. Все живущие пациенты в настоящее время проходят заместительную терапию ферментами поджелудочной железы.

Резюме

Нами проанализированы предоперационные и интраоперационные факторы риска ПОСПЖ у пациентов, сосредоточив внимание на связи между их частотой и предоперационной картиной компьютерной томографии поджелудочной железы, а также значения плотности паренхимы поджелудочной железы, висцерального жира и их соотношений. Наша цель состояла в том, чтобы выяснить истинные предоперационные факторы риска ПОСПЖ даже у пациентов с мягкой поджелудочной железой, что сделало возможным выбор пациентов с высоким риском ПОСПЖ до операции, независимо от интраоперационной консистенции

поджелудочной железы, оцененной рукой хирурга.

Панкреатодуоденэктомия (ПД) является процедурой выбора для лечения рака головки поджелудочной железы и периампулярной области. Показания к ПД со временем увеличивались, поскольку ПД проводится также для лечения хорошо известных преинвазивных опухолей, возникающих в этой анатомической области.

В нашем исследовании мы рассмотрели антропометрические факторы, характеристики паренхимы поджелудочной железы (толщина и фиброз) и размер основного протока поджелудочной железы.

Целью данного исследования является оценка прогностической ценности предоперационных КТ-признаков для риска этих трёх важнейших предикторов послеоперационной фистулы поджелудочной железы.

Одномерный анализ, проведенный путем сравнения предоперационных факторов риска между группой ПОСПЖ степени В / С и группой без свищей, выявил следующие значимые факторы: мужской пол ($p = 0,050$), не-PDAC ($p = 0,029$), более высокий ИМТ ($p = 0,002$), отсутствие в анамнезе химиолучевой терапии ($p = 0,010$), более высокое значение КТ паренхимы поджелудочной железы ($p = 0,028$), более низкое значение КТ висцерального жира (HU), более высокое значение КТ поджелудочной железы и соотношение значений КТ жира ($p = 0,00025$) и зубчатого контура ($p < 0,001$). Согласно многомерному анализу, более высокое соотношение значений КТ поджелудочной железы и висцерального жира ($p = 0,002$) и частота зубчатого контура ($p = 0,020$) и отсутствие в анамнезе химиолучевой терапии ($p = 0,019$) были рассчитаны как независимые факторы риска ПОСПЖ.

Мультidetекторная спиральная компьютерная томография (КТ) в настоящее время представляет собой основной метод послеоперационного исследования живота, поскольку она может быстро и последовательно выявлять ятрогенные осложнения, что позволяет своевременно и надлежащим образом выбирать между консервативным, чрескожным или хирургическим лечением. Также хорошо установлено, что интервенционная радиология все чаще используется и очень эффективна для лечения большинства осложнений ПД, позволяя проводить лечение большинства из них миниинвазивным способом. К

сожалению, интерпретация КТ в ранние послеоперационные сроки обычно затруднена из-за хирургически измененной топографической анатомии, а ожидаемые послеоперационные проявления КТ и особенности визуализации типичных и необычных осложнений после ПД не уточнены

Между тремя вариантами ПД нет существенных различий в характере и частоте осложнений. Общие факторы риска повышенной заболеваемости включают продолжительную операцию, значительную интраоперационную кровопотерю и высокий индекс массы тела (особенно в отношении клинически значимого ПОСПЖ). Эффект пожилого возраста является противоречивым: хотя общая частота осложнений существенно не повышается, смертность и риск развития пневмонии выше у пациентов пожилого возраста.

РАЗДЕЛ 5

ИССЛЕДОВАНИЕ ЦИРКУЛИРУЮЩИХ БИОМАРКЕРОВ И
КАЧЕСТВЕННОГО И КОЛИЧЕСТВЕННОГО СОСТАВА КРОВИ ДЛЯ
ПРЕДИКЦИИ ПОСПЖ

Чрезмерная активация собственной системной воспалительной реакции организма отрицательно влияет на различные патологические процессы. Повышенный системный ответ, измеряемый по циркулирующим уровням хорошо известных биомаркеров, таких как С-реактивный белок (ЦРБ) или скорость оседания эритроцитов, связан с увеличением послеоперационных осложнений и снижением выживаемости, специфичной для рака. Объем операции также связан со снижением воспалительной реакции с определенными воспалительными маркерами, такими как прокальцитонин (ПКТ), амилаза в жидкостях дренажей, липаза сыворотки крови, числу лимфоцитов и нейтрофилов IL-6, TNF-альфа и ЦРБ. Пациенты, перенесшие лапаротомию, по-видимому, всегда имеют нарушение клеточно-опосредованной иммунной функции. Эти тесты, однако, обычно не назначаются и не оцениваются в послеоперационном периоде.

Отношение нейтрофилов к лимфоцитам (ОНЛ) - еще один такой маркер, который недавно был исследован как прогностический фактор при раке и других заболеваниях. В отличие от других аналогичных показателей воспаления, таких как ЦРБ в сыворотке или прогностическая шкала Глазго (Ц-реактивный альбумин), ОНЛ легко рассчитывается на основе полного анализа крови, 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 ОНЛ обратно пропорциональны общей и безрецидивной выживаемости после хирургической резекции.

Послеоперационное ОНЛ изучено гораздо меньше. Установлено, что если ОНЛ сразу после серьезной операции повышается, то это является значимым

предиктором риска, связанного с увеличением частоты рецидивов рака и более высокой частотой осложнений после гастрэктомии, бариатрической хирургии, эзофагэктомии и колоректальной хирургии. Тем не менее, среди этих исследований существует значительная вариабельность уровней ОНЛ после серьезного хирургического вмешательства, а также практически полное отсутствие консенсуса по нормальным значениям ОНЛ. В доступной нам литературе нам не удалось обнаружить публикаций, в которых сравнивались значения ОНЛ после различных операционных панкреато-дигестивных техник. Мы решили изучить послеоперационное ОНЛ, чтобы восполнить этот пробел в знаниях, и надеемся найти практическое применение этого доступного, но плохо определенной маркера в прогнозировании развития ПОСПЖ.

Тромбоциты (platelets) являются компонентами крови с функцией инициирования образования тромбов. Известно, что в процессе воспаления тромбоциты подвергаются воздействию растворимых медиаторов, таких как липидные медиаторы, цитокины и хемокины, высвобождаемые активированными лейкоцитами, эндотелиальными клетками и периваскулярными клетками. Важно отметить, что тромбоциты являются важным источником цитокинов, которые усиливают опухолевый ангиогенез; это согласуется с фактом, что мыши с тромбоцитопенией защищены от метастазирования, что было установлено еще в 1968 году. Labelle et al. сообщили, что тромбоциты, совместно культивируемые с клетками карциномы молочной железы, способствуют опухолевому росту.

Принимая во внимание изменчивые клинические ситуации, а также частоту ПОСПЖ и последствия нераспознанного ПОСПЖ, существует потребность в ранних легкодоступных маркерах. Нами показано, что стойкая лимфопения на POD3 независимо связана с клинически значимой ПОСПЖ. Более важным является определение того, что нормальное количество лимфоцитов на третий послеоперационный день (POD3) имело более 91% отрицательной прогностической ценности для формирования ПОСПЖ. Этот результат, вероятно, отражает определенную степень иммуносупрессии, которая была хорошо описана после травм, серьезных операций и начала сепсиса.

Ретроспективный обзор был проведен на проспективно поддерживаемой базе данных хирургии поджелудочной железы. Были выявлены пациенты, перенесшие с 2006 по 2020 годы классическую операцию по Уипплу и дистальную панкреатэктомию.

Ретроспективно были проанализированы данные о 184 пациентах с ПАПЖ, перенесших резекцию поджелудочной железы. Пациенты с пограничной резектабельной ПАПЖ и пациенты, получавшие неоадьювантную терапию или тотальную панкреатэктомию по поводу рецидива в остаточной поджелудочной железе, были исключены из данной когорты, как и все пациенты с послеоперационным периодом наблюдения <6 месяцев.

В результате была получена когорта из 136 пациентов с операбельным ПАПЖ. После того, как была построена окончательная прогностическая модель, в когорту валидации были включены еще 15 пациентов, перенесших операцию в период с ноября 2018 года по декабрь 2020 года. Порог раннего рецидива был определен как 6 месяцев с учетом времени, необходимого для выявления микрометастазов.

5.1. Значение маркера Отношение Нейтрофилов к Лейкоцитам и прокальцитонина в качестве предиктора ПОСПЖ

В исследуемую группу вошли 106 пациентов, сопоставимых по возрасту, полу и патологии (в отношении злокачественного или внешнего заболевания), которым в течение периода исследования была выполнена панкреато-дигестивная операция. Две группы были сформированы: в одну вошли 53 пациента с операцией Уиппла, а в другую – 53 с дистальной панкреатодуоденэктомией (таблица 5.1).

Таблица 5.1

Демографические показатели пациентов двух групп

Демографический признак	1 группа	2 группа	всего	<i>p</i>
Возраст, (лет):				
Средний	62,9	64,5	63,7	0,46
Медиана	64	65	64	
Продолжительность наблюдения (мес.)	7,5	6,8	6,4	0,91
Пол:				
мужчины	30	30	60	
женщина	23	23	46	
Курение:				
Никогда не курил	33	29	62	
Раньше курил	7	21	28	
Активный курильщик	13	3	16	
Патогистология:				
Протоковая аденокарцинома	32	31	63	
Прочие новообразования	21	22	43	
Индекс массы тела, (кг/м ²):				
Средний	28,0	29,3	28,1	
Медиана	28	28	28	

Как видно из таблицы 5.1, 53 больных были оперированы по Уипплу, а 53 – резекции с панкреатоеюноанастомозом. Средний возраст всех пациентов составил 64 года. В 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 группе 1 составила 4,9 часа по сравнению с 5,1 часа в когорте 2 ($p = 0,65$) (таблица 5.2). 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 ($p = 0,239$). 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 инвазивная карцинома в открытой группе ($n = 8/16$, 32%) и четыре ($n = 4/8$, 50%) в минимально инвазивной группе ($p = 0,37$).

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, $p = 0,64$) (таблица 5.2).

Таблица 5.2

**Результаты и осложнения в группах 1 и 2
панкреатодигестивных операций**

Показатель	1 группа	%	2 группа	%	<i>p</i>
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	17,2		13,3		0,01
медиана	15,6		12,5		
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 стац.	5,6 дней		4,9 дней		0,003
Всего рецидивов	8	7,5	4	3,8	0,37

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, $p = 0,73$).

5.2. Лимфопения после панкреатодуоденэктомии как предиктор свища поджелудочной железы

Это исследование направлено на изучение того, может ли стойкая лимфопения, известный маркер сепсиса, быть предиктором формирования ПОСПЖ с клиническими последствиями. Проведен ретроспективный обзор всех пациентов, перенесших ПД в больничной сети Луганской народной республики с 2013 по 2021 гг. Стойкая лимфопения определялась как угнетение лимфоцитов после третьего послеоперационного дня. Поскольку ПОСПЖ может приводить к инфекции, сепсису и септическому шоку, цель этого исследования - изучить известные иммунологические изменения в ответ на сепсис, в частности лимфопению, для выявления дополнительного раннего легкодоступного в клинической практике маркера для повышения специфичности прогнозирования клинически значимого ПОСПЖ. Операционные осложнения стратифицировались по системе классификации Clavien-Dindo; все классы Clavien-Dindo со 2 по 5 были охарактеризованы как требующие вмешательства в связи с осложнениями [21]. Сопутствующие заболевания до операции у пациентов оценивались с использованием индекса Charlson-Deyo.

Количество лимфоцитов было извлечено из стандартных общих анализов крови (ОАК). Лейкоцитоз и количество лимфоцитов определяли на основе клинических лабораторных стандартов с нормальными диапазонами 4 000–11 000 /мл и 1 000–4 000 /мл соответственно. Пациенты были определены как имеющие стойкую лимфопению, если абсолютное количество лимфоцитов не нормализовалось к POD3.

Значение $p = 0,05$ использовалось для определения значимости для всех тестов при регистрации. Непрерывные переменные анализировались U-критерием

Манна-Уитни и выражались в виде медиан и диапазонов. Категориальные переменные анализировали с помощью теста χ^2 и выражали в виде абсолютных чисел и процентов. Одномерная регрессия пропорциональных рисков Кокса была выполнена для пациентов, операционных и клинико-патологических данных с использованием возможности формирования ПОСПЖ в качестве результата. Первоначально была проведена многомерная регрессия пропорциональных рисков Кокса, включая все факторы из одномерного анализа. Затем выполнялось пошаговое обратное исключение всех незначимых переменных до тех пор, пока все оставшиеся переменные не стали достоверно связаны с ПОСПЖ.

За исследуемый период 201 пациенту выполнена панкреатодуоденэктомия. 40 пациентов были исключены из-за неполного материала. Из оставшихся пациентов у 81 была лимфопения и у 80 было нормальное количество лимфоцитов на POD3. Было 17 ПОСПЖ у пациентов со стойкой лимфопенией, что было значительно больше по сравнению с 7 ПОСПЖ у пациентов с нормальным количеством лимфоцитов на POD3 ($p = 0,032$). У 24 пациентов (14,9%) развились ПОСПЖ степени В и С по шкале ISGPS. Стойкая лимфопения имела чувствительность 70,8% и специфичность 53,3%, а также отрицательную прогностическую ценность 91,3% и положительную прогностическую ценность 21,0% для формирования ПОСПЖ.

Средний возраст пациентов составлял 67 лет с диапазоном от 23 до 92 лет. Большинство пациентов (88/161, 54,7%) в этом исследовании были мужчинами, и пациенты со стойкой лимфопенией были значительно более часто мужчинами ($p = 0,033$). Пациенты с лимфопенией POD3 были чаще с наличием лимфопении до операции (2% против 17,2%, $p = 0,009$). Чуть более половины пациентов (50,3%) продемонстрировали лейкоцитоз на POD3. Не было существенной разницы в доле пациентов с лейкоцитозом POD 3 между пациентами с персистирующей лимфопенией и без нее. Кроме того, не было значительной разницы в частоте, с которой пациенты получали неоадьювантную химиотерапию, а также не было разницы в частоте, с которой пациенты подвергались процедурам дренирования желчевыводящих путей или стентирования. По шкале Charlson-Deyo две когорты имели одинаковую тяжесть сопутствующих заболеваний до операции (таблица 5.3).

**Клиническая характеристика двух групп больных по наличию/отсутствию
лимфопении**

Признак	Нет лимфопении n = 80 (%)	Лимфопения (n = 81 (%))	P
Возраст (лет) средний и пределы	65 (25 - 89)	67 (23 – 85)	0,156
Мужской пол	37 (40,3)	51 (63,0)	0,033
Шкала Charlson-Deyo средняя и пределы	4 (0 – 9)	4 (0 – 9)	0,753
Лимфопения до операции	1 (2)	10 (17,2)	0,009
Лейкоцитоз на POD3	43 (53,8)	38 (47,9)	0,386
Неoadъювантная терапия	4 (5)	5 (6,2)	0,746
Стентирование/дренирование до операции	23 (28,75)	22 (27,2)	0,822
Аденокарцинома протока	54 (66,7)	41 (56,6)	
Периампулярная/ампулярная карцинома	13 (16,3)	15 (18,5)	
Панкреатит	2 (2,5)	2 (2,5)	
Резекция сосудов	7 (8,8)	9 (11,1)	0,617
Лимфо-сосудистая инвазия	37 (46,3)	41 (50,6)	0,570
Периневральная инвазия	48 (60,0)	52 (64,2)	0,583
Гемотрансфузии периоперационно	8 (10,7)	14 (18,4)	0,177
Диаметр протока (мм) средний пределы	5 (1,5 – 10)	4 (2 – 15)	0,504
«Мягкая» текстура железы	1 (50)	3 (33,3)	
«Твёрдая» текстура железа	1 (50)	5 (55,6)	

Все включенные в исследование пациенты имели профилактические левые внутрибрюшинные дренажи.

Не было значительных различий в общей выживаемости (ОВ) при анализе по Каплану-Мейеру со средней выживаемостью 93,9 месяца (IQR 21,7 месяцев, верхний предел не определен) у пациентов без стойкой лимфопенией по сравнению с 45,9 (IQR 17,6–120,8 месяцев) у пациентов со стойкой лимфопенией ($p = 0,17$). Когда пациенты были разделены на группы со стойкой лимфопенией, с исходной лимфопенией, но имевших восстановление показателей к POD3, и пациентов, у которых никогда не было лимфопении, не было также значительных различий в медиане общей выживаемости через 49,5 месяцев (IQR 15,0 месяцев), 55,6 месяцев (IQR 13,2 месяца - верхний предел не определен) и 93,9 (IQR 7,9 месяцев - верхний предел не определен) соответственно ($p = 0,28$). Если рассмотреть когорту пациентов с аденокарциномой протока поджелудочной железы, не было значительных различий в выживаемости без прогрессирования (ВБП) при медиане ВБП 18,9 месяцев (IQR 11,4–81,6 месяцев) без стойкой лимфопении по сравнению с 15,4 месяцами (9,8–39,7 месяцев). со стойкой лимфопенией ($p = 0,27$).

Используя ПОСПЖ в качестве результата, был проведен одномерный анализ для различных пациентов, заболеваний и операционных характеристик. Только лимфопения POD3 была достоверно связана с ПОСПЖ.

Затем был проведен многомерный анализ с ПОСПЖ в качестве результата со всеми переменными из одномерного анализа с использованием обратной ступенчатой модели исключения. После обратной элиминации только лимфопения POD3 была независимо связана с ПОСПЖ (ОШ 2,57, 95% ДИ 1,07–6,64, $p = 0,039$). Не было независимой корреляции с неoadьювантной терапией предоперационной лимфопении или лейкоцитоза POD3 с ПОСПЖ.

Среди известных предикторов ПОСПЖ не наблюдалось связи с интраоперационной кровопотерей или типом опухоли. Не было достаточно первичных данных для текстуры железы или диаметра протока поджелудочной железы для включения в одномерный и многомерный анализ.

В целом у 54 из 161 пациента (33,5%) не было осложнений после операции. Еще у 33 пациентов (20,5%) было незначительное осложнение, которое не потребовало серьезного вмешательства (класс 1 по Clavien-Dindo). Между

пациентами с персистирующей лимфопенией и без нее не было значительной разницы в количестве пациентов без осложнений или осложнений, не требующих вмешательства. Пациенты со стойкой лимфопенией значительно чаще имели осложнения, требующие вмешательства ($p < 0,001$) (таблица 5.4).

Таблица 5.4

Сравнение осложнений у больных без и со стойкой лимфопенией

	Всего	Нет лимфопении n = 80 (%)	Лимфопения n = 81 (%)	p
(А) Осложнения				
Не было	54	31 (38,8)	23 (28,4)	0,160
Класс 1 Clavien-Dindo	33	21 (26,3)	12 (14,8)	0,078
Класс 2	40	16 (20)	24 (29,6)	
Класс 3	19	9 (11,3)	10 (12,3)	
Класс 4	9	2 (2,5)	7 (8,6)	
Класс 5	6	1 (1,3)	5 (6,2)	
(В) Лечение осложнений				
Антибиотики	42	14 (17,5)	28 (34,6)	0,014
Удаление дренажей (дни) пределы	6	5 (3 – 29)	6 (3 – 28)	0,942
Дренаж сохранен при выписке	108	52 (65,0)	56 (69,1)	0,576
Чрескожный дренаж	23	10 (12,5)	13 (16,0)	0,520
Повторная операция	12	2 (2,5)	10 (12,3)	0,017
Длительность пребывания в стационаре (дни) пределы	9	8 (2 – 42)	9 (5 – 133)	0,013
Длительность пребывания в отд. интенсивной терапии(дни) пределы	0	0 (0 – 11)	0 (0 – 120)	0,126
Повторная госпитализация через 30 дней	35	15 (15,8)	20 (24,7)	0,361

Большинство осложнений, требующих вмешательства, относились ко 2 классу по Clavien-Dindo (40/74 осложнения, 52,6%).

Всего было девять пациентов с органной недостаточностью (5,6%) и шесть периоперационных смертей (3,7%). Из этих умерших пациентов трое умерли от кровотечения, двое – от вторичных по отношению к септическим осложнениям и один - вследствие тромбоэмболии легочной артерии. Периоперационная смертность существенно не различалась между пациентами со стойкой лимфопенией и без неё.

При сравнении пациентов с персистирующей лимфопенией и без нее наблюдались существенные различия в количестве пациентов, которым потребовались различные вмешательства по поводу осложнений.

В целом 42 пациента (26,1%) нуждались в антибиотиках для лечения инфекции, причем в два раза больше пациентов с персистирующей лимфопенией нуждались в антибиотиках по сравнению с пациентами без стойкой лимфопении (28 больных против 14), что было статистически значимым ($p = 0,014$). Двенадцати пациентам потребовалась повторная операция для лечения осложнений, в том числе восемь пациентов с септическими осложнениями и четыре пациента с геморрагическими осложнениями.

Пациенты со стойкой лимфопенией значительно чаще нуждались в повторной операции (10 пациентов) по сравнению с пациентами без стойкой лимфопении (2 пациента) ($p = 0,017$).

В целом, средняя продолжительность пребывания в стационаре составляла 9 дней, а у пациентов с персистирующей лимфопенией средняя продолжительность пребывания была на один день больше, чем у пациентов без стойкой лимфопении, что было статистически значимым ($p = 0,013$).

Число пациентов с хирургическим дренированием при выписке, которым требовалось чрескожное дренирование и которые были повторно госпитализированы в течение 30 дней, было одинаковым между двумя группами.

5.3. Уровни С-реактивного белка и прокальцитонина до и после операции

Уровни С-реактивного белка (СРБ) отражают воспаление и/или повреждение тканей, и исследования показывают, что тромбоциты играют роль в инвазии и метастазировании опухоли. Р-СРБ определяется как произведение значения СРБ в сыворотке крови и уровня тромбоцитов. Мы изучили прогностическое значение до- и послеоперационных уровней Р-СРБ у больных раком поджелудочной железы (РПЖ).

Пациенты с РПЖ были классифицированы как Р-СРБL low ($< 1,782$; $n = 49$) или Р-СРБH high ($\geq 1,782$; $n = 58$) на основании порогового значения 1,782. Однофакторный анализ показал, что общий статус, клиническая стадия, патологические стадии T и N, Р-СРБ и углеводный антиген 19-9 (CA19-9) значительно влияли на общую выживаемость (ОВ). Многофакторный анализ показал, что независимыми факторами риска ПОСПЖ были патологическая N-стадия, Р-СРБ и CA19-9. Кроме того, 103 пациента с РПЖ, для которых были доступны послеоперационные данные, были разделены на четыре группы (Р-ЦРБ L low-Down, Р-СРБ L low-Up, Р-сРБ H High-Down и Р-СРБ High-Up) на основе дооперационного Р-СРБ и послеоперационного Р-СРБ, и мы обнаружили, что прогноз с точки зрения общей выживаемости (ОВ) значительно различался в этих группах ($P = 0,012$).

Используя предоперационные лабораторные данные, пороговое значение Р-ЦРБ было определено равным 1,782 (площадь под кривой, $AUC = 0,67$), и дополнительно значения ЦРБ и тромбоцитов также были проанализированы с помощью ROC-кривых ($AUC = 0,66$ и $0,51$, соответственно; рис. 5.1).

Кроме того, мы проанализировали CA19-9, который, как сообщается, является одним из прогностических маркеров рака поджелудочной железы, по ROC-кривой ($AUC = 0,73$). Затем все пациенты с РПЖ были разделены на группу Р-СРБL low ($< 1,782$) ($n = 49$) и группу Р-СРБH high ($\geq 1,782$) ($n = 58$) в соответствии с пороговым значением.

В таблице 5.5 показано сравнение клинико-патологических факторов между

группами P-CRBL low и P-CRBR High. Время операции и кровопотеря имели значительные различия между группами P-CRBL low и P-CRBN high, в то время как другие факторы, включая предоперационную билиарную инфекцию, существенно не отличались между двумя группами. Чтобы оценить взаимосвязь между послеоперационными изменениями P-ЦРБ и прогнозом, 103 пациента с РПЖ, чьи послеоперационные данные были доступны, были разделены на четыре группы, а именно P-CRBL low-Down, P-CRBL low-Up, P-CRBN High-Down и P-CRBN high-up, на основе послеоперационных изменений P-ЦРБ по сравнению с дооперационным P-CРБ.

Наше исследование показало, что в условиях 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 изменялось 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, 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.

Таблица 5.5

Сравнительный анализ клинико-патологических факторов в двух группах Р-СРБ^{Low} и Р-СРБ^{high}

	Р-СРБ	< 1.782 low	≥ 1.782 high	p
Возраст (лет)		<i>n</i> = 49 72 ± 8.1	<i>n</i> = 58 (73.5 ± 8.6)	0.53
Пол	Мужской женский	29 20	39 19	
ИМТ (кг/м2)		21.4 ± 3	21.9 ± 3.18	0.26
ECOG	0 1,2	33 16	36 22	
Локализация опухоли	Головка Тело/хвост	28 21	39 19	
Дооперационное воспаление	Да Нет	3 46	10 48	0,14
Неoadъювантная ХТ	Да Нет	6 43	7 51	1
Адъювантная ХТ	Да Нет	25 24	29 29	1
Продолжительность операции (час)		7.5 ± 2.5	8.3 ± 2.4	0.047
Потеря крови (в граммах)		390 ± 569	578 ± 587	0.028
Резекция портальной вены	Да Нет	12	11	0,64
R0	Да Нет	12	11	
Стадия	0/I/II III/IV	48 1	57 1	1
Гистология	ПАПЖ	40 9	46 12	
T стадия	Tis/1/T 3/4	9 40	6 52	
N стадия	N0 N1	27 22	22 36	0,084
Сосудистая инвазия	Да Нет	38 11	49 9	0,46
Периневральная инвазия	Да Нет	40 9	50 8	0,6
Лимфоинвазия	Да Нет	3 46	10 48	0,14
ПОСПЖ ≥ категория В	Да нет	8 41	18 40	0,11
Клавьен-Диндо ≥ 2	Да нет	13 36	23 35	0,22

Возможно, что будущие исследования с более широким охватом могут обнаружить, что послеоперационный ОНЛ является полезным предиктором безрицидивной выживаемости.

Как и в других предшествовавших нам исследованиях, мы не смогли продемонстрировать значительную взаимосвязь между выбором хирургического доступа и возникновением осложнений. В двенадцати нерандомизированных исследованиях аналогичным образом не удалось показать значительных различий в частоте осложнений между лапароскопической или открытой дистальной панкреатэктомией. 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 выбрали 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 варианта хирургического вмешательства. Хотя значения ОНЛ 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 процедуре. 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.

Прокальцитонин (ПКТ), предшественник кальцитонина длиной 116 аминокислот, аномально повышен при сепсисе. Прокальцитонин считается хорошим диагностическим маркером сепсиса у пациентов в критическом состоянии [4]. Однако корреляция между уровнем ПКТ и прогнозом ПОСПЖ до сих пор не ясна. Таким образом, результаты этой работы могут быть важны для расширения знаний о ПКТ в качестве клинически важного биомаркера не только тяжести инфекции, а также в качестве предиктора ПОСПЖ.

Измерение биомаркеров ПКТ и С-РБ сравнивали в группах с клинически значимым свищом (CR-ПОСПЖ) и без ПОСПЖ для изучения соответствующей сравнительной прогностической ценности предикции свищей поджелудочной железы. Прокальцитонин и С-реактивный белок изучали в образцах сыворотки, которые оценивали до операции и в послеоперационные дни (POD) 1, 3, 5. Уровни ПКТ в плазме определяли с помощью хемилюминесцентного анализа (TriagemeterPro, Берлин, Германия). Ц-РБ определяли с помощью турбидиметрического анализа (Siemens Healthcare Diagnostics). Операции по детекции проводились в строгом соответствии с инструкциями разработчиков.

5.4. Сравнение уровней ПКТ, Ц-РБ, лейкоцитов в периоперационном периоде

Для пациентов после ПД по Уипплю не было межгрупповых различий в ПКТ, Ц-РБ и лейкоцитозе между группами с CR-ПОСПЖ и вовсе без ПОСПЖ до

операции. Уровень ПКТ в группе CR-ПОСПЖ на 1, 3 и 5 сутки после операции был достоверно выше, чем в группе без ПОСПЖ, и разница была статистически значимой ($p < 0,05$). Уровень С-РБ в группе CR-ПОСПЖ был значительно выше, чем в группе без ПОСПЖ на 3-й и 5-й день после операции, со статистически значимой разницей ($p < 0,05$). При этом достоверной разницы в уровне лейкоцитов между группой ПОПФ и группой без ПОПФ на 1-е, 3-е и 5-е сутки после операции не было ($p > 0,05$). У пациентов с ДП (панкреато-еюно анастомоз) изменения уровней ПКТ, СРБ и лейкоцитов были такими же, как и у пациентов с БП.

На основе концентрации изучаемых биомаркеров в сыворотке крови были построены кривые ошибок. В логистической регрессии порог отсечения изменяется от 0 до 1 — это и есть расчетное значение уравнения регрессии (получается то или иное разбиение на два класса). Этот параметр часто называют порогом, или точкой отсечения (cut-off value). В зависимости от него будут получаться различные величины с наивысшим диагностическим значением. По результатам ROC-кривой определяют комплексную степень чувствительности и определение специфического сывороточного маркера и определяют соответствующий оптимальный порог (Cut-off).

Как показано на рисунке 5.1, AUC для ПКТ-диагностики фистулы поджелудочной железы через 1 день после операции составила 0,77 (95% ДИ: 0,675 ~ 0,860). По сравнению с С-РБ [0,53 (95% ДИ: 0,420 ~ 0,639)] и лейкоцитами [0,60 (95% ДИ: 0,490 ~ 0,705)], оптимальное пороговое значение (cut-off value) составило 0,67 мкг/л. На данный момент чувствительность и специфичность выявления панкреатических свищей составили 73,68 и 76,12% соответственно.

Как показано на рисунке 5.2, AUC для ПКТ-диагностики фистулы поджелудочной железы через 3 дня после операции составила [0,83 (95% ДИ: 0,734 ~ 0,902)]. По сравнению с С-РБ [0,53 (95% ДИ: 0,422 ~ 0,641)] и лейкоцитами [0,67 (95% ДИ: 0,563 ~ 0,770)], оптимальное пороговое значение (cut-off) составило 0,56 мкг/л. На данный момент чувствительность и специфичность выявления панкреатических свищей составили 89,47 и 64,18% соответственно.

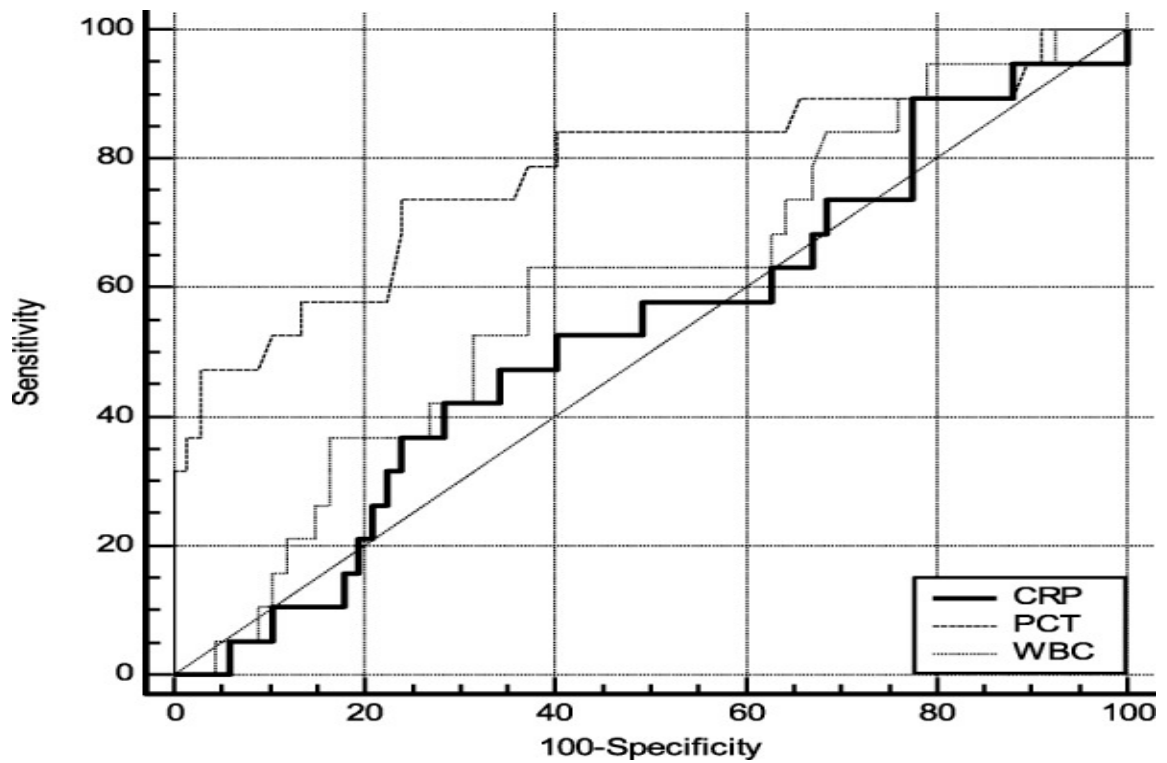


Рис. 1 Кривая ROC для биомаркеров в POD 1. ПКТ имеет лучшую AUC (0,77), лучше, чем С-РБ и лимфоциты (0,53 и 0,60 соответственно).

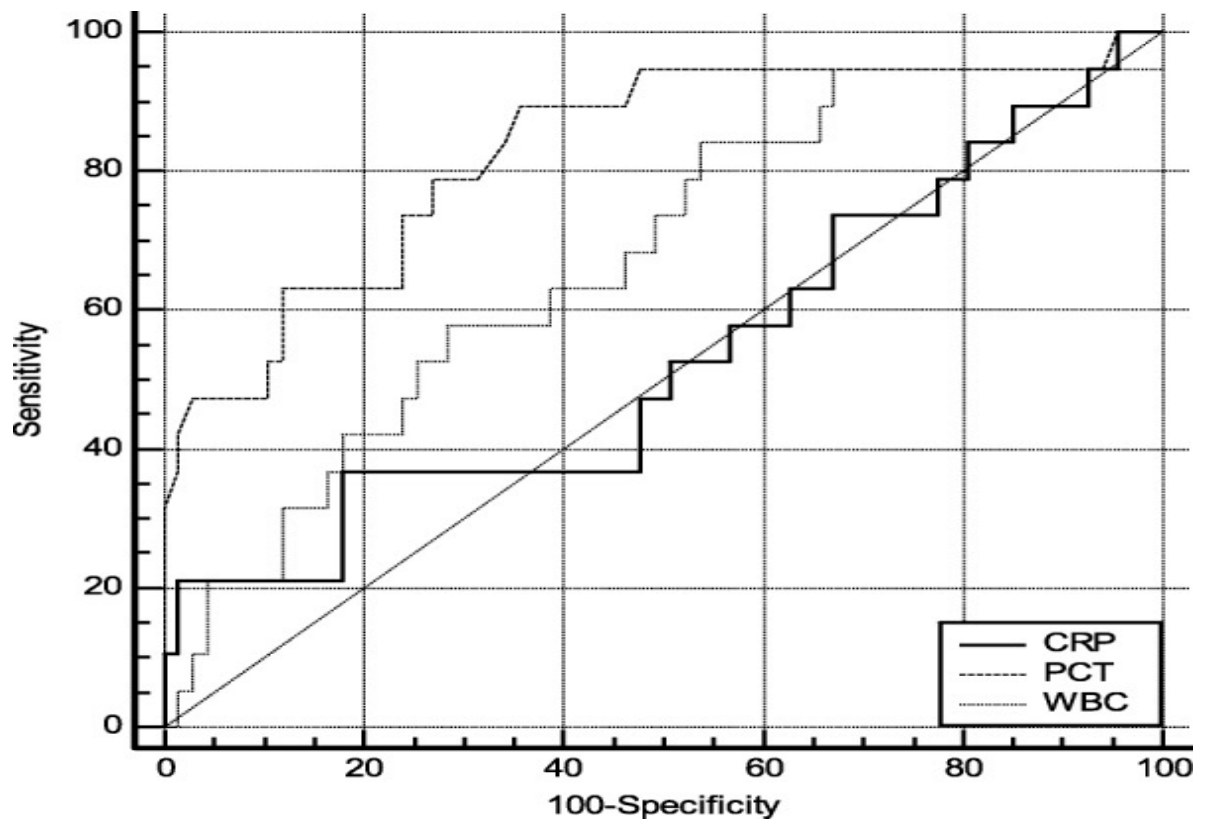


Рис. 5.2. Кривая ROC для биомаркеров в POD 3. ПКТ имеет лучшую AUC (0,83), лучше, чем С-РБ и лимфоцитов (0,53 и 0,67 соответственно).

Рисунок 3 позволяет определить площадь под кривой ошибок (AUC) для ПКТ-диагностики фистулы поджелудочной железы через 5 дней после операции равной 0,72 (95% ДИ: 0,621 ~ 0,818). По сравнению с Ц-РБ [0,68 (95% ДИ: 0,579 ~ 0,784)] и лейкоцитами [0,66 (95% ДИ: 0,554 ~ 0,762)], оптимальное пороговое значение (пороговое значение) составило 0,46 мкг/л. В POD5 чувствительность и специфичность выявления панкреатических свищей составили 68,42 и 76,12% соответственно. ПКТ имеет раннюю прогностическую ценность для возникновения панкреатических свищей после ПД. Своевременно проводить индивидуальное и точное послеоперационное ведение, такое как смена антибиотиков, регулировка дренажной трубки, визуализирующее обследование, нутритивная поддержка и другие меры для предупреждения возникновения и развития послеоперационных осложнений.

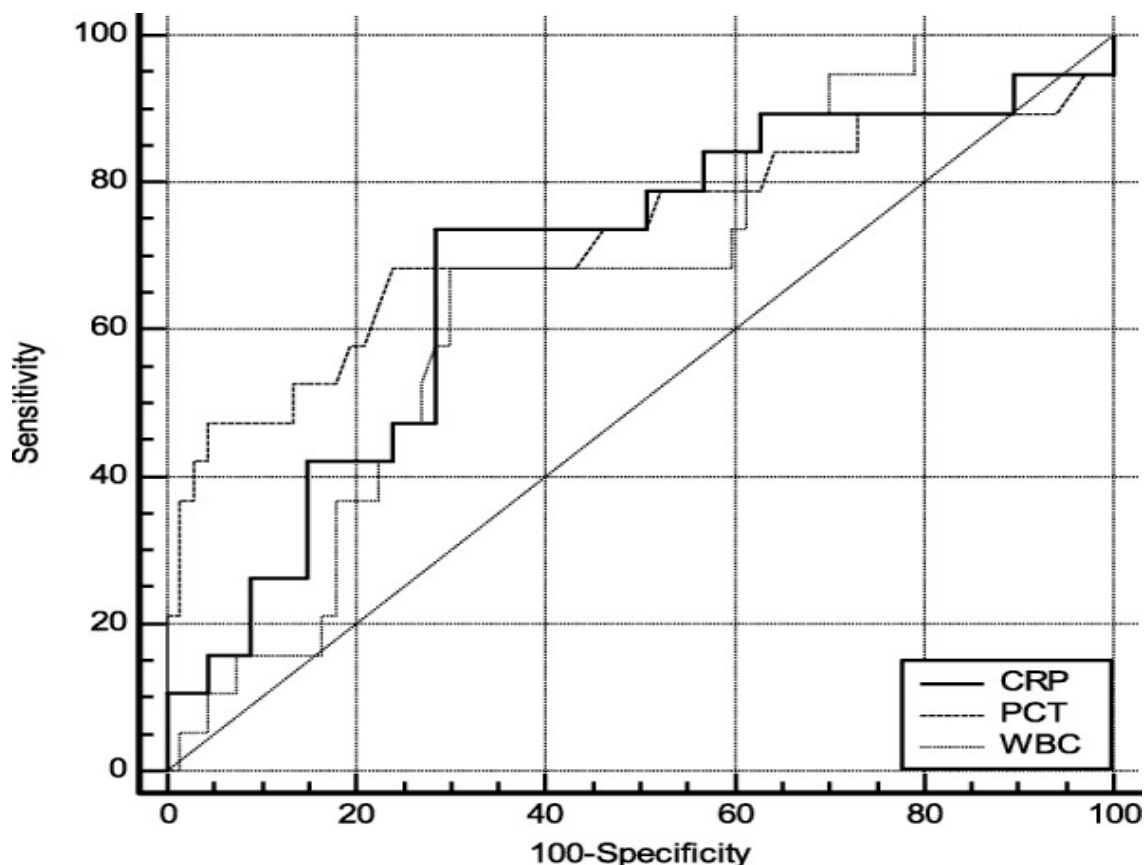


Рис. 5.3. Кривая ROC для биомаркеров в POD 5. ПКТ имеет лучшую AUC (0,72), лучше, чем Ц-РБ и лимфоцитов (0,68 и 0,66 соответственно).

Итак, из всех изученных маркеров ПКТ имеет самую раннюю прогностическую ценность для выявления возникающих панкреатических свищей после вмешательств на поджелудочной железе. То позволяет своевременно проводить индивидуальное и точное послеоперационное ведение, такое как смена антибиотиков, регулировка дренажной трубки, назначение методов визуализации, нутритивная поддержка и другие меры для предупреждения возникновения и развития послеоперационных осложнений.

С-РБ — полипептид, который является важным маркером воспаления, вызывает преципитацию С-полисахаридом на клеточной стенке пневмококка и отвечает за активацию классического пути комплемента и усиление фагоцитоза. С-РБ, часто используемый в качестве маркера воспаления и активности заболевания, является чувствительным маркером неспецифического воспалительного ответа.

Хирургическое вмешательство может привести к преходящему увеличению ПКТ, которое может постепенно снижаться до нормы в течение 48 часов без присоединения сопутствующей инфекции. [12]. Известно, что значение ПКТ выше 0,98 нг/л на 3-й день послеоперационного дня и 0,83 нг/л на ПОД POD5 может предсказать возникновение внутренних свищей после радикальных дигестивных операций по поводу. Рост концентрации ЦС-РБ и ПКТ связаны с повышенным риском развития осложнений и клинически значимого панкреатического свища после ПД. Использование этих биомаркеров может помочь выявить пациентов с самым высоким риском периоперационной заболеваемости и может послужить хорошим ориентиром для лечения после ПД.

Резюме

Нами проанализированы уровни ПКТ, С-РБ и лейкоцитов у 67 пациентов с ДП до и через 1, 3 и 5 дней после операции. AUC для ПКТ-диагностики фистулы поджелудочной железы через 1 день после операции составила 0,77 (95% ДИ: 0,675 ~ 0,860). По сравнению с С-РБ [0,53 (95% ДИ: 0,420 ~ 0,639)] и лейкоцитами [0,60 (95% ДИ: 0,490 ~ 0,705)], оптимальное пороговое значение (cut-off value) составило 0,67 мкг/л. В то же время чувствительность и специфичность выявления панкреатических свищей составляли 73,68 и 76,12% соответственно.

Результаты через 3 дня после операции были аналогичны результатам через 5 дней после операции. Есть несколько преимуществ ПКТ перед С-РБ. Наиболее ярким из них, продемонстрированным в этом исследовании, является огромный диапазон реактивности ПКТ, приводящий к заметному увеличению уровня ПКТ в плазме, особенно через 1, 3 дня. С другой стороны, при наличии свищей поджелудочной железы концентрации ПКТ довольно низкие. Напротив, уровни С-РБ часто обнаруживаются уже повышенными до более высокого уровня. Таким образом, С-РБ не может предоставить информацию о дальнейшем увеличении глютенной инфекции (целиакии) и свищей поджелудочной железы, соответственно, поскольку уровень С-РБ уже был повышен до своих максимальных значений на менее тяжелой стадии заболевания. Другими преимуществами ПКТ являются более быстрая кинетика; ПКТ реагирует быстрее, чем С-РБ, как при увеличении, так и при уменьшении воспаления. Таким образом, ПКТ можно использовать в качестве эффективного показателя мониторинга для раннего прогнозирования панкреатических свищей после ПД. Кроме того, с целью эффективного устранения возможности повышения ПКТ в раннем послеоперационном периоде, обусловленного панкреатоэнтеральным анастомозным свищем в сочетании с внутричревной инфекцией, вызванной энтеропатогенами. В это исследование были включены пациенты с дистальной панкреатэктомией (ДП). Уровни ПКТ, Ц-РБ и лейкоцитов до и после операции также анализировали, как и в группе панкреатодуоденальной резекции (ПД). ПКТ также доказала свою ценность для раннего выявления простого панкреатического «свища с нарушенным краем резекции поджелудочной железы» путем сравнительного анализа показателей крови пациентов с БП и ДП. Влияние типа панкреатического свища с инфекцией на значение специфичности прогноза ПКТ было исключено. Таким образом, дополнительно подтверждается, что РСТ является надежным индикатором раннего прогноза ПОСПЖ.

РАЗДЕЛ 6

ДАННЫЕ ДРЕНАЖА ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ КЛИНИЧЕСКИ
ЗНАЧИМОЙ ПАНКРЕАТИЧЕСКОЙ ФИСТУЛЫ

Большая часть осложнений, связанных с резекцией поджелудочной железы, может быть связана с развитием послеоперационной панкреатической фистулы (ПОСПЖ). Частота свищей варьируется в зависимости от применяемого вмешательства, но считается, что она составляет от 10% до 30%, а затем, в свою очередь, осложняясь задержкой опорожнения желудка, внутрибрюшным абсцессом, раневой инфекцией, сепсисом, кровотечением, необходимостью повторной операции, длительной госпитализацией и смертностью. Эти осложнения также увеличивают расходы, связанные с операцией на поджелудочной железе.

Хирургическая догма заключалась в том, что после резекции поджелудочной железы дренаж обычно размещается рядом с панкреатическим анастомозом. Однако недавние данные рандомизированного проспективного исследования опровергли эту точку зрения, предполагая, что дренирование не только не требуется после резекции поджелудочной железы, но и увеличивает частоту инфицирования. Некоторые хирурги отказались от дренажа, тогда как другие начали удалять дренаж на ранней стадии послеоперационного периода, не измеряя объем дренажа и содержание в нем амилазы.

Однако мало что известно о динамических послеоперационных изменениях объема дренажа и концентрации амилазы и о том, как эти факторы коррелируют с клинически значимым ПОСПЖ. Например, неизвестно, важны ли объем дренажной жидкости, концентрация амилазы или и то, и другое в прогнозировании ПОСПЖ, и являются ли эти факторы прогностически более значимыми в любой конкретный послеоперационный день.

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. 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.

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.

В исследование были включены пациенты с патологией поджелудочной железы, требующей резекции с 23 августа 2004 г. по 16 апреля 2019 г. В исследование были включены *сто семьдесят семь* пациентов, которым была проведена операция Уиппла (панкреатодуоденэктомия) или дистальная панкреатэктомия. Пациенты, которым была выполнена энуклеация опухоли или центральная панкреатэктомия, были исключены. 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.

В настоящем исследовании критерии ISGPF применялись строго, и наличие единственного критерия переводило оценку в следующую высшую категорию. Например, пациент с биохимическим ПОСПЖ, у которого не было никаких клинических доказательств, кроме одной изолированной температуры выше 38 градусов, считался свищом степени В. Общий суточный выход дренажа (сумма всех дренажей) и максимальная концентрация амилазы в дренаже (самая высокая концентрация в любом дренаже) регистрировались и использовались для анализа.

Все другие осложнения в течение 30 дней после операции также были включены в анализ. Мы определили послеоперационную продолжительность пребывания как количество дней в больнице, начиная с 1-го дня после операции и включая день выписки (хотя пациенты обычно уходили утром). Гастропарез определялся как наличие назогастрального зонда и / или невозможность возобновления приема твердого вещества внутрь к 10-му послеоперационному дню. Инфекция раны определялась как гнойный дренаж из раны, связанный с положительным посевом. Интраабдоминальная инфекция определялась как наличие скопления жидкости, требующее чрескожного дренирования или хирургического вмешательства с положительным посевом. Под лихорадкой понималась температура, превышающая или равная 38°. Подтекание желчи определялось как отток жидкости из брюшной полости с задокументированным уровнем билирубина, равным или превышающим значения в сыворотке крови, или зеленого цвета, который явно указывает на клиническую утечку желчи. Повторная операция была определена как возвращение в операционную, но исключались пациенты, которым требовался чрескожный дренаж. Возвращение в отделение интенсивной терапии (ОИТ) было определено как перевод пациента обратно в отделение интенсивной терапии после перевода в общее отделение, которая обычно происходила в первое послеоперационное утро.

В течение этого периода исследования дренажи контролировали единообразно в соответствии с установленным протоколом. 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. Собранные демографические данные и данные о пациентах 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: структуру pancreas, размер протока поджелудочной железы, время операции и предполагаемую кровопотерю из анестезиологической карты, метод анастомоза и установку стента протока поджелудочной железы.

Описательная статистика использовалась для обобщения демографических данных и характеристик пациентов. Сравнение между пациентами, у которых развился ПОСПЖ и пациентами без свищей проводилось с использованием точного критерия Фишера для категориальных переменных и критерия суммы рангов Вилкоксона для непрерывных переменных. Был проведен точный

логистический регрессионный анализ для изучения факторов, связанных с развитием ПОСПЖ у пациентов, перенесших процедуру Уиппла. Данные были преобразованы в логарифм для уменьшения вариаций при 100%-ной чувствительности и 100% специфичностью на кривой ошибок для общего объема и значениям амилазы в дренажах в 1 – 7 дни после операции.

Хирургическое вмешательство с резекцией поджелудочной железы перенес 181 пациент. Две центральные панкреатэктомии и две процедуры энуклеации были исключены. Из оставшихся 177 пациентов 121 перенесли панкреатодуоденэктомию (процедура Уиппла) и 56 - дистальную панкреатэктомию.

Процедура Уиппла (панкреатодуоденэктомия).

Демографические и интраоперационные данные для пациентов, перенесших процедуру Уиппла: из общего числа 121 пациента 52 (43,0%) были мужчинами, а средний возраст группы составлял 64 года. Частыми причинами хирургического вмешательства были аденокарцинома поджелудочной железы (46,3%), ампулярные поражения (17,4%), хронический панкреатит (15,7%) и кистозные поражения (14,0%). Во время операции распределение пациентов с твердым (49,1%) и мягким (50,9%) характерами паренхимы поджелудочной железы было сходным. Число пациентов с нормальным (до 3 мм, 46,3%) или расширенным (≥ 3 мм, 53,7%) протоком поджелудочной железы также было сопоставимым. Анастомоз поджелудочной железы с тощей кишкой «конец в бок» протока к слизистой оболочке использовался гораздо чаще (95,0%), чем при инвагинации («погружении») (5,0%). Медиана потери крови в операции (EBL) составила 400 мл, время работы - 442 мин.

Послеоперационные данные представлены в таблице 6.1.

Как видно, средняя продолжительность госпитализации составила 8 дней. Наиболее частые послеоперационные осложнения включали инфекцию раны брюшной полости (12,4%), гастропарез, определяемый как отказ от приема твердой пищи к POD 10 (5,8%) и лихорадку (температура 101,5 F) (5,0%).

Повторная операция была проведена шести пациентам (5,0%), двое из которых потребовали госпитализации в ОИТ. Еще пяти пациентам (4,1%) потребовалась помощь в отделении интенсивной терапии без необходимости дальнейшего хирургического вмешательства.

Таблица 6.1

Показатели состояния больных после операций

Показатели	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%)

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.

Химический 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 стабии В и С ПОСПЖ.

Дистальная панкреатэктомия.

Демографические данные пациентов, которым была выполнена дистальная панкреатэктомия, распределились следующим образом. Пациентам со средним возрастом 62 года было выполнено 56 процедур. Двадцать шесть пациентов (46,4%) были мужчинами, и наиболее частыми диагнозами были кистозные поражения (30,4%), аденокарцинома (28,6%) и хронический панкреатит (17,9%). Почти половина пациентов имела проток поджелудочной железы нормального размера, хотя информация о размере протока отсутствовала у 35,7%. У 29 пациентов (69,1%) панкреатическая текстура мягкая. Контроль края резекции поджелудочной железы был достигнут с помощью скоб (41,1%) или наложения швов (58,9%). Медиана EBL составила 300 мл при среднем времени операции 269 мин.

Как и ожидалось, частота длительного пребывания в стационаре и осложнений при удалении поджелудочной железы была ниже по сравнению с процедурой Уиппла. Наиболее частым послеоперационным осложнением, как и при процедуре Уиппла, была раневая инфекция (7,1%). Другие осложнения включали внутрибрюшную инфекцию (3,6%), гастропарез (1,8%) и лихорадку (1,8%). Двум пациентам (3,6%) потребовалась повторная операция, одному из которых потребовалась помощь на уровне ОИТ. Оба эти пациента имели ПОСПЖ

степени С.

Факторы, позволяющие прогнозировать клинически значимые ПОСПЖ.

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 (таблица 6.2).

Таблица 6.2

Частота осложнений у больных после операции по Уипплу

Показатели	Нет или ПОСПЖ класса А	В и С ПОСПЖ	<i>p</i>
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

Как видно из таблицы 6.2, статистически значимой связи между демографическими или оперативными характеристиками и ПОСПЖ обнаружено не было. 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 EBL 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 (таблица 6.2). Три 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 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. Пациенты с клинически значимым ROPF с большей вероятностью разовьются раневой инфекцией ($p = 0,0073$), лихорадкой $\geq 101,5^{\circ} \text{F}$ ($p = 0,036$) и утечкой 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 ROPF (Таблица 6.2).

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.

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 включили 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 скорость 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 не было различий в объеме сливаемой жидкости у пациентов без утечки или химической утечки (степень А) и клинической утечкой (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.^{31–33} Это может объяснить, почему данные слива в более ранний послеоперационный период не позволяют предсказать клинически значимый PORF.

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.9,24–25 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, EBL, предоперационном сывороточным альбумином, индексе массы тела, предоперационном билирубине, хронических заболеваниях (ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, хроническая обструктивная болезнь легких и хроническая почечная недостаточность) и установкой стента протока поджелудочной железы.

Резюме

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.

РАЗДЕЛ 7

АНАЛИЗ И ОБОБЩЕНИЕ ПРОВЕДЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Панкреатодуоденальная резекция является одним из самых сложных оперативных вмешательств в абдоминальной хирургии. Показанием к выполнению ПДР служат как злокачественные образования органов панкреатобилиарной зоны, так и различные доброкачественные опухоли и воспалительные заболевания головки поджелудочной железы. Эта операция сопровождается большим количеством осложнений и трудностей в процессе выполнения резекционного и реконструктивного этапов. Это связано с близким расположением крупных магистральных сосудов (воротная, верхняя брыжеечная вена, сосуды чревного ствола и верхней брыжеечной артерии), хрупкой текстурой слабо измененной поджелудочной железы. Однако 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. Но необходимо отметить, что удовлетворительные результаты получены только в специализированных центрах, которые выполняют более 20 подобных операций в год.

В специализированных клиниках, в настоящее время удалось снизить уровень послеоперационной летальности до 5-9%. В нашем исследовании он составил 8%. Однако частота послеоперационных осложнений остается высокой и достигает 60-75%. Мы отметили снижение этого показателя до 30%.

Целью настоящего исследования явилась разработка методики формирования панкреатодигестивного анастомоза, позволяющая улучшить непосредственные результаты лечения больных, а именно – снизить количество несостоятельности ПДА, у больных перенесших гастропанкреатодуоденальную резекцию.

На протяжении последних нескольких лет большое внимание уделяется поискам причин, предрасполагающих к развитию несостоятельности

панкреатодигестивных анастомозов. Выделены следующие группы факторов, способствующих развитию панкреатической фистулы:

- факторы патологического процесса (строение паренхимы ПЖ, нарушение функции ПЖ, диаметр вирсунгова протока, наличие панкреатического свища);
- факторы, связанные с операцией (интраоперационное кровотечение, оперативная техника);
- факторы, связанные с пациентом (возраст, пол, соматическая отягощенность, желтуха).

Так же с конца 80-х годов прошлого века к вышеперечисленным факторам добавляют опыт хирургов в выполнении ГПДР. Большинство хирургов панкреатологов к основному фактору риска развития несостоятельности ПДА относят текстуру поджелудочной железы. При «сочной» ткани частота несостоятельности выше, чем при фиброзно измененной поджелудочной железе. По мнению F.G. Bartoli et al. 1991 г. панкреатическая фистула при периампулярном раке развивается в 2 раза чаще, чем при злокачественном образовании головки поджелудочной железы и в 4 раза чаще, чем при панкреатите. Однако в настоящее время нет единого определения, что считать «сочной» или «мягкой» поджелудочной железой, какой процент фиброзной ткани должен содержать орган, чтобы считаться «плотной». Поэтому оценка состояния ПЖ является субъективным критерием. Более объективным и не менее популярным фактором риска является диаметр главного панкреатического протока. При размере вирсунгова протока менее 3-4 мм риск развития панкреатической фистулы значительно возрастает, по сравнению с протоком большего диаметра. В нашем исследовании диаметр ГПП явился единственным статистически достоверным фактором развития несостоятельности панкреатодигестивного анастомоза: при его размере менее 3 мм панкреатическая фистула развивается в 20% случаях, а при диаметре более 4 мм эта цифра снижается до 9,5%.

Поиск путей снижения частоты несостоятельств ПДА ведется и в

техническом плане. До сих пор нет единого мнения по поводу применения внутренних, наружных стентов при формировании панкреатоеюноанастомозов. После долгих дискуссий была доказана неэффективность стентирования главного панкреатического протока, с целью снижения количества панкреатических фистул. Однако в последнее время начали появляться публикации, доказывающие, что применение наружного вирсунгостомического дренажа позволяет снизить тяжесть осложнений и количество послеоперационных дней проведенных пациентами в стационаре (Patel K., 2014). В нашем исследовании при применении наружного стента количество осложнений составило 37% против 25% у больных без его использования, количество несостоятельности панкреатоеюноанастомоза, также оказалось в 2 раза больше в группе с вирсунгостомическим дренажом, количество летальных исходов у пациентов с «прямым» ПЕА составило 6% - против 14,2% у другой группы. Однако нами используется методика формирования панкреатодигестивного анастомоза с помощью наружного стента при развитии тяжелой панкреатической фистулы, осложненной аррозивным кровотечением, и эта техника является альтернативой экстирпации культи поджелудочной железы.

В настоящее время большинство хирургов-панкреатологов при «мягкой» поджелудочной железе и узком вирсунговом протоке отдают предпочтение формированию панкреатогастроанастомоза. Нами так же получены результаты, показывающие большую эффективность ПГА по сравнению с ПЕА при узком главном панкреатическом протоке. Количество осложнений при соустье культи поджелудочной железы и желудка составило 25%, а при соединении с тонкой кишкой их количество возрастает до 34%. Несостоятельность панкреатогастроанастомоза зафиксирована у 10%, а панкреатоеюноанастомоза – у 17%. Количество летальных исходов оказалось сопоставимо в обеих группах, и составило 10%. Однако мы в большинстве случаев отдаем предпочтение панкреатоеюноанастомозу. Во-первых, по мнению ряда авторов (Патютко Ю.И., 2007), сок поджелудочной железы, попадающий в кислую среду желудка, полностью инактивируется и не участвует в процессе пищеварения, это вызывает

более тяжелую экзокринную недостаточность, что в свою очередь в будущем приводит к необходимости употреблять высокие дозы ферментов. Во-вторых, при развитии несостоятельности панкреатогастроанастомоза послеоперационный период протекает значительно тяжелее, чем при таком же осложнении у пациентов с панкреатоеюноанастомозом. К тому же у больных с панкреатической фистулой после ПГА, по данным нашего исследования, летальность составляет 100%. Таким образом, при всех случаях, когда возможно сформировать панкреатоеюноанастомоз, мы отдаем предпочтение именно данному виду соустья.

Еще больше вопросов остается по тактике лечения больных с несостоятельностью панкреатодигестивных анастомозов. Большинство российских хирургов при развитии фистулы класса С склонны к выполнению экстирпации культи поджелудочной железы (Егоров В.И., 2010). Нами были проанализированы отдалённые результаты лечения пациентов после радикальной панкреатэктомии, и были получены неутешительные результаты: из 15 больных только 4 человека пережили рубеж в 4 месяца, а затем умерли в течение последующих 4 месяцев. Поэтому от экстирпации культи поджелудочной железы при развитии несостоятельности ПДА, мы решили отказаться. При анализе 30 случаев развития панкреатической фистулы после ГПДР получены результаты: летальность составила 46,6%, летальность от аррозивного кровотечения 30%. Аналогичные цифры показывают О.В. Мелехова (2009) и Y. Fujii. (2007). При развитии несостоятельности ПДА нами предложен алгоритм лечения этих пациентов. При диагностировании недренируемых скоплений жидкости в области операции и наличия признаков воспалительной реакции, необходимо выполнить либо повторную операцию, либо миниинвазивное вмешательство, направленное на обеспечение адекватного дренирования этого жидкостного скопления, затем определить уровень амилазы этой жидкости. Затем все дренажи, в которых определяется повышенный уровень амилазы, позволяющий достоверно выставить диагноз панкреатической фистулы, необходимо перевести на активную аспирацию. Это позволяет снизить риск развития аррозивного кровотечения с 62,5% до 14,3%, а уровень летальности - с 68,75% до 21,4%. Если после

вышеуказанных мероприятий сохраняется клиническая картина воспалительной реакции, перитонита или развивается аррозивное кровотечение, необходимо выполнить повторную операцию, направленную на остановку кровотечения, разобщение ПЕА и формирование анастомоза по Соловьеву - на наружном вирсунгостомическом дренаже. Данная методика позволяет предотвратить эпизод повторного кровотечения и снизить летальность с 88,9% до 33,3%.

Появление ПОСПЖ степени С представляет собой наиболее опасное осложнение после ДП, поскольку оно связано с уровнем смертности до 40%. Первоначально может быть предпринята попытка неоперативного лечения, но вскоре сопутствующее кровотечение, панкреатит, перитонит, сепсис, клиническое ухудшение вплоть до нестабильности гемодинамики затрагивают почти всех пациентов, что делает повторную операцию обязательной и единственной терапией спасения. В связи с этим сегодня существует так много хирургических альтернатив, что хирурги часто избалованы выбором; однако важно сказать, что до сих пор ни одна процедура не достигла единодушного консенсуса. Повторная резекция (вплоть до тотальной панкреатэктомии) долгое время считалась предпочтительной операцией, поскольку она уменьшает эрозию сока поджелудочной железы; однако его использование постепенно сокращается из-за значительного уровня смертности (38-64%) и тяжелых связанных с этим последствий (как экзокринной, так и эндокринной недостаточности поджелудочной железы, включая сложное диабетическое состояние, называемое «хрупким» диабетом, с уровнем смертности 3,5%). Консервативные методики, которые сохраняют жизнеспособный остаток поджелудочной железы, такие как панкреатогастростомия, быстрая или отсроченная повторная панкреато-еюностомия, внутренняя или наружная вирсунгостомия, хотя увлекательная и довольно успешная, оказывается несколько рискованной процедурой спасения в неотложных.

С другой стороны, иные виды вмешательств, такие как хирургические дренирование области анастомоза и отсоединение анастомоза поджелудочно-тощей кишки с закрытием и сохранением культи поджелудочной железы. Хотя

такой сэлведж технически проще, но сохраняется высокий риск стойкого ПОСПЖ с повышенным уровнем смертности.

Что касается нашего десятилетнего опыта, мы заметили, что ПОСПЖ класса С может представлять не только классическую форму (утечка из культи поджелудочной железы), но иногда в ассоциации с процессом в анастомотической петле тощей кишки. Это вызывает сопутствующую билиарно-кишечную утечку: мы считаем, что ПОСПЖ 3-го типа – это всегда смешанная фистула.

Параллельно с нашей гипотезой, другие авторы ранее отмечали существование этого вида комбинированной несостоятельности. В последнее время, кроме этого, оперирующие панкреатологи выразили необходимость новой классификации ПОСПЖ. Как ранее предполагал Каллен и его коллеги, хирургическое вмешательство со смешанным свищом степени С следует отличать от того, которое применялось к традиционному ПОСПЖ степени С. Фактически, клиническое ухудшение состояния пациента вызвано не только открытой поверхностью резекции поджелудочной железы, но, скорее, кишечной утечкой. Принимая во внимание эти знания, удаление остатка поджелудочной железы в контексте фистулы степени С может считаться излишне рискованным лечением. Тем не менее, многочисленные РКИ, посвященные ПОСПЖ, описали множество хирургических методов, до сих пор никто не упоминал о включении резекции кишки в оперативное ведение культи поджелудочной железы. Интересно отметить, что это упущение, по-видимому, связано с еще одним важным анатомо-патологическим аспектом, который упускают из виду почти все авторы: состояние петли, анастомозированной с поджелудочной железой. Фактически, эта часть тощей кишки редко описывается в литературе, касающейся ПОСПЖ степени С. Однако, как видно из наших случаев, подключенная петля тощей кишки может быть нарушена кровотечением или ишемией не так часто. В этом контексте желчь может повторно протекать через просвет поджелудочно-пищеварительного анастомоза (в результате чего образуется смешанный ПОСПЖ

с одним участком, вызывающим утечку) или через край культи тощей кишки, усугубляя уже существующий чисто панкреатический свищ (смешанный ПОСПЖ с двумя разными точками расхождения швов). В нашей серии анастомотическая петля поджелудочной железы Roux-en-Y - тощей кишки была с ишемией у трех пациентов (пациенты 1, 3 и 5), занятых широким внутрипросветным сгустком в одном случае (пациент 2) и с широким расхождением у пациента 4. Кроме того, в одном случае был смешанный ПОСПЖ с двумя участками несостоятельности (пациент 2). Как следствие, для смешанного ПОСПЖ степени С хирургическая коррекция должна быть адаптирована как к поджелудочной железе, а также к тощей кишке из-за двоякой природы этого типа утечки, состоящей из панкреатического сока и содержимого кишечника. Незавершенная операция, несомненно, приведет к неудаче. По этой причине мы предприняли у наших пяти пациентов резекцию и закрытие остатка поджелудочной железы в сочетании с резекцией поврежденного сегмента тощей кишки. Таким образом, фактически, после того, как ПД была «демонтирована», закрытие культи поджелудочной железы может излечить свищевые и геморрагические проблемы, возникающие из ткани поджелудочной железы. Кроме того, резекция пораженного сегмента тощей кишки в конечном итоге позволяет минимизировать желчные или геморрагические выделения из тонкой кишки. Во всех случаях эта стратегия была успешной в раннем послеоперационном периоде (как процедура спасения от сепсиса, кровотечений и других угрожающих жизни состояний), а также в отдаленных периодах наблюдения, благодаря преимуществам, получаемым от сохраняющей поджелудочную железу вмешательства. Фактически, ни у одного пациента не развился диабет или синдром мальабсорбции.

Учитывая наш ограниченный, но многообещающий опыт применения этой методики, мы считаем важным дальнейшее ее использование при ПОСПЖ степени С, чтобы раскрыть ее реальное значение и потенциальную полезность. Наша серия случаев предполагает, что сегментарную резекцию анастомотической

конечной петли по Roux, всегда следует связывать с хирургическим лечением культи поджелудочной железы в условиях смешанного ПОСПЖ степени С. Мы думаем, что комбинация этих двух хирургических шагов может значительно улучшить результаты пациентов, страдающих от этого конкретного типа свища. Необходимы дополнительные клинические исследования, чтобы подтвердить наши предварительные выводы и сделать более обобщающие выводы.

Послеоперационный свищ поджелудочной железы, несмотря на практические достижения, по-прежнему остаётся «кошмаром хирурга».

Панкреатоеюнальный анастомоз (панкреатоеюностомия) до сих пор считается «ахиллесовой пятой» панкреатодуоденэктомии (ПД). В центрах с большим объемом хирургического лечения заболеваний поджелудочной железы уровень смертности снизился до 5%, но уровень осложнений все еще остается высоким, в пределах 30-50%. Традиционно послеоперационный панкреатический свищ (ПОСПЖ) считается наиболее частым серьезным осложнением после резекции и реконструкции поджелудочной железы. Тем не менее, частота ПОСПЖ постепенно снижается в последнее время и занимает третье место среди различных осложнений, оцениваемых с точки зрения частоты и тяжести. ПОСПЖ, помимо того, что он представляет собой опасное для жизни осложнение, также значительно продлевает пребывание в больнице с увеличиваем расходов.

КЛАССИФИКАЦИЯ

По количеству выделяемого сока поджелудочной железы:

- Фистула с выделением 200 мл в течение 24 часов считается высокопроизводительной, менее 200 мл в сутки – низкопроизводительной. Однако частота самопроизвольного закрытия свища одинакова для обоих состояний.
- Чистый или смешанный свищ.
- Свищ, который выделяет наружу сок поджелудочной железы, называют

чистым свищом, в то время как ПОСПЖ, в который сок поджелудочной железы разбавлен кишечным содержимым, является смешанным свищом. Чистый ПОСПЖ содержит неактивные ферменты поджелудочной железы и является относительно инертным. Дренаж смешанного ПОСПЖ содержит активированные протеазы, которые могут вызвать дополнительные осложнения, такие как некроз и кровоизлияние.

- Конечный или боковой свищ.

Конечный свищ возникает в результате разрушения главного протока поджелудочной железы. Два отрезка поджелудочной железы не являются непрерывными и, как правило, заживают отдельно и по-разному. Это состояние называется «синдром разделенного протока». Конечные свищи практически никогда не излечиваются консервативными мероприятиями, так как не соединяются с желудочно-кишечным трактом. Также концевые свищи не поддаются транспапиллярному стентированию.

Напротив, в боковой фистуле сохраняется непрерывность протока поджелудочной железы, так как утечка сока ПЖ происходит из анастомоза или непосредственно из паренхимы. Вероятность заживления бокового свища при консервативном лечении больше. Боковые свищи могут быть воспалительными или послеоперационными, последние лучше реагируют на лечение, чем воспалительные свищи.

Эпидемиология ПОСПЖ обычно возникают после ПГ или дистальной панкреатэктомии (ПЕ).

Фистулы после ПГ.

Частота встречаемости колеблется от 0 до 24% при средней частоте свищей 12,9% после операции ПД. Смертность при этом составляет до 28%, а обычной причиной смерти является забрюшинный сепсис и кровоизлияние.

Свищи после ПЕ.

ПОСПЖ является распространенным осложнением после ДП с частотой 5-28% [7].

ОПРЕДЕЛЕНИЕ:

Слово «свищ» используется для описания возникновения сообщения от одной эпителизированной поверхности внутреннего органа к другой. Тщательный поиск литературы не дает единодушного определения для ПОСПЖ.

Проблема дополнительно усложняется использованием таких терминов, как истечение, утечка, сбор, анастомозная недостаточность и недостаточность анастомоза. Панкреатологи во всем мире используют следующие согласованные определения ПОСПЖ.

- Дренажная жидкость объемом более 50 мл в течение 24 часов с содержанием амилазы более чем в 3 раза превышающей нормальную сывороточную активность амилазы в течение более 10 дней после операции.
- Дренируемая жидкость объемом более 10 мл в течение 24 часов с амилазой, по крайней мере, в 3 раза превышающей нормальную сывороточную активность, через 3 или 4 дня после операции.
- Дренаж жидкости в течение более 7 дней после операции, содержащий активность амилазы, более чем в 3 раза превышающую активность сыворотки.
- Концепция клинически значимой утечки, которая включает лихорадку ($> 38^{\circ}\text{C}$), количество лейкоцитов более 10000 клеток / мм³, сепсис и / или необходимость дренажа [13].

Международная исследовательская группа по фистуле поджелудочной железы (ISGPF), образованная международным консорциумом из 37 ведущих хирургов поджелудочной железы из 15 стран, рассмотрела литературу, обсудила собственный клинический опыт и предложила определение и классификацию. ISGPF определила ПОСПЖ как «аномальную связь между панкреатическим протоковым эпителием и другой эпителиальной поверхностью, содержащей богатую ферментами поджелудочной железы жидкость».

Интересно, что это определение также включает клинически бессимптомных пациентов с «биохимической утечкой» - ПОСПЖ тип 1. Мишель и соавт. использовали схему для классификации осложнений, возникающих после ПД, и применимую ко всем осложнениям, связанным с ПД.

ФАКТОРЫ РИСКА ПОСПЖ

Факторы риска могут быть классифицированы как:

- факторы состояния пациента
- Факторы, связанные с заболеванием.

В нашем исследовании были проанализированы пациенты, перенесшие резекцию поджелудочной железы в течение 12-летнего периода. Частота фистул поджелудочной железы оказалась самой значительной у пациентов, оперированных по поводу эндокринных опухолей, чем у пациентов, оперированных по поводу других заболеваний (22,7% против 17,2%, $P = 0,200$). Однако основная патология не была независимым фактором риска развития свища, за исключением более низкой частоты свищей после резекции аденокарциномы поджелудочной железы.

Центральная панкреатэктомия, которая, как известно, связана с развитием фистулы и чаще выполняется для нейроэндокринных опухолей, была независимо связана с ПОСПЖ, наряду с диаметром протоков поджелудочной железы <3 мм и ИМТ.

Общая заболеваемость клинически значимым ПОСПЖ (типы 2 и 3) составила 17,8%. Наибольшая частота развития свища наблюдалась у пациентов, оперированных по поводу различных непанкреатических заболеваний (13/45, 28,9%), за которыми следовала ампулярная карцинома.

Самая низкая частота свищей отмечалась у пациентов, перенесших резекции поджелудочной железы по поводу аденокарциномы поджелудочной железы (9,0%) и хронического панкреатита (15,1%). Это согласуется с предыдущими сообщениями, описывающими более низкую частоту свищей после

резекции аденокарциномы поджелудочной железы и хронического панкреатита, при которой паренхима поджелудочной железы является фиброзной и твердой, а проток поджелудочной железы часто расширен [4].

Факторы, связанные с больным.

Хотя мужской пол, как считается, связан с повышенным риском ПОСПЖ, не было найдено конкретной причины для этого. Точно так же возраст старше 70 лет связан с повышенным риском развития ПОСПЖ. Иные риск-факторы, которые оценивались в различных исследованиях, включают длительность желтухи, клиренс креатинина и интраоперационную кровопотерю. Но ни один из них не имеет определенного отношения, и никак не связан с ПОСПЖ.

Тип резекции поджелудочной железы был тесно связан с развитием послеоперационного свища. Пациенты, перенесшие центральную панкреатэктомию и энуклеацию, имели показатели ПСПЖ 40,0% и 35,7% соответственно. Широко признается высокий уровень фистулы поджелудочной железы после центральной панкреатэктомии, при которой имеются две перерезанные поверхности поджелудочной железы, и во многих сериях сообщается о частоте свищей, превышающей 30%.

В нашем исследовании многофакторный анализ выявил ИМТ, диаметр протока поджелудочной железы <3 мм и центральную панкреатэктомию как независимые факторы риска развития клинически значимого ПОСПЖ. Основное заболевание не было независимо связано с ПОСПЖ. Использование аналогов соматостатина также не было непосредственно связано с ПОСПЖ.

Хотя явных доказательств не хватает, использование аналогов соматостатина в зависимости от риска может быть полезным. Связь малого размера протоков поджелудочной железы и высокого ИМТ с развитием ПОСПЖ соответствует предыдущим сообщениям.

Факторы, связанные с заболеванием

Текстура поджелудочной железы, патология поджелудочной железы,

высокая экзокринная функция поджелудочной железы, размер протоков поджелудочной железы и биохимические параметры являются факторами, способствующими ПОСПЖ.

Текстура поджелудочной железы

Текстура поджелудочной железы обычно связана с основным заболеванием. Широко признано, что фиброзно измененная поджелудочная железа при хроническом панкреатите хорошо удерживает панкреатический анастомоз, в то время как мягкая рыхлая поджелудочная железа, обнаруженная при раке поджелудочной железы или периампулярном раке, обычно ведет к утечке. Эта концепция была подтверждена несколькими исследованиями.

В обзоре 2644 пациентов, перенесших ПД до 1991 года, сообщалось о частоте свищей 5% при хроническом панкреатите, 12% при раке поджелудочной железы, 15% при ампулярном раке и 33% при раке желчных протоков. Обнаружена корреляция между текстурой и частотой свищей поджелудочной железы. В нашем исследовании ни у одного из 53 пациентов с твердыми текстурами поджелудочной железы не было свищей поджелудочной железы, тогда как у 19 из 75 пациентов (25%) с мягкой текстурой поджелудочной железы развился свищ. Другие исследования также показывают аналогичные результаты в отношении ПОСПЖ и текстуры поджелудочной железы.

Поскольку улучшенные методы визуализации способствуют «росту» заболеваемости опухолевыми и неопухолевыми заболеваниями поджелудочной железы, эта дилемма приобретает все большую актуальность. Правильный выбор метода хирургического вмешательства имеет первостепенное значение для оптимизации результатов лечения, именно потому, что резекции поджелудочной железы по-прежнему связаны с высокой послеоперационной заболеваемостью. Еще одним важным аспектом хирургии поджелудочной железы является возможность выполнения резекций, сохраняющих паренхиму. Эти процедуры могут успешно снизить риск развития эндокринной и экзокринной недостаточности поджелудочной железы. Однако нельзя забывать о повышенном

риске развития панкреатического свища после резекций, сохраняющих паренхиму. Высокая частота свищей поджелудочной железы наблюдается у пациентов, оперированных с помощью атипичных резекций, таких как центральная панкреатэктомия и энуклеация.

Высокая производительность сока поджелудочной железы.

При недилятированном главном протоке с мягкой текстурой высокий выход сока поджелудочной железы рассматривается как важный фактор, способствующий ПОСПЖ. Имеются подтверждения того факта, что значительное снижение частоты свища после ПД наблюдается у пациентов, которые получали предоперационную лучевую терапию, по сравнению с пациентами, которым этого не делали. Есть неподтвержденные данные о том, что адъювантная лучевая терапия может снизить риск ПОСПЖ за счет уменьшения секреции поджелудочной железы.

Просвет протока поджелудочной железы

Небольшой диаметр протока поджелудочной железы был предложен в качестве фактора риска свища. В исследовании 62 пациентов, перенесших ПД, частота ПОСПЖ составила 4,88% среди пациентов с размером протока поджелудочной железы, превышающим или равным 3 мм, и 38,1% у пациентов с протоками меньше 3 мм.

Интраоперационная оценка консистенции поджелудочной железы (мягкая / твердая) дала такие результаты: из 46 пациентов 20 имели жирную поджелудочную железу и 17 имели фиброзную поджелудочную железу; они сравнивались с таковыми с жировыми и нефиброзными железами ($n = 9$). Из 29 пациентов с мягкой поджелудочной железой 15 (75%) желез с жирной поджелудочной железой (ОШ, 2,4; 95% ДИ, 0,4–12,6), а из 17 твердых желез 13 (76,5%) имели фиброзную поджелудочную железу (ОШ, 4; 95% ДИ, 0,7–22,7). Хотя текстура железы коррелировала с гистологией, она не достигла статистической значимости ($p = 0,396$ и $p = 0,194$, соответственно).

У 8 пациентов (17%) были ПОСПЖ 1-го типа, 10 (22%) 2-го типа и 3 (7%) 3-

го типа. Итак, 13 пациентов (28%) имели клинически значимые ПОСПЖ (2 - типа). Из 3 пациентов с фистулой 3-го типа у одного пациента только через 1 месяц отмечалась положительная динамика. Следует также отметить, что у всех трех пациентов была «жирная» поджелудочная железа.

Факторы риска для ПОСПЖ оценивались с помощью однофакторного анализа для выявления значимых факторов. Все статистические тесты были двусторонними с уровнем значимости 5%. Многофакторный анализ не может быть выполнен из-за недостаточного размера выборки.

Сравнивали пациентов с ИМТ, превышающим 25 кг / м². Показатель жировой инфильтрации ПЖ был выше у пациентов с ИМТ ≥ 25 кг / м²; из 13 пациентов с высоким ИМТ 9 (69%) имели жировую инфильтрацию поджелудочной железы 3 степени ($p = 0,046$). ИМТ положительно коррелировал с жировой дегенерацией поджелудочной железы и отрицательно коррелировал с фиброзом: только у трех пациентов (23%) были фиброзные железы, и у одного не было ни жировой, ни фиброзной железы. Однако статистически значимой корреляции с ПОСПЖ ($p = 0,205$) не наблюдалось.

В нашем исследовании была обнаружена сильная связь между анастомотической утечкой и анатомией перерезанной шейки поджелудочной железы. Текстура культи поджелудочной железы и диаметр протоков поджелудочной железы часто считаются факторами риска для ROPF. По нашим данным, частота возникновения свища у пациентов с мягкой паренхимой поджелудочной железы составила 28,9%, а у пациентов с твердой паренхимой поджелудочной железы свища не было отмечено ($p = 0,030$). Этот результат может быть частично объяснен техническими трудностями панкреатоэнтеро-анастомоза в присутствии мягкой и рыхлой ткани поджелудочной железы, которая не может удерживать швы. В РКИ подтверждено, что частота ROPF составляла 0% среди пациентов с твердой поджелудочной железой и повышалась до 25% у пациентов с мягкой паренхимой. Другие исследователи также подтвердили низкие показатели ROPF при наличии устойчивой консистенции поджелудочной железы. В серии из почти 2000 панкреатодуоденэктомий было

отмечено, что мягкая поджелудочная железа была связана с частотой свищей 22,6% и приводила к 10-кратному увеличению риска возникновения фистулы поджелудочной железы по сравнению с промежуточной или твердой железой.

Мы полагаем, что усиление фиброза ткани поджелудочной железы снижает выработку панкреатического сока, а также помогает хорошо удерживать шов. Наш многофакторный анализ подтвердил, что текстура поджелудочной железы не является независимым прогностическим фактором для фистулы поджелудочной железы. Тем не менее, текстура, будучи субъективной для оценки, имеет вариацию между наблюдателями, если не используется эластомер.

Небольшой диаметр протоков или нерастянутый проток поджелудочной железы могут иногда затруднять или даже делать невозможным анастомоз проток-слизистая оболочка. Namanaka et al. использовали диаметр протоков поджелудочной железы менее 3 мм в качестве предела отсечения для фактора риска послеоперационной фистулы поджелудочной железы, что подтверждается многими исследованиями. Одномерный и многомерный анализ показал сильную связь между диаметром главного протока поджелудочной железы (<3 мм) и PORF ($p < 0,001$ и $p < 0,002$ соответственно). Гипотеза о том, что основной панкреатический проток размером менее 3 мм влияет на фистулу поджелудочной железы, включает следующие возможные причины: (а) секреция поджелудочной железы может быть выше в этих условиях, (б) вторичные протоки могут привести к увеличению выделения секрета и (в) маленький диаметр протока связан с нормальной мягкой паренхимой поджелудочной железы.

В доступной литературе очень мало исследований, связывающих положение протока поджелудочной железы и ПОСПЖ. Вдоль переднезадней оси децентрализация протока в направлении заднего края оказала значительное влияние на возникновение свища. Мы предполагаем, что центральное расположение ГП играет защитную роль в герметичности панкреатоэнтерального анастомоза, вероятно, потому, что центрально расположенный канал Вирсунга облегчает точное размещение отверстия петли тощей кишки перед культей поджелудочной железы и обеспечивает хороший беспрепятственный ток. Более

того, когда проток находится близко к заднему краю, меньше панкреатической паренхимы может быть охвачено швами, размещенными внутри протока Вирсунга, что делает их более высоким риском утечки. Техническая сложность размещения трансдуктальных швов в расположенном сзади протоке поджелудочной железы усугубляет проблему.

Превосходно расположенный проток поджелудочной железы вдоль суперио-нижней оси показал увеличение частоты послеоперационных свищей поджелудочной железы в нашем исследовании. Пять из десяти пациентов имели послеоперационный свищ поджелудочной железы, когда проток поджелудочной железы был расположен в пределах 12 мм от верхней границы.

Следовательно, с учетом приведенных выше результатов можно предположить, что проток поджелудочной железы, расположенный вблизи верхней границы, имеет меньшую паренхиму, которая должна охватываться, в основном, швами, помещенными внутрь протока Вирсунга. Однако в литературе нет данных, подтверждающих вышеупомянутые результаты. Наши наблюдения в отношении толщины протока и поджелудочной железы, расположенных выше, таковы – ширина паренхимы поджелудочной железы, отношение PD к нижнему и переднему краю краю незначительны. Средняя площадь культи при формировании ПОСПЖ и отсутствие ПОСПЖ (219 и 138 мм² соответственно) была статистически значимой ($p < 0,001$), при наличии мягкой железы.

Tajima et al. не показали какой-либо значительной корреляции между толщиной поджелудочной железы и ROPF. В противоположность этому выводу, в нашем исследовании средняя толщина культи поджелудочной железы в группе больных без фистулы составляет $12,17 \pm 1,40$ мм и $14,94 \pm 1,87$ мм соответственно ($P = 0,00$), а частота встречаемости

ROPF у пациентов с толщиной поджелудочной железы менее 12 мм составляет 66,7%. Подобно результатам исследования Tajima и соавторов [14], нами не показало существенной корреляции между шириной панкреатита и ПОСПЖ.

Проток поджелудочной железы диаметром менее 3 мм, расположен сзади

(<3 мм от задней границы), расположен выше положения протока поджелудочной железы (<12 мм от верхней границы), толщина поджелудочной железы менее 12 мм и мягкая паренхима поджелудочной железы текстуры были достоверно связаны с послеоперационным свищем поджелудочной железы. Не существует значительной корреляции между шириной поджелудочной железы и послеоперационной фистулой поджелудочной железы.

Эти факторы могут помочь в прогнозировании ПОСПЖ и его идентификации. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы увидеть, можно ли снизить показатели ПОСПЖ путем адаптации уже описанных хирургических методов или с помощью новой хирургической техники, которая может изменить параметры протока и железы. Возможно, достижение лучшего понимания геометрии в перерезанной шейке поджелудочной железы может дать благоприятный результат.

Различие между твердой и мягкой поджелудочной железой остается субъективным и трудно воспроизводимым. Чтобы минимизировать разночтения, мы использовали только две категории текстуры - твердую и мягкую - поскольку твердость железы легче оценить, чем «мягкость». По имеющимся данным, текстура паренхимы поджелудочной железы, особенно мягкость, чаще встречается в нашем исследовании - пациенты с мягкой консистенцией (70%), с твердой консистенцией (18%) ($P = 0,001$).

Мы проанализировали корреляцию между мягкой текстурой паренхимы поджелудочной железы и жировой инфильтрацией, а также между плотной текстурой и фиброзной поджелудочной железой. Из двадцати пациентов с мягкой поджелудочной железой 15 (75%) желез были положительными по жирной поджелудочной железе (ОШ 2,4), а из 17 твердых желез у 13 (76,5%) была фиброзная поджелудочная железа (ОШ 4). В нашем анализе общий показатель жира был выше у пациентов с ИМТ ≥ 25 кг / м² ($P = 0,046$). Это также коррелировало положительно с жировой инфильтрацией поджелудочной железы и отрицательно с фиброзом. Средний балл жировой инфильтрации был выше у пациентов с ПОСПЖ, чем у пациентов без ПОСПЖ. Наши результаты

согласуются с данными Mathur et al., которые сообщили, что ИМТ положительно коррелирует с жиром поджелудочной железы и отрицательно с фиброзом и плотностью сосудов.

Биохимические параметры.

Различные биохимические параметры, такие как сывороточный билирубин, сывороточный альбумин, азот мочевины крови, сывороточные амилаза и значения экскреции N-бензоил-L-тирозил-п-аминобензойной кислоты (ВТ-РАВА), были оценены как факторы риска свища. В качестве фактора риска было предложено нормальное предоперационное значение теста ВТ-РАВА. Влияние диабета на ПОСЖ после ДП является спорным. Сообщалось, что диабет был независимым фактором риска для ПОСПЖ после поправки на возраст, сопутствующие заболевания, ИМТ, предоперационный уровень альбумина, тип операции, время операции и качество поджелудочной железы. И наоборот, некоторые исследования показали, что диабет оказывает защитное действие против ПОСПЖ, возможно, потому, что у этих пациентов меньше жира поджелудочной железы и больше фиброза. В нашем исследовании частота диабета у пациентов, у которых развилась ПОСПЖ ($n = 21$), и у тех, у кого не было свищей ($n = 25$), составляла 57% ($n = 12$) и 52% ($n = 13$) соответственно. Диабет чаще встречался у пациентов с жировой инфильтрацией поджелудочной железой (65%), чем у пациентов с фиброзной (47%).

ТЕХНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ.

Надлежащее лечение культи поджелудочной железы является одной из основных проблем, связанных с профилактикой ПОСПЖ. Некоторые из рекомендуемых методов конструкции остатка поджелудочной железы включают:

1. Перевязка протоков поджелудочной железы
2. Облитерация протоков поджелудочной железы
3. Панкреатоеюностомия (ПЕ)
4. Панкреатогастростомия (ПГ)

Перевязка протоков поджелудочной железы.

Перевязка протока поджелудочной железы в культе поджелудочной железы была одной из самых ранних практик в лечении. Однако эта процедура связана с высокой частотой возникновения свищей поджелудочной железы, инфекцией и неизбежной недостаточностью поджелудочной железы. Несмотря на то, что техника лигирования была связана с высокой частотой возникновения свища, возникающие в результате осложнения не имели летального исхода из-за неактивированных ферментов дренажа из свища. Проведенный мета-анализ показал, что, хотя лигирование было связано со значительно более высокой частотой свищей по сравнению с анастомозом, показатели смертности не были значительными.

Облитерация протоков поджелудочной железы.

Было показано, что при «устранении» протока поджелудочной железы фибриновым клеем [25] или синтетическими полимерами [26] снижается частота фистулы поджелудочной железы - от 4% до 7%. Этот метод обладает тем преимуществом, что он технически проще и требует меньше времени по сравнению с панкреатоэнтеро-анастомозом. Однако его недостаток заключается в том, что эта техника приводит к физиологическим нарушениям.

Многие фистулы поджелудочной железы 3-го типа излечиваются чрескожным дренажом. Если консервативное лечение оказывается успешным, то это приводит к разрешению фистулы поджелудочной железы в течение 5-17 дней.

Небольшая часть ПОСПЖ 3-го типа отличаются рефрактерным, более тяжелым течением. Несмотря на агрессивную стратегию лечения, такие ПОСПЖ заживают со сроками закрытия до 365 дней и уровнем смертности от 4 до 5%.

После левой панкреатэктомии, сфинктеротомия и стентирование протоков поджелудочной железы выполняются с целью декомпрессии протока поджелудочной железы и стимулирования антеградного тока жидкости поджелудочной железы для профилактики или лечения фистулы поджелудочной железы. Концепция стентирования протоков поджелудочной железы для

профилактики фистулы поджелудочной железы после левой панкреатэктомии была изложена и оценена в единичных публикациях.

Сообщалось об отсутствии панкреатических свищей 3 типа после предоперационного эндоскопического стентирования главного протока поджелудочной железы при рутинном размещении стентов панкреатического протока в двенадцатиперстную кишку непосредственно после разреза поджелудочной железы и до закрытия протока поджелудочной железы.

В этих и других сообщениях авторы связывают использование послеоперационных эндоскопических панкреатических стентов с разрешением рефрактерных панкреатических свищей после левой панкреатэктомии.

В нашем исследовании у 8 (восьми) пациентов среднее время до стентирования поджелудочной железы составило 48 дней. Во всех случаях после установки панкреатического стента наблюдалось закрытие панкреатического свища без рецидивов. Только двум пациентам из этой серии потребовалась дополнительная интервенционная терапия после установки стента поджелудочной железы.

На основании полученных нами данных можно предположить, что стратегию стентирования протока следует учитывать у пациентов, не реагирующих на традиционные методы лечения ПОСПЖ 3-го типа.

У большинства пациентов с рефрактерными панкреатическими свищами 3-го типа рекомендуется эндоскопическое размещение панкреатического стента для пациентов. Это может включать пациентов с наличием длительного дренирования (более 4 недель) без признаков улучшения, а также пациентов с вторичными опасными для жизни осложнениями (включая сепсис или кровоизлияние). Такой подход может уменьшить необходимость в дополнительных вмешательствах и может предотвратить повторную операцию, осложнения и смертность у некоторых пациентов с фистулой поджелудочной железы 3-го типа после левосторонней панкреатэктомии.

Панкреатоеюностомия (ПЕ).

Jejunum является хорошим выбором для восстановления дренажа остатка поджелудочной железы из-за хорошей васкуляризации и подвижности. Анастомоз между остатком поджелудочной железы и тощей кишкой может быть такого типа:

- Анастомоз протоков в слизистую оболочку конец-в-бок, когда проток поджелудочной железы анастомозирован к слизистой оболочке на антимезентериальной границе тощей кишки. Затем край разреза поджелудочной железы фиксируется к противоположенной стенке тощей кишки с помощью серомышечных швов.
- Метод сквозной инвагинации (конец-в-конец), при котором сквозной анастомоз между остатком поджелудочной железы и тощей кишкой достигается в два слоя. Внутренний слой приближает край разреза поджелудочной железы к полной толщине стенки тощей кишки. Швы этого слоя должны включать проток поджелудочной железы, чтобы растянуть его. Наружный слой по окружности противопоставляет капсулу поджелудочной железы к серозно-мышечным слоям тощей кишки
- Метод сквозной инвагинации конец-в-бок, аналогичный сквозному методу, за исключением того, что анастомоз находится между поверхностью разреза поджелудочной железы и антимезентериальной стороной тощей кишки.

Сравнение различных техник панкреатоеюностомии.

Дискуссия о технике ПЕ, дающей благоприятный исход, остается открытой. Хотя в нескольких исследованиях сравнивались различные методы ПЕ, консенсус еще не достигнут. Исследования 1980-х годов не обнаружили существенных различий в частоте свищей поджелудочной железы при различных техниках ПЕ. Мета-анализ 2361 пациента, перенесшего ПЕ до 1991 года, выявил достоверно более высокую частоту свищей при анастомозе инвагинацией между слоями по сравнению с анастомозом проток-слизистая. Немногие нерандомизированные исследования также подтвердили, что анастомоз проток-слизистая может быть связан с более низкой частотой ПОСПЖ по сравнению с методом инвагинации.

Исследования также сравнивали непрерывный и анастомоз проток-слизистая оболочка, и показали, что непрерывный анастомоз проток-слизистая имеет значительно более низкую частоту свища из-за недостаточности анастомоза.

Ретроспективные исследования, сравнивающие техники ПЕ, не обнаружили какой-либо статистической разницы между ними в предотвращении анастомотической недостаточности. Анастомоз проток в слизистую оболочку был связан с низкой частотой свищей поджелудочной железы, но только у пациентов с низкими риск-факторами (расширенным протоком поджелудочной железы и плотной фиброзной поджелудочной железой). Метод сквозной инвагинации (конец-в-конец) был более безопасным у пациентов с высоким риском с небольшими протоками или мягкая рыхлая поджелудочная железа.

Подводя итог, можно сказать, что до сих пор нет единого мнения относительно выбора метода анастомоза для ПЕ. Различные методы находят свое применение среди разных групп хирургов. Для хирургов поджелудочной железы предпочтительно иметь навыки более одного метода в своем распоряжении для лечения остатка поджелудочной железы. В конечном счете, необходимо хорошо спланированное проспективное рандомизированное исследование, чтобы доказать превосходство одного метода над другим.

Панкреатогастростомия (ПГ).

ПГ включает анастомоз между остаточной культей поджелудочной железы и задней стенкой желудка. Анастомоз сопровождается имплантацией культи поджелудочной железы в желудок или созданием анастомоза слизистая оболочка-слизистая оболочка. ПГ как метод реконструкции после ПД был впервые введен в 1946 году. Однако этому способу уделялось мало внимания до тех пор, пока в 1990-х годах не появилось возобновление интереса к ПГ. Сторонники ПГ утверждают, что имеются следующие потенциальные преимущества по сравнению с ПЕ:

- Естественная близость между желудком и поджелудочной железой облегчает анастомоз без натяжения

- Устраняется длинная петля тощей кишки с сохраняющейся секрецией, без избыточной тракции анастомоза
- Толстая и васкуляризированная стенка желудка обеспечивает отличное кровоснабжение анастомоза
- В желудке происходит неполная активация ферментов поджелудочной железы из-за отсутствия в кислой среде энтерокиназы
- Обеспечение легкого мониторинга проходимости протоков путем оценки назогастральной амилазы в раннем послеоперационном периоде и долгосрочного доступа для радиологической и эндоскопической оценки.

Основным осложнением при ПГ является желудочно-кишечное кровотечение, предположительно из культи поджелудочной железы.

ПЕ против ПГ.

В нескольких исследованиях сравнивали ПЕ и ПГ в отношении частоты ПОСПЖ. Опубликованные исследования по анализу небольшого материала отдают преимущество ПГ перед ПЕ. Большой мультицентрический метаанализ показал значительно более низкую частоту возникновения свищей поджелудочной железы после ПГ по сравнению с двумя техниками ПЕ. В этом метаанализе не было никаких существенных различий в смертности между двумя группами. Однако определение свища поджелудочной железы не было единообразным среди исследований, включенных в этот метаанализ.

В проспективном рандомизированном исследовании в одном учреждении, сравнивающем ПГ с ПЕ, был сделан вывод о том, что частота ПОСПЖ, а также других послеоперационных осложнений и длительность послеоперационного пребывания были одинаковыми среди групп ПГ и ПЕ. Метаанализом показано, что ПГ является более безопасным методом реконструкции, поскольку ПЕ сопровождалась более высокой частотой ПОСПЖ. Однако в другом систематическом обзоре и мета-анализе рандомизированных контрольных исследований не выявлено различий в результатах независимо от метода формирования анастомоза.

Профилактика ПОСПЖ.

Меры, рекомендованные для предотвращения ПОСПЖ, могут быть рассмотрены в следующих категориях:

- Фармакологические мероприятия
- Предоперационное облучение
- Изменения в оперативной технике.

Фармакологические мероприятия

Высокий выход сока поджелудочной железы при мягкой поджелудочной железе является важным фактором риска возникновения ПОСПЖ. Следовательно, нельзя не предположить, что ингибирование экзокринной секреции поджелудочной железы в послеоперационном периоде может снизить частоту возникновения ПОСПЖ.

Соматостатин и его октапептидный аналог использовались различными авторами для уменьшения секреции панкреатического сока и, таким образом, для предотвращения свища.

С конца 70-х изучается возможность снижения частоты осложнений после ПД соматостатином. Впоследствии во многих исследованиях оценивалось влияние соматостатина / октреотида на предотвращение и снижение частоты ПОСПЖ.

В большинстве европейских исследований, в которых проводились различные операции на поджелудочной железе с различными её патологиями, указывалось, что соматостатин / октреотид снижает частоту возникновения ПОСПЖ. Напротив, американские исследования не показали никакой пользы от профилактического использования октреотида. Точные причины различных результатов между европейскими и американскими исследованиями не ясны, но причинами, по-видимому, были [44]:

- Разница в дизайне исследований. Все европейские исследования были многоинституциональными, и поэтому хирургические методы не были стандартизированы, в то время как американские исследования проводились

в одном учреждении с большим объемом операций на поджелудочной железе.

- Включение различных техник в европейские испытания, тогда как американские испытания были сосредоточены исключительно на панкреатидуоденотомии.
- Неоднородность в патологической диагностике
- Различные критерии, используемые для определения свища поджелудочной железы.

Было высказано предположение, что для ПД, выполняемых в больших объемах узкоспециализированными отделениями, октреотид может не иметь преимуществ при уже и так низких показателях ПОСПЖ, тогда как он может иметь потенциальную выгоду в операциях, выполняемых менее опытными хирургами.

Метаанализ, касающийся профилактического использования октреотида при резекции поджелудочной железы в вышеупомянутых рандомизированных контрольных исследованиях, показал, что не было значимых различий между октреотидом и контрольной группой по частоте местных осложнений, а также не было никаких существенных различий между октреотидом и контрольной группой в частоте местных или системных осложнений, которые часто развиваются как следствие утечки анастомоза поджелудочной железы.

В таблице 7.1 приведены данные проспективных рандомизированных исследований по «профилактическому применению соматостатина / октреотида после резекции поджелудочной железы».

Таблица 7.1.

**Данные рандомизированных исследований по профилактическому действию
соматостатина/октреотида**

Авторы	Группы больных	К-во больных	К-во ПОСПЖ
Buchler <i>et al.</i> [10]	Octreotid	125	22 (18%)
	Placebo	121	46 (38%)
Pederzoli <i>et al.</i> [11]	Octreotid	122	11(9%)
	Placebo	130	24 (18%)
Montorsi <i>et al.</i> [41]	Octreotid	111	10 (9%)
	Placebo	107	21 (20%)
Friess <i>et al.</i> [42]	Octreotid	122	12 (10%)
	Placebo	125	28 (22%)
Lowy <i>et al.</i> [43]	Octreotid	57	7 (12%)
	Без лечения	53	3 (6%)
Yeo <i>et al.</i> [17]	Octreotid	104	11 (11%)
	Placebo	107	10 (9%)
Gouillate <i>et al.</i> [45]	Somatostatin	38	2 (5%)
	Placebo	37	8 (22%)
Sarr <i>et al.</i> [46]	Valpreotid	135	30.4%
	Placebo	140	26.4%
Suc <i>et al.</i> [47]	Octreotid	122	21 (17%)
	Placebo	108	20 (19%)

Таким образом, можно сделать вывод, что использование соматостатина / октреотида не может быть рекомендовано для профилактики ПОСПЖ после операции на поджелудочной железе. Pasireotide, аналог соматостатина длительного действия, показал многообещающие результаты в снижении ПОСПЖ.

Предоперационное облучение.

Предоперационное облучение поджелудочной железы снижает экзокринную функцию, так как ацинарные клетки поджелудочной железы очень чувствительны. Это формирует основу для концепции предоперационного облучения для снижения ПОСПЖ. Предоперационное облучение особенно актуально при злокачественных новообразованиях поджелудочной железы, где есть двойная выгода от увеличения резектабельности, а также снижения частоты ПОСПЖ.

Технические приемы для предотвращения свищей.

Технические соображения, касающиеся культи поджелудочной железы после ПД, уже были описаны. Несколько других технических нововведений, предлагаемых для снижения частоты ПОСПЖ, заключаются в следующем:

Стент или дренаж протока поджелудочной железы

Использование трансанастомотического стента для дренирования экзокринного компонента с предохранением анастомоза. Это также позволяет более точно размещать швы (на катетере), тем самым предотвращая повреждение протоков швами. Контролируемое исследование на модели собаки продемонстрировало, что использование внутреннего стента может предотвратить утечку анастомоза и окклюзию места анастомоза. Клинические исследования также показали, что внутреннее стентирование анастомоза снижает частоту возникновения ПОСПЖ, способствуя тем самым ранней выписке из больницы. Внешний дренаж / отведение панкреатического сока имеет дополнительное значение, заключающееся в предотвращении активации ферментов поджелудочной железы желчью вскоре после операции. Исследования показали низкую частоту ПОСПЖ при использовании дренажа наружных протоков поджелудочной железы.

Метод фистуляции

В Японии испытан и рекомендован метод, при котором дренажная трубка поджелудочной железы использовалась без анастомоза протока и слизистой оболочки при ПЕ. Культю поджелудочной железы прикрепляли к серозно-мышечному слою тощей кишки одним слоем шва. Дренажная трубка выводится наружу через петлю тощей кишки для полного наружного отвода. С помощью этой техники авторы сообщили о частоте ПОСПЖ 3%. Некоторые хирурги сообщают об использовании внутренних дренажей, которые проходят через кишечник, а их кончики расположены внутри просвета под панкреатическим анастомозом. Такие компенсаторные дренажи служат для предотвращения растяжения петли тощей кишки и снижения ПОСПЖ.

1. Использование концов петли Roux-en-Y для панкреатического анастомоза: этот метод служит для предотвращения активации попадающей желчью панкреатических ферментов. В исследованиях сообщается о «нулевой» частоте ПОСПЖ с использованием выключенной (из функции) петли тощей кишки при анастомозе с культей поджелудочной железы.
2. Уровень перекрестного кровоснабжения поджелудочной железы: шейка поджелудочной железы является водоразделом между кровью из а. coelica и из верхней брыжеечной артерии. Таким образом, операция на поджелудочной железе на шейке может нарушить анастомоз ПЖ. Резекция поджелудочной железы примерно на 1,5-2 см слева от шейки (по данным УЗИ-Допплера), как сообщается, приводит к снижению ПОСПЖ (4,5%) [60].
3. Усиление панкреатического анастомоза с помощью фибринового герметика. Фибриновый герметик использовался для усиления панкреатоцитарного анастомоза, но не было отмечено значительных преимуществ в уменьшении утечки анастомоза.
4. Оклюзия главного протока поджелудочной железы фибриновым клеем, усиленным аprotинином, который задерживает растворение клея [63]. Было выдвинуто предположение, что если рассасывающийся клей используется для временной окклюзии главного протока поджелудочной железы, воздействие

заживающего анастомоза с панкреатическими протеазами может быть предотвращено. Рандомизированное контрольное исследование, проверяющее эту концепцию, показало, что временная окклюзия протоков при внутриканальной инъекции фибрина не снижает ни частоту, ни тяжесть интраабдоминальных осложнений после резекции поджелудочной железы.

5. Меры по предотвращению ПОСПЖ

- перевязка основного протока поджелудочной железы в сочетании с наложением швов «пасть акулы и усилением швов фибриновым клеем после ПД
- Фибриновое клеевое уплотнение культи поджелудочной железы во время операции считается возможным, безопасным и надежным и будет дополнять другие профилактические методы
 - Закрытие культи поджелудочной железы с помощью серозно-мышечного лоскута желудка или тощей кишки
 - Ультразвуковой диссектор без ушивания шва культи поджелудочной железы, как показано, снижает частоту ПОСПЖ при нефиброзной (мягкой) поджелудочной железе
- Недавний систематический обзор и мета-анализ показали, что закрытие анастомоза степлером снижает частоту свищей после ПД по сравнению с закрытием ручным швом.

ЛЕЧЕНИЕ.

Контроль сепсиса.

Хотя антибиотикотерапия обычно не назначается, при наличии клинических проявлений сепсиса следует проводить целевую антибактериальную терапию на основании результатов посева. Методы визуализация необходимы для выявления внутрибрюшных коллекций жидкости, нуждающихся в дренировании.

Поддержание баланса жидкости и электролитов и питания.

Поддержание питания и метаболической функции имеет решающее значение. Во-первых, диетотерапия направлена на компенсацию нарушения питания в результате снижения доставки секрета поджелудочной железы в кишечник. Во-вторых, ограничивая объем выработки свища, это может увеличить

вероятность самопроизвольного закрытия. Существуют доказательства того, что общее парентеральное питание (ТПН) снижает секрецию поджелудочной железы на 50-70% по сравнению с энтеральным питанием. Энтеральное питание за пределами связки Трейца, вероятно, одинаково эффективно снижает экзокринную секрецию поджелудочной железы и имеет много преимуществ. Коммерчески доступные смеси можно подавать через правильно расположенную назоеюнальную трубку для кормления в течение 2-3 недель, но если ожидается более длительная нутритивная поддержка, обычно требуется установки чрескожной системы кишечного питания. Мадиба и соавт. успешно применяли пероральное энтеральное питание с заметным снижением частоты наружных свищей. Этот подход может представлять собой подходящую альтернативу у крепкого, стабильного пациента с низкопродуктивным ПОСПЖ.

Защита кожи.

Сок поджелудочной железы активируется при контакте с кишечным содержимым, а также подвергаются автоактивации при контакте с воздухом. Таким образом, даже чистые свищи могут вызвать серьезный некроз кожи, если дренажи остаются в контакте с кожей. Внешние свищи оптимально лечатся специалистами новой формации - стоматерапевтами.

Роль аналогов соматостатина.

Соматостатин является эндогенным пептидом, который ингибирует секрецию поджелудочной железы. В настоящее время более длительно действующий аналог октреотид используется при лечении свищей поджелудочной железы. Существуют убедительные доказательства того, что аналоги соматостатина снижают продуктивность свища, но только одно исследование показало при этом значительное сокращение времени закрытия свищей поджелудочной железы.

Чрескожное лечение.

Стойкий ПОСПЖ успешно лечили путем чрескожной дилатации стеноза тощей кишки с окклюзией желатиновой губкой свищевого хода. Сообщения об успешном лечении персистирующего свища фибриновым клеем, усиленного

проламинам также не доказали существенных преимуществ.

Однако исследования на животных показывают, что облитерация протока вызывает серьезные локальные воспалительные изменения в поджелудочной железе. Имеются сообщения об использовании сочлененных управляемых Т-трубок для соединения отсоединенных сегментов поджелудочной железы или для дренажа в прилежащую кишку.

Роль эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии (ЭХПГ).

Одним из наиболее важных предикторов самопроизвольного закрытия фистулы поджелудочной железы является анатомия протоков. ЭХПГ служит для демонстрации анатомии протоков, локализации свища и наличия антеградной обструкции. ЭХПГ может быть терапевтическим, когда стенты используются для преодоления протоковых нарушений, обхода калькулезного и воспалительного стеноза. Время, в течение которого надо выполнять ЭХПГ, является спорным. Имеются свидетельства того, что продление периода без оперативного лечения до 3 недель увеличивает уровень смертности. Большинство авторов рекомендуют ЭХПГ при свищах, которые сохраняются в течение не менее 2 недель. Свищи, которые вряд ли могут спонтанно закрыться, могут быть определены и сформулирован план раннего лечения. Дальнейшее консервативное ведение мало что дает при наличии неблагоприятных анатомических факторов, когда у пациента наступает положительный азотный баланс.

Первое сообщение об использовании стентов поджелудочной железы при лечении внутренних и наружных свищей поджелудочной железы было опубликовано в начале 90-х. Частота успеха эндоскопического стентирования поджелудочной железы в более поздних сериях составляла 75-100% при средней частоте успеха 85%. Техника заключается в размещении стента 5-7 калибра переменной длины, предпочтительно по всей длине протока. Стенты извлекаются через 10-14 дней после закрытия наружного свища. Осложнения включают миграцию стента, окклюзию стента и локализованное воспаление протоков [82].

Хирургия

Фистулосомия.

Анастомоз фиброзного свищевого тракта к соседней кишке был самой ранней описанной успешной операцией при панкреатическом свище и остается относительно безопасной, прямой и эффективной операцией. Это - операция выбора.

Свищевой тракт изолируется и выделяется тупым путем, рассекается настолько близко к поджелудочной железе, насколько это безопасно, и анастомозируется с петлей тощей кишки по Roux-en-Y. Иногда свищевой тракт легче дренируется в желудок. Эта процедура требует полностью сформированного свищевого тракта. Желательно, чтобы это делалось при фистуле с низким выходом и продолжительностью существования свыше тридцати дней.

Пациентам с высокой утечкой анастомоза из панкреоэнтеро-анастомоза с признаками тяжелого сепсиса или кровоизлияния, которые не поддаются лечению другими способами, следует проводить лапаротомию. Хирургические варианты в таких ситуациях включают:

- Панкреатэктомия
- Дренаж анастомоза
- Реконструкция анастомоза

При осложнённом свище ткани в области поджелудочной железы и перипанкреатической области будут воспаленными, геморрагическими, отечными и хрупкими. Культия поджелудочной железы имеет тенденцию к некротизации. Операция в такой обстановке может быть чрезвычайно сложной и потенциально опасной. Это формирует обоснование для тотальной панкреатэктомии как процедуры спасения при свище, особенно когда имеются серьезные осложнения - перитонит и кровоизлияние. Тем не менее, исследования показали высокий уровень смертности при тотальной панкреатэктомии, и оптимальное лечение остается спорным [5, 6, 88, 89].

Таким образом,

- ПОСПЖ, как «кошмар», продолжает преследовать хирургов поджелудочной железы, несмотря на все достижения в области хирургии
- Использование общепринятой номенклатуры облегчает сопоставимость

различных исследований.

- Нормальный тест ВТ-РАВА, мягкая рыхлая поджелудочная железа и проток поджелудочной железы малого размера являются главными факторами риска ПОСПЖ.
- Нет различий в результатах хирургического вмешательства в отношении формирования ПОСПЖ между ПГ и ПЕ.
- Ни один из методов, рекомендованных для предотвращения ПОСПЖ, не был убедительно доказан, чтобы быть эффективным
- Лечение ПОСПЖ преимущественно нехирургическое. Эндоскопическая терапия и чрескожное лечение являются важными дополнительными методами лечения. В некоторых случаях может потребоваться повторное хирургическое вмешательство

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. Непосредственной причиной образования свищей являются хирургические вмешательства при заболеваниях или повреждениях поджелудочной железы. Возникновение и особенности клинического течения НПС практически не зависят от показаний к первичной операции.

2. При наличии нарушений пассажа панкреатического секрета из протоковой системы поджелудочной железы в кишечник консервативное лечение неэффективно.

3. Причинами неэффективности комплексной консервативной терапии служат нарушение эвакуации секрета поджелудочной железы вследствие папилло-стеноза (у 10,8% пациентов), стриктура или дефект главного панкреатического протока (у 15% пациентов)

4. При нарушении эвакуации секрета поджелудочной железы вследствие папиллостеноза во всех случаях эффективна ЭПСТ на фоне антисекреторной терапии.

5. При стриктуре или боковом дефекте главного панкреатического протока в области головки или тела поджелудочной железы эффективно эндоскопическое панкреатикодуоденальное стентирование на фоне антисекреторной терапии (6,4% пациентов).

6. При наличии дефекта протока с диастазом в области корпоро-каудальной части железы показано хирургическое дренирование дистального отдела ГПП в пищеварительный тракт (8,6% пациентов).

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. Соблюдение принципов предложенного алгоритма позволяет оптимизировать диагностику, обеспечить ликвидацию НПС во всех наблюдениях и ускорить реабилитацию пациентов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Комплексное обследование больных с НПС состоит из определения активности амилазы в отделяемом по свищевому ходу; фистулографии для выявления сообщения свищевого хода с ГПП, оценки состояния и проходимости главного панкреатического протока, выявления промежуточной полости; МРХПГ для определения состояния билиарного тракта и ГПП; ЭРХПГ с целью оценки состояния БДС и ГПП, выявления дефектов протока; МСКТ для оценки поджелудочной железы и парапанкреатической клетчатки, выявления псевдокист и жидкостных скоплений; ГБСГ с целью выявления нарушения транспорта желчи и секрета поджелудочной железы в области БДС.
2. У пациентов с проходным главным панкреатическим протоком и БДС, при отсутствии разобщения протоковой системы железы вследствие дефекта ГПП показано консервативное лечение, которое проводится с целью снижения секреторной активности поджелудочной железы и включает диетотерапию, антисекреторную (сандостатин, октреотид), спазмолитическую, инфузионную терапию. Антисекреторные препараты должны назначаться в достаточной суточной и курсовой дозе. Консервативное лечение необходимо проводить до полного закрытия свища.
3. При нарушении эвакуации экзосекрета поджелудочной железы на уровне БДС или головки и тела поджелудочной железы показаны эндоскопические вмешательства, устраняющие нарушение проходимости ГПП. При нарушении пассажа панкреатического секрета вследствие папиллостеноза показана эндоскопическая папиллосфинктеротомия. При протяженном стенозе ГПП или его краевом дефекте в области головки или тела поджелудочной железы показано эндоскопическое панкреатикодуоденальное стентирование с установкой стента за зону стеноза или дефекта и с периодической заменой стента каждые 4-6 месяцев вплоть до восстановления проходимости ГПП (до 12 месяцев).
4. При наличии промежуточных полостей в виде сформированных псевдокист поджелудочной железы с ригидными стенками, связанных с ГПП и

НПС, показано формирование панкреатодигестивных анастомозов, которые могут быть выполнены эндоскопически (гастро- или дуоденоцистостомия).

5. Свищи, образовавшиеся вследствие разобщения протоковой системы поджелудочной железы, как правило, ликвидируются хирургическими вмешательствами, выполняемыми лапаротомным доступом. При невозможности восстановить проходимость ГПП вследствие дефекта протока с диастазом концов или стеноза ГПП в области тела и хвоста поджелудочной железы показано хирургическое дренирование корпорокаудального отдела протока в пищеварительный тракт путем выполнения резекции участка поджелудочной железы, несущего свищ, и формирования панкреатодигестивного анастомоза.

Все методы хирургического пособия при лечении НПС должны выполняться на фоне эффективной антисекреторной терапии.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ:

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
ИПЖ	– интраоперационно получаемой жидкости
КТ	– компьютерная томография (рентгеновская)
МДСКТ	– мультidetекторная спиральная КТ
МРХПГ	– магнитно-резонансная холангиопанкреатография
ОНЛ	– отношение нейтрофилов с лимфоцитам
ПАПЖ	– протоковая аденокарцинома поджелудочной железы
ПГ	–панкреатогестростомия
ПД	– панкреатодуоденэктомия
ПЕА	– панкреатоеюнальный анастомоз
ПКТ	–прокальцитонин
ПОП	– после операционный панкреатит
ПОСПЖ	– послеоперационный свищ поджелудочной железы
РКИ	– рандомизированные клинические испытания
РПЖ	– рак поджелудочной железы
ТР	– Тотальная панкреатэктомия
УЗИ	– ультразвуковое исследование
ФС	– фистулография
ЦП	– Центральная панкреатэктомия
ЭРПГ	– эндоскопическая ретроградная пакреатография
CR-ПОСПЖ	– клинически значимый свищ ПЖ
CR-POPF	– Clinically Relevant Postoperative Pancreatic Fistul a
FRS	– шкала риска свища
IOAC	– intraoperative amylase concentration
ISGPS	– международная исследовательская группа по фистуле поджелудочной железы
NLR	– абсолютное количество лимфоцитов
PLR	– абсолютное количество лимфоцитов
POD	– послеоперационный день
POSSUM	– показатель оперативной тяжести для определения послеоперационной смертности и заболеваемости
TAP	– пептид активации трипсинагена

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Злокачественные новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. – М. : МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2016. – 250 с..

2. Pancreatic adenocarcinoma: A review of recent paradigms and advances in epidemiology, clinical diagnosis and management / Nikhil Gupta, Raghav Yelamanchi. // World J Gastroenterol. – 2021 – Jun 21; 27(23) — P. 3158–3181. doi: 10.3748/wjg.v27.i23.3158

3. Burden of Pancreatic Cancer—From Epidemiology to Practice. / Natalia Khalaf, Hashem B. El-Serag, Hannah R. Abrams, Aaron P. Thrift // Clin Gastroenterol Hepatol. – 2021 May; – 19(5) – P. 876–884. . doi:10.1016/j.cgh.2020.02.054

4. Шатверян, Г. А. Панкреатодуоденальная резекция в лечении рака головки поджелудочной железы и периампулярной зоны : дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.27 / Шатверян Гарник Арташевич. – М., 2006. – 161 с.

5. Компьютерно-томографические критерии резектабельности при раке головки поджелудочной железы / Н. И. Яшина, Г. Г. Кармазановский, И. А. Козлов и др. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2010. – №8. – С. 56-61.

6. Касаткина, Е. А. Новые возможности томографических методов в диагностике рака поджелудочной железы: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.13 / Касаткина Екатерина Александровна. – М., 2014. – 128 с.

7. Ветшева, Н. Н. Инструментальная диагностика солидных опухолей поджелудочной железы : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.13 / Ветшева Наталья Николаевна. – М., 2017. – 37 с..

8. Мультиспиральная компьютерно-томографическая

артериография с одномоментной мультиспиральной компьютерно-томографической возвратной портографией в предоперационном стадировании местнораспространенного рака поджелудочной железы / Е. В. Усова, Г. Г. Кармазановский, А. В. Чжао и др. // Российский электронный журнал лучевой диагностики. – 2016. – Т.6, №1. – С. 107-115.

9. Prognosis and survival analysis of patients with pancreatic cancer: retrospective experience of a single institution. / Qi Li, Zijian Feng, Ruyi Miao, Xun Liu, Chenxi Liu, Zhen Liu. *World J Surg Oncol.* – 2022; – №20 –P. 11. doi: 10.1186/s12957-021-02478-x

10. Neoptolemos, John P. Multimodality standard of care treatment of resectable and borderline resectable pancreatic cancer., / J. P. Neoptolemos, P. Ghaneh, Th. Hackert. // *Hepatobiliary Surg Nutr.* – 2021. – № 10(5). – P. 714–716. doi: 10.21037/hbsn-21-131

11. Утешев И.Ю. Хирургическая профилактика осложнений корпорокаудальной резекции поджелудочной железы. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.17 / Утешев Игорь Юрьевич. – М., 2019. – 193 с.

12. Pylorus preservation pancreatectomy or not / U. Klaiber, P. Probst, M. W. Büchler, T. Hackert // *Translational Gastroenterology and Hepatology.* – 2017. – №2. – P. 100-110. doi: 10.21037/tgh.2017.11.15

13. Кучин, Д. М. Выбор оптимального способа формирования панкреатодигестивного анастомоза при гастропанкреатодуоденальной резекции : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.17 / Кучин Денис Михайлович. – М., 2017. – 101 с.

14. Klaiber, U. Conversion Surgery for Pancreatic Cancer – The Impact of Neoadjuvant Treatment / U. Klaiber, T. Hackert // *Frontiers in Oncology.* – 2019. – №9. – P. 1501-1512..

15. Wei, K. Surgical Treatment of Pancreatic Ductal

Adenocarcinoma / K. Wei, T. Hackert // *Cancers (Basel)*. – 2021. – №13 (8). – P. 1971-1983.

16. Егиев, В. Н. Панкреатодигестивный анастомоз при панкреато-дуоденальной резекции (аналитический обзор литературы) / В. Н. Егиев, В. К. Лядов, З. А. Коваленко. – М. : Медпрактика, 2013. – 97 с.

17. Continued Weight Loss and Sarcopenia Predict Poor Outcomes in Locally Advanced Pancreatic Cancer Treated with Chemoradiation / P. Naumann, J. Eberlein, B. Farnia et al. // *Cancers (Basel)*. – 2019. – №11 (5). – P. 709-715. doi: 10.3390/cancers11050709

18. Korean Surgical Practice Guideline for Pancreatic Cancer 2022: A summary of evidence-based surgical approaches. / S. E. Lee, S. S. Han, C. M. Kang et al. // *Annals of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery*. – 2022. – №26 (1). – P. 1-16. doi: 10.14701/ahbps.22-009

19. Bibok, A. Minimally invasive image-guided therapy of primary and metastatic pancreatic cancer. / A. Bibok, D. Won Kim, M. Malafa, B. Kis. // *World J Gastroenterol*. – 2021. – № 21(27). – P. 4322–4341. doi: 10.3748/wjg.v27.i27.4322

20. Wang, K. Machine-Learning-Based Bibliometric Analysis of Pancreatic Cancer Research Over the Past 25 Years / K. Wang, I. Herr // *Frontiers in Oncology*. – 2022. – №12. – P. 256-263. doi: 10.3389/fonc.2022.83238.

21. Nießen, A. State-of-the-art surgery for pancreatic cancer / A. Nießen, T. Hackert // *Langenbeck's Archives of Surgery*. – 2022. – №407 (2). – P. 443-450. doi: 10.1007/s00423-021-02362-y

22. Копчак, В. М. Новые хирургические технологии в лечении злокачественных опухолей поджелудочной железы и периампулярной зоны / В. М. Копчак, И. В. Хомяк, К. В. Копчак // *Украинский журнал*

хирургии. – 2011. – Т.14, №5. – С. 76-82. 27.

23. Патютко, Ю. И. Различные виды панкреатодигестивных анастомозов при панкреатодуоденальной резекции / Ю. И. Патютко, Н. Е. Кудашкин, А. Г. Котельников // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2013. – Т.18, №3. – С. 9-14.

24. Шалимов, А. А. Хирургия поджелудочной железы / А. А. Шалимов. – М. : Медицина, 1964. – 113 с.

25. Pancreatic cancer cachexia: three dimensions of a complex syndrome / M. Kordes, L. Larsson, L. Engstrand, J. M. Löhr // *British Journal of Cancer*. – 2021. – №124 (10). – P. 1623-1636. doi: 10.1038/s41416-021-01301-4

26. Clinical importance of preoperative red-cell volume distribution width as a prognostic marker in patients undergoing radical surgery for pancreatic cancer / C. Dang, M. Wang, T. Qin, R. Qin // *Surgery Today*. – 2022. – №52 (3). – P. 465-474. doi: 10.1007/s00595-021-02374-7 .

27. Ахтанин, Е. А. Причины возникновения и профилактика панкреатических свищей после резекционных операций на поджелудочной железе / Е. А. Ахтанин, А. Г. Кригер // *Хирургия*. – 2014. – №5. – С. 79-83.

28. Diagnostic Accuracy of CT for Evaluating Circumferential Resection Margin Status in Resectable or Borderline. Resectable Pancreatic Head Cancer: A Prospective Study Using Axially Sliced Surgical Pathologic Correlation / J. H. Park, Y. S. Yoon, S. Lee et al. // *Korean Journal of Radiology*. – 2022. – №23 (3). – P. 322-332. doi: 10.3348/kjr.2021.0483

29. Predictive risk factors for early recurrence in patients with localized pancreatic ductal adenocarcinoma who underwent curative-intent resection after preoperative chemoradiotherapy / Y. Murata, T. Ogura, A. Hayasaki et al. // *PLoS One*. – 2022. – №17 (4). – P. 257-265.

doi: 10.1371/journal.pone.0264573

30. Clinical practice guidelines for the interventional treatment of advanced pancreatic cancer (5th edition). / Maoquan Li. J // Interv Med. – 2021. – № 4(4). – P. 159–171.

31. Postoperative Outcomes Analysis After Pancreatic Duct Occlusion: A Safe Option to Treat the Pancreatic Stump After Pancreaticoduodenectomy in Low-Volume Centers / A. Giuliani, P. Avella, A. L. Segreto et al. // Frontiers in Oncology. – 2021. – №8. – P. 658-664. .

32. Лядов, В. К. Радикальные онкологические вмешательства на желудке, печени и поджелудочной железе у пациентов в возрасте 80 лет и старше / В. К. Лядов, И. А. Козырин, З. А. Коваленко // Хирургия. – 2017. – №2. – С. 54-58.

33. Drain amylase value as an early predictor of pancreatic fistula after cephalic duodenopancreatectomy. / V. D. Dugalic, D. M. Knezevic, V. N. Obradovic et al. // World Journal of Gastroenterology. – 2014. – №20 (26). – P. 8691-8699. doi: 10.3748/wjg.v20.i26.8691

34. Amylase in drain fluid for the diagnosis of pancreatic leak in post-pancreatic resection / T. B. Davidson, M. Yaghoobi, B. R. Davidson, K. S. Gurusamy // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2017. – №7 (4). – P. 348-353.

35. Эндоскопическое транспапиллярное стентирование в лечение свищей поджелудочной железы / С. А. Будзинский, С. Г. Шаповальянц, Е. Д. Федоров, А. В. Шабрин // Хирургия. – 2017. – №2. – С. 32-44.

36. Прогнозирование возникновения панкреатического свища после панкреатодуоденальной резекции/ Д. С. Горин, А.Г. Кригер, Г. В. Галкин и др. // Хирургия. – 2020. – №7 – С. 61-67.

37. Risk Factors for Clinically Relevant Postoperative Pancreatic

Fistula (CR-POPF) after Distal Pancreatectomy: A Single Center Retrospective Study / G. Q. Wang, D. K. Yadav, W. Jiang et al. // *Canadian Journal of Gastroenterology & Hepatology*. – 2021. – №2021. – P. 349-356. doi: 10.1155/2021/8874504

38. Предикторы возникновения наружных панкреатических свищей после резекции поджелудочной железы/ Е. С. Дроздов, А. П. Кошель, О. В. Родионова и др. // *Хирургия*. – 2020. – №.11. – С. 107-114.

39. Predicting postoperative pancreatic fistula in pancreatic head resections: which score fits all? / M. Adamu, V. Plodeck, C. Adam et al. // *Langenbeck's Archives of Surgery*. – 2022. – №407 (1). – P. 175-188. doi: 10.1007/s00423-021-02290-x

40. Which is the best predictor of clinically relevant pancreatic fistula after pancreatectomy: drain fluid concentration or total amount of amylase? / Y. Fukami, T. Saito, T. Osawa et al. // *Annals of Gastroenterological Surgery*. – 2021. – №5 (6). – P. 844-852. doi: 10.1002/ags3.12471.

41. Establishment of risk prediction model of postoperative pancreatic fistula after pancreatic fistula: a single center experience with 223 cases / J. Yu, C. Ren, J. Wang et al. // *World Journal of Surgical Oncology*. – 2021. – №19. – P. 257-265. doi: 10.1186/s12957-021-02372-6

42. The image-based preoperative fistula risk score (preFRS) predicts postoperative pancreatic fistula in patients undergoing pancreatic head resection / F. R. Kolbinger, J. Lambrecht, S. Leger et al. // *Scientific Reports*. – 2022. – №12. – P. 489-495. doi: 10.1038/s41598-022-07970-2

43. Impact of Fatty Pancreas on Postoperative Pancreatic Fistulae: A Meta-Analysis / L. Zhou, W. Xiao, C. Li et al. // *Frontiers in Oncology*. – 2021. – №11. – P. 879-883. doi: 10.3389/fonc.2021.622282

44. Dynamic prediction for clinically relevant pancreatic fistula: a novel prediction model for laparoscopic pancreaticoduodenectomy / R. Liu, Y. Cai, H. Cai et al. // BMC Surgery. – 2021. – №21. – P. 7-12. doi: 10.1186/s12893-020-00968-5
45. Факторы риска и профилактика послеоперационного панкреатита при резекционных вмешательствах на поджелудочной железе / А. Г. Кригер, Е. А. Ахтанин, В. М. Земсков и др. // Хирургия. – 2016. – №6. – С. 4-10.
46. Predictive nomogram for postoperative pancreatic fistula following pancreaticoduodenectomy: a retrospective study / J. Shen, F. Guo, Y. Sun et al. // BMC Cancer. – 2021. – №21. – P. 550-578. doi: 10.1186/s12885-021-08201-z
47. Наружные панкреатические свищи – диагностика и лечение / Е. В. Степан, М. Л. Рогаль, З. М. Озова, П. А. Иванов // Вестник хирургической гастроэнтерологии. – 2017 – №1 – С. 3-9. **53.**
48. Unfavorable effect of high postoperative fluid balance on outcome of pancreaticoduodenectomy / H. J. Jeon, H. J. Kwon, Y. J. Hwang, S. G. Kim // Annals of Surgical Treatment and Research. – 2022. – №102 (3). – P. 139-146. doi: 10.4174/astr.2022.102.3.139
49. External validation of risk prediction platforms for pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy using nomograms and artificial intelligence / S. J. Yoon, W. Kwon, O. J. Lee et al. // Annals of Surgical Treatment and Research. – 2022. – №102 (3). – P. 147-152. doi: 10.4174/astr.2022.102.3.147
50. Protocol of a prospective study investigating the association of PANcreatic parenchymal RISk factors with postoperative pancreatic fistula after partial pancreaticoduodenectomy (PARIS trial) F Schuh, M. A. Fink, M. Feisst et al. // BMJ Open. – 2022. – №12 (4). – P. 1893-1899.

doi: 10.1136/bmjopen-2021-054138

51. The Severity of Postoperative Pancreatic Fistula Predicts 30-Day Unplanned Hospital Visit and Readmission after Pancreaticoduodenectomy: A Single-Center Retrospective Cohort Study / H. W. Kou, C. P. Hsu, Y. F. Chen et al. // *Healthcare (Basel)*. – 2022. – №10 (1). – P. 126-135. doi: 10.3390/healthcare10010126

52. Wrapping the pancreas with a polyglycolic acid sheet before stapling reduces the risk of fluid collection on the pancreatic stump after distal pancreatectomy / J. S. Kim, S. Y. Rho, D. M. Shin, et al. // *Surgical Endoscopy*. – 2022. – №36 (2). – P. 1191-1198.

53. Somatostatin administration following pancreatoduodenectomy: a case-matched comparison according to surgical technique, body mass index, American Society of Anesthesiologists' score and Fistula Risk Score / N. Furbetta, D. Gianardi, S. Guadagni et al. // *Surgery Today*. – 2021. – №51 (6). – P. 1044-1053.

54. A simple nomogram for early postoperative risk prediction of clinically relevant pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy / K. C. Honselmann, C. Antoine, L. Frohneberg et al. // *Langenbeck's Archives of Surgery*. – 2021. – №406 (7). – P. 2343-2355. doi: 10.1007/s00423-021-02184-y

55. Does Pancreatic Fistula Affect Long-Term Survival after Resection for Pancreatic Cancer? A Systematic Review and Meta-Analysis / A. Grego, A. Friziero, S. Serafini et al. // *Cancers (Basel)*. – 2021. – №13 (22). – P. 5803-5812. doi: 10.3390/cancers13225803

56. Drain output volume after pancreaticoduodenectomy is a useful warning sign for postoperative complications / T. Fukui, H. Noda, F. Watanabe et al. // *BMC Surgery*. – 2021. – №21. – P. 279-298. doi: 10.1186/s12893-021-01285-1

57. Прогнозирование панкреатической фистулы после панкреатодуоденальной резекции с помощью компьютерной томографии / И. Е. Хатьков, С. А. Домрачев, В. В. Цвиркун и др. // Медицинская визуализация. – 2019. – №1. – С. 19-27. .
58. Application analysis of omental flap isolation and modified pancreaticojejunostomy in pancreaticoduodenectomy (175 cases) / S. Deng, J. Luo, Y. Ouyang et al. // BMC Surgery. – 2022. – №22 (1). – P. 127-135. doi: 10.1186/s12893-022-01552-9
59. Development and validation of risk prediction nomogram for pancreatic fistula and risk-stratified strategy for drainage management after pancreaticoduodenectomy / J. Yin, Q. Zhu, K. Zhang et al. // Gland Surgery. – 2022. – №11 (1). – P. 42-55. doi: 10.21037/gs-21-550
60. Postoperative pancreatic fistula affects recurrence-free survival of pancreatic cancer patients / S. A. Dhayat, A. N. Tamim, M. Jacob et al. // PLoS One. – 2021. – №16 (6). – P. 1256-1289.
61. Preoperative Computed Tomography Imaging of the Pancreas Identifying Predictive Factors for the Progression of Grade A, or Biochemical Leak, to Grade B Postoperative Pancreatic Fistula Following Pancreaticoduodenectomy: A Retrospective Study / F. Liu, X. Jiang, B. Huang, Y. Yu // Medical Science Monitor. – 2021. – №27. – P. 239-247.
62. Fibrin sealants for the prevention of postoperative pancreatic fistula following pancreatic surgery / Y. Deng, S. He, Y. Cheng et al. // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2020. – №20. – P. 1234-1238.
Pancreaticojejunostomy With Externalized Stent vs Pancreaticogastrostomy With Externalized Stent for Patients With High-Risk Pancreatic Anastomosis: A Single-Center, Phase 3, Randomized Clinical Trial / S. Andrianello, G. Marchegiani, G. Malleo et al. // JAMA Surgery. – 2020. – №155 (4). – P. 1-9.

63. The Role of Endoscopic Ultrasonography in the Diagnosis and Staging of Pancreatic Cancer / A. Zakaria, B. Al-Share, J. B. Klapman, A. Dam // *Cancers (Basel)*. – 2022. – №14(6). – P. 1373-1382.
64. Neoadjuvant Stereotactic Body Radiotherapy After Upfront Chemotherapy Improves Pathologic Outcomes Compared With Chemotherapy Alone for Patients With Borderline Resectable or Locally Advanced Pancreatic Adenocarcinoma Without Increasing Perioperative Toxicity / C. S. Hill, L. M. Rosati, C. Hu et al. // *Annals of Surgical Oncology*. – 2022. – №29 (4). – P. 2456-2468
65. Neoadjuvant Treatment for Resectable and Borderline Resectable Pancreatic Cancer: Chemotherapy or Chemoradiotherapy? / E. Versteijne, I. Hingh, M. Homs et al. // *Frontiers in Oncology*. – 2021. – №11. – P. 1254-1258. . doi: 10.3389/fonc.2021.744161.
66. Concepts and Outcomes of Perioperative Therapy in Stage IA-III Pancreatic Cancer-A Cross-Validation of the National Cancer Database (NCDB) and the German Cancer Registry Group of the Society of German Tumor Centers (GCRG/ADT) / L. Bolm, S. Zernskov, M. Zeller et al. // *Cancers (Basel)*. – 2022. – №14 (4). – P. 868-875. doi: 10.3390/cancers14040868
67. Current update of treatment strategies for borderline resectable pancreatic cancer: a narrative review / A. Ono, Y. Murakami, M. Abdel-Wahab, Y. Nagata // *Journal of Gastrointestinal Oncology*. – 2022. – №13 (2). – P. 885-897. doi: 10.21037/jgo-21-829
68. Preoperative oncologic therapy and the prolonged risk of venous thromboembolism in resectable pancreatic cancer / A. Eurola, H. Mustonen, N. Mattila et al. // *Cancer Medicine*. – 2022. – №11 (7). – P. 1605-1616. doi: 10.1002/cam4.4397
69. Prognosis of Upfront Surgery for Pancreatic Cancer: A

Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Studies / N. Pecorelli, A. W. Licinio, G. Guarneri et al. // *Frontiers in Oncology*. – 2021. – №11. – P. 812-824. doi: 10.3389/fonc.2021.812102

70. Neoadjuvant Therapy Is Associated with Improved Chemotherapy Delivery and Overall Survival Compared to Upfront Resection in Pancreatic Cancer without Increasing Perioperative Complications / C. R. Deig, T. L. Sutton, B. Beneville et al. // *Cancers (Basel)*. – 2022. – №14 (3). – P. 609-615. doi: 10.3390/cancers1403060

71. Prognosis and survival analysis of patients with pancreatic cancer: retrospective experience of a single institution / Q. Li, Z. Feng, R. Miao // *World Journal of Surgical Oncology*. – 2022. – №20. – P. 11-19. doi: 10.1186/s12957-021-02478-x

72. Could Total Neoadjuvant Therapy Followed by Surgical Resection Be the New Standard of Care in Pancreatic Cancer? A Systematic Review and Meta-Analysis / O. D. Simoni, M. Scarpa, C. Solda et al. // *Journal of Clinical Medicine*. – 2022. – №11 (3). – P. 812.-816. doi: 10.3390/jcm11030812

73. Recent advances in understanding pancreatic cancer / C. S. Martyn, L. Oldfield, J. Hale et al. // *Faculty Reviews*. – 2022. – №11. – P. 9-15. doi: 10.12703/r/11-9

74. Predictive factors of operability after neoadjuvant chemotherapy in resectable or borderline resectable pancreatic cancer: a single-center retrospective study / M. Murakami, N. Fujimori, A. Ohno et al. // *Discover Oncology*. – 2022. – №13. – P. 2-12. .

75. Clinicopathological correlation of radiologic measurement of post-therapy tumor size and tumor volume for pancreatic ductal adenocarcinoma / D. Wei, M. M. Zaid, M. H. Katz et al. // *Pancreatology*. – 2021. – №21 (1). – P. 200-207.

76. Added Value of Radiotherapy Following Neoadjuvant FOLFIRINOX for Resectable and Borderline Resectable Pancreatic Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis / Q. P. Janssen, J. L. Dam, I. G. Kivits et al. // *Annals of Surgery*. – 2021. – №28 (13). – P. 8297-8308. doi: 10.1245/s10434-021-10276-8

77. Predictive risk factors for early recurrence in patients with localized pancreatic ductal adenocarcinoma who underwent curative-intent resection after preoperative chemoradiotherapy / Y. Murata, T. Ogura, A. Hayasaki et al. // *PLoS One*. – 2022. – №17 (4). – P. 257-265.

78. Predictive Model of Early Death of Resectable Pancreatic Ductal Adenocarcinoma After Curative Resection: A SEER-Based Study / W. Liu, Y. Ma, B. Tang et al. // *Cancer Control*. – 2022. – №29. – P. 1245-1253

79. Protocol for a randomised controlled trial to compare postoperative complications between minimally invasive and open DISTal PAnCreaTectomy (DISPACT-2 trial) / P. Probst, F. Schuh, C. Dörr-Harim et al. // *BMJ Open*. – 2021. – №11 (2). – P. 1468-1472..

80. Predictors and Outcomes of Pancreatic Fistula Following Pancreaticoduodenectomy: a Dual Center Experience / S. Kumar, A. Chandra, S. M. Madhavan et al. // *Indian Journal of Surgical Oncology*. – 2021. – №12 (1). – P. 22-30..

81. Systematic review and meta-analysis of endoscopic ultrasound drainage for the management of fluid collections after pancreas surgery / A. Ramouz, S. Shafiei, S. Saegh, et al. // *Surgical Endoscopy*. – 2022. – №36 (6). – P. 3708-3720.

82. Clinical and economic validation of the International Study Group of Pancreatic Fistula (ISGPF) classification scheme / W. B. Pratt, S. K. Maithel, T. Vanounou et al. // *Annals of Surgery*. – 2007. – №245 (3). –

P. 443-451.

83. A grading system can predict clinical and economic outcomes of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy: results in 755 consecutive patients / D. Daskalaki, G. Butturini, E. Molinari et al. // *Langenbeck's Archives of Surgery*. – 2011. – №396 (1). – P. 91-98. .

84. Fibrin sealants for the prevention of postoperative pancreatic fistula following pancreatic surgery / Y. Deng, S. He, Y. Cheng et al. // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2020. – №20. – P. 1234-1238.

85. Autologous but not fibrin sealant patches for stump coverage reduce clinically relevant pancreatic fistula in distal pancreatectomy: a systematic review and meta-analysis / M. Weniger, J. G. D'Haese, A. Crispin et al. // *World Journal of Surgery*. – 2016. – №40 (11). – P. 2771-2781.

86. Use of Seamguard to prevent pancreatic leak following distal pancreatectomy / M. Yamamoto, M. S. Hayashi, N. T. Nguyen et al. // *Archives of Surgery*. – 2009. – №144 (10). – P. 894-899.

87. Randomized multicentre trial comparing external and internal pancreatic stenting during pancreaticoduodenectomy / J. Y. Jang, Y. R. Chang, S. W. Kim et al. // *The British Journal of Surgery*. – 2016. – №103 (6). – P. 668-675.

88. A comparison of pancreaticogastrostomy and pancreaticojejunostomy following pancreaticoduodenectomy / G. V. Aranha, P. Hodul, E. J. Golts et al. // *Journal of Gastrointestinal Surgery*. – 2003. – №7 (5). – P. 672-682.

89. The 2016 update of the International Study Group (ISGPS) definition and grading of postoperative pancreatic fistula: 11 years after / C. Bassi, G. Marchegiani, C. Dervenis et al. // *Surgery*. – 2017. – №161 (3). – P. 584–591.

90. Kitahata, Y. Clinical trials to reduce pancreatic fistula after pancreatic surgery – review of randomized controlled trials / Y. Kitahata, M. Kawai, H. Yamaue // *Transl Gastroenterol Hepatol.* – 2016. – №1. – P. 4-18..
91. A prospectively validated clinical risk score accurately predicts pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy / M. P. Callery, W. B. Pratt, T. S. Kent et al. // *Journal of The American College of Surgeons.* – 2013. – №216 (1). – P. 1-14.
92. Fatty pancreas and increased body mass index are risk factors of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy / S. Gaujoux , A. Cortes, A. Couvelard et al. // *Surgery.* – 2010. – №148 (1). – P. 15-23.
93. Excess intraoperative fluid volume administration is associated with pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy: a retrospective multicenter study / I. W. Han, H. Kim, J. Heo et al. // *Medicine (Baltimore).* – 2017. – №96 (22). – P. 1012-1023.
94. Estimated pancreatic parenchymal remnant volume accurately predicts clinically relevant pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy / M. Kanda, T. Fujii, M. Suenaga et al. // *Surgery.* – 2014. – №156 (3). – P. 601-610.
95. Nutritional predictors of postoperative outcome in pancreatic cancer / M. Kanda, T. Fujii, Y. Kodera et al. // *The British Journal of Surgery.* – 2011. – №98 (2). – P. 268-274.
96. Predictive risk factors for clinically relevant pancreatic fistula analyzed in 1,239 patients with pancreaticoduodenectomy: multicenter data collection as a project study of pancreatic surgery by the Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery / M. Kawai, S. Kondo, H. Yamaue et al. // *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences.* – 2011. – №18 (4). – P. 601-608.

97. Elderly patients have similar short term outcomes and five-year survival compared to younger patients after pancreaticoduodenectomy / A. Shamali, H. D. De'Ath, B. Jaber et al. // International Journal of Surgery. – 2017. – №45. – P. 138-143.
98. Postpancreatectomy hemorrhage (PPH): an International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS) definition / M. N. Wente, J. A. Veit, C. Bassi et al. // Surgery. – 2007. – №142 (1). – P. 20-25.
99. Modified Frailty Index to Assess Risk in Elderly Patients Undergoing Distal Pancreatectomy: A Retrospective Single-Center Study. / S. Paiella, M. De Pastena, A. Esposito et al. // World J Surg. – 2022. № 46(4). –P. 891–900.
100. History of the pancreas / A. C. Busnardo, L. J. Didio, R. T. Tidrick, N. R. Thomford // The American Journal of Surgery. – 1983. – №146. – P. 539-550.
101. TRIANGLE operation for borderline resectable pancreatic cancer in total pancreatectomy / S. Zhai, Z. Huo, Y. Wang et al. // Translational Cancer Research. – 2019. – №8 (6). – P. 2416-2424.
102. Kaido, T. Short postoperative hospital stay after pancreaticoduodenectomy: what is real minimally invasive surgery? / T. Kaido, S. Hirose, Y. Miyachi // Hepatobiliary Surgery and Nutrition. – 2021. – №10 (6). – P 853-856. .
103. A novel preoperative predictor of pancreatic fistula using computed tomography after distal pancreatectomy with staple closure / Y. Fukuda, D. Yamada, H. Eguchi et al. // Surgery Today. – 2017. – №47 (10). – P. 1180-1187.
104. A Novel Validated Recurrence Stratification System Based on ¹⁸F-FDG PET/CT Radiomics to Guide Surveillance After Resection of Pancreatic Cancer / M. Wei, B. Gu, S. Song et al. // Frontiers in Oncology. –

2021. – №11. – P. 650-676.

105. A new pancreaticojejunostomy technique: a battle against postoperative pancreatic fistula / S. Katsaragakis, A. Larentzakis, S. G. Panousopoulos et al. // World Journal of Gastroenterology. – 2013. – №21 (27). – P. 4351-4355.

106. Возможности лечения наружного панкреатического свища / Д. В. Черданцев, О. В. Первова, В. Ю. Дятлов и др. // Хирургия. – 2014. – №8. – С. 62-66.

107. Выбор метода лечения наружных панкреатических свищей / Э. Х. Байчоров, С. С. Семенов, В. В. Дубров и др. // Известия Кабардино-Балкарского государственного университета. – 2013. – Т.3, №2. – С. 22-25. **12.**

108. Егиев, В. Н. Сравнение панкреатидигестивных анастомозов при проксимальной резекции поджелудочной железы / В. Н. Егиев // Анналы хирургической гепатологии. – 2014. – №2. – С. 33-39.

109. A method for safe pancreaticojejunostomy / T. Hiraoka, K. Kanemitsu, T. Tsuji et al. // The American Journal of Surgery. – 1993. – №165. – P. 270-272.

110. A prospective randomized multicenter trial of distal pancreatectomy with and without routine intraperitoneal drainage/ V. Buren, M. Bloomston, C. R. Schmidt et al. // Annals of Surgery. – 2017. – №266 (3). – P. 421-431.

111. A simple and safe pancreas transection using a stapling device for a distal pancreatectomy / K. Okano, K. Kakinoki, S. Yachida et al. // Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery. – 2008. – №15 (4). – P. 353-358.

112. Дюжева, Т. Г. Хронический панкреатит. Как повысить эффективность лечения? / Т. Г. Дюжева // Consilium Medicum.

Хирургия. – 2013. – №1. – С. 20-24.

113. Ермолов, А. С. Абдоминальная травма / А. С. Ермолов, М. Ш. Хубутия, М. М. Абакумов : руководство для врачей. – М. : ВИДАР, 2010. – 495 с. .

114. Adamenko, O. Irrigation and passive drainage of pancreatic stump after distal pancreatectomy in high-risk patients: an innovative approach to reduce pancreatic fistula / O. Adamenko, C. Ferrari, J. Schmidt // *Langenbeck's Archives of Surgery*. – 2020. – №405 (8). – P. 1233-1241..

115. Computed tomography-adjusted fistula risk score for predicting clinically relevant postoperative pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy: Training and external validation of model upgrade / Y. Shi, F. Gao, Y. Qi et al. // *EBioMedicine*. – 2020. – №62. – P. 2365-2367.

116. Construction and Validation of Novel Nomograms for Predicting Prognosis of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma After Surgery According to Different Primary Cancer Locations / G. Li, C. Liao, J. Chen et al. // *Frontiers in Oncology*. – 2021. – №11. – P. 646-659.

117. Critical appraisal of 232 consecutive distal pancreatectomies with emphasis on risk factors, outcome, and management of the postoperative pancreatic fistula: a 21-year experience at a single institution / B. K. Goh, Y. M. Tan, Y. F. Chung et al. // *Archives of Surgery*. – 2008. – №10 (143). – P. 956-965.

118. 21-year experience at a single institution / B. K. Goh, Y. M. Tan, Y. F. Chung et al. // *Arch Surg*. – 2008. – №10 (143). – P. 956-965

119. Zeeshan M. Current controversies and advances in the management of pancreatic adenocarcinoma / M. Zeeshan, Z. Ramzan // *World Journal of Gastrointestinal Oncology*. – 2021. – №13 (6). – P. 472-494.

120. Current Definition of and Controversial Issues Regarding Postoperative Pancreatic Fistulas / G. Marchegiani, S. Andrianello, R. Salvia, C. Bassi // *Gut and Liver*. – 2019. – №13 (2). – P. 149-153.

121. Current Definition of and Controversial Issues Regarding Postoperative Pancreatic Fistulas / G. Marchegiani, S. Andrianello, R. Salvia, C. Bassi // *Gut and Liver*. – 2019. – №13 (2). – P. 149-153.

122. Delpero, R. Vascular Resection for Pancreatic Cancer: 2019 French Recommendations Based on a Literature Review From 2008 to 6-2019 / R. Delpero, A. Sauvanet // *Frontiers in Oncology*. – 2020. – №10. – P. 40-45.

123. Diabetes-related outcomes after pancreatic surgery / C. Y. Lee, B. Depczynski, A. Poynten, K. S. Haghighi // *ANZ Journal of Surgery*. – 2020. – №90 (10). – P. 2004-2010.

124. Differences in the clinicopathological features of pancreatic head carcinoma in dorsal and ventral pancreas: A single institution retrospective review / D. Wang, Q. Zeng, X. Niu et al. // *Medicine (Baltimore)*. – 2021. – №100 (22). – P. 261-267.

125. Distal pancreatectomy outcomes: Perspectives from a community-based teaching institution / M. Bashir, A. Kandilis, N. M. Jackson et al. // *Annals of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery*. – 2020. – №24 (2). – P. 156-161.

126. Distal pancreatectomy: risk factors for surgical failure in 302 consecutive Cases / J. Kleeff, M. K. Diener, K. Zgraggen et al. // *Annals of Surgery*. – 2007. – №245 (4). – P. 573-582.

127. Does the Anatomy of the Transected Pancreatic Neck Influence Post Whipple's Operation Pancreatic Fistula? / S. Nikhil, P. J. Halder, R. Santhosh, N. Ravindra // *Indian Journal of Surgical Oncology*. – 2019. – №10 (1). – P. 31-36.

128. Dorta, G. Role of octreotide and somatostatin in the treatment of intestinal fistulae / G. Dorta // *Digestion*. – 1999. – №60. – P. 53-56.
129. Drain Amylase or Lipase for the Detection of POPF – Adding Evidence to an Ongoing Discussion / B. Müssle, F. Oehme, S. Schade et al. // *Journal of Clinical Medicine*. – 2020. – №9 (1). – P. 7-12.
130. Drain management following distal pancreatectomy: characterization of contemporary practice and impact of early removal / T. F. Seykora, J. B. Liu, L. Maggino et al. // *Annals of Surgery*. – 2020. – №272 (6). – P. 1110-1117.
131. Duzkoylu, Y. Novel Method for the Prediction of Pancreatic fistula Following Pancreaticoduodenectomy by the Assessment of Fatty Infiltration / Y. Duzkoylu, M. Ozdemir // *The Indian Journal of Surgery*. – 2019 – №3 – C. 225-231.
132. Early detection of pancreatic cancer / S. Pereira, L. Oldfield, A. Ney et al. // *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. – 2020. – №5 (7). – P. 698-710.
133. Effect of Blumgart anastomosis in reducing the incidence rate of pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy / Y. Li, H. Zhang, C. Xing et al. // *World Journal of Gastroenterology*. – 2019. – №25 (20). – P. 2514-2523.
134. Effect of Enhanced Recovery After Surgery program on hospital stay and 90-day readmission after pancreaticoduodenectomy: a single, tertiary center experience in Korea / D. Kim, Y. Yoon, H. Han et al. // *Annals of Surgical Treatment and Research*. – 2021. – №100 (2). – P. 76-85.
135. Effect of pre-firing compression on the prevention of pancreatic fistula in distal pancreatectomy / T. Hirashita, M. Ohta, K. Yada et al. // *The American Journal of Surgery*. – 2018. – №216 (3). – P. 506-510.

136. Effectiveness of introducing a 20-gauge core biopsy needle with a core trap in EUS-FNA/B for diagnosing pancreatic cancer / S. Watanabe, J. Miyoshi, M. Toki et al. // BMC Gastroenterology. – 2021. – №21. – P. 8-12.
137. Efficacy of stapler versus hand-sewn closure after distal pancreatectomy (DISPACT): a randomised, controlled multicentre trial / M. K. Diener, C. M. Seiler, I. Rossion et al. // The Lancet. – 2011. – №377 (9). – P. 1514-1522.
138. Eskander, M. F. Predicting post-operative pancreatic fistula: one size may not fit all / M. F. Eskander, J. M. Cloyd // Hepatobiliary Surgery and Nutrition. – 2021. – №10 (1). – P. 113-115.
139. Essential updates 2018/2019: Current topics in the surgical treatment of pancreatic ductal adenocarcinoma / K. Ishido, K. Hakamada, N. Kimura et al. // Annals of Gastroenterological Surgery. – 2021. – №5 (1). – P. 7-23.
140. Essential updates 2019/2020: Multimodal treatment of localized pancreatic adenocarcinoma: Current topics and updates in survival outcomes and prognostic factors / H. Kato, A. Horiguchi, M. Ito et al. // Annals of Gastroenterological Surgery. – 2021. – №5 (2). – P. 132-151.
141. Evolution of pancreatectomy with en bloc venous resection for pancreatic cancer in Italy. Retrospective cohort study on 425 cases in 10 pancreatic referral units / G. Nigri, N. Petrucciani, A. Pinna et al. // International Journal of Surgery. – 2018. – №55. – P. 103-109.
142. Evolving the Paradigm of Early Drain Removal Following Pancreatoduodenectomy / T. F. Seykora, L. Maggino, G. Malleo et al. // Journal of Gastrointestinal Surgery. – 2019. – №23 (1). – P. 135-144.
143. Fallis, L. S Observations on some metabolic changes after total pancreatoduodenectomy. / L. S. Fallis, D. E. Szilagyi // Annals of Surgery. –

1948 – №128 (4). – P. 639-667. .

144. Fan, B. G. Effects of parenteral nutrition on the exocrine pancreas in response to cholecystokinin / B. G. Fan // Journal of Parenteral and Enteral Nutrition. – 2008. – №32. – P. 57-62.

145. Ferrer-Fabrega, J. Exocrine drainage in pancreas transplantation: Complications and management / J. Ferrer-Fabrega, L. Fernandez-Cruz // World Journal of Transplantation. – 2020. – №10 (12). – P. 392-403..

146. Fibrin sealants for the prevention of postoperative pancreatic fistula following pancreatic surgery / Y. Cheng, M. Ye, X. Xiong et al. // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2016. – №2. – P. 847-853.

147. Frozanpor, F. Preoperative pancreas CT/MRI characteristics predict fistula rate after pancreaticoduodenectomy / F. Frozanpor, L. Loizou // World Journal of Surgery. – 2012. – №36 (8). – P. 1858-1865.

148. Grant, J. P. Effect of enteral nutrition on human pancreatic secretions / J. P. Grant, J. Davey-McCrae, P. J. Snyder // J Parenter Enteral Nutr. – 1987. – №11. – P. 302-304.

149. Crile, G. The advantages of bypass operations over radical pancreatoduodenectomy in the treatment of pancreatic carcinoma / G. Crile // Surgery, Gynecology& Obstetrics. – 1970. – №130 (6). – P. 1049-1053.

150. Gupta, N. Pancreatic adenocarcinoma: A review of recent paradigms and advances in epidemiology, clinical diagnosis and management / N. Gupta, R. Yelamanchi // World Journal of Gastroenterology. – 2021. – №27 (23). – P. 3158-3181.

151. Halttunen, J. Treatment of Pancreatic Fistulas / J. Halttunen, L. Kylanpaa // European Journal of Trauma and Emergency Surgery. – 2007. – №33. – P. 227-230

152. Heyries, L. Endoscopic treatment of chronic pancreatitis / L.

Heyries, J. Sahel // World Journal of Gastroenterology. – 2007. – №13 (46). – P. 6127-6133.

153. Hosein, A. N. Pancreatic cancer stroma: an update on therapeutic targeting strategies / A. N. Hosein, R. A. Brekken, A. Maitra // Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology. – 2020. – №17 (8). – P. 487-505.

154. Howard, J. M. History of pancreatic head resection – the evaluation of surgical technique / J. M. Howard // The American Journal of Surgery. – 2007. – №194. – P. 6-10. .

155. Hyperpolarized Magnetic Resonance and Artificial Intelligence: Frontiers of Imaging in Pancreatic Cancer / J. S Enriquez, Y. Chu, S. Pudakalakatti et al. // JMIR Medical Informatics. – 2021. – №9 (6). – P. 266-272.

156. Impact of body mass index on the early experience of robotic pancreaticoduodenectomy / Y. Chao, T. Liao, P. Su et al. // Updates in Surgery. – 2021. – №73 (3). – P. 929-937. .

157. Impact of surgery for chronic pancreatitis on the risk of pancreatic cancer: Untying the Gordian knot / R. Kalayarasan, S. Narayanan, J. Sahoo, P. Mohan // World Journal of Gastroenterology. – 2022. – №27 (27). – P. 4371-4382.

158. Impact of Vascular Anomalies on Pancreatoduodenectomy Procedure / S. Mansour, M. Damouny, M. Obeid et al. // Journal of Clinical Medicine Research. – 2021. – №13 (3). – P. 158-163.

159. In patients with a soft pancreas, a thick parenchyma, a small duct, and fatty infiltration are significant risks for pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy / M. Sugimoto, S. Takahashi, M. Kojima et al. // Journal of Gastrointestinal Surgery. – 2017. – №21. – P. 846-854. .

160. Incidence, risk factors, and treatment of pancreatic leakage

after pancreaticoduodenectomy: drainage versus resection of the pancreatic remnant / B. Henegouwen, L. T. Dewit, T. M. Van Gulik, H. Obertop // Journal of The American College of Surgeons. – 1997. – №185. – P. 18-24. .

161. Intraoperative molecular imaging clinical trials: a review of 2020 conference proceedings / F. Azari, G. Kennedy, E. Bernstein et al. // Journal of Biomedical Optics. – 2021. – №26 (5). – P. 1034-1048. .

162. Intraoperative Perfusion Assessment in Enhanced Reality Using Quantitative Optical Imaging: An Experimental Study in a Pancreatic Partial Ischemia Model / T. Wakabayashi, M. Barberio, T. Urade et al. // Diagnostics (Basel). – 2021. – №11 (1). – P. 93-97.

163. Isolated Roux loop pancreaticojejunostomy versus pancreaticogastrostomy after pancreaticoduodenectomy: a prospective randomized study / A. E. Nakeeb, E. Hamdy, A. M. Sultan et al. // HPB (Oxford). – 2014. – №8. – P. 713-722.

164. Jiang, L. Improvement in distal pancreatectomy for tumors in the body and tail of the pancreas / L. Jiang, D. Ning, X. Chen // World Journal of Surgical Oncology. – 2021. – №19. – P. 49-54..

165. Kapur, B. M. Pancreaticogastrostomy in pancreaticoduodenal resection for ampullary carcinoma: experience with thirty-one cases / B. M. Kapur // Surgery. – 1986. – №100. – P. 489-493.

166. Kingsnorth, A. N. A novel reconstructive technique for pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy: avoidance of early postoperative gastric stasis. / A. N. Kingsnorth, J. D. Berg, M. R. Gray // Annals of The Royal College of Surgeons of England. – 1993. – №75 (1). – P. 38-42.

167. Kingsnorth, A. N. Duct to mucosa isolated Roux loop pancreaticojejunostomy as an improved anastomosis after resection of the pancreas / A. N. Kingsnorth. – Surg Gynecol Obstet. – 1989. – №169. P.

451-453.

168. Kirihaara, Y. Prediction of pancreatic anastomotic failure after pancreatoduodenectomy: the use of preoperative, quantitative computed tomography to measure remnant pancreatic volume and body composition / Y. Kirihaara, N. Takahashi // *Annals of Surgery*. – 2013 – №3. – P. 512-519.

169. Lack of Association between Postoperative Pancreatitis and Other Postoperative Complications Following Pancreaticoduodenectomy / D. Yoo, S. Park, D. Hwang et al. // *Journal of Clinical Medicine*. – 2021. – №10 (6). – P. 1179-1187.

170. LigaSure for pancreatic sealing during distal pancreatectomy / W. Hartwig, M. Duckheim, O. Strobel et al. // *World Journal of Surgery*. – 2010. – №34 (5). – P. 1066-1070

171. Local ablation of pancreatic tumors: State of the art and future perspectives / V. Granata, R. Grassi, R. Fusco et al. // *World Journal of Gastroenterology*. – 2021. – №27 (23). – P. 3413-3428.

172. Lymphopenia following pancreaticoduodenectomy is associated with pancreatic fistula formation / J. T. Cohen, K. P. Charpentier, T. J. Miner et al. // *Annals of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery*. – 2021. – №25 (2). – P. 242-250.

173. Maeda, H. Pancreatogenic diabetes after pancreatic resection / H. Maeda, K. Hanazaki // *Pancreatology*. – 2011. – №11 (2). – P. 268-276.

174. Mahvi, D. Defining, controlling, and treating a pancreatic fistula / D. Mahvi // *Journal of Gastrointestinal Surgery*. – 2009. – №13. – P. 1187-1188.

175. Management of complications after pancreaticoduodenectomy in a high volume centre: results on 150 consecutive patients / C. Bassi, M. Falconi, R. Salvia et al. // *Digestive Surgery*. – 2000. – №118. – P. 453-458.

176. Management of pancreatic fistula / F. M. Martin, R. L. Rossi, J. L. Munson et al. // Archives of Surgery. – 1989. – №124. – P. 571-573.
177. Management of Severe Pancreatic Fistula After Pancreatoduodenectomy / F. J. Smits, H. C. Santvoort, M. G. Besselink et al. // JAMA Surgery. – 2017. – №152 (6). – P. 540-548.
178. MAPLE-PD trial (Mesenteric Approach vs. Conventional Approach for Pancreatic Cancer during Pancreaticoduodenectomy): study protocol for a multicenter randomized controlled trial of 354 patients with pancreatic ductal adenocarcinoma / S. Hirono, M. Kawai, K. Okada et al. // Trials. – 2018. – №19. – P. 613-617.
179. Mason, G. R. Current experience with Pancreatogastrostomy / G. R. Mason, R. J. Freeark // The American Journal of Surgery. – 1995. – №169. – P. 217-219.
180. Mesh reinforcement of pancreatic transection decreases incidence of pancreatic occlusion failure for left pancreatectomy: a single-blinded, randomized controlled trial / N. A. Hamilton, M. R. Porembka, F. M. Johnston et al. // Annals of Surgery. – 2012. – №255 (6). – P. 1037-1042.
181. Meta-analysis of FOLFIRINOX-based neoadjuvant therapy for locally advanced pancreatic cancer / Z. Chen, Y. Liv, H. Li et al. // Medicine (Baltimore). – 2021. – №100 (3). – P. 1234-1239. .
182. Metabolic consequences of (regional) total pancreatectomy / C. M. Dresler, J. G. Fortner, M. K. Dermott, D. R. Bajorunas // Annals of Surgery. – 1991. – №214 (2). – P. 131-140.
183. Pulvirenti, A. Modifications in the International Study Group for Pancreatic Surgery (ISGPS) definition of postoperative pancreatic fistula / A. Pulvirenti, M. Ramera, C. Bassi // Translational Gastroenterology and

Hepatology. – 2017. – №2. – P. 107-113.

184. Modified Blumgart anastomosis for pancreaticojejunostomy: technical improvement in matched historical control study. / T. Fujii, H. Sugimoto, S. Yamada et al. // Journal of Gastrointestinal Surgery. – 2014. – №18. – P. 1108-1015.

185. Moossa, A. R. Reoperations for pancreatic cancers / A. R. Moossa // Archives of Surgery. – 1979. – №114. – P. 502-504.

186. Morgan, K. A. Management of internal and external pancreatic fistulas / K. A. Morgan, D. B. Adams // Surgical Clinics of North America. – 2007. – №87. – P. 1503-1513. .

187. Multicenter, randomized, controlled trial comparing reinforced staplers with bare staplers during distal pancreatectomy (HiSCO-07 Trial) / N. Kondo, K. Uemura, N. Nakagawa et al. // Annals of Surgical Oncology. – 2019. – №26 (5). – P. 1519-1527.

188. Nair, R. R. Fistulojejunostomy for the management of refractory pancreatic fistula / R. R. Nair, A. M. Lowy, B. McIntyre // Surgery. – 2007. – №142 (4). – P. 636-642.

189. Nappo, G. Borderline resectable pancreatic cancer: Certainties and controversies / G. Nappo, G. Donisi, A. Zerbi // World Journal of Gastrointestinal Surgery. – 2021. – №13 (6). – P. 516-528.

190. Novel method of stump closure for distal pancreatectomy with a 75% reduction in pancreatic fistula rate / J. A. Blansfield, M. M. Rapp, R. J. Chokshi et al. // Journal of Gastrointestinal Surgery. – 2012. – №16 (3). – P. 524-528.

191. Novel pancreaticojejunostomy with a low rate of anastomotic failure-related complications / S. R. Grobmyer, D. Kooby, L. H. Blumgart, S. N. Hochwald // Journal of The American College of Surgeons. – 2010. –

№210. – P. 54-59.

192. Occlusion of the pancreatic duct versus pancreaticojejunostomy: a prospective randomized trial / K. Tran, C. Eijck, V. Carlo et al. // *Annals of Surgery*. – 2002. – №236. – P. 422-428.

193. Oncological outcomes of robotic-assisted versus open pancreatoduodenectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma: a propensity score-matched analysis / Y. Weng, Y. Jiang, N. Fu et al. // *Surgical Endoscopy*. – 2021. – №35 (7). – P. 3437-3448.

194. Optimal stapler cartridge selection according to the thickness of the pancreas in distal pancreatectomy / H. Kim, J. Y. Jang, D. Son et al. // *Medicine (Baltimore)*. – 2016. – №95 (35). – P. 567-572.

195. Optimal technical management of stump closure following distal pancreatectomy: a retrospective review of 215 cases / L. J. Harris, H. Abdollahi, T. Newhook et al. // *Journal of Gastrointestinal Surgery*. – 2010. – №14 (6). – P. 998-1005.

196. Outcome of Pancreaticoduodenectomy at Low-Volume Centre in Tier-II City of India / K. Vinchurkar, V. M. Pattanshetti, M. Togale et al. // *Indian Journal of Surgical Oncology*. – 2018. – №9 (2). – P. 220-224.

197. Pancreatic Adenocarcinoma: Unconventional Approaches for an Unconventional Disease / C. Gromisch, M. Qadan, M. A. Machado et al. // *Cancer Research*. – 2020. – №80 (16). – P. 3179-3192.

198. Pancreatic anastomosis after pancreatoduodenectomy: A position statement by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS) / S. V. Shrikhande, M. Sivasanker, C. M. Vollmer et al. // *Surgery*. – 2017. – №161 (5). – P. 1221-1234.

199. Pancreatic anastomotic leakage after pancreaticoduodenectomy. Risk factors, clinical predictors, and

management (single center experience) / A. Nakeeb, T. Salah, A. Sultan et al. // *World Journal of Surgery*. – 2013. – №37. – C. 1405-1418. .

200. Pancreatic exocrine response to parenteral nutrition / B. A. Bivins, R. M. Bell, R. P. Rapp, W. H. Toedebush // *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. – 1984. – №8. – P. 34-36.

201. Pancreatic fistula after pancreatic head resection / M. W. Buchler, H. Friess, M. Wagner et al. // *British Journal of Surgery*. – 2000. – №87. – P. 883-889.

202. Pancreatic Fistula and Delayed Gastric Emptying After Pancreatectomy: Where do We Stand? / A. A. Javed, K. Aziz, F. Bagante, C. L. Wolfgang // *The Indian Journal of Surgery*. – 2015. – №77 (5). – P. 409-425.

203. Pancreatic fistula following laparoscopic distal pancreatectomy is probably unrelated to the stapler size but to the drainage modality and significantly reduced with a small suction drain / S. Dokmak, F. S. Fteriche, R. L. Meniconi et al. // *Langenbeck's Archives of Surgery*. – 2019. – №404 (2). – P. 203-212.

204. Pancreatic resection for pancreatic cancer / J. Bachmann, C. W. Michalski, M. E. Martignoni et al. // *HPB (Oxford)*. – 2006. – №8 (5). – P. 346-351.

205. Pancreatic Stiffness Quantified with MR Elastography: Relationship to Postoperative Pancreatic Fistula after Pancreaticoenteric Anastomosis / Y. Shi, Y. Liu, F. Gao et al. // *Radiology*. – 2018. – №288 (2). – P. 476-484.

206. Pancreatic stump closure using only stapler is associated with high postoperative fistula rate after minimal invasive surgery / A. Yüksel, E. B. Bostanc, M. Kadri et al // *Turkish Journal of Gastroenterology*. –

2018. – №29 (2). – P. 191-197.

207. Pancreaticojejunostomy versus controlled pancreaticocutaneous fistula in pancreaticoduodenectomy for periampullary carcinoma / P. Reissman, Y. Perry, A. Cuenca et al. // The American Journal of Surgery. – 1995. – №169 (6). – P. 585-593.

208. Pancreaticojejunostomy versus pancreaticogastrostomy reconstruction after pancreaticoduodenectomy for pancreatic or peria tumours: a multicentre randomized study / B. Topal, S. Fieuws, R. Aerts et al. // The Lancet. Oncology. – 2013. – №14 (7). – P. 655-662.

209. Partial pancreatic tail preserving subtotal pancreatectomy for pancreatic cancer: Improving glycemic control and quality of life without compromising oncological outcomes / L. You, L. Yao, Y. Mao et al. // World Journal of Gastrointestinal Surgery. – 2020. – №12 (12). – P. 491-506.

210. Percutaneous direct pancreatic duct intervention in management of pancreatic fistulas: a primary treatment or temporizing therapy to prepare for elective surgery / X. Li, R. Paz-Fumagalli, W. Wang et al. // BMC Gastroenterology. – 2021. – №21. – P. 44-49.

211. Persistent pancreatic fistula after necrosectomy for severe pancreatitis / V. Calu, M. Dutu, R. Parvuletu et al. // Chirurgia. – 2012. – №107 (6). – P. 796-801. .

212. Place of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the armament against pancreatic adenocarcinoma: A survival, mortality and morbidity systematic review / A. Larentzakis, E. Anagnostou, K. Georgiou et al. // Oncology Letters. – 2021. – №21 (4). – P. 246-263. .

213. Planz, V. Percutaneous biopsy and drainage of the pancreas / V. Planz, S. J. Galgano // Abdominal Radiology. – 2022. – №47. – P. 2584-

2603..

214. Population-Based Assessment of Selective Drain Placement During Pancreatoduodenectomy Using the Modified Fistula Risk Score / D. Xourafas, A. Ejaz, A. Tsung et al. // Journal of The American College of Surgeons. – 2019. – №228 (4). – P. 583-591.

215. Postoperative external fistulas of the digestive tract. Parenteral or enteral nutrition? / P. Frileux, C. Drevillon, B. Landi, J. M. Ollivier // Nutrition Clinique et Metabolisme. – 1994. – №8. – P. 185-193..

216. Postoperative morbidity and mortality of pancreaticoduodenectomy for periampullary cancer / F. F. Chou, S. M. Sheen-Chen, Y. S. Chen et al. // European Journal of Surgery. – 1996. – №162. – P. 477-481. .

217. Postoperative narcotic use is associated with development of clinically relevant pancreatic fistulas after distal pancreatectomy / S. J. Kowalsky, M. S. Zenati, M. Dhir et al. // Surgery. – 2018. – №163 (4). – P. 747-752. .

218. Postoperative pancreatic fistula: a review of traditional and emerging concepts. C. B. Nahm, S. J. Connor, J. S. Samra, A. Mittal // Clinical and Experimental Gastroenterology. – 2018. – №11. – P. 105-118.

219. Postoperative procalcitonin and C-reactive protein predict pancreatic fistula after laparoscopic pancreatoduodenectomy / J. Ma, P. Jiang, B. Ji et al. // BMC Surgery. – 2021. – №21. – P. 171-178..

220. Powell-Brett S. Achieving «Marginal Gains» to Optimise Outcomes in Resectable Pancreatic Cancer / S. Powell-Brett, R. Pande, K. J. Roberts // Cancers (Basel). – 2021. – №13 (7). – P. 1669-1675.

221. Preoperative Imaging and Pathological Diagnosis of Localized High-Grade Pancreatic Intra-Epithelial Neoplasia without Invasive

Carcinoma / R. Sagami, K. Yamao, J. Nakahodo et al. // *Cancers (Basel)*. – 2021. – №13 (5). – P. 945-956. .

222. Prediction of pancreatic fistula after distal pancreatectomy based on cross-sectional images / Y. R. Chang, J. S. Kang, J. Y. Jang et al. // *World Journal of Surgery*. – 2017. – №41 (6). – P. 1610-1617.

223. Predictive factors exocrine pancreatic insufficiency after pancreaticoduodenectomy with pancreaticogastrostomy / H. Nakamura, Y. Murakami, K. Uemura et al. // *Journal of Gastrointestinal Surgery*. – 2009. – №13 (7). – P. 1321-1327.

224. Predictive Factors for Pancreatic Cancer and Its Early Detection Using Special Pancreatic Ultrasonography in High-Risk Individuals / J. Fukuda, K. Ikezawa, M. Nakao et al. // *Cancers (Basel)*. – 2021. – №13 (3). – P. 502-507.

225. Predictive factors of postoperative pancreatic fistula after laparoscopic pancreatoduodenectomy / J. Jin, G. Xiong, J. Li et al. // *Annals of Translational Medicine*. – 2021. – №9 (1). – P. 41-45.

226. Predictors for Survival in an International Cohort of Patients Undergoing Distal Pancreatectomy for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma / M. Korrel, S. Lof, J. Hilst et al. // *Annals of Surgical Oncology*. – 2021. – №28 (2). – P. 1079-1087.

227. Preoperative prediction of pathological grade in pancreatic ductal adenocarcinoma based on ¹⁸F-FDG PET/CT radiomics / H. Xing, Z. Hao, W. Zhu et al. // *EJNMMI Research*. – 2021. – №11. – P. 19-29.

228. Prophylactic active irrigation drainage reduces the risk of postoperative pancreatic fistula-related complications in patients undergoing limited pancreatic resection / J. Chao, C. Zhu, Z. Jia et al. // *Journal of Minimal Access Surgery*. – 2021. – №17 (2). – P. 197-201. .

229. Prospective study of EUS-guided tissue acquisition with a 20G core biopsy needle with a forward bevel for solid pancreatic mass / R. Kanata, T. Sasaki, M. Matsuyama et al. // *Medicine (Baltimore)*. – 2021. – №100 (2). – P. 98-102. .
230. Pylorus-Preserving Pancreatoduodenectomy. Experience in 20 Patients / J. Lerut, P. J. Luder, L. Krähenbiühl et al. // *HPB Surgery*. – 1991. – №4 (2). – P. 109-119. .
231. Pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy (pp Whipple) versus pancreaticoduodenectomy (classic Whipple) for surgical treatment of periampullary and pancreatic carcinoma / F. J. Hüttner, C. Fitzmaurice, G. Schwarzer et al. // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2016. – №16 (2). – P. 456-468.
232. Radical pancreatoduodenectomy – a procedure to be abandoned? / J. A. Heerden, D. C. McIlrath, R. R. Dozois, M. A. Adson // *Mayo Clinic Proceedings*. – 1981 – №56 (10). – P. 601-616.
233. Radical Resection for Locally Advanced Pancreatic Cancers in the Era of New Neoadjuvant Therapy – Arterial Resection, Arterial Divestment and Total Pancreatectomy / Y. Inoue, A. Oba, Y. Ono et al. // *Cancers (Basel)* – 2021. – №13 (8). – P. 1818-1823.
234. Radiofrequency is a secure and effective method for pancreatic transection in laparoscopic distal pancreatectomy: results of a randomized, controlled trial in an experimental model / D. Dorcaratto, F. Burdio, D. Fondevila et al. // *Surgical Endoscopy*. – 2013. – №27 (10). – P. 3710-3719.
235. Randomized clinical trial and meta-analysis of the impact of a fibrin sealant patch on pancreatic fistula after distal pancreatectomy: CPR trial / T. H. Mungroop, N. Heijde, O. R. Busch et al. // *BJS Open*. – 2021. –

№5 (3). – P. 245-259. .

236. Randomized controlled trial of pancreaticojejunostomy versus stapler closure of the pancreatic stump during distal pancreatectomy to reduce pancreatic fistula. M. Kawai, S. Hirono, K. Okada et al. // *Annals of Surgery*. – 2016. – №264 (1). – P. 180-187. .

237. Rashchynski, S. M. Surgical management of internal pancreatic fistula in chronic pancreatitis: a single center experience / S. M. Rashchynski, S. I. Tretsyak, Y. A Baravik // *JOP: Journal of the pancreas*. – 2016. – №17 (5). – P. 498-503.

238. Reshaping preoperative treatment of pancreatic cancer in the era of precision medicine / R. Casolino, C. Braconi, G. Malleo et al. // *Annals of Oncology*. – 2021. – №32 (2). – P. 183-196.

239. Pancreas-visceral fat CT value ratio and serrated pancreatic contour are strong predictors of postoperative pancreatic fistula after pancreaticojejunostomy / T. Kusafuka, H. Kato, Y. Iizawa et al. // *BMC Surgery*. – 2020. – №20. – P. 129-135.

240. Альперович, Б. И. Лечение кист и свищей поджелудочной железы / Б. И. Альперович, В. Ф. Цхай, Г. Н. Хабас // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2000. – №5. – С. 70-76. .

241. Андреев, А. В. Лечение инфицированного панкреонекроза с помощью мини-вмешательств / А. В. Андреев, В. Г. Ившин, В. Р. Гольцов // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2015. – №3. – С. 110-116. .

242. A newly improved POSSUM scoring system for prediction of morbidity in patients with pancreaticoduodenectomy / Z. L. Zhang, L. Chen, L. Peng et al. // *Translational Cancer Research*. – 2020. – №9 (9). – P. 5517-5527. .

243. Zheng-Lin, B. Pancreatic Ductal Adenocarcinoma in the Era of Precision Medicine / B. Zheng-Lin, E. M. O'Reilly // *Seminars in Oncology*. – 2021. – №48 (1). – P. 19-33.

244. Wang, Q. Laparoscopic Pancreaticoduodenectomy in Elderly Patients: Systematic Review and Meta-Analysis / Q. Wang, C. Chen, H. Li // *Front Surg*. – 2022. – №9. – P. 346-357.

245. A novel technique for reducing pancreatic fistulas after pancreaticojejunostomy / D. Subar, D. Pietrasz, D. Fuks, B. Gayet // *International Journal of Surgery Case Reports*. – 2015. – №2015 (7). – P. 387-392.

246. Acinar cell density at the pancreatic resection margin is associated with post-pancreatectomy pancreatitis and the development of postoperative pancreatic fistula / C. B. Nahm, K. M. Brown, P. J. Townend et al. // *Clinical and Experimental Gastroenterology*. – 2018. – №11. – P. 105-118.

247. An updated systematic review and meta-analysis of the use of octreotide for the prevention of postoperative complications after pancreatic resection / H. Zheng, J. Qin, N. Wang et al. // *Medicine (Baltimore)*. – 2019. – №98 (38). – P. 459-468.

248. Can early serum lipase measurement be routinely implemented to rule out clinically significant pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy? / D. R. Valle, M. D. Bellis, G. Pedrazzi et al. // *International Journal of Surgery*. – 2015. – №21 (1). – P. 50-54.

249. Using Quantitative Imaging for Personalized Medicine in Pancreatic Cancer: A Review of Radiomics and Deep Learning Applications / K. Preuss, N. Thach, X. Liang, et al. // *Cancers (Basel)*. – 2022. – №14 (7). – P. 1654-1659.

250. Associations between Nutritional and Immune Status and Clinicopathologic Factors in Patients with Pancreatic Cancer: A Comprehensive Analysis / B. Jablonska, K. Pawlicki, S. Mrowiec et al. // *Cancers (Basel)*. – 2021. – №13 (20). – P. 50-41.

251. A systematic review and meta-analysis of pylorus-preserving versus classical pancreaticoduodenectomy for surgical treatment of periampullary and pancreatic carcinoma / M. K. Diener, H. P. Knaebel, C. Heukauffer et al. // *Annals of Surgery*. – 2007. – №245. – P. 187-200.

252. The usefulness of preoperative exocrine function evaluated by the ¹³C-trioctanoin breath test as a significant physiological predictor of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy / H. Kato, Y. Asano, M. Ito et al. // *BMC Surgery*. – 2022. – №22. – P. 49-58.

253. The individualized selection of Pancreaticoenteric anastomosis in Pancreaticoduodenectomy / K. M. Jin, W. Liu, K. Wang et al. // *BMC Surgery*. – 2020. – №20. – P. 140-146.

254. Copelin, E. Management of severe acute pancreatitis in 2019 / E. Copelin, J. Widmer // *Translational Gastroenterology and Hepatology*. – 2022. – №7. – P. 16-24.

255. Morphohistological Features of Pancreatic Stump Are the Main Determinant of Pancreatic Fistula after Pancreatoduodenectomy / C. Ridolfi, M. R. Angiolini, F. Gavazzi et al. // *BioMed Research International*. – 2014. – №2014. – P. 347-353.

256. Neoadjuvant chemotherapy with or without radiotherapy versus upfront surgery for resectable pancreatic adenocarcinoma: a meta-analysis of randomized clinical trials / I. Ghanem, D. Lora, N. Herradon et al. // *ESMO Open*. – 2022. – №7 (3). – P. 658-664.

257. Trede, M. Survival after pancreatoduodenectomy. 118

consecutive resections without an operative mortality / M. Trede, G. Schwall, H. D. Saeger // *Annals of Surgery*. – 1990. – №211. – P. 447-458.

258. Systematic review and meta-analysis of the volume-outcome relationship in pancreatic surgery / G. A. Gooiker, W. Gijn, M. W. Wouters et al. // *The British Journal of Surgery*. – 2011. – №98. – P. 485-494.

259. Systematic review and meta-analysis of standard and extended lymphadenectomy in pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer / C. W. Michalski, J. Kleeff, M. N. Wente et al. // *The British Journal of Surgery*. – 2007. – №94. – P. 265-273.

260. Yamada Y. Present status and perspective of perioperative chemotherapy for patients with resectable pancreatic cancer in Japan / Y. Yamada // *Global Health & Medicine*. – 2022. – №4 (1). – P. 14-20.

261. Variation in postoperative complication rates after high-risk surgery in the United States / J. B. Dimick, P. J. Pronovost, J. A. Cowan et al. // *Surgery*. – 2003. – №134. – P. 534-540.

262. Variation in postoperative complication rates after high-risk surgery in the United States / J. B. Dimick, P. J. Pronovost, J. A. Cowan et al. // *Surgery*. – 2003. – №134. – P. 534-540.

263. Diagnosis of postoperative pancreatic fistula / O. Facy, C. Chalumeau, M. Poussier et al. // *The British Journal of Surgery*. – 2012. – №99. – P. 1072-1075.

264. One hundred and forty-five consecutive pancreaticoduodenectomies without mortality / J. L. Cameron, H. A. Pitt, C. J. Yeo et al. // *Annals of Surgery*. – 1993. – №217. – P. 430-435.

265. Optimal management of peripancreatic fluid collection with postoperative pancreatic fistula after distal pancreatectomy: Significance of computed tomography values for predicting fluid infection. / K. Maeda,

N. Kuriyama, Y. Nakagawa et al. // PLoS One. – 2021. – №16 (11). – P. 819-825.

266. Optimal Perioperative Nutrition Therapy for Patients Undergoing Pancreaticoduodenectomy: A Systematic Review with a Component Network Meta-Analysis / S. Y. Wang, Y. L. Hung, C. C. Hsu et al. // Nutrients. – 2021. №13 (11). – P. 569-574.

267. Pancreatic anastomotic leakage after pancreaticoduodenectomy in 1,507 patients: a report from the Pancreatic Anastomotic Leak Study Group / K. M. Reid-Lombardo, M. B. Farnell, S. Crippa et al. // Journal of Gastrointestinal Surgery. – 2007. – №11. – P. 1451-1458.

268. Шнейдер, В. Э. Выбор классификации повреждения поджелудочной железы для определения тактики хирургического лечения / В. Э. Шнейдер // Вестник новых медицинских технологий. – 2014. – Т.21, №4. – С. 75-78.

269. Anastomosis technique for pancreatojejunostomy and early removal of drainage tubes may reduce postoperative pancreatic fistula / H. Kawaida, H. Kono, H. Amemiya et al. // World Journal of Surgical Oncology. – 2020. – №18. – P. 295-304.

270. Christians, D. B. Pancreaticoduodenectomy and vascular resection: persistent controversy and current recommendations / D. B. Christians // Annals of Surgical Oncology. – 2009. – №16. – P. 789-791. .

271. Hospital volume and late survival after cancer surgery / J. D. Birkmeyer, Y. Sun, S. L. Wong, T. A. Stukel // Annals of Surgery. – 2007. – №245. – P. 777-783. .

272. Structured intraoperative assessment of pancreatic gland characteristics in predicting complications after pancreaticoduodenectomy / C. Ansorge, L. Strommer, A. Andren-Sandberg et al. // The British Journal

of Surgery. –2012. – №99. – P. 1076-1082.

273. Randomized clinical trial of external stent drainage of the pancreatic duct to reduce postoperative pancreatic fistula after pancreaticojejunostomy / F. Motoi, S. Egawa, T. Rikiyama et al. // The British Journal of Surgery. – 2012. – №99. – P. 524-531.

274. Postoperative pancreatic fistula: an international study group (ISGPF) definition / C. Bassi, C. Dervenis, G. Butturini et al. // Surgery. – 2005. – №138. – P. 8-13.

275. Perioperative mortality for pancreatectomy: a national perspective / J. T. McPhee, J. S. Hill, G. F. Whalen et al. // Annals of Surgery. – 2007. – №246. – P. 246-253.

276. Postpancreatectomy hemorrhage: diagnosis and treatment: an analysis in 1669 consecutive pancreatic resections / E. F. Yekebas, L. Wolfram, G. Cataldegirmen et al. // Annals of Surgery. – 2007. – № 246. – P. 269-280.

277. Pancreatic fistula rate after pancreatic resection. The importance of definitions / C. Bassi, G. Butturini, E. Molinari et al. // Digestive Surgery. – 2004. – №21. – P. 54-59

278. Neoptolemos, J. P. Multimodality standard of care treatment of resectable and borderline resectable pancreatic cancer / J. P. Neoptolemos, P. Ghaneh, T. Hackert // Hepatobiliary Surgery and Nutrition. – 2021. – №10 (5). – P. 714-716

279. Options and limitations in applying the fistula classification by the International Study Group for Pancreatic Fistula / F. Gebauer, K. Kloth, M. Tachezy et al. // Annals of Surgery. – 2012. – №256. – P. 130-138.

280. Management of pancreatic fistulas after pancreaticoduodenectomy: results in 437 consecutive patients / K. K.

Kazanjian, O. J. Hines, G. Eibl, H. A. Reber // Archives of Surgery. – 2005. – №140. – P. 849-854.

281. Kim, D. U. Is Neoadjuvant Therapy Needed in Patients with Resectable Pancreatic Cancer? / D. U. Kim // Gut and Liver. – 2022. – №16 (1). – P. 3-4.

282. Laparoscopic versus open pancreaticoduodenectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma: study protocol for a multicentre randomised controlled trial / S. Pan, T. Qin, T. Yin et al. // BMJ Open. – 2022. – №12 (4). – P. 1273-1281.

283. Is peritoneal drainage essential after pancreatic surgery?: A meta-analysis and systematic review / L. Huan, Q. Fei, H. Lin et al. // Medicine (Baltimore). – 2017. – №96 (51). – P. 945-954.

284. International consensus statement on robotic pancreatic surgery / R. Liu, G. Wakabayashi, C. Palanivelu et al. // Hepatobiliary Surgery and Nutrition. – 2019. – №8 (4). – P. 345-360.

285. Intraoperative amylase in peripancreatic fluid independently predicts for pancreatic fistula post pancreaticoduodenectomy / P. R. Reuver, J. Gundara, T. J Hugh et al. // HPB (Oxford). – 2016. – №18 (7). – P. 608-614.

286. Howard, J. M. History of pancreatic head resection – the evaluation of surgical technique / J. M. Howard // The American Journal of Surgery. – 2007. – №194. – P. 6-10.

287. External Negative Pressure Drainage of the Pancreatic Duct in Pancreatogastrostomy Following Pylorus-Preserving Pancreaticoduodenectomy – Feasibility and Technique / H. C. Albrecht, C. Amling, C. Menenakos, S. Gretschel // Frontiers in Oncology. – 2021. – №8. – P. 458-465.

288. Early Nasojejunal Nutrition Versus Early Oral Feeding in

Patients After Pancreaticoduodenectomy: A Randomized Controlled Trial / X. Liu, Q. Chen, Y. Fu et al. // *Frontiers in Oncology*. – 2021. – №11. – P. 243-254. 150

289. Effect of postoperative non-steroidal anti-inflammatory drugs on anastomotic leakage after pancreaticoduodenectomy / S. Yoon, H. Kim, H. Cho et al. // *Korean Journal of Anesthesiology*. – 2022. – №75(1). – P. 61-70.

290. Dindo, D. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey / D. Dindo, N. Demartines, P. A. Clavien // *Annals of Surgery*. – 2004. – №240. – P. 205-213.

291. Drain data to predict clinically relevant pancreatic fistula / D. J. Moskovic, S. E. Hodges, M. F. Wu et al. // *HPB (Oxford)*. – 2010. – №12. – P. 472-481.

292. Developing Risk Prediction Models for Postoperative Pancreatic Fistula: a Systematic Review of Methodology and Reporting Quality / Z. Wen, Y. Guo, B. Xu et al. // *The Indian Journal of Surgery*. – 2016. – №78 (2). – P. 136-143.

293. Complications after pancreaticoduodenectomy: the problem of current definitions / G. Butturini, S. Marcucci, E. Molinari et al. // *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery*. – 2006. – №13. – P. 207-211. 171.

294. Readmission after pancreatectomy for pancreatic cancer in Medicare patients / D. M. Reddy, C. M. Townsend, Y. F. Kuo et al. // *Journal of Gastrointestinal Surgery*. – 2009. – №13. – P. 1963-1974. 122

295. Practical usefulness of lymphatic and connective tissue clearance for the carcinoma of the pancreas head / O. Ishikawa, H. Ohhigashi, Y. Sasaki et al. // *Annals of Surgery*. – 1988. – №208. – P. 215-

220.

296. Pancreatogastrostomy versus pancreatojejunostomy for RECOstruction after partial PANCreatoduodenectomy (RECOPANC): study protocol of a randomized controlled trial UTN U1111-1117-9588. / U. F. Wellner, S. Brett, T. Bruckner et al. // *Trials*. – 2012. – №13. – P. 45-53.

297. Conlon, K. C. Management of Adenocarcinoma of the Body and Tail of the Pancreas / K. C. Conlon, M. F. Brennan // *Atlas of Clinical Oncology Pancreatic Cancer*. – London, 2001. – P. 255-263. 108.

298. Peng's binding pancreaticojejunostomy after pancreaticoduodenectomy: a French prospective study / E. Buc, R. Flamein, C. Golfier et al. // *Journal of Gastrointestinal Surgery*. – 2010. – №14 (4). – P. 705-710.

299. Risk factors of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy: a collective review / G. Ramacciato, P. Mercantini, N. Petrucciani et al. // *The American surgeon*. – 2011. – №77 (3). – P. 257-269.

300. Prediction of pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy by preoperative dynamic CT and fecal elastase-1 levels / J. H. Kang, J. S. Park, J. S. Yu et al. // *PLoS One*. – 2017. – №12 (5). – P. 1023-1029.

301. Passive versus active intra-abdominal drainage following pancreatic resection: does a superior drainage system exist? A protocol for systematic review / L. Park, L. Baker, H. Smith et al. // *BMJ Open*. – 2019. – №9 (9). – P. 675-681.

302. Connor, S. Postoperative acute pancreatitis after pancreatoduodenectomy: the importance of considering modifiers when validating a definition / S. Connor // *BJS Open*. – 2022. – №6 (2). – P. 793-798.

303. Li, M. Clinical practice guidelines for the interventional treatment of advanced pancreatic cancer (5th edition) / M. Li // Journal of Interventional Medicine. – 2021. – №4 (4). – P. 159-171.

304. Current Pathology Model of Pancreatic Cancer / K. Szymonski, K. Milian-Ciesielska, E. Lipiec, D. Adamek // Cancers (Basel). – 2022. – №14 (9). – P. 2321-2336.

305. Pancreatogastrostomy versus Pancreatojejunostomy: An Up-to-Date Meta-Analysis of RCTs / K. Perivoliotis, E. Sioka, A. Tatsioni et al. // International Journal of Surgical Oncology. – 2017. – №2017. – P. 459-468.

306. Early intra-abdominal infection following pancreaticoduodenectomy: associated factors and clinical impact on surgical outcome / N. Sato, T. Kimura, A. Kenjo et al. // Fukushima Journal of Medical Science. – 2020. – №66 (3). – P. 124-132.

307. A comparison of pancreaticoduodenectomy with extended pancreaticoduodenectomy: a meta-analysis of 1909 patients / N. Iqbal, R. E. Lovegrove, H. S. Tilney et al. // European Journal of Surgical Oncology. – 2009. – №35. – P. 79-86.

308. Complications nearly double the cost of care after pancreaticoduodenectomy / C. K. Enestvedt, B. S. Diggs, M. A. Cassera et al. // The American Journal of Surgery. – 2012. – №204. – P. 332-338. 96

309. External pancreatic duct stent decreases pancreatic fistula rate after pancreaticoduodenectomy: prospective multicenter randomized trial / P. Pessaux, A. Sauvanet, C. Mariette et al. // Annals of Surgery. – 2011. – №253. – P. 879-885.

310. External drainage of pancreatic duct with a stent to reduce leakage rate of pancreaticojejunostomy after pancreaticoduodenectomy: a prospective randomized trial / R. T. Poon, S. T. Fan, C. M. Lo et al. //

Annals of Surgery. – 2007. – №246. – P. 425-433.

311. Improvement of delayed gastric emptying in pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy: results of a prospective, randomized, controlled trial / M. Tani, H. Terasawa, M. Kawai et al. // Annals of Surgery. – 2006. – №243. – P. 316-320.

312. Impact of pasireotide on postoperative pancreatic fistulas following distal resections / T. Vuorela, H. Mustonen, A. Kokkola et al. // Langenbeck's Archives of Surgery. – 2021. – №406 (3). – P. 735-742.

313. Surgeon volume impacts hospital mortality for pancreatic resection / R. W. Eppsteiner, N. G. Csikesz, J. T. McPhee et al. // Annals of Surgery. – 2009. – №249. – P. 635-640.

314. Robatel, S. Current Limitations and Novel Perspectives in Pancreatic Cancer Treatment / S. Robatel, M. Schenk // Cancers (Basel). – 2022. – №14 (4). – P. 985-989.

315. Impact of postoperative complications on clinical and economic consequences in pancreatic surgery / F. Cecka, B. Jon, E. Cermakova et al. // Annals of Surgical Treatment and Research. – 2016. – №90 (1). – P. 21-28.

316. Surgical techniques and postoperative management to prevent postoperative pancreatic fistula after pancreatic surgery / H. Kawaida, H. Kono, N. Hosomura et al. // World Journal of Gastroenterology. – 2019. – №25 (28). – P. 3722-3737.

317. A surgical and pathological based classification of resective treatment of pancreatic cancer. Summary of an international workshop on surgical procedures in pancreatic cancer / S. Pedrazzoli, H.G. Beger, H. Obertop et al. // Digestive Surgery. – 1999. – №16. – P. 337-345.

318. Preoperative Computed Tomography to Predict and Stratify the

Risk of Severe Pancreatic Fistula After Pancreatoduodenectomy / M. Sandini, D. P. Bernasconi, D. Ippolito et al. // *Medicine (Baltimore)*. – 2015. – №94 (31). – P. 289-295.

319. Cubilla, A. L. Lymph node involvement in carcinoma of the head of the pancreas area / A. L. Cubilla, J. Fortner, P. J. Fitzgerald // *The Cancer Journal*. – 1978. – №41. – P. 880-887.

320. Pancreatic anastomoses after pancreaticoduodenectomy: do we need further studies? / S. V. Shrikhande, S. S. Qureshi, N. Rajneesh, P. J. Shukla // *World Journal of Surgery*. – 2005. – №29. – P. 1642-1649.

321. Early intra-peritoneal metabolic changes and protease activation as indicators of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy / C. Ansorge, S. Regner, R. Segersvard, L. Strömmer // *The British Journal of Surgery*. – 2012. – №99 (1). – P. 104-111.

322. Factors influencing readmission after pancreaticoduodenectomy: a multi-institutional study of 1302 patients / S. A. Ahmad, M. J. Edwards, J. M. Sutton et al. // *Annals of Surgery*. – 2012. – №256. – P. 529-537.

323. Fortner, J. G. Regional pancreatectomy for cancer of the pancreas, ampulla, and other related sites. Tumor staging and results / J. G. Fortner // *Annals of Surgery*. – 1984. – №199 (4). – P. 418-425.

324. Patient and hospital characteristics on the variance of perioperative outcomes for pancreatic resection in the United States: a plea for outcome-based and not volume-based referral guidelines / S. H. Teh, B. S. Diggs, C. W. Deveney, B. C. Sheppard // *Archives of Surgery*. – 2009. – №144. – P. 713-721.

325. Predictive Biomarkers for a Personalized Approach in Resectable Pancreatic Cancer / V. Merz, D. Mangiameli, C. Zecchetto et al.

// *Frontiers in Oncology*. – 2022. – №9. – P. 45-53.

326. Standard versus extended lymphadenectomy associated with pancreaticoduodenectomy in the surgical treatment of adenocarcinoma of the head of the pancreas: a multicenter, prospective, randomized study. Lymphadenectomy Study Group / S. Pedrazzoli, V. DiCarlo, R. Dionigi et al. // *Annals of Surgery*. – №1998. – №228. – P. 508-517.

327. Impact of nationwide centralization of pancreaticoduodenectomy on hospital mortality / R. F. Wilde, M. G. Besselink, I. V. Tweel et al. // *The British Journal of Surgery*. – 2012. – №99. – P. 404-410.

328. Pedrazzoli, S. Systematic review and meta-analysis of surgical drain management after the diagnosis of postoperative pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy: draining-tract-targeted works better than standard management / S. Pedrazzoli, A. R. Brazzale // *Langenbeck's Archives of Surgery*. – 2020. – №405 (8). – P. 1219-1231.

329. Pokharel, N. Comparison of preoperative Nutritional Risk Index and Body Mass Index for predicting immediate postoperative outcomes following major gastrointestinal surgery: Cohort-study__N. Pokharel , G. Katwal, S. K. Adhikari // *Annals of Medicine and Surgery*. – 2019. – №48. – P. 53-58.

330. Preoperative Nutrition Support May Reduce the Prevalence of Postoperative Pancreatic Fistula after Open Pancreaticoduodenectomy in Patients with High Nutritional Risk Determined by NRS2002 / J. Y. Xu, X. D. Tian, J. H. Song, et al. // *BioMed Research International*. – 2021. – №2021. – P. 49-56.

331. Принципы лечения больных с наружными панкреатическими свищами / Е. В. Степан, А. С. Ермолов, М. Л. Рогаль,

Ю. С. Тетерин // Хирургия. – №3. – 2017. – С. 42-49.

332. Effect of centralization of pancreaticoduodenectomy on nationwide hospital mortality and length of stay / B. Topal, S. V. Sande, S. Fieuws, F. Penninckx // The British Journal of Surgery. – 2007. – №94. – P. 1377-1381.

333. Rozich, N. S. Malnutrition, frailty, and sarcopenia in pancreatic cancer patients: assessments and interventions for the pancreatic surgeon / N. S. Rozich, C. E. Jones, K. T. Morris // Annals of Pancreatic Cancer. – 2019. – № 2. – P. 3-8.

334. Prevention of postoperative pancreatic fistula after pancreatectomy: results of a Canadian RAND/UCLA appropriateness expert panel / J. Hallet, E. Theodosopoulos, J. Abou-Khalil et al. // Canadian Journal of Surgery. – 2022. – №65 (2). – P.135-142.

335. Howard, J. M. Pancreatico-duodenectomy: forty-one consecutive Whipple resections without an operative mortality / J. M. Howard // Annals of Surgery. – 1968. – №168 (4). – P. 629-640.

336. Labori, K. J. Short-Course or Total Neoadjuvant Chemotherapy in Resectable and Borderline Resectable Pancreatic Cancer – Current Status and Future Perspectives / K. J. Labori // Frontiers in Oncology. – 2022. – № 9. – P. 138-143.

337. Results of surgical treatment of periampullary tumors: a thirty-five-year experience / R. Y. Tarazi, R. E. Hermann, D. P. Vogt et al. // Surgery. – 1986. – №100. – P. 716-723. 354

338. Ghaferi, A. A. Hospital volume and failure to rescue with high-risk surgery / A. A. Ghaferi, J. D. Birkmeyer, J. B. Dimick // Medical Care. – 2011. – №49 (12). – P. 1076-1081.

339. Improving outcome for patients with pancreatic cancer through

centralization / V. E. Lemmens, K. Bosscha, G. Schelling // *The British Journal of Surgery*. – 2011. – №98. – P. 1455-1462.

340. Fortner, J. G. Surgical principles for pancreatic cancer: regional total and subtotal pancreatectomy / J. G. Fortner // *Cancer*. – 1981. – №47. – P. 1712-1718.

341. Утешев, И. Ю. Хирургическая профилактика осложнений корпорокаудальной резекции поджелудочной железы : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.17 / Утешев Игорь Юрьевич. – М., 2020. – 193 с.

342. Radiographic sarcopenia predicts postoperative infectious complications in patients undergoing pancreaticoduodenectomy / K. Takagi, R. Yoshida, T. Yagi et al. // *BMC Surgery*. – 2017. – №17. – P. 64-73.

343. Protocol of a randomised controlled phase II clinical trial investigating PREoperative endoscopic injection of BOTulinum toxin into the sphincter of Oddi to reduce postoperative pancreatic fistula after distal pancreatectomy: the PREBOTPilot trial / U. Klaiber, P. Sauer, E. Martin et al. // *BMJ Open*. – 2020. – №10 (9). – P. 2326-2334.

344. Hospital cost-categories of pancreaticoduodenectomy / B. Topal, G. Peeters, H. Vandeweyer et al. // *Acta chirurgica Belgica*. – 2007. – №107. – P. 373-377.

345. Внутренние комбинированные желчный и панкреатический свищи (клиническое наблюдение) / Н. А. Соловьев, Д. Н. Панченков, Н. А. Мокшина, Т. А. Бригиневич // *Гастроэнтерология*. – 2016. – №1. – С. 86-90.

346. Prolonged perifiring compression with a linear stapler prevents pancreatic fistula in laparoscopic distal pancreatectomy / M. Nakamura, J. Ueda, H. Kohno et al. // *Surgical Endoscopy*. – 2011. – №25 (3). – P. 867-871.

347. Rockey, E. W. Total Pancreatectomy for Carcinoma : Case Report / E. W. Rockey // *Annals of Surgery*. – 1943. – №118. – P. 603-611.
348. Prospective, randomized trial of octreotide to prevent pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy for malignant disease / A. M. Lowy, J. E. Lee, P. W. Pisters et al. // *Annals of Surgery*. – 1997. – №226. – P. 632-641.
349. Шабунин, А. В. Сравнительный анализ результатов формирования панкреатодигестивных анастомозов / А. В. Шабунин, М. М. Тавобилов, А. А. Карпов // *Московский хирургический журнал*. – 2016. – №1. – С. 5-10.
350. Prophylactic intra-peritoneal drain placement following pancreaticoduodenectomy: A systematic review and meta-analysis / Y. C. Wang, P. Szatmary, J. Q. Zhu et al. // *World Journal of Gastroenterology*. – 2015. – №21 (8). – P. 2510-2521.
351. Strobel, O. Cherrez A, Hinz U, Mayer P, Kaiser J, Fritz S, et al. Risk of pancreatic fistula after enucleation of pancreatic tumours. / O Strobel, A Cherrez, U Hinz, P Mayer, et al. // *Journal Br Surg*. – 2015. – №102(10). – P.1258–1266.
352. EUS versus percutaneous management of postoperative pancreatic fluid collection: a systematic review and meta-analysis. / BP Mohan, M Shakhathreh, S Dugyala, et al. // *Endosc Ultrasound*. – 2019. – №8(5). –P.298–309. doi: 10.4103/eus.eus_18_19.
353. . Pancreatic outflow tract reconstruction after pancreaticoduodenectomy: a metaanalysis of randomized controlled trials. / XX. Wang, Y.K. Yan, B.L. Dong, et al // *World Journal of Surgical Oncology*. – 2021. – №19. – P.203 –211. doi.org/10.1186/s12957-021-02314-2

354. Clinical Analysis of C-Shaped Embedded Pancreaticojejunostomy in Pancreaticoduodenectomy. / Hui Huang, Jichun Sun, Zhiqiang Li, et al // Journal Oncol. – 2022. . doi: 10.1155/2022/7427146

355. Preoperative neutrophil- to- lymphocyte ratio predicts healing time for postoperative pancreatic fistula after distal pancreatectomy. / K. Toya, Y. Tomimaru, Sh.Kobayashi, // .Ann Gastroenterol Surg. – 2022. – №6(1). – P.169–175.

356. Systematic review and meta-analysis of postoperative pancreatic fistula rates using the updated 2016 International Study Group Pancreatic Fistula definition in patients undergoing pancreatic resection with soft and hard pancreatic texture /D. Eshmuminov1 , M.l A. Schneider1 , Ch.Tschuor1 et al // HPB – 2018. – № 20. – P. 992–1003

357. Systematic review and meta-analysis of surgical drain management after the diagnosis of postoperative pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy: draining-tract-targeted works better than standard management / S. Pedrazzoli, A.R. Brazzale // Langenbeck's Archives of Surgery – 2020. – №. 405. – P. 1219–1231.

358. Blumgart anastomosis reduces the incidence of pancreatic fstula after pancreaticoduodenectomy: a systematic review and meta-analysis / Li Zhenlu, A. Wei, N. Xia // Journal Scientifc Reports – 2020. – № 10. – P.178 186.

359. State-of-the-art surgery for pancreatic cancer. / A. Nießen, Th. Hackert. // Langenbecks Arch Surg. – 2022. – № 407(2). – P. 443–450.

360. . A simple method to evaluate whether pancreas texture can be used to predict pancreatic fistula risk after pancreatoduodenectomy / S .Yardimci, YB. Kara, D. Tuney, et al. // Journal Gastrointest

Surg.2015;19:1625–1631

361. Physiological effects of enteral and parenteral feeding on pancreaticobiliary secretion in humans / S. J. Keefe, R. B. Lee, F. P. Anderson et al. // *Am Journal Physiol Gastrointest Liver Physiol.* – 2003. – №284. – P. 27-36

362. The prevalence and the impact of frailty in hepato-biliary pancreatic cancers: a systematic review and meta-analysis / K Komici, M Cappuccio, A Scacchi, et al. // *Journal Clin Med.* – 2022. – № 11. – P. 1116-1125.

363. Critical appraisal of the techniques of pancreatic anastomosis following pancreaticoduodenectomy: a network meta-analysis / Ratnayake, C. B. B. et al. // *Int. Journal Surg.* – 2020. – №. 73. – P.72–77.

364. Профилактика панкреатического свища после панкреатодуоденальной резекции / А. Г. Кригер, Д. С. Горин, А. Р. Калдаров, Г. В. Галкин // *Хирургия.* – 2020. – №.11. – С. 61-65

365. Pancreaticoduodenectomy model demonstrates a fundamental role of dysfunctional β cells in predicting diabetes. / T. Mezza, Pml Ferraro, G. Di Giuseppe, iaccari. et al. // *Journal Clin Invest.* – 2021. – № 15. – 131(12). – P.e:146788

366. Postoperative pancreatic fistula: we need to redefine grades B and C. / T. Hackert, U. Hinz, T .Pausch et al. // *Surgery .* – 2016. – №. 159. – P. 872–877.

367. Pancreaticoduodenectomy for selected pancreatic endocrine tumors / R. Udelsman, C. J. Yeo, R. H. Hruban et al. // *Surg Gynecol Obstet.* – 1993. – №177 (3). – P. 269-278.

368. The predictive value of procalcitonin for postoperative early pancreatic fistula. / Q. Zhou, Y. Xia, Z. Lei. // *BMC*

Surg. – 2020. – №. 20. – P. 90.

369. Prolonged peri-firing compression with a linear stapler prevents pancreatic fistula in laparoscopic distal pancreatectomy / M. Nakamura, J. Ueda, H. Kohno et al. // Surg Endosc. – 2011. – №25 (3). – P. 867-871.

370. Extended experience with a dynamic, data-driven selective drain management protocol in pancreaticoduodenectomy: progressive risk stratification for better practice. / MT Trudeau, L Maggino, B Chen et al // Journal Am Coll Surg –2020. – №.230. – P.809–818.

371. Risk factors for pancreatic anastomotic leakage: the significance of preoperative dynamic magnetic resonance imaging of the pancreas as a predictor of leakage / Y. Tajima, T. Kuroki, R. Tsutsumi et al. // Journal of The American College of Surgeons. – 2006. – №202. – P. 723-731.

372. Prospective trial of a blood supply-based technique of pancreaticojejunostomy: effect on anastomotic failure in the Whipple procedure / S. M. Strasberg, J. A. Drebin, N. A. Mokadam et al. // Journal of The American College of Surgeons. – 2002. – №194 (6). – P. 746-758.