

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ

УЧРЕЖДЕНИЕ «ИНСТИТУТ ХИРУРГИИ ИМ. А.В. ВИШНЕВСКОГО»

*На правах рукописи*

**Ахтанин Евгений Александрович**

**Факторы риска и профилактика послеоперационного панкреатита при  
резекционных вмешательствах на поджелудочной железе**

14.01.17 - хирургия

ДИССЕРТАЦИЯ на соискание  
ученой степени кандидата  
медицинских наук

Научный руководитель: доктор медицинских  
наук, профессор А.Г. Кригер

г. Москва – 2016

# Оглавление

<b>Список сокращений:</b> .....	3
<b>Введение</b> .....	4
<b>Глава 1. Факторы риска и профилактика послеоперационного панкреатита после резекционных операций на поджелудочной железе (обзор литературы)</b> .....	9
1.1 Факторы риска послеоперационного панкреатита.....	11
1.2 Возможность прогнозирования возникновения послеоперационного панкреатита .....	16
1.3 Сравнение модификаций панкреатодигестивного анастомоза .....	18
1.4 Профилактика послеоперационного панкреатита.....	21
1.5 Заключение.....	29
<b>Глава 2. Материал и методы исследования</b> .....	30
2.1 Ретроспективная часть .....	30
2.1.1 Характеристика больных .....	30
2.2 Проспективная часть .....	37
2.2.1 Способ рандомизации больных .....	41
2.2.2 Дизайн исследования .....	42
2.2.3. Исследуемый препарат .....	43
2.2.4 Характеристика больных .....	43
2.3 Методы обследования больных .....	48
2.4 Лечение больных .....	54
<b>Глава 3. Послеоперационный панкреатит его осложнения и методы профилактики</b> .....	56
3.1 Частота возникновения послеоперационного панкреатита и его осложнений .....	56
3.1.1 Факторы прогноза развития послеоперационного панкреатита .....	59
3.2 Частота развития послеоперационного панкреатита в проспективном исследовании .....	64
3.2.1 Клиническая картина послеоперационного панкреатита и его осложнений .....	65
3.2.2 Факторы риска развития послеоперационного панкреатита .....	67
3.2.3 Профилактическое использование октреотида .....	69
3.2.4 Специфические проявления послеоперационного панкреатита.....	70
3.2.5 Оценка тяжести течения послеоперационного периода у больных, после резекционных вмешательств на ПЖ .....	72
3.2.6 Использование малоинвазивных методов лечения осложнений ПП .....	75
3.2.7 Длительность госпитализации больных.....	78
<b>Глава 4. Воздействие антимиediatorной терапии на лабораторные и иммунные показатели</b> .....	80
4.1 Общая оценка лабораторных показателей до операции.....	80
4.2 Сравнительная оценка влияния лорноксикама на лабораторные показатели .....	83
<b>Заключение</b> .....	98
<b>Выводы</b> .....	105
<b>Практические рекомендации</b> .....	105
<b>Используемая литература</b> .....	106

### **Список сокращений:**

ПЖ – поджелудочная железа

ПО – послеоперационные осложнения

ПП – послеоперационный панкреатит

ПС – панкреатический свищ

АК – аррозионное кровотечение

ПДА – панкреатодигестивный анастомоз

ППр – панкреатический проток

ПДР – панкреатодуоденальная резекция

ФР – фактор риска

ФНО – фактор некроза опухоли

ЛИИ – лейкоцитарный индекс интоксикации

АФК – активные формы кислорода

ИМТ – индекс массы тела

ССС – сердечно-сосудистая система

ИБС – ишемическая болезнь сердца

СД – сахарный диабет

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

КТ – компьютерная томография

МРТ – магнитно-резонансная томография

СА – сывороточная амилаза

СРБ – С-реактивный белок

ПС – панкреатический свищ

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ПЕА – панкреатоеюноанастомоз

ПГА – панкреатогастроанастомоз

## **Введение**

Послеоперационный панкреатит (ПП) является тяжелым осложнением резекционных операций на поджелудочной железе (ПЖ) [Кригер А.Г. с соавт., 2012]. Частота его возникновения не имеет тенденции к уменьшению [Ryska M. et al., 2014]. Факторы, предрасполагающие к возникновению ПП, известны и многочисленны, однако, до настоящего времени предметом обсуждения является вопрос, какие из них являются ведущими [Machado N. O. et al., 2012]. Вычленение из многих факторов риска наиболее значимых позволит разработать действенные меры профилактики ПП. По мнению некоторых авторов, возникновению ПП предрасполагают следующие факторы: жировая инфильтрация ПЖ, «сочная», мягкая железа без фиброзных изменений, нерасширенный панкреатический проток (ППр), массивная интраоперационная кровопотеря, мультивисцеральные резекции, лимфоаденэктомия по ходу артерии с нарушением симпатической и парасимпатической иннервации [Ramacciato G. et al., 2011].

Оценивая результаты операций на ПЖ, как правило, обсуждается проблема возникновения несостоятельности панкреатодигестивного анастомоза и панкреатического свища (ПС). Именно это осложнение может привести к последующему сепсису и аррозионному кровотечению (АК). Частота ПС после операций на ПЖ составляет около 10 - 30% с летальностью 2 - 10% [Suc B. et al., 2003]. Летальность при АК составляет 30 - 50% [Rajarathinam G. et al. 2008]. Предлагались различные меры профилактики возникновения несостоятельности панкреатодигестивного анастомоза (ПДА): биологические покрытия анастомозов, использование желудка вместо кишки для формирования анастомоза с ПЖ, использование большого сальника в зоне ПДА и крупных сосудов, применение аналогов соматостатина, многочисленные модификации ПДА и т.д. Преимущества ни одного из этих методов не доказаны [Lai E. C. et al. 2009], что не вызывает удивления, поскольку основной причиной этих осложнений является ПП [Кригер А.Г. с соавт., 2012].

Правильная оценка факторов риска необходима для прогнозирования вероятности возникновения ПП, а адекватная профилактика позволит уменьшить

частоту его осложнений и снизить летальность. Профилактические мероприятия должны начинаться до операции, продолжаться во время нее и в ближайшем послеоперационном периоде. В литературе появились сообщения об успешном применении препарата лорноксикам при лечении больных острым панкреатитом, включая его наиболее тяжелые формы [Горский В.А. с соавт. 2013г.]. Полученные обнадеживающие результаты при использовании лорноксикама в лечении острого панкреатита позволяют предположить, что этот препарат может быть эффективен и для профилактики ПП при резекционных операциях на ПЖ. Однако, таких исследований в изученной нами литературе до настоящего времени не проводилось.

Таким образом, определение факторов риска ПП, изучение и внедрение профилактических мероприятий его возникновения является актуальной и чрезвычайно важной задачей современной хирургической панкреатологии.

**Цель исследования:** улучшение результатов резекционных операций на поджелудочной железе за счет уменьшения частоты возникновения послеоперационного панкреатита.

#### **Задачи исследования**

1. Определить факторы риска возникновения послеоперационного панкреатита после резекционных вмешательств на поджелудочной железе.
2. Изучить механизмы антимиediatorной терапии лорноксикамом на биохимическом и иммунологическом уровне.
3. Оценить клиническую эффективность антимиediatorной терапии препаратом лорноксикам в профилактике и лечении послеоперационного панкреатита.

#### **Положения, выносимые на защиту:**

1. Факторами риска возникновения послеоперационного панкреатита при резекционных операциях на поджелудочной железе являются: опухолевый характер заболевания, «мягкая» паренхима поджелудочной железы, диаметр панкреатического протока менее 3 мм и индекс панкреатического протока менее 0,2, индекс массы тела более 27,0 кг/м<sup>2</sup>, наличие инфильтрации парапанкреатической клетчатки.

2. Препарат лорноксикам оказывает ингибирующее воздействие на провоспалительные иммунологические и лабораторные показатели.

3. Периоперационное применение препарата лорноксикам уменьшает частоту возникновения и тяжесть течения послеоперационного панкреатита.

### **Научная новизна**

Доказана возможность прогнозирования осложнений послеоперационного панкреатита на основании учета факторов риска.

Изучена способность препарата лорноксикам ингибировать провоспалительные иммунологические и лабораторные показатели крови, что предотвращает развитие тяжелого послеоперационного панкреатита.

### **Практическая значимость**

Профилактическое применение антимедиаторной терапии препаратом лорноксикам у больных, оперированных на ПЖ, позволяет снизить частоту развития ПП и его осложнений.

Изученные провоспалительные иммунологические маркеры такие, как повышение хемилюминесценции, усиленной люцигенином и люминолом, CD95+ гранулоцитов, CD56+ моноцитов, а также снижение CD40+ гранулоцитов и CD16+ моноцитов у больных в послеоперационном периоде рассматриваются, как ранний маркер развития тяжелых осложнений послеоперационного панкреатита.

### **Реализация результатов работы**

Разработанная схема использования препарата лорноксикам с целью профилактики развития ПП и его осложнений применяется в отделе абдоминальной хирургии ФГБУ «Институт хирургии им. А. В. Вишневского» Минздрав РФ.

**Апробация работы.** Результаты проведенного исследования доложены на XXI международном конгрессе Ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ (Пермь, 2014); XII съезде хирургов России (Ростов на Дону, 2015); XXII международном конгрессе Ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ (Ташкент, 2015); пленуме правления ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ (Самара, 2015).

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 2015г.

**Публикации.** Материал исследований, вошедших в диссертацию, опубликован в 8 печатных работах, из них 6 статей по теме диссертации опубликованы в центральной печати.

**Объем и структура работы.** Диссертация состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, изложена на 119 листах, включает 1 схему, 29 таблиц, 29 рисунков. Библиографический указатель включает 116 источников литературы, из них 13 отечественных и 103 иностранных автора.

## **Благодарность**

Выражаю свою искреннюю благодарность и признательность администрации ФГБУ «Институт хирургии им. А.В. Вишневского», зам. директора Института хирургии им. А.В. Вишневского академику РАН, профессору Кубышкину Валерию Алексеевичу и лично директору Института академику РАН, профессору Ревишвили Амирану Шотаевичу за предоставленную возможность выполнения научной работы в столь прославленном медицинском учреждении.

Считаю своим долгом выразить глубокую благодарность и признательность моему научному руководителю, д.м.н., проф. Кригеру Андрею Германовичу за помощь в работе, поддержку и теплое человеческое отношение.

Выражаю признательность и искреннюю благодарность заведующему группой клинической иммунологии Института хирургии им. А.В. Вишневского, заслуженному деятелю науки России, академику Российской Академии естественных наук и Российской Академии медико-технических наук, доктору медицинских наук, профессору В. М. Земскову и сотрудникам отделения за помощь на всех этапах выполнения работы.



## **Глава 1. Факторы риска и профилактика послеоперационного панкреатита после резекционных операций на поджелудочной железе (обзор литературы)**

С развитием хирургии ПЖ и внедрением панкреатодуоденальной резекции (ПДР), впервые выполненной в 1898г., А. Cadevilla, частота ПО была крайне высока [Sauve L. 1908]. V.Hunt в 1943 г., проанализировав мировой опыт хирургических вмешательств на ПЖ с 1898 по 1940гг., выявил 124 операции на ПЖ с летальностью около 60%. Единичные пациенты выживали после столь сложных операций, а отдалённые результаты были весьма плачевными [Hunt V. 1943].

В работах, опубликованных уже в конце 60-х годов, сообщалось, что частота осложнений после операций на ПЖ составляла около 60%, а летальность приближалась к 25% [Stojadinovic A. at al., 2003]. При анализе результатов хирургического лечения D.W. Crist отметил, что в период с 1960 по 1987гг., т.е. в течение 17-летнего периода произошло постепенное снижение летальности с 11% до 5%, а ПО – с 41% до 36% [Crist D.W. at al., 1987]. В настоящее время летальность после операций на ПЖ составляет 3-5%, однако ПО, по-прежнему, достигают 30 – 60% [Schafer M. at al., 2002].

Опухоли панкреатодуоденальной зоны, а также хронический панкреатит являются заболеваниями, основным методом лечения которых являются резекционные и резекционно-дренирующие операции на ПЖ [Копчак В.М. с соавт., 2008; Кубышкин В.А. с соавт., 2007; Кулакеев О.К. с соавт., 2008; Патютко Ю.И. с соавт., 2012].

Наиболее часто, после операций на ПЖ развивается ПП и его осложнения, однако, он может возникать и при других операциях (табл.1).

**Таблица 1.**

## Послеоперационный панкреатит при хирургических операциях

<b>Вид операции</b>	<b>Частота ПП (летальность)</b>	<b>Автор</b>
<b>Ортопедические операции, нейрохирургические операции, пластические операции</b>	Описаны единичные случаи	Tauchi R. 2014, Renyi Benjamin Seah at all. 2013г
<b>Гинекологические и акушерские операции</b>	0,06%	Patrick S с соавт. 2000г
<b>Операции на сердце (АКШ, МКШ, трансплантация)</b>	0,4 – 3,3% (28%)	A. Perez at. all 2005
<b>Операции на сосудах брюшной полости</b>	0,06 – 27%	G.A. Ojeda at. all 1999
<b>Операции на желудке и ДПК</b>	1,1–36% (12- 62%)	I-Ming Kuo 2009
<b>Лапароскопическая резекция желудка</b>	0,7 – 2,3%	Park JM 2008
<b>Операции на желчном пузыре</b>	0,2 – 9,6% (13%)	X.R. Chen 1996, Drouard F 1997
<b>ЭРХПГ, ЭПСТ, стентирования</b>	0,5 – 40,5%	N. Geron 1999, Testoni 1999
<b>Спленэктомия</b>	8,6%	В.С. Шавлохов 1993
<b>Лапароскопическая адреналэктомия</b>	11%	Y. Chapuis 2000
<b>Операции на печени</b>	1,52–56,2% (10%)	Leggett., 2000
<b>Биопсия поджелудочной железы</b>	1%	Blumgart LH 2007
<b>Операции на поджелудочной железе</b>	30 – 60% (80%)	Testi W. et al., 2007. Bassi C. et al., 2011

Наибольшее число ПО встречаются при выполнении ПДР и проявляются возникновением ПП и тремя его основными осложнениями: гастростаз, ПС и аррозионные кровотечения [Schafer M. at al., 2002]. Для ликвидации гастростаза применяют консервативные методы лечения, тогда как кровотечения нередко требуют хирургического лечения.

## **1.1 Факторы риска послеоперационного панкреатита**

В настоящее время проводится множество исследований, направленных на идентификацию факторов риска развития ПП. Эти необходимо, главным образом, для возможности прогнозирования ПП и снижения риска этого осложнения. Результаты этих исследований часто противоречат друг другу, что требует особого подхода к изучению данного вопроса [ Lin J.W. et al., 2004; Koukoutsis I. et al., 2006; Choe Y.M. et al., 2008; Yoshioka R. et al., 2010].

Предполагаемые факторы риска (ФР) можно разделить на три группы:

- 1) индивидуальные особенности пациента (возраст, пол, индекс массы тела, сопутствующие заболевания)
- 2) гистоморфологические особенности ПЖ (консистенция, диаметр панкреатического протока (ППр), содержание жировой ткани)
- 3) операционные факторы (длительность операции, кровопотеря, интраоперационное переливание крови, объем операции и т.д.) [Ramacciato G. et al., 2011].

### **Состояние ткани поджелудочной железы**

Ряд авторов отмечает, что наиболее значимыми ФР в развитии осложнений ПП являются консистенция ПЖ и диаметр ППр [Butturini G. et al., 2008; Байрамов Р.Б. 2010].

Консистенция ПЖ – один из наиболее изученных ФР развития ПО. «Мягкая» культя ПЖ характеризуется отеком паренхимы, клеточной воспалительной инфильтрацией. Она «рассыпчата», что затрудняет ее захват и формирование качественного анастомоза [Ramacciato G. et al., 2011]. «Мягкая» железа чаще встречается при эндокринных, кистозных и злокачественных новообразованиях ПЖ. Jason W. Denbo в исследовании, включившем 2706 пациентов, после ПДР, отмечает, что ПП и его осложнения чаще возникают при заболеваниях, ассоциированных с «мягкой» ПЖ [Denbo J.W. et al., 2012].

Фиброзированная «твердая» ПЖ облегчает формирование анастомоза, а высокая степень интралобулярного фиброза снижает вероятность развития ПП и его осложнений [Belyaev O. et al., 2011; Mathur A. et al., 2007]. Кроме того, полагают, что

фиброзная ПЖ обладает сниженной экзокринной функцией, что уменьшает вероятность истечения панкреатического сока [Schmidt С.М. et al., 2009].

Исследования ряда авторов показали, что при ПДР, при наличии нормальной [Muscarì F. et al., 2006] или «мягкой» консистенции ПЖ, риск формирования ПП крайне высок [Fuks D. et al., 2009; Okabayashi T. et al., 2007; Kawai M. et al., 2011]. Надо также отметить, что аналогичные результаты получены в отношении ПП после дистальной резекции ПЖ [ Kah Heng С.А. et al., 2010].

### **Диаметр просвета панкреатического протока**

Предполагают, что диаметр ППр существенно влияет на появление ПО. Однако, речь идет в основном об операциях с формированием ПДА, но не с закрытием культи ПЖ. Существуют исследования, в которых данная взаимосвязь не подтверждена [Sato N. et al., 1998]. Однако, анализ результатов хирургического лечения 300 пациентов показал, что ПС чаще формируются у пациентов с «узким» ППр ПЖ (диаметр не более 3 мм) [Muscarì F. et al., 2006]. Аналогичные результаты были получены и другими авторами [Pratt W.B. et al., 2008; Poon R.T. et al., 2007; Kajiwara T. et al., 2010]. По результатам работы Fuks D. ППр диаметром 3 мм или менее затрудняет формирование ПДА [Fuks D. et al., 2009], повышая риск ПО, особенно АК [Wei H.K., Wang S.E. 2009]. В ходе анализа результатов 696 резекций Belyaev O. установил, что в группе пациентов, у которых развился ПС, диаметр ППр в среднем был меньше, чем в группе пациентов без ПС (2,5мм и 3,2 мм) [Belyaev O. et al., 2011].

### **Ожирение**

Ожирение является одним из важнейших ФР в абдоминальной хирургии, оно ассоциировано с множеством осложнений. Ожирение не только изменяет консистенцию ПЖ, но и влияет на качество формируемого анастомоза. Жировая инфильтрация культи ПЖ делает ее склонной к разрывам во время наложения шва или завязывания узлов. Кроме того, наличие объемной культи с неровной границей в глубоком операционном поле влияет на прицизионность формирования анастомоза [Noun R. et al., 2008]. Высокий индекс массы тела (ИМТ) давно считается ФР

развития ПП после дистальной резекции ПЖ [Pasulka P.S. et al., 1986]. Но влияние ИМТ на появление ПС после ПДР находится в стадии изучения.

Согласно результатам ряда исследований, у пациентов с ожирением ПС встречались значительно чаще [Noun R. et al., 2008; Tsai S. et al., 2010]. Было доказано, что не только высокий ИМТ увеличивает риск развития ПС, но и жировая инфильтрация ПЖ [Gaujoux S. et al., 2010]. Abhishek Mathur и Henry A. Pitt выяснили, что пациенты с ПС после ПДР, имели значительно большее количество интралобулярных, межлобулярных и диффузных отложений жира в ПЖ, чем пациенты без ПС [Mathur A. et al., 2007]. Позже, О. Belyaev и Н.А. Pitt получили аналогичные результаты [Pitt Н.А. 2007; Belyaev O. et al., 2011].

В одном из исследований результатов после ПДР было установлено, что значимо повышают риск развития послеоперационного ПС два фактора: ИМТ>25, а также степень жировой инфильтрации ПЖ больше 10%, даже при нормальном ИМТ [Rosso E. et al., 2009].

Анализ 356 резекций ПЖ, проведенный Michael G. House, не показал наличие связи между ИМТ $\geq$ 30 кг/м<sup>2</sup> и развитием ПС. Однако, авторы отметили увеличение риска ПС при толщине висцерального жира у пациента не менее 2 см [House M.G. Y. et al., 2008].

### **Гиперамилаземия**

Среди показателей лабораторных анализов предвестником послеоперационного ПС оказалась гиперамилаземия в раннем послеоперационном периоде [Gulbinas A. et al., 2004; Kawai M. et al., 2011]. Частота возникновения ПС в зависимости от содержания амилазы в исследовании, по данным J.M. Winter, составляла: (0-99 ед.) - 4%, (100-399 ед.) – 14%, (больше 400 ед.) – 20% [Winter J.M. et al., 2007]. Takehiro Okabayashi с соавторами установил, что увеличение концентрации сывороточной амилазы больше 195 ед. (в 1.69 раз выше границы нормы) в первый день послеоперационного периода является ФР появления ПС [Okabayashi T. et al., 2007].

### **Возраст**

Многие авторы считают, что развитие ПО зависит от таких показателей, как возраст и пол. Однако, данные ФР недостаточно изучены. Мнения на этот счет

варьируют, а исследования показывают разные результаты. Хотя большинство научных работ отмечают статистически значимое увеличение летальности и количества ПО после резекций ПЖ у пожилых пациентов по сравнению с молодыми [Makary M.A. et al., 2006; Bathe O.F. et al., 2000; Brozzetti S., et al., 2006], но, однозначных данных о корреляции возраста с развитием ПС и кровотечений на сегодня не получено.

Отмечена частота ПС у пациентов старше 60 лет на уровне 21.7% по сравнению с 8.8% у более молодых пациентов ( $p=0.03$ ) [Lee J.B. et al., 2010].

Пациенты с послеоперационными ПС в некоторых исследованиях в среднем старше на 10-20 лет, чем пациенты без ПС [Lin J.W. et al., 2004].

Ретроспективный анализ данных течения послеоперационного периода у 100 пациентов после дистальной резекции ПЖ подтвердил, что возраст старше 65 лет можно считать независимым ФР в развитии ПС [Yoshioka R. et al., 2010].

Интересные результаты были получены при сравнении исходов ПДР у пациентов в возрасте до 80 лет и старше. Авторы обнаружили подверженность пациентов старше 80 лет к осложнениям, но корреляции возраста с образованием ПС не выявлено [Sohn T.A. et al., 1998].

Nodul P., (2001) с соавторами отмечают, что ПДР может проводиться пациентам старше 70-летнего возраста. Они показали, что нет корреляции между возрастом старше 70 лет и развитием ПО, в том числе ПС и кровотечений [Nodul P. et al., 2001].

## **Пол**

Существует предположение, что развитие осложнений после резекционных операций на ПЖ, может зависеть от пола пациента. По данным ряда авторов, более подвержены появлению пострезекционных ПС лица мужского пола [Lin J.W. et al., 2004; Veillette G. et al., 2008]. Крупное исследование результатов 1239 ПДР подтвердило, что мужской пол является значимым фактором, предрасполагающим к развитию ПС [Kawai M. et al., 2011]. Henry Pitt указывает, что женский пол проявляет себя в качестве защитного фактора против формирования ПС [Pitt H.A., 2007].

Однако, существуют и другие исследования, с противоположными заключения [DeOliveira M.L. et al., 2006; Cheng Q. et al., 2007].

### **Сопутствующие заболевания**

Обнаружено, что заболевания сердечно-сосудистой системы (ССС), в частности, ишемическая болезнь сердца (ИБС), являются ФР развития послеоперационного ПС. Корреляция между наличием сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и ПС после ПДР была установлена в результате нескольких исследований [DeOliveira M.L. et al., 2006]. Статистически значимые результаты подтвердили, что ИБС является ФР образования ПС [Lermite E. et al., 2007; Lin J.W. et al., 2004].

Авторы объясняют такую взаимосвязь тем, что ИБС может быть причиной снижения кровоснабжения органов брюшной полости, ведущей к ишемии области анастомоза. С другой стороны, артериальная гипертензия, как предполагают, обеспечивает хорошее кровоснабжение анастомоза и выступает в качестве защитного фактора для развития ПС [Lermite E. et al., 2007].

Помимо ССЗ продолжается изучение влияния сахарного диабета (СД) на появление ПО. Есть две противоположные точки зрения на этот счет Lin и соавт. установили статистически значимую корреляцию между предоперационным СД и низкой частотой возникновения послеоперационного свища [Lin J.W. et al., 2004]. Qingbao Cheng и соавт. была установлена обратная корреляция [Cheng Q. et al., 2007].

В результате опубликованных исследований было также выявлено, что ФР ПС может быть потеря веса в анамнезе [Wellner U.F. et al., 2010].

### **Технические особенности операции**

Важным фактором, влияющим на появление ПП и его осложнений, считаются технические особенности проводимой операции [Запорожченко Б.С., с соавт., 2012]. Так, средняя продолжительность операций больше среди пациентов, у которых затем развился ПС [Schmidt C.M. et al., 2009]. Существенная корреляция наблюдается между объемом операции и возникновением ПС: больший объем повышает риск ПС [Yeo C.J., et al., 1995]. Аналогичные данные получены другими авторами [Cheng Q. et al., 2007; Riall T.S. et al., 2008].

R.Yoshioka с соавторами выявил, что расширенная лимфаденэктомия повышает риск образования ПС после дистальной резекции ПЖ [Yoshioka R. et al., 2010].

### **Интраоперационная гемотрансфузия и раннее энтеральное питание**

Опубликованны данные, что интраоперационная кровопотеря больше 1л [Kawai M. et al., 2011; Pratt W.B. et al., 2008], а по некоторым данным и более 100 мл [Akamatsu N. et al., 2010], как и периоперационное переливание крови повышает риск образования ПС [Fuks D. et al., 2009]. Lin с соавторами выявили корреляцию появления ПС как с кровопотерей, так и с гемотрансфузией [Lin J.W. et al., 2004], однако, существуют исследования, отрицающие влияние гемотрансфузии [Schmidt C.M. et al., 2009].

Кроме того, есть указание, что отсутствие раннего послеоперационного начала энтерального питания повышает риск появления ПС [Okabayashi T. et al., 2007].

### **1.2 Возможность прогнозирования возникновения послеоперационного панкреатита**

Одним из способов прогнозирования возникновения ПП является оценка ожирения пациента. Так как, однозначно корреляция между ИМТ и ПП еще не доказана, возможно определение висцерального ожирения с помощью методов КТ или МРТ. Авторы метода выявили зависимость между увеличением риска ПС и толщиной висцерального жира у пациента не менее 2 см [House M.G. et al., 2008].

КТ или МРТ брюшной полости также позволяют обнаружить патологическое отложение жира в ПЖ. Как правило, оно представлено жировой инфильтрацией паренхимы либо отдельными участками отложения жира, схожими с липомой [Pitt H.A., 2007]. Считается доказанным, что высокое содержание жира в ПЖ является ФР. Предоперационное измерение содержания жира в ПЖ предлагается некоторыми авторами в качестве неинвазивного метода прогнозирования ПО [Lee S.E. et al., 2010].

Следующий известный метод прогнозирования – измерение соотношения диаметра ППр к поперечному размеру тела ПЖ при помощи лучевой диагностики. Показатель был назван индексом диаметра ППр, и учитывает не только истинный



размер протока, но и его соотношение с размером оставляемой культи. В ходе исследования этого метода было выяснено, что если индекс меньше 0,2, то существует высокая вероятность образования ПС (45%) [Akamatsu N., et al., 2010].

Позднее методику попытались усовершенствовать, добавив к индексу диаметра ППр следующие гистоморфологические признаки: размер ППр, степень фиброза ПЖ, межлобулярного и интралобулярного жира, признаки хронического и острого панкреатитов, отек ткани ПЖ. Каждый параметр оценивается по отдельности, а их сумма (от 0-высокий риск до 23-низкий риск) является общим показателем риска ПС [Belyaev O. et al., 2011].

Ретроспективный анализ данных лабораторных исследований 2894 пациентов, которым провели ПДР, позволил авторам установить предвестники ПО [Winter J.M. et al., 2007]:

- 1) предоперационный уровень азота мочевины крови более 18 mg/dL,
- 2) предоперационный уровень альбумина крови более 3.5 g/dL,
- 3) послеоперационный показатель амилазы крови более 292 U/L.

Из этих трех факторов лишь гиперамилаземия, регистрируемая в первые сутки после операции, оказалась ассоциированной именно с развитием ПС. С помощью измерения амилазы в сыворотке крови можно уже в раннем послеоперационном периоде отследить высокий риск появления ПС и начать своевременное лечение.

Д.М. Смирнов с соавт. (2012) в своих исследованиях использовали показатели группы «Пост-риск», к которой они отнесли содержание сывороточной амилазы (СА), С-реактивного белка (СРБ) и амилазы послеоперационного экссудата брюшной полости (АЭ). Эти данные были обобщены в совокупном индексе риска наружного ПС. Корреляционный анализ показал, что в случае значения индекса риск наружного ПС 0, 1, 2 или 3 ретроспективно - частота наружного ПС увеличивается на 4,0%, 20,6%, 51,7%, или 88,9%, соответственно. Таким образом, полученные данные позволяют использовать содержание СА, ЭА и СРБ в качестве ранних предикторов формирования наружного ПС после ПДР [Смирнов Д.М., 2012г].

### 1.3 Сравнение модификаций панкреатодигестивного анастомоза

Наиболее сложным этапом резекции ПЖ остается формирование ПДА. В 14%-30% случаев возникает его несостоятельность, что может стать причиной развития серьезных осложнений, а в 50% случаев привести к летальному исходу [Щастный А.Т., 2008]. В связи с этим, не перестает быть актуальным поиск наиболее безопасной, надежной и, в то же время, простой техники формирования ПДА.

Существует множество различных модификаций ПДА, однако все они основываются на трех вариантах соединения культы ПЖ с ЖКТ:

- панкреатикоеюностомия (ПЕА)
- панкреатикогастростомия (ПГА)
- инвагинационные («dunking») методики [Байчоров Э.Х. с соавт., 2011].

Стандартные ПЕА и ПГА формируются анастомозом «конец в конец» либо «конец в бок» ГПП и слизистого слоя тонкой кишки, либо желудка соответственно («duct-to-mucosa»). Это наиболее широко применяемые методики [Байчоров Э.Х. с соавт., 2011].

Инвагинационные методики отличаются погружением культы ПЖ в просвет тонкой кишки или желудка. Такой метод выгодно использовать при «мягкой» консистенции ПЖ либо при узком ППр, и является технически более простым [Щастный А.Т., 2008].

Ф. Chou с соавторами (1996) попытались сравнить стандартную и инвагинационную техники формирования ПЕА. Результаты их работы показали, что частота развития осложнений, в том числе ПС, а также послеоперационная летальность выше при применении инвагинационной техники [Chou F.F. et al., 1996].

Большее число исследований были направлены на изучение применения ПГА. Такой анастомоз считается более надежным, так как близкое расположение задней стенки желудка и культы ПЖ снижает натяжение сформированного анастомоза. Помимо этого, из-за большей, чем у тонкой кишки, толщины стенки, внешний ряд швов может быть сформирован более «грубо» и, соответственно, прочнее. Хорошее кровоснабжение стенки желудка считается более благоприятным фактором для заживления анастомоза [Flautner L. et al., 1985]. Хотя, с другой стороны этот же

фактор обуславливает частые кровотечения из зоны анастомоза [Kleespies A. et al., 2008].

Помимо перечисленного, еще одной причиной более быстрого «заживления» ПГА и относительно редкой его несостоятельности может быть меньшее напряжение в области анастомозе, чем при ПЕА. При формировании панкреатикоэюностомы образуется длинная петля между панкреатическим и билиарным анастомозом, где может собираться желчь и панкреатический сок, увеличивая давление в петле тощей кишки и создавая дополнительное напряжение как на панкреатическом, так и на билиарном анастомозе [Bradbeer J.W. et al., 1990].

Значительное преимущество ПГА перед ПЕА заключается еще и в том, что при ПГА панкреатический сок из ПЖ сразу попадает в кислую среду желудка, что предотвращает активацию панкреатических ферментов, происходящую в тонкой кишке. Снижение активации ферментов позволяет избежать аутолиза анастомоза, а также влияния на окружающие ткани проникающего через анастомоз секрета ПЖ [Mackie J.A. et al., 1975].

Некоторые авторы отдают предпочтение панкреатикогастростомии, из-за меньшей частоты осложнений при формировании ПГА, чем при ПЕА [Delcore R., et al., 1990; Mason G.R. et al., 1995]. Так, сравнение результатов 91 пациента с панкреатикоэюностомией и 80 пациентов с панкреатикогастростомией показало большую частоту ПС у пациентов с ПЕА (13% по сравнению с 3.7%) ( $p = 0.029$ ). Более того, летальность, также была ниже при ПГА [Arnaud J.P. et al., 1999].

По мнению H.J. Schlitt ПГА по сравнению с ПЕА более надежный и безопасный анастомоз. В результате своих исследований (441 пациент) авторы отметили гораздо большую частоту несостоятельности панкреатикоэюноанастомоза, чем панкреатикогастроанастомоза [Schlitt H.J., et al., 2002]. Аналогичные результаты были получены в отношении частоты несостоятельности анастомоза другими авторами [Kim S.W. et al., 1997; Takano S. et al., 2000].

Опубликованный обзор 11 статей подтвердил более высокую частоту ПС, других послеоперационных осложнений и летальных исходов при формировании ПЕА [McKay A. et al., 2006].

Однако, результаты не всех исследований оказываются в пользу ПГА.

В исследовании результатов 214 пациентов, было установлено отсутствие значимых различий в частоте несостоятельности анастомоза между ПГА и ПЕА [Aranha G.V. et al., 2003].

С.Ј. Уео с соавт. (1995) не удалось подтвердить предположение о том, что ПГА безопаснее, чем ПЕА, и ассоциирован с меньшим риском ПС. Результаты его работы показали одинаковую частоту образования ПС при этих техниках [Уео С.Ј., et al., 1995]. Не удалось подтвердить преимущество ПГА и другой группе авторов [Nakao A., et al., 2006].

В поисках наиболее надежного панкреатодигестивного анастомоза появляются все новые его модификации. Так, был предложен вариант, разработанный на основе инвагинационной техники, - по типу телескопии. Отличается она тем, что культя ПЖ погружается и в предварительно дилатированный, а затем ввернутый внутрь на 3 см край тонкой кишки. Авторами было успешно проведено 5 операций с использованием анастомоза по типу «telescopic». Утечки поджелудочного сока из анастомоза или серьезных осложнений у пациентов отмечено не было. Авторы отмечают, что метод достаточно прост в применении и снижает вероятность несостоятельности анастомоза [Raо A.C. et al., 2004].

Б.С. Запорожченко с коллегами сравнили в своем исследовании, результаты лечения 151 пациента с ПДР, исходы наложения панкреатоеюнального анастомоза «конец в бок» (по Уипплу) и «конец в конец» (по Шалимовичу-Копчаку). Результаты показали, что в первом случае несостоятельность анастомоза, а также ПС появляются чаще. Кроме того, авторы применяли методику изолированного вшивания протока в тощую кишку у некоторых больных, в этой группе было отмечено наименьшее количество осложнений, и ни одного случая несостоятельности анастомоза [Запорожченко Б.С. с соавт., 2012].

Остается спорным вопрос, какая же из методик предпочтительнее. Наибольшее число исследований, говорит о преимуществе стандартной панкреатикогастростомии, хотя есть работы, опровергающие этот факт. Очевидно, что в каждом отдельном случае вариант анастомоза подбирается в зависимости от

индивидуальных особенностей пациента и опыта хирурга. При выборе варианта анастомоза, нужно не забывать, что наиболее вероятно возникновение несостоятельности панкреатодигестивного анастомоза в случае «нормальной» (мягкой) консистенции культи ПЖ [Байрамов Р. Б., 2010]. В этом случае стоит отдать предпочтение другим методикам формирования анастомоза с меньшими показателями частоты послеоперационной несостоятельности ПДА.

#### **1.4 Профилактика послеоперационного панкреатита**

Профилактика осложнений после резекции ПЖ должна быть в первую очередь направлена на предотвращение воздействия панкреатического сока на окружающие ткани. При операциях с формированием анастомоза речь идет об обеспечении его состоятельности. В других случаях необходимо применение эффективных методик закрытия культи ПЖ.

#### **Применение биологического клея**

Фибриновый клей состоит из высококонцентрированного человеческого фибриногена, тромбина и фактора VIII системы свертывания и обеспечивает адгезию тканевых поверхностей друг к другу. В настоящее время успешно применяются несколько видов фибринового клея: Tissel, Tissucol, Tachocomb (пластина, содержащая, кроме компонентов свертывания крови, коллаген) [Ахаладзе Г.Г., 2002].

Препараты фибринового клея могут быть полезными для предотвращения местных осложнений за счет герметизации анастомоза и местного гемостаза. Эффективность применения фибринового клея продолжает изучаться.

В исследовании, включившем 56 случаев дистальной резекции ПЖ авторы показали возможность интраоперационного использования фибринового клея после дистальной резекции ПЖ с целью предотвращения развития ПС. Клей наносили на закрытую культю ПЖ с предварительно лигированным ППр. В группе пациентов, у которых применяли фибриновый герметик, послеоперационные ПС появились в 15.4% случаев, в отличие от 40.0% в контрольной группе [Suzuki Y. et al., 1995].

Susumu Ohwada (1998) с коллегами сравнили две разные техники использования фибринового клея. В одной группе фибриновый клей распылялся по поверхности закрытой культи ПЖ и швов. В другой группе герметиком покрывали

срезанную поверхность культи, а затем закрывали её с помощью швов (техника «sandwich»). Частота возникновения ПС в двух группах свидетельствует о преимуществе техники «sandwich» перед стандартной. Авторы подчеркивали, что предложенная ими техника проста и надежна [Ohwada S. et al., 1998].

Еще одна интересная тактика обработки культи ПЖ была предложена V. Velanovich (2007). После завершения лапароскопической дистальной резекции ПЖ он наносил 5 мл фибринового герметика на обрезанный край культи ПЖ, а затем вокруг культи оборачивал сальник и фиксировал его к краю культи с помощью того же герметика. Результаты 8 пациентов, у которых культя ПЖ была обработана таким образом, сравнили с предыдущими 13, которым делали ту же операцию, но без использования герметика. Ни у одного пациента из первой группы не образовался ПС, в отличие от второй группы, где ПС был у трех пациентов (23%). Результаты исследования позволили автору предложить свою тактику, использования фибринового герметика с целью снижения вероятности образования послеоперационного ПС [Velanovich V., 2007].

Согласно результатам других исследований, использование фибринового клея не снижает ни частоту формирования послеоперационных ПС, ни частоту возникновения послеоперационных аррозионных кровотечений [Lillemoe K.D. et al., 2004].

Использование TachoSil с целью предотвратить образование ПС после ПДР было предложено несколько лет назад. Авторы наносили герметик на линию шва панкреатоеюнального анастомоза в одной из двух групп пациентов. Три случая образования свища из четырех возникли у пациентов из второй группы, и один – в первой. Хотя различия статистически незначимы, результаты исследований дали основание для дальнейшего изучения использования TachoSil для предотвращения ПС [Chirletti P. et al., 2009].

Так, позже было опробовано применение пластинок TachoSil после лапароскопической дистальной резекции ПЖ с целью предотвращения ПС. В ходе 121 операции пластинкой покрывали культю ПЖ. Результаты показали, что покрытие

пластинкой TachoSil анастомоза не оказывает эффекта на развитие послеоперационного ПС [Marangos I. P. et al., 2011].

### **Использование большого сальника в зоне анастомоза**

Большой сальник – идеальная структура для защиты анастомоза или шва. Он имеет ряд свойств, необходимых для быстрого заживления и герметизации анастомоза, таких как способность склеивать травмированные ткани, активировать протромбин, обеспечить ревазуляризацию, антибактериальную защиту и др. При прикрытии зоны анастомоза он играет роль пробки, которая позволяет избежать протекание анастомоза и ускоряет заживление, таким образом предотвращая серьезные осложнения [Liebermann-Meffert D., 2000].

Техника окутывания зоны панкреатодигестивного анастомоза лоскутом сальника была описана Kurosaki (2004). Авторы попытались оценить безопасность данного метода и его эффективность в предотвращении осложнений после ПДР, обусловленных протеканием анастомоза: послеоперационного свища и аррозионного кровотечения. В исследование было включено 54 пациента, каждому из которых ПДР была проведена с окутыванием анастомоза сальником. У 5 из них наблюдалось частичная несостоятельность анастомоза в послеоперационном периоде. Однако серьезных осложнений выявлено не было [Kurosaki I. et al., 2004].

Необычную технику использования сальника предложил Turrini с соавторами (2009): проводить культю ПЖ через отверстие в сальнике перед формированием анастомоза и накладыванием швов. Целью было изолировать висцеральные и мезентериальные сосуды от панкреатодигестивного анастомоза, таким образом, снизить опасность возникновения аррозионного кровотечения. Среди 64 пациентов ПС образовался у 23%, а кровотечение у 3% [Turrini O. et al., 2009].

Еще один вариант заключался в изолировании сальником не только панкреатодигестивного анастомоза, но и дуоденоеюноанастомоза для защиты культи гастродуоденальной артерии даже в случае протекания панкреатодигестивного анастомоза. Результаты исследования показали, что при применении данного метода несостоятельность анастомоза не приводит к осложнениям, в отличие от стандартной ПДР [Karoor V.K. et al., 2006].

В опубликованном результате исследования, помимо сальника для закрытия культи ПЖ после дистальной резекции ПЖ может использоваться лоскут серповидной связки на питающей ножке. Из 23 пациентов ПС образовался у двоих (8.7%). Авторы сделали выводы о снижении вероятности развития ПС при использовании такой техники [Walters D.M. et al., 2011].

Известно исследование, включавшее 68 случаев ПДР, которое подтвердило снижение частоты появления ПС при окутывании лоскутом сальника анастомоза. Среди пациентов, у которых применялась методика, ПС образовался у 20,7% по сравнению с 59% в группе контроля (уровень доказательности В) ( $P=0.02$ ) [Choi S.B. et al., 2012].

Кроме того, было установлено, что использование сальника в ходе ПДР предотвращает формирование псевдоаневризм, а, следовательно, и возникновение опасных кровотечений при их разрывах [Matsuda H. et al., 2012].

Однако, существуют и противоположные данные, говорящие о неэффективности использования сальника для предотвращения ПС.

Анализ результатов 2597 ПДР показал, что оборачивание анастомоза сальником увеличивает частоту образования у пациентов ПС, а на развитие внутрибрюшного кровотечения никак не влияет. Это ретроспективное исследование выявило отсутствие снижения риска образования ПС при использовании большого сальника в зоне анастомоза [Tani M. et al., 2012].

Некоторые авторы предлагали также изолировать с помощью большого сальника непосредственно висцеральные сосуды, чтобы защитить их от воздействия панкреатического сока в случае несостоятельности анастомоза. Оценить этот метод попробовал Atsuyuki Maeda с коллегами (2005). В их исследовании внутрибрюшное кровотечение наблюдалось у одного пациента (1.0%). Авторы объяснили это тем, что у этого пациента использовался более тонкий сальниковый лоскут, чем в остальных случаях [Maeda A. et al., 2005].

Похожий метод, но с использованием серповидной связки вместо сальника, был опробован на 8 пациентах с показаниями к дистальной резекции ПЖ. Процедура не вызвала осложнений, а кровотечений не наблюдалось даже у пациентов с



послеоперационными ПС [Abe N. et al., 2007]. Позднее, было показано, что эта же методика может быть эффективна и при ПДР [Abe N. et al., 2009].

### **Облитерация панкреатического протока**

В попытке избежать необходимость формирования панкреатодигестивного анастомоза, несостоятельность которого часто становится причиной различных осложнений, была изучена возможность облитерации панкреатического протока культи ПЖ.

Для облитерации ППр были предложены различные рассасывающиеся материалы: Neoprene, который полимеризуется при контакте с панкреатическим соком, Tissucol (фибриновый клей), Ethibloc (гель проламина, вводимый вместе со спиртовым раствором, необходимым для его полимеризации). Так, в 2002 году было выполнено исследование по сравнению эффекта от использования данных средств. Исследование включило 169 случаев ПДР. В половине операций ППр был облитерирован, а в остальных случаях был сформирован панкреатоеюноанастомоз. При этом использовались все три типа облитерирующих растворов, но различий в эффективности препаратов установлено не было. Во всех наблюдениях показатели образования ПС были выше, чем в группе пациентов, у которых был сформирован анастомоз [Tran K. et al., 2002].

Эффективность облитерации ППр фибриновым герметиком (Tissucol) также не была подтверждена другими авторами. При сравнении результатов 102 случаев использования герметика с 80 случаями формирования анастомоза различий в частоте образования ПС обнаружено не было [Suc B. et al., 2003].

Наконец, есть данные, согласно которым ПС даже чаще развивается у пациентов с облитерированным протоком (5% против 17%) [Tran K. et al., 2002].

Однако, некоторые авторы все же поддерживают применение данного метода. В одном из исследований геля Ethibloc, препарат вводили в просвет ППр после дистальной резекции ПЖ с целью его облитерации, а мелкие протоки лигировали. Ни в одном случае применения данной методики не было отмечено формирования ПС или начала аррозионного кровотечения [Konishi T. et al., 1995].

### **Стентирование панкреатического протока**

Одна из известных технических методик формирования состоятельного панкреатодигестивного анастомоза – это установка стента в ППр для внутреннего или наружного дренирования панкреатического секрета. Эта техника развилась с целью снизить частоту развития ПС. Установленный стент облегчает формирование ПДА, защищает ППр от излишнего травмирования во время сшивания и снижает риск ятрогенной окклюзии ППр [Lai E.C. et al., 2009]. Данные методики помогают точно совместить концы анастомоза. Кроме того, стентирование обеспечивает защиту панкреатоеюноанастомоза от активированных панкреатических ферментов, направляя экзокринную секрецию непосредственно в просвет тощей кишки [Ramacciato G. et al., 2011]. И наконец, выведенный наружу стент обеспечивает отток панкреатического секрета из зоны анастомоза [Schulick R.D. et al., 2009].

Однако, осложнения, такие как обструкция стента, ведущая к образованию ПС, и миграция стента являются недостатками этой методики. Число исследований, посвященных стентированию ППр, пока что ограничено, и результаты значительно варьируют [Lai E.C. et al., 2009].

F. Yoshimi с соавторами (1996) при исследований методики показали, что стентирование ПДА снижает вероятность образования ПС, что дало предпосылки для его изучения [Yoshimi F. et al., 1996].

Во многих работах в дальнейшем эффективность методики подтвердить не удавалось. Так, анализ 168 результатов ПДР с формированием панкреатоеюноанастомоза конец в конец, не выявил значимых различий в частоте несостоятельности анастомоза и других осложнений между группой пациентов со стентированием и без него [Imaizumi T. et al., 2006].

Другими авторами были опубликованы результаты исследования 234 пациентов, которое оценивало эффективность внутреннего панкреатического стента. Было показано, что снижение частоты или тяжести послеоперационного ПС при использовании стента нет [Winter J.M. et al., 2006].

Опубликованы работы, одобряющие методику стентирования. R.T. Poop (2007) с коллегами в своем исследовании показал, что у пациентов с установленным

стендом значительно реже развиваются ПС по сравнению с пациентами без стентирования (6.7% и 20% соответственно) [Poon R.T. et al., 2007].

На основании существующих исследований трудно сделать вывод об эффективности стентирования ППр в отношении снижения риска формирования ПС после ПДР, требуются дальнейшие исследования [Lai E.C. et al., 2009].

### **Использование механического шва для закрытия культи ПЖ**

Сшивающие устройства (степлеры) успешно применяются в различных областях хирургии ЖКТ. Но использование их в хирургии ПЖ остается спорным. Предполагают, что эта техника может снизить частоту послеоперационных ПС и заменить не всегда качественное ручное ушивание и использование неоднозначных методик как облитерация ППр [Takeuchi K. et al., 2003].

К. Takeuchi с соавторами (2007) исследовали 33 пациента, которым была проведена дистальная резекция ПЖ. Больные были рандомизированны на две группы. В первой группе культи ПЖ ушивались ручным швом, во второй – механическим. В группе, где применялся степлер Multifire Endo GIA 60 не было выявлено ни одного послеоперационного ПС, в отличие от другой группы, где это осложнение развилось у восьми человек (33.3%). На основании результатов использование сшивающего устройства Powered Multifire Endo GIA 60 было обозначено простой, быстрой и безопасной альтернативой стандартному ручному шву, снижающей число послеоперационных ПС [Takeuchi K. et al., 2003].

Противоположные данные были получены в обзоре, опубликованном С.Р. Ferrone с соавторами (2008). Авторы показали отсутствие снижения частоты образования ПС при формировании механического шва [Ferrone C.R. et al., 2008].

В 2013г. был проведен анализ применения двухрядного (Proximate reloadable stapler, TLH 60) и трехрядного (Echelon 60 mm) шва у 106 пациентов с дистальной резекцией ПЖ. ПС образовались у 49,1% оперированных. Использование двухрядного шва степлера, большая толщина культи ПЖ оказались значимыми факторами риска для формирования ПС. Кроме того, имел значение индекс компрессии в тех случаях, когда ПЖ разделялась степлером. Использование

трехрядного шва степлера оказалось более эффективным для предотвращения ПС [Sugimoto M. et al., 2013].

### **Профилактика послеоперационного панкреатита соматостатином и его аналогами**

Соматостатин – это ингибитор экзокринной и эндокринной секреции ПЖ. Идея ингибирования экзокринной секреции с целью предотвращения осложнений после операций на ПЖ была впервые озвучена в 1979 Klemra и его коллегами. Они заметили более низкие показатели осложнений при периоперационной инфузии соматостатина (250 мг/ч) у пациентов после ПДР [Klemra I. et al., 1979].

Позднее стала изучаться эффективность соматостатина в отношении снижения вероятности развития именно панкреатических свищей. Предполагалось, что такой эффект может быть в следствие ускорения заживления панкреатодигестивного анастомоза из-за снижения объема панкреатического секрета [Lai E.C. et al., 2009].

Последние годы широко изучается эффективность не только соматостатина, но и его аналогов, обладающих пролонгированным действием. Так, наиболее востребованным стал синтетический пептид октреотид, являющийся производным соматостатина. Он обладает более выраженной активностью и сродством к соматостатиновым рецепторам, а также более продолжительным действием, нежели соматостатин (до 10-12 часов), и высокой биологической активностью даже после однократной подкожной инъекции [Климович В.В., 2003].

Анализ результатов 7 исследований, включавших в общей сложности 1359 пациентов с резекциями ПЖ, позволил сделать заключение, что периоперационное применение октреотида ассоциировано со значимым снижением частоты возникновения ПС после резекций ПЖ [Alghamdi A.A. et al., 2007].

Однако, существуют данные о том, что профилактическое периоперационное использование октреотида не снижает развитие ПС после ПДР. 211 пациентов, которые получали октреотид перед ПДР, показали большую частоту послеоперационных ПС [Yeo C.J. et al., 2000]. Аналогичные результаты были получены и в других исследованиях [Moon H.J. et al., 2005]. Мета-анализ результатов

8 исследований подтвердил неэффективность соматостатина и его аналогов в отношении снижения частоты ПС [Zeng Q. et al., 2008].

В 2012 году был опубликован обзор, оценивший результаты 19 исследований и подтвердивший, что прием аналогов соматостатина снижает риск ПС после резекции ПЖ. Авторы рекомендовали профилактическое использование соматостатина и его аналогов у пациентов, которым показана резекция ПЖ [Gurusamy K.S. et al., 2012].

Другой мощный аналог соматостатина пролонгированного действия – вапреотид – был изучен в отношении влияния на образование послеоперационных ПС. Различий в частоте послеоперационных осложнений между 135 пациентами, получавшими вапреотид и контрольной группой из 140 пациентов обнаружено не было. Был сделан вывод о неэффективности данного препарата [Sarr M.G., 2003].

Таким образом, до сих пор однозначно не доказана эффективность использования аналогов соматостатина в профилактических целях при резекционных вмешательствах на ПЖ.

## **1.5 Заключение**

Четкое понимание факторов риска развития ПП и его осложнений, возможность их точной оценки и прогнозирования данных состояний чрезвычайно актуальны на сегодняшний день.

Значительное число работ посвящено изучению различных факторов риска этих осложнений и методов их профилактики. Однако, их результаты очень вариабельны, и четкой концепции по одному и тому же вопросу до сих пор не сформировано.

Очевидно, что на данный момент оперирующие хирурги вынуждены опираться при прогнозировании возможных осложнений в основном на свой клинический опыт, так как общепринятых методик не существует.

Необходимо более тщательное изучение факторов риска, а также разработка на их основе методик прогнозирования появления ПП и его осложнений. Не менее важно выявление наиболее эффективных методов профилактики данных осложнений, их совершенствование и внедрение в практику.

## **Глава 2. Материал и методы исследования**

Исследование выполнено в отделе абдоминальной хирургии ФГБУ «Институт хирургии им. А.В. Вишневского». Иммунологическая часть работы осуществлена группой клинической иммунологии клинико-диагностической лаборатории.

Проведен анализ лечения 207 пациентов после резекционных вмешательств на ПЖ, выполненных в 2012-2014 годах. Хронический панкреатит был у 70 (33,8%) больных, онкологические заболевания – у 137 (66,2%). Мужчин было 116 (56%), женщин 91 (44%). Средний возраст составил  $52,5 \pm 12,34$ . Ретроспективно оценены результаты лечения 112 больных, оперированных в 2012 году. Проспективное рандомизированное клиническое исследование включало 95 больных, которые были оперированы в 2013 и 2014 годах. С целью профилактики возникновения ПП использовали лорноксикам - нестероидное противовоспалительное средство. Для введения использовали официальный лиофилизированный порошок. Иммунологические и лабораторные показатели крови изучены у 20 здоровых людей для дальнейшей оценки этих показателей у больных, оперированных по поводу онкологических заболеваний ПЖ.

### **2.1 Ретроспективная часть**

Представляет собой анализ факторов риска развития послеоперационного панкреатита и его осложнений после резекционных вмешательств на ПЖ.

#### **2.1.1 Характеристика больных**

Исследование основано на ретроспективном анализе результатов лечения 112 больных, которым в отделе абдоминальной хирургии выполнены резекционные вмешательства на ПЖ с различными заболеваниями дуоденопанкреатобилиарной зоны в 2012г.

Среди больных мужчин – 54,5% (n=61), женщин – 45,5% (n=51). Возраст больных колебался в пределах 25 – 84 лет. Средний возраст составил  $51,9 \pm 11,89$  лет ( $\pm SE$  – стандартное отклонение среднее).

Распределение больных по возрасту и полу представлено в табл. № 2. Распределение по возрасту производилось согласно классификации возрастных групп ВОЗ (2012г.) Как видно из таблицы, преобладали мужчины – 54,5% (n=61).

**Таблица 2**

## Распределение больных по возрасту и полу

Пол	Возраст (в годах)						Итого
	< 24	25-44	45-60	61-75	76-90	> 91	
мужчины	0 (0%)	17(27,7%)	32(52,4%)	12(19,7%)	0 (0%)	0 (0%)	61(54,5%)
женщины	1(2,0%)	11(21,5%)	24(47,1%)	14(27,4%)	1(2,0%)	0 (0%)	51 (45,5%)
Всего	1	28	56	26	1	0	112

В основную группу вошли 75 (67%) пациентов послеоперационный период которых осложнился развитием панкреатита, контрольная группа – 37 пациентов послеоперационный период которых протекал без явлений ПП (рис 1).

Под термином ПП мы понимали воспаление ПЖ, возникающее, как реакция железы на операционную травму, проявляющаяся клинически, лабораторно и/или имеющая характерные признаки, выявляемые с помощью дополнительных методов исследования.

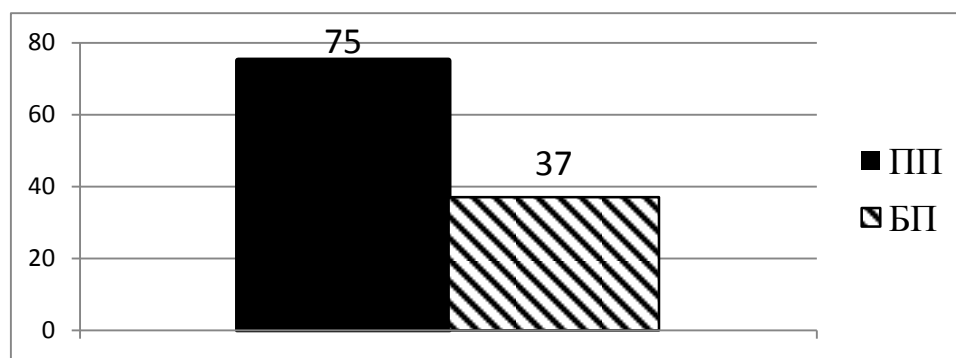
Под термином «панкреатический свищ» и «аррозионное кровотечение», мы понимали предложенное международной группой определение и классификацию (ISGPS 2007, ISGPF 2005).

Наружный панкреатический свищ - отделяемое по дренажу с амилазой в 3 раза превышающей норму сыворотки крови, на 3-и и более сутки послеоперационного периода. Согласно классификации международной группы по изучению ПС (ISGPF 2005г), ПС принято делить на 3 класса: А, В, С.

Аррозионное кровотечение – желудочно-кишечное, либо внутрибрюшное кровотечение, возникшее через 24 часа от момента окончания операции на ПЖ.

**Рисунок 1**

Распределение больных по группам

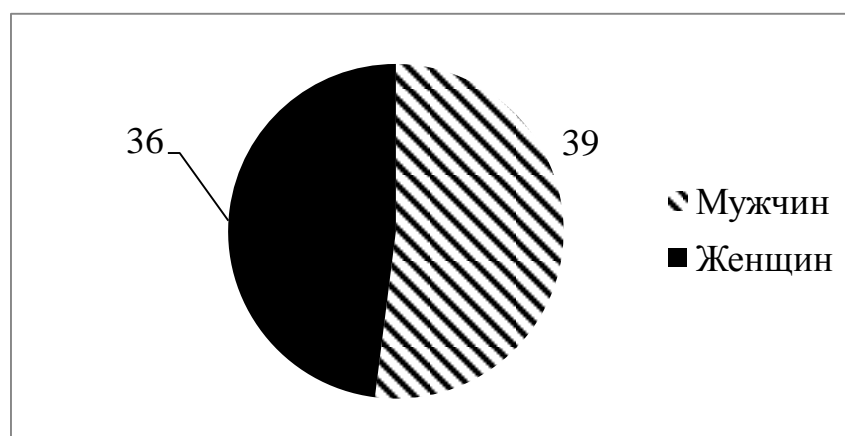


(ПП – наличие послеоперационного панкреатита, БП – без панкреатита)

В основной группе мужчин – 39 (52%), женщин – 36 (48%) (рис. 2). Возраст больных колебался в пределах от 26 до 84 лет. Средний возраст составил  $51,8 \pm 12$ .

**Рисунок 2**

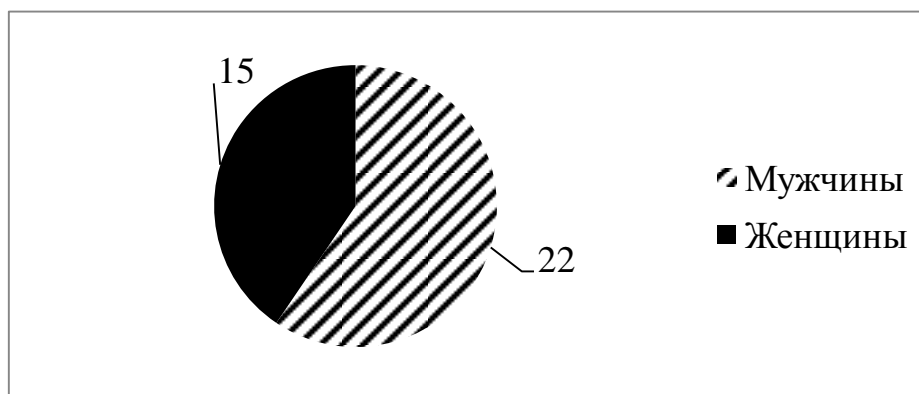
Распределение больных основной группы по полу



В контрольной группе мужчин – 22 (59,4%), женщин – 15 (40,6%) (рис. 3). Возраст больных колебался в пределах от 25 до 72 лет. Средний возраст составил  $51,7 \pm 11,9$ .



Распределение больных контрольной группы по полу



В исследование включены больные с опухолевым поражением – 60,7% (n=68) и хроническим панкреатитом – 39,3% (n=44). Онкологические заболевания в основной группе составили 61,3% (n=46), контрольной – 59,4% (n=22); хронический панкреатит в основной группе 38,7% (n=29), контрольной – 40,5% (n=15). Среди больных основной группы, рак головки ПЖ составил – 18,4% (n=14); хвоста ПЖ – 2,6% (n=2); большого сосочка двенадцатиперстной кишки (БСДК) – 6,7% (n=5); терминального отдела холедоха – 9,3% (n=7); кистозные опухоли – 15,8% (n=12); нейроэндокринные опухоли – 9,2% (n=7). Среди больных контрольной группы, рак головки ПЖ составил – 11,1% (n=4); хвоста ПЖ – 11,1% (n=4); большого сосочка двенадцатиперстной кишки (БСДК) – 16,7% (n=6); терминального отдела холедоха – 13,9% (n=5); кистозные опухоли – 5,5% (n=2); нейроэндокринные опухоли – 0% (n=0).

Из исследования исключены больные с паллиативными резекционными вмешательствами на ПЖ. Распределение больных по характеру поражения отражено в табл. № 3.

Таблица 3

Характер заболевания и частота возникновения ПП в ретроспективном исследовании

Характер заболевания		ПП (%)	БП (%)	Всего (%)
Рак	головки ПЖ	14(18,4%)	4(11,1%)	18 (16,1%)
	хвоста ПЖ	2(2,6%)	4(11,1%)	6(5,4%)
	БСДПК	5(6,7%)	6(16,7%)	11(9,8%)
	терминального холедоха	7(9,2%)	5(13,9%)	12(10,7%)
Кистозные опухоли		12(15,8%)	2(5,6%)	14(12,5%)
Нейроэндокринные опухоли		7(9,2%)	0(0%)	7(6,25%)
Хронический панкреатит		28(37,3%)	16(41,7%)	44(39,3%)
ИТОГО		75(100%)	37(100%)	112(100%)

(БП – без панкреатита, БСДПК – большой сосочек двенадцатиперстной кишки)

Больные оперированы традиционным лапаротомным доступом и миниинвазивным с применением лапароскопических и роботхирургических технологий. Открытый доступ применялся в 81,2% (n=91), в основной группе 86,8% (n=65), в контрольной группе – 70,3% (n=26). Среди миниинвазивных операций лапароскопически оперированы – 7,1% (n=8), в основной группе 6,7% (n=5), контрольной группе – 10,8% (n=4); с применением роботического комплекса da Vinci (РК) - 11,6% (n=13), в основной группе 6,7% (n=5), контрольной группе – 18,9% (n=7). Распределение больных по характеру доступа отражено в табл. № 4.

**Таблица 4**

Распределение больных в группах по характеру операционного доступа

Доступ	ПП		БП		Число больных		
	N	%	N	%	N	%	
Открытый	65	86,6%	26	70,3%	91	81,2%	
Миниинвазивный	ЛА	5	6,7%	4	10,8%	8	7,1%
	РК	5	6,7%	7	18,9%	13	11,6%
Итого	75	100%	37	100%	112	100%	

(ПП – наличие послеоперационного панкреатита, БП – без панкреатита)

Выбор метода хирургического лечения определялся с учетом характера, локализации, выраженности патологических изменений в ПЖ, а также согласно клиническим рекомендациям по хирургическому лечению.

Распределение больных по характеру выполненных хирургических вмешательств представлено в табл. № 5.

Таблица 5

Частота возникновения ПП в зависимости от характера хирургического вмешательства

Название операции	Всего	ПП (%)	БП (%)
ПДР	48	34 (71%)	14 (29%)
Резекции головки ПЖ с сохранением ДПК	26	15 (58%)	11(42%)
Дистальная резекция ПЖ	26	18 (69%)	8(31%)
Срединная резекция ПЖ	2	1	1
Тотальная резекция головки ПЖ с циркулярной резекцией ДПК	9	6	3
Энуклеация опухоли хвоста ПЖ	1	1	0
ИТОГО	112	75(67%)	37 (33%)

(ПП – наличие послеоперационного панкреатита, БП – без панкреатита)

Сопутствующие заболевания встречались у 91,9% пациентов (n=103). Наиболее часто встречалось сочетание двух и более заболеваний разных органов и систем – 75, в основной группе 55, в контрольной – 20; изолированное поражение отдельных органов и систем встречалось в 28 случаях, из них основная группа 20, контрольная - 8. Из всех изолированных поражений сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) составляли – 13,6% случаев (n=14), в основной группе 9, контрольная – 5; заболевания органов дыхательной системы (ДС) – 3,9% (n=4), основная 2, контрольная 2; заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) – 9,7% (n=10), основная группа 9, контрольная 1. Распределение групп больных по сопутствующим заболеваниям представлено в табл. № 6.

Таблица 6

Распределение больных в группах по характеру сопутствующих заболеваний

Сопутствующие заболевания		ПП	%	ПП	%	Количество больных	%
Изолированное поражение	ССЗ	9	12%	5	17,9%	14	13,6%
	ЖКТ	9	12%	1	3,6%	10	9,7%
	ДС	2	2,7%	2	7,1%	4	3,9%
	МВС	0	0%	0	0%	0	0%
	НС	0	0%	0	0%	0	0%
	ЭС	0	0%	0	0%	0	0%
Сочетанное поражение		55	73,3%	0	71,4%	75	72,8%
Всего		75	100%	28	100%	103	100%

(ПП – наличие послеоперационного панкреатита, БП – без панкреатита, МВС – мочевыводящая система, ЭС – эндокринная система, НС – нервная система)

Группы больных были сопоставимы по полу, возрасту, характеру основного заболевания, объёму оперативного вмешательства и сопутствующим заболеваниям.

## 2.2 Проспективная часть

Включает рандомизированное исследование 95 больных, находившихся на лечении в отделе абдоминальной хирургии Института хирургии им. А.В. Вишневского с различными резекционными вмешательствами на ПЖ с 01.08.2013 по 01.08.2014гг. В основе исследования лежит изучение применения препарата лорноксикам с целью профилактики развития послеоперационного панкреатита и его осложнений.

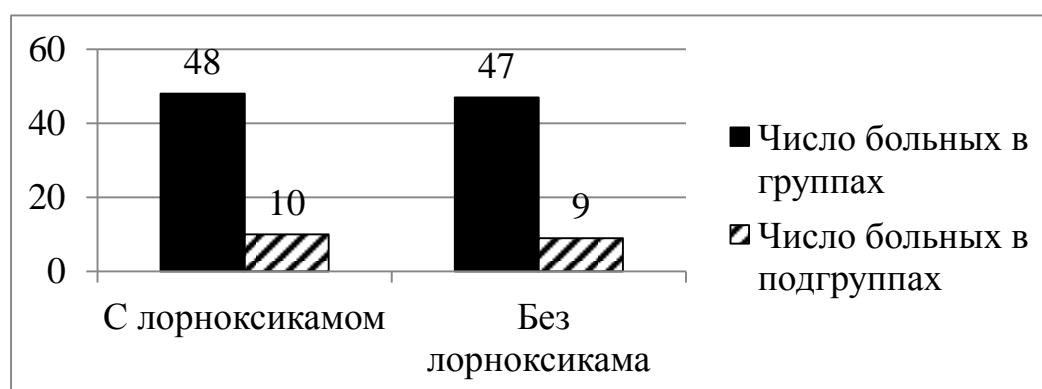
Основную группу (с лорноксикамом) составили пациенты, получавшие стандартную терапию в послеоперационном периоде, которым с целью профилактики ПП вводили НПВП лорноксикам по схеме.

Группу сравнения (без лорноксикама) составили пациенты, которые получали базисную терапию и профилактику панкреатита в послеоперационном периоде без применения лорноксикама.

В группу с применением лорноксикама включено 48 (50,5%) пациентов, у которых с целью профилактики ПП применяли препарат лорноксикам, из них у 10 пациентов с онкологическим заболеванием ПЖ определялись биохимические и иммунологические показатели. Группа без применения лорноксикама, включавшая 47 (49,5%) пациентов, получала базисную терапию без использования препарата лорноксикам, из них у 9 пациентов с онкологическими заболеваниями ПЖ изучили биохимические и иммунологические показатели плазмы крови (рис. №4).

**Рисунок 4**

Распределение больных в группах



Анализ биохимических и иммунологических параметров проводился по 68 лабораторным показателям, которые определялись трижды: за сутки до операции, на 3-и и 10-е сутки после операции. (табл. № 7).

Таблица 7

Исследуемые показатели крови в разные временные точки

Маркеры	До операции	3-и сутки после операции	10-е сутки после операции
гемоглобин	+	+	+
эритроциты	+	+	+
лейкоциты	+	+	+
базофилы	+	+	+
миелоциты	+	+	+
юные	+	+	+
п/я	+	+	+
с/я	+	+	+
лимфоциты	+	+	+
моноциты	+	+	+
СОЭ	+	+	+
тромбоциты	+	+	+
гематокрит	+	+	+
С-реактивный белок	+	+	+
амилаза	+	+	+
фибриноген	+	+	+
прокальцитонин	+	+	+
пресепсин	+	+	+
Индекс сдвига крови ИС	+	+	+
Индекс сдвига крови ИСЛК	+	+	+
ЛИИ	+	+	+
CD3 (Т-лимфоциты)	+	+	+
CD4 (Т-хелперы/индукторы)	+	+	+
CD8 (Т-цитоксич./супрес.)	+	+	+
CD4/CD8	+	+	+
CD21 (зрелые В-лимфоциты)	+	+	+
CD14 (рецептор ЛПС, эндотоксинов) на гранулоцитах	+	+	+
CD14 (рецептор ЛПС, эндотоксинов) на моноцитах	+	+	+
CD16 (NK-клетки)	+	+	+
CD16 (Fc – рецепторы на гранулоцитах)	+	+	+
CD16 (Fc – рецепторы на моноцитах)	+	+	+
CD11b (интегрин Mac-1) на лимфоцитах	+	+	+
CD11b (интегрин Mac-1) на гранулоцитах	+	+	+
CD11b (интегрин Mac-1) на моноцитах	+	+	+
CD54 (ICAM-1 лиганд для интегрина LFA-1) на	+	+	+

лимфоцитах			
CD54 (ICAM-1 лиганд для интегрина LFA-1) на гранулоцитах	+	+	+
CD54 (ICAM-1 лиганд для интегрина LFA-1) на моноцитах	+	+	+
CD25 (рецептор IL-2) на лимфоцитах	+	+	+
CD25 (рецептор IL-2) на моноцитах	+	+	+
CD4+ CD25+ Т-регуляторные лимфоциты	+	+	+
CD64 (высокоаффинный Fc-гамма-рецептор) на активных гранулах	+	+	+
CD64 (высокоаффинный Fc-гамма-рецептор) на моноцитах	+	+	+
CD95 (антиген апоптоза APO-1/Fas) на лимфоцитах	+	+	+
CD95 (антиген апоптоза APO-1/Fas) на гранулоцитах	+	+	+
CD95 (антиген апоптоза APO-1/Fas) на моноцитах	+	+	+
CD3/HLA-DR (антиген ГКГС II класса) на лимфоцитах	+	+	+
HLA-DR на моноцитах	+	+	+
HLA-DR на лимфоцитах	+	+	+
CD62L (LECAM-1) на лимфоцитах	+	+	+
CD62L (LECAM-1) на гранулоцитах	+	+	+
CD62L (LECAM-1) на моноцитах	+	+	+
CD40 (TNFRSF5) на лимфоцитах	+	+	+
CD40 (TNFRSF5) на гранулоцитах	+	+	+
CD40 (TNFRSF5) на моноцитах	+	+	+
CD35 (CR1 рецептор комплемента) на лимфоцитах	+	+	+
CD35 (CR1 рецептор комплемента) на гранулоцитах	+	+	+
CD35 (CR1 рецептор комплемента) на моноцитах	+	+	+
CD45 (общий антиген Лк на Лф)	+	+	+
CD45 (общий антиген Лк на Гр)	+	+	+
CD45 (общий антиген Лк на Мн)	+	+	+
CD3\ CD56 (НК Т-лимфоциты)	+	+	+
CD56 (NCAM1) (молекула межклеточной адгезии) на Лф	+	+	+
CD56 (NCAM1) (молекула межклеточной адгезии) на Мн	+	+	+
Хемиллюминисценция фаг. (люм.)	+	+	+
Хемиллюминисценция фаг. (люц.)	+	+	+
Иммуноглобулин G	+	+	+



Иммуноглобулин А	+	+	+
Иммуноглобулин М	+	+	+

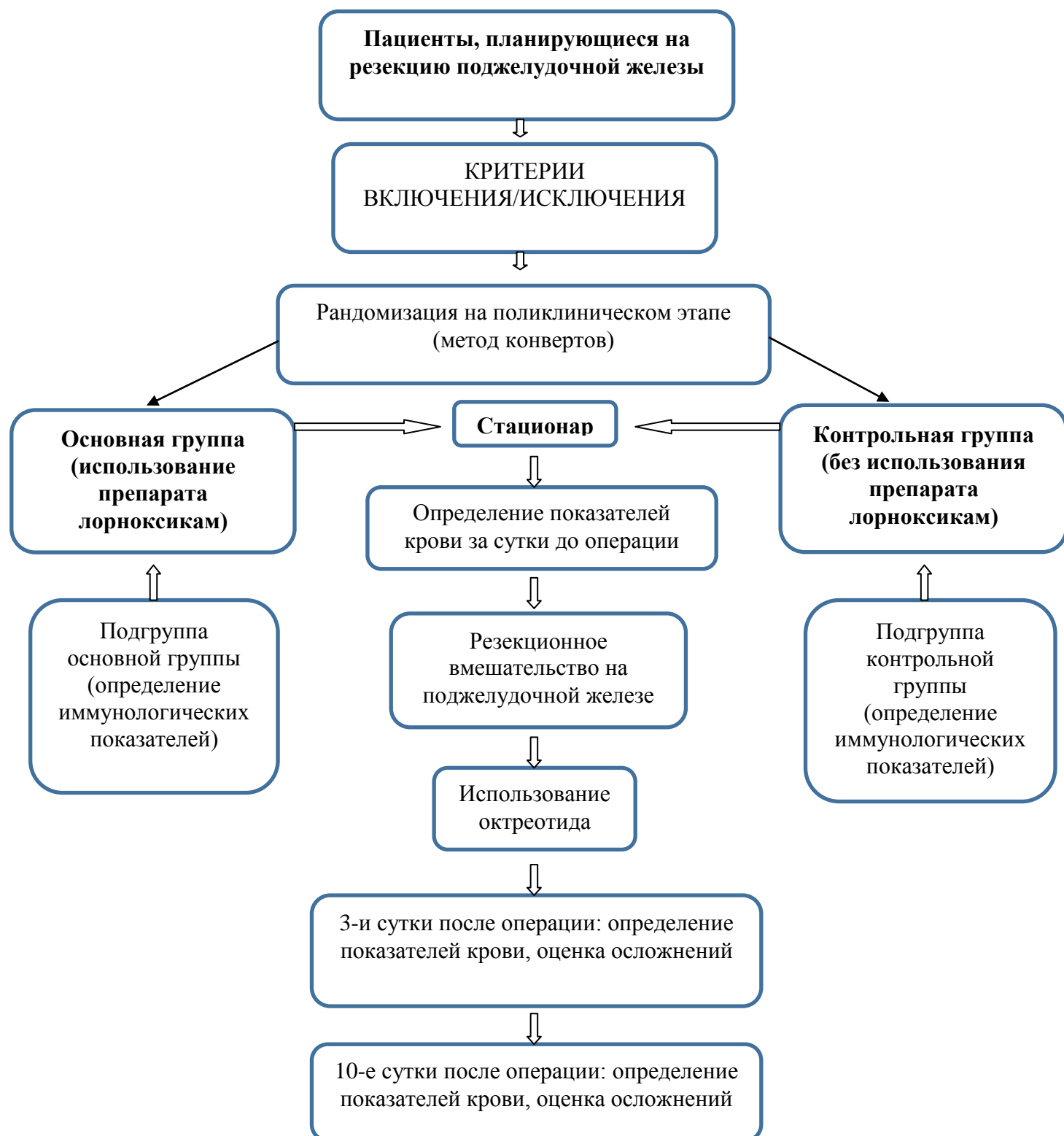
Предварительно была анализирована группа из 20 здоровых доноров и определены референсные границы нормы показателей иммунологических и биохимических маркеров.

### **2.2.1 Способ рандомизации больных**

Больные были рандомизированы по двум группам в разные годы одним способом – с помощью метода конвертов.

Больные были разделены на две группы. Включение больных в эти группы проведено с использованием метода конвертов. Для пациентов действовали одинаковые критерии отбора. Критерием включения больных в исследование были перенесенные резекционные вмешательства на ПЖ. Критериями исключения являлись: сопутствующие заболевания в стадии декомпенсации, IV стадия онкологического заболевания, поливалентная аллергия, наличие острого гепатита, сифилиса и ВИЧ-инфекции.

## 2.2.2 Дизайн исследования



### 2.2.3. Исследуемый препарат

Лорноксикам - нестероидное противовоспалительное средство группы оксикамов. Для введения использовали официальный лиофилизированный порошок.

Механизм действия лорноксикама в комплексном лечении больных деструктивным панкреатитом на ранних сроках заболевания, приводит к снижению TLR2 и TLR4-опосредованной выработки провоспалительных цитокинов, уровня экспрессии мРНК TLR2 и TLR4 мононуклеарных клеток у больных и позволяет снизить риск развития системной воспалительной реакции, что предотвращает развитие инфицированного панкреонекроза.

С целью профилактики послеоперационного панкреатита, лорноксикам использовали по следующей схеме: в день операции и в 1-ые сутки после операции внутривенно в дозе 8мг 4 раза (первое введение препарата за 1 час до начала операции). На 3-и сутки кратность введения препарата уменьшается до 3-х раз, на 4 и 5 сутки кратность введения препарата уменьшается до 2-х раз в сутки (схема № 1.)

#### Схема 1.

#### Дозировки и кратность введения лорноксикама

Время введения	Периоперационно	Сутки после операции			
		1-ые	2-ые	3-и	4-ые
Доза препарата	8мг – 4р в/в, (первое введение за 1 час до операции, последующие – с интервалом в 6 часов)	8мг – 4р в/в	8мг – 3р в/в	8мг – 2р в/в	

### 2.2.4 Характеристика больных

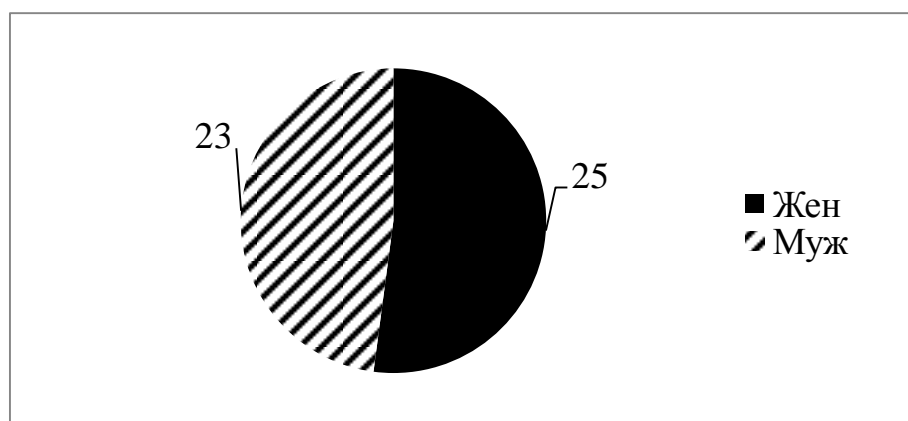
95 пациентов находились на лечении в отделе абдоминальной хирургии Института хирургии им. А.В. Вишневского в период с 01.08.2013 по 01.08.2014гг.

Мужчин было 55 (57,9%), женщин – 40 (42,1%). Возраст больных колебался в пределах от 28 до 81гг. Средний возраст составил 54,2±13,01.

У 48 пациентов (50,5%) основной группы в комплексную терапию в послеоперационном периоде был добавлен НПВП лорноксикам. Из них мужчин было 23 (47,9%), женщин 25 (52,1%). Возраст больных колебался в пределах от 28 до 81г. Средний возраст составил  $57 \pm 13,1$  (рисунок 5).

**Рисунок 5**

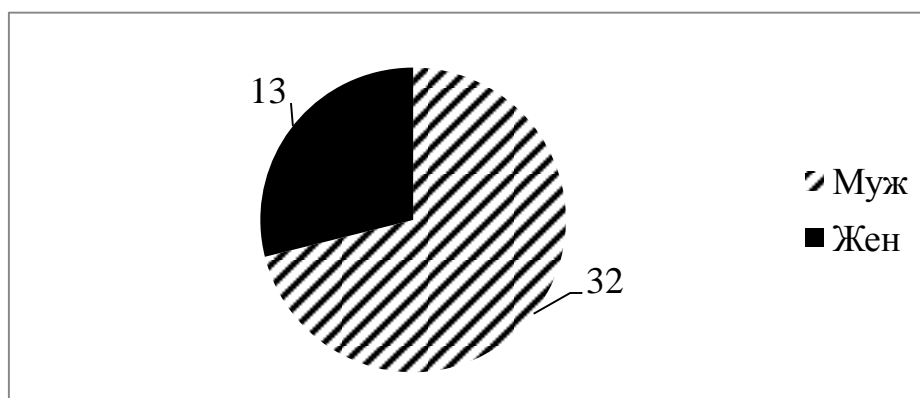
Распределение больных основной группы по полу



В контрольную группу вошли 47 пациентов (49,5%) которым проводилась стандартная послеоперационная терапия без введения лорноксикама. Из них мужчин было 32 (68,1%), женщин – 13 (31,9%). Возраст больных колебался в пределах от 31 до 77 лет. Средний возраст составил  $51,1 \pm 12,6$  (рис. 6).

**Рисунок 6**

Распределение больных контрольной группы по полу



У всех пациентов причиной развития панкреатита после резекционных вмешательств на ПЖ являлась операционная травма. Тяжесть течения ПП

оценивалась на 3-5 сутки послеоперационного периода согласно европейским рекомендациям. Согласно атлантской классификации, пересмотра 2012 года [Banks P.A. et al., 2015], диагноз острого панкреатита правомочен при наличии трех из нижеперечисленных критериев: боли в верхних отделах живота, часто иррадиирующие в спину; более, чем трехкратное превышение верхней границы нормы сывороточной липазы или панкреатической амилазы; наличие характерных лучевых инструментальных (КТ, МРТ, УЗИ) признаков острого панкреатита. Эти же критерии использованы нами при диагностике послеоперационного панкреатита. Тяжесть течения ПП (легкий, средней степени тяжести, тяжелый) оценивали по этой же классификации.

В исследование включены больные с опухолевым поражением – 69 (72,6%) и больные с хроническим панкреатитом – 26 (27,4%). Из исследования исключены больные с паллиативными резекционными вмешательствами на ПЖ. Распределение больных по характеру поражения отражено в табл. № 8.

**Таблица 8**

Распределение групп больных по характеру заболевания

Характер заболевания		С лорноксикамом (%)	Без лорноксикама (%)	Всего (%)
Рак	головки ПЖ	15(31,3%)	10(21,3%)	25 (26,3%)
	хвоста ПЖ	0(0%)	1(2,1%)	1(1,1%)
	БСДПК	6(12,5%)	0(0%)	6(6,3%)
	терминального холедоха	4(8,3%)	4(8,5%)	8(8,4%)
Кистозные опухоли		9(18,8%)	9(19,1%)	18(18,9%)
Нейроэндокринные опухоли		5(10,4%)	6(12,8%)	11(11,6%)
Хронический панкреатит		9(18,7%)	17(36,2%)	26(27,4%)
ИТОГО		48(100%)	47(100%)	95(100%)

Открытый доступ применялся у 75 больных (79%). Среди миниинвазивных операций лапароскопически оперированы – 6 (6,3%); с применением роботического комплекса da Vinci – 14 (14,7 %). В основной группе открытым доступом оперировано 39 пациентов (81,3%) в контрольной 36 пациентов (76,6%). Распределение больных по характеру доступа отражено в табл. № 9.

**Таблица 9**

Распределение групп больных по оперативному доступу

Доступ	С лорноксикамом (%)	Без лорноксикама (%)	Всего (%)
Открытый	39(81,3%)	36(76,6%)	75(79%)
Лапароскопический	3(6,2%)	3(6,4%)	6(6,3%)
Роботохирургический	6(12,5%)	8(17%)	14(14,7%)
ИТОГО	48(100%)	47(100%)	95(100%)

Распределение больных по объёму выполненных хирургических вмешательств в группах представлено в табл. № 10.

**Таблица 10**

Распределение групп больных по объёму хирургических операций

Название операции	Всего (%)	С лорноксикамом (%)	Без лорноксикама (%)
ПДР	49 (51,6%)	26(54,2%)	23(49%)
Резекции головки ПЖ с сохранением ДПК	24 (25,3%)	10(21%)	14(29,8%)
Дистальная резекция ПЖ	13 (13,7%)	9(18,8%)	4(8,5%)
Срединная резекция ПЖ	4 (4,2%)	1 (2,1%)	3(6,4%)
Тотальная резекция	1 (1,1%)	1 (2,1%)	0

головки ПЖ с циркулярной резекцией ДПК			
Энуклеация опухоли хвоста ПЖ	4 (4,2%)	1 (2,1%)	3 (6,4%)
ИТОГО	95 (100%)	48(100%)	47(100%)

Степень физического статуса пациентов оценивалась по шкале Американского общества анестезиологов (ASA). Всего из 95 больных ASA I наблюдался у 0 (0%) больных, ASA II – 29 (30,5%), ASA III – 66 (69,5%), ASA IV – 0 (0%) больных. В основной группе ASA I не было ни у одного больного, ASA II – 14 (29,2%), ASA III – 34 (70,8%), ASA IV – не было. В группе сравнения больных с ASA I не было, ASA II – 15 (36,2%), ASA III – 32 (68,1%), ASA IV – не было (табл. № 11)

**Таблица 11**

Распределение больных по физическому статусу (ASA)

Физический статус по шкале ASA	С лорноксикамом	Без лорноксикама	Всего
I	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
II	14 (29,2%)	15 (31,9%)	29 (30,5%)
III	34 (70,8%)	32 (68,1%)	66 (69,5%)
IV	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Всего	48 (100%)	47 (100%)	95 (100%)

Сопутствующие заболевания встречались у 74 пациентов (77,9 %). Наиболее часто встречалось сочетание двух и более заболеваний разных органов и систем – 36 (37,9 %), изолированное поражение отдельных органов и систем встречалось у 38 (40%). Изолированное поражений сердечно-сосудистые системы (ССС) составляло 19 случаев (20 %), заболевания органов дыхательной системы (ДС) – 9 (9,5%), заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) – 10 (10,5 %). Распределение

больных по характеру сопутствующих заболеваний в группах представлено в табл. № 12.

**Таблица 12**

Распределение больных по характеру сопутствующих заболеваний

Сопутствующие заболевания		С лорноксикамом		Без лорноксикама		Итого
		N	%	N	%	
Изолированное поражение	ССЗ	10	23,3%	9	29%	19
	ЖКТ	6	14%	4	13%	10
	ДС	5	11,6%	4	13%	9
	МВС	0	0%	0	0%	0
	НС	0	0%	0	0%	0
	ЭС	0	0%	0	0%	0
Сочетанное поражение		22	51,1%	14	45%	36
Всего		43	100%	31	100%	74

Группы больных были сопоставимы по полу, возрасту, физическому статусу, характеру основного заболевания, объёму оперативного вмешательства и сопутствующим заболеваниям.

### **2.3 Методы обследования больных**

Клиническое обследование включало сбор анамнеза заболевания, физикальное обследование больного. Проводились лабораторные, иммунологические и инструментальные методы исследования, используемые в Институте хирургии им. А.В. Вишневского для обследования больных с заболеваниями органов панкреатодуоденальной зоны (ЭГДС, УЗИ, КТ и МРТ, рентгеноскопия желудка и двенадцатиперстной кишки).

УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства выполнялось в В-режиме всем больным, на аппаратах «Voluson 730 pro V» фирмы General Electric (США), «Sonoline Elegra», «Sonoline Sienna», фирмы Siemens (Германия) с мультислотными датчиками на частоте 3,5МГц. При обследовании оценивали эхогенность, размеры, структуру, контур ПЖ, портальную желчную панкреатическую гипертензии, дольчатость структуры ПЖ. При наличии опухолей ПЖ оценивали размеры, распространенность, вовлечение соседних тканей и органов,



инфильтрацию парапанкреатической клетчатки. Также определяли наличие свободных жидкостных скоплений в области сальниковой сумки, латеральных каналах и полости малого таза.

Эндоскопическое исследование верхних отделов ЖКТ выполняли в послеоперационном периоде аппаратами фирмы «Olympus» (Япония). При осмотре оценивали количество и характер содержимого желудка, слизистую оболочку верхних отделов ЖКТ и области анастомозов. Оценивали функцию привратника. Оценивали проходимость желудка и двенадцатиперстной кишки. При длительном гастростазе эндоскопическим методом проводилась установка назоинтестинального зонда для энтерального питания больных.

КТ органов брюшной полости проводилось в случае осложненного течения послеоперационного периода, когда остальные методы не давали информации о причине и характере осложнения. Исследование выполнялось на аппаратах «Secura» и «Tomoscan SR 7000» фирмы Philips (Германия) по стандартной методике с получением 5 мм срезов и шаге томографирования 10 мм в аксиллярной проекции. Для улучшения визуализации ПЖ и сосудов гепатопанкреатобиллиарной зоны применяли метод болюсного контрастирования с использованием автоматического иньектора. При исследовании больных на томографе «Sekura» контрастное усиление обеспечивали путем болюсного введения неионного контрастного препарата в кубитальную вену с помощью автоматического иньектора СТ 9000. Изображение оценивали в нативную, артериальную, паренхиматозную и отсроченную фазы исследования. Использовали стандартный протокол введения контрастного препарата: нативная, артериальная (на 25-й секунде), венозная (на 45-й секунде), отсроченная (на 180-240-й секунде) фазы.

МСКТ органов брюшной полости осуществлялась на аппарате «Brilliance» фирмы Philips (Голландия) по стандартной методике с получением 5-9 мм срезов в трансверзальной, сагиттальной и аксиллярной проекциях. При выполнении МСКТ болюсное внутривенное контрастирование осуществляли с помощью иньектора Millincrodt Tyco Medtad Spectris с функцией «bolus-tracking», которая обеспечивала начало исследования в артериальную фазу при достижении концентрации

контрастного препарата в брюшной аорте, соответствующей плотности 100 ед.Н. Использовали стандартный протокол введения контрастного препарата: нативная, артериальная (на 10-й секунде), венозная (на 42-й секунде), отсроченная (на 180-200-й секунде) фазы. При выполнении СКТ и МСКТ исследований использовали следующие неионные контрастные препараты: «Омнипак» - 350, «Оптирей» - 350, «Визипак» - 320, «Ультравист» - 300. Объем вводимого контрастного 100-150 мл, скорость введения 3-5 мл в секунду.

Применение лучевых методов диагностики позволяет проводить денситометрический анализ паренхимы ПЖ, устанавливать локализацию и распространенность поражения, проводить дифференциальную диагностику осложнений.

Морфологическое исследование ткани ПЖ проводили для проведения дифференциальной диагностики заболеваний органа. После фиксации микропрепарата гистологические срезы окрашивались гематоксилин-эозином, пикрофуксином (по Ван-Гизону), резорцин-фуксином (по Харту), импрегнировались азотно-кислым серебром (по Гордону-Свитсу).

Лабораторные методы обследования включали определение клинического анализа крови, биохимического анализа крови, общего анализа мочи. Определение активности амилазы крови и по отделяемому из дренажей брюшной полости проводилось по методу В.В. Smith и I.M. Roe в модификации А.М. Уголева в 1-4 сутки послеоперационного периода.

Для определения биохимических и электролитных показателей крови использовался автоматический гематологический анализатор «Sysmex ХЕ – 2100» фирмы Roche (Швейцария), анализатор газов крови «Cobas b 121 system» фирмы Roche (Швейцария), автоматический биохимический анализатор «Cobas Integra 700» фирмы Roche (Швейцария).

#### Иммунологические методы обследования:

Фенотипическое исследование трёх типов клеток (лимфоциты, моноциты, гранулоциты) выполняли методом проточной цитофлуориметрии с цельной кровью на проточном цитофлуориметре FACSCalibur Becton Discinson (США) с панелью

меченых флуорохромами (PE, FITC) моноклональных антител фирмы Beckman Coulter, Inc, USA к конститутивным и активационным мембранными маркерам (табл № 13).

**Таблица 13**

Определяемый спектр количественных и функциональных показателей клеточного иммунного звена методом проточной цитофлуориметрии.

Показатель	Основные функции	Экспрессия на клетках
<i>Количественные показатели</i>		
CD 3	Сигнальный комплекс, связанный с TCR	T-лимфоциты
CD4	Корецептор Т-хелперов лиганд для МНС класса II	T-хелперы/индукторы
CD4+CD25+	Т-регуляторные лимфоциты	
CD8	Корецептор Т-цитотоксических лимфоцитов	T-цитотоксические /супрессоры
CD4/CD8	Иммунорегуляторный индекс	
CD21	Субъединица корецептора В-лимфоцитов для рецептора комплемента 2	зрелые В-лимфоциты
CD16	Основная часть рецептора Fcγ	НК-клетки, нейтрофилы, моноциты
CD56	NCAM-1	НК-клетки, моноциты
CD3+CD56+	Естественные Т-киллеры	
<i>Активационные маркеры</i>		
CD14	Рецептор ЛПС, эндотоксинов	Моноциты, гр-ты, В-лимфоциты
CD25	α – цепь рецептора для IL-2	Лимфоциты, моноциты

HLA-DR	Антиген главного комплекса гистосовместимости II класса	Лимфоциты, нейтрофилы, моноциты
CD95	Антиген апоптоза APO-1/Fas	Лимфоциты, нейтрофилы, моноциты
CD64	Высокоаффинный Fc-гамма-рецептор для IgG	Лимфоциты, моноциты, активированные гранулоциты
CD62L	LECAM-1	Лимфоциты, нейтрофилы, моноциты
CD35	CR1 рецептор комплемента	Лимфоциты, нейтрофилы, моноциты
CD40	5 член семейства рецепторов для ФНО (TNFRSF5)	Лимфоциты, нейтрофилы, моноциты
<i>Молекулы адгезии</i>		
CD11b	Интегрин Mac-1	Лимфоциты, нейтрофилы, моноциты
CD54	ICAM-1 лиганд для интегрина LFA-1	Лимф. Нф, Мн.

Концентрацию иммуноглобулинов трёх изотипов IgA, IgM и IgG в сыворотке крови определяли с помощью моноспецифических антисывороток ЗАО «НПО СИНТЭКО» по прописи этой фирмы методом турбодиметрического анализа на полуавтоматическом анализаторе Screen Master Plus фирмы HOSPITEX DIAGNOSTICS S.A. (SWITZERLAND) при длине волны 340 нм.

Реакцию люминисценции и хемилюминисценции проводили в лунках в объёмах 150 мкл раствора люминола или люцигенина + 25 мкл суспензии опсонизированного зимозана + 5 мкл цельной крови пациента. Использовали по 4 дублированных образца крови.

Для усиления интенсивности хемилюминисценции использовали люминол (5 – Amino-2,3-dihydro-1,4-phthalazinedione, Sigma, Швейцария). 30 мг растворяли в 100 мл фосфатного буферного раствора, pH 7,2; растворение выполнялось на мешалке 18 час в темноте при комнатной температуре, далее раствор разливался на аликвоты и

хранился при -20С. Готовили раствор 25 мМ люцигенина (Sigma) в том же буфере, который после растворения разливали на аликвоты и хранили при -20С. Для индукции хемилюминисценции использовали зимозан (Sigma), для чего 20 мг/мл суспендировали в 0,85% растворе NaCl, кипятили на бане 30 мин, дважды отмывали на центрифуге в том же растворе и добавляли к свежеприготовленной сыворотке от 10 доноров до конечной концентрации 20 мг/мл, встряхивая на шейкере инкубировали 45 мин при 37С, 3 раза отмывали в центрифуге, суспендировали в фосфатном буфере до 20 мг/мл, разливали на аликвоты, хранили при -40С. Кровь выделяли в стандартные пробирки с ЭДТА, адгезированном на стенках, и хранили до реакции при комнатной температуре. Прибор запускали в соответствии со стандартной программой анализа; когда температура прибора достигала 37С, выполняли разведение образцов крови с многократным исходным перемешиванием в 4-х дублирующих лунках планшета для каждого пациента перед помещением планшета в прибор. После этого планшет помещали в прибор и анализировали хемилюминисценцию в течении 50 мин при усилении сигнала 200, минимальном интервале считывания, и в режиме встряхивания перед каждым анализом в автоматическом режиме. Для работы использовали 96 луночные полистироловые планшеты.

#### Статистическая обработка

Для включения в расчёты качественные признаки кодировались в числах.

Показатель пола кодировался как "0" для мужчин, "1" для женщин. Показатель применения лорноксикама кодировался как «0» без его применения, «1» – при его применении.

Определение распределения больных по величинам показателей проводилось с помощью критерия Шапиро-Уилка (W), при  $p < 0,05$  нулевая гипотеза о нормальности распределения отклонялась. Распределение отдельно не описывалось в результатах. Если оно признавалось нормальным для количественных признаков – рассчитывались среднее и стандартное отклонение. Если распределение отличалось от нормального, рассчитывались медиана и 25%-75% квартили. Для качественных признаков рассчитывалась мода и 25%-75% квартили. Некоторые количественные

показатели были определены в группах менее, чем у трех пациентов, поэтому распределение по ним не определялось. Для таких показателей рассчитывалась медиана и 25%-75% квартили.

Для сравнения больных по показателям использовались непараметрические критерии, так как использованная в исследовании выборка пациентов была малой ( $\leq 20$  человек). Для определения значимости различий больных по показателям внутри групп использовался критерий Вилкоксона, для сравнения больных по показателям между группами использовался критерий Манна-Уитни (при  $p < 0,05$  нулевая гипотеза об отсутствии различий групп отклонялась).

## **2.4 Лечение больных**

Лечение больных после резекционных вмешательств на ПЖ проводилось по принятой в клинике и согласующейся с приказом №181 Росздрава города Москвы тактике ведения больных с острым панкреатитом, которая включает:

1. Создание физиологического покоя для ПЖ: голод на 3 суток с последовательным переходом с полного парентерального питания на зондовое и последующее энтеральное; зондовая аспирация желудочного сока; блокада секреции желудочного сока.

2. Анальгетическая терапия — всем больным с лорноксикамом и без лорноксикама назначали трамадол и/или продлённую эпидуральную анестезию с последующим переходом на неопиоидные анальгетики.

3. Блокада секреции ПЖ - октреотид в дозе 0,1 - 0,2мг – 3раза/сутки в течении 3-5 суток получали все больные.

4. Антиферментную терапию: контрикал, гордокс в стандартных дозах

5. Внутрипротоковая декомпрессия поджелудочной железы: неселективные м-холинолитики, спазмолитические препараты.

6. Инфузионная терапия с целью коррекции гиповолемии, дезинтоксикации, коррекции полиорганной недостаточности.

7. Десенсибилизирующая терапия проводилась антигистаминными препаратами.

8. Антибактериальная терапия проводилась следующими препаратами в рекомендуемых комбинациях. Так, больным обеих групп применяли: цефтриаксон + метрогил, амоксиклав. При выявлении тяжёлого ПП всем больным назначали антибиотики группы карбапенемов (тиенам, меронем). В случае верификации инфицированного ПН после пункции жидкостного скопления и бактериологического его анализа с определением чувствительности к антибиотикам проводили этиотропную антибактериальную терапию с последующим обязательным назначением противогрибковых препаратов, а также пробиотиков.

9. Антиоксидантную терапию (аскорбиновая кислота).

10. Противовоспалительная терапия кеторолом — проводилась всем больным с применением и без применения лорноксикама.

11. Антимедиаторная терапия проводилась препаратом лорноксикам пациентам основной группы.

## Глава 3. Послеоперационный панкреатит его осложнения и методы профилактики

### 3.1 Частота возникновения послеоперационного панкреатита и его осложнений

При ретроспективном анализе лечения 112 больных с резекционными вмешательствами на ПЖ, отсутствие клинической и инструментальной картины ПП и его осложнений в послеоперационном периоде отмечено у 37 (33%) пациентов.

Согласно атлантской классификации, пересмотра 2012 года [Banks P.A. et al., 2015], диагноз острого панкреатита правомочен при наличии двух из нижеперечисленных критериев: боли в верхних отделах живота, часто иррадиирующие в спину; более, чем трехкратное превышение верхней границы нормы сывороточной липазы или панкреатической амилазы; наличие характерных инструментальных (КТ, МРТ, УЗИ) признаков острого панкреатита. Эти же критерии были использованы нами при диагностике послеоперационного панкреатита. Тяжесть течения ПП (легкий, средней степени тяжести, тяжелый) оценивали по этой же классификации.

Распределение больных представлено в табл. № 14

**Таблица 14**

Степень тяжести ПП ( по Banks P.A., 2015)

Тяжесть ПП	Число больных	%
легкая	37	49%
средняя	20	27%
тяжелая	18	24%
Всего	75	100

У 55 (73,3%) больных в послеоперационном периоде развились специфические осложнения. Из них изолированное формирование ПС и АК в 31 (56%) и 5 (10%) случаях соответственно. Однако, у 19 (34%) больных на фоне ПС возникло АК (табл. № 15). Специфические осложнения не развились у 20 (26,7%) больных.



**Таблица 15**

Распределение больных по частоте развития осложнений

Осложнения ПП	Число больных Абс. (n=55)	%
НПС	31	56%
АК	5	10%
Сочетание НПС и АК	19	34%
Итого	55	100%

Из всех пациентов с ПС (n=50) тип А встречался в 25 (50%) случаях, тип В в 18 (36%), тип С в 7 (14%) случаях (табл. № 16).

**Таблица 16**

Частота панкреатических свищей (по ISGPS 2005)

Объем операции (абс. число)	Послеоперационный панкреатит (%)	Типы ПС			
		А	В	С	Всего у больных с ПП
ПДР (48)	34 (71%)	13	7	3	23 (67%)
Резекции головки ПЖ с сохранением ДПК (26)	15 (58%)	7	3	1	11 (73%)
Дистальная резекция ПЖ (26)	18 (69%)	4	3	2	9 (50%)
Срединная резекция ПЖ (2)	1	0	1	0	1
Тотальная резекция головки ПЖ с циркулярной резекцией ДПК (9)	6	1	3	1	5
Энуклеация опухоли ПЖ (1)	1	0	1	0	1
Итого (112)	75 (67%)	25	18	7	50 (67%)

АК наблюдались в 24 случаях, из них тип А встречался в 6 (25%), тип В - 8 (33,3%), тип С в 10 (41,7%). Из всех АК на долю внутрибрюшного приходилось 14 (58,3%) больных, ЖКК – 8 (33,3%) и сочетанные – 2 (8,3%) больных (табл. № 17-18)

**Таблица 17**

Частота аррозионных кровотечений (по ISGPS 2007)

Объем операции (абс. число)	Послеоперационный панкреатит (%)	Тип АК			
		А	В	С	Всего у больных с ПП
ПДР (48)	34 (71%)	2	4	6	12 (35%)
Резекции головки ПЖ с сохранением ДПК (26)	15 (58%)	2	2	3	7 (47%)
Дистальная резекция ПЖ (26)	18 (69%)	1	1	-	2
Срединная резекция ПЖ (2)	1	-	-	-	-
Тотальная резекция головки ПЖ с циркулярной резекцией ДПК (9)	6	1	1	1	3
Энуклеация опухоли ПЖ (1)	1	-	-	-	-
Итого (112)	75 (67%)	6	8	10	24 (32%)

**Таблица 18**

Распределение больных по локализации аррозионного кровотечения

Вид АК	Число больных Абс. (n=24)	%
Внутрибрюшное кровотечение	14	58,3%
ЖКК	8	33,4%
Сочетанное кровотечение	2	8,3%
Итого	24	100%

(ЖКК – желудочно-кишечное кровотечение)

Анализируя таблицу 17 и 18, влияние способа хирургического лечения на частоту развития ПП и его специфических осложнений, были получены следующие результаты. Возникновение ПП, а также ПС и АК, наиболее часто встречалось в группе больных, которым выполнена панкреатодуоденальная резекция. ПП в этом случае наблюдался у 34 (71%) пациентов, ПС – 23 (67%) случая и АК – 12 (35%).

### 3.1.2 Факторы прогноза развития послеоперационного панкреатита

Самым частым и опасным осложнением после резекционных вмешательств на ПЖ является послеоперационный панкреатит и его проявления. В связи с этим анализ факторов прогноза развития послеоперационного панкреатита будет касаться его осложнений. С целью предупреждения ПП и снижения его проявлений после резекционных вмешательств на ПЖ проанализированы факторы риска. Эти факторы были разделены на 3 прогностические группы:

1-индивидуальные (мужской пол, возраст старше 61 года, открытые операции в анамнезе, индекс массы тела более  $27 \text{ кг/м}^2$ , эндоскопические операции в анамнезе, общее состояние перед операцией ( $\geq \text{ASA III}$ ), наличие сопутствующих заболеваний, опухолевый характер заболевания, механическая желтуха перед операцией, стентирование протоков в анамнезе, дренирование протоков в анамнезе, использование октреотида во время операции, использование октреотида после операции).

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

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

Для этого использовали метод статистического анализа по Ману-Уитни по 22 параметрам, отражено в таблице № 19.

**Таблица 19**

**Факторы риска возникновения послеоперационного панкреатита**

Фактор риска (общее количество больных 112)	Частота ПП n (%)	P
Опухолевый характер заболевания	40 (58,8%)	<b><u>0,01</u></b>
Мужской пол	19 (31,1%)	0,20
Возраст старше 61 лет	11 (40,7%)	0,79
Наличие сопутствующих заболеваний	45 (46%)	0,68
Открытые операции в анамнезе	14 (41,2%)	0,15
Индекс массы тела более 27,0 кг/м <sup>2</sup>	46 (65,7%)	<b><u>0,02</u></b>
Диаметр ППр менее 3 мм	60 (87%)	<b><u>0,001</u></b>
Индекс ППр менее 0,2	65 (58%)	<b><u>0,001</u></b>
Мягкая консистенция паренхимы ПЖ	62 (78%)	<b><u>0,025</u></b>
Инфильтрация парапанкреатической клетчатки	29 (63%)	<b><u>0,02</u></b>
Объем операции (ПДР)	34 (71%)	0,54
Открытый метод операции	65 (71%)	0,26
Объем кровопотери более 500 мл	25 (57%)	0,68
Длительность операции более 6 часов	20 (37%)	0,79
Использование октреотида во время операции	32 (57%)	0,49
Использование октреотида после операции	46 (68%)	0,54

Общее состояние перед операцией ( $\geq$ ASA III)	25 (80,6%)	0,12
Эндоскопические операции в анамнезе	23 (39%)	0,08
Стентирование протоков в анамнезе	6 (35%)	0,6
Дренирование протоков в анамнезе	14 (38%)	0,28
Механическая желтуха перед операцией	3 (60%)	0,91
Наличие портальной гипертензии	5 (56%)	0,68

Полученные результаты свидетельствуют о том, что статистически значимое влияние на развитие ПП оказывали следующие факторы:

- 1-опухолевый характер основного заболевания ( $p=0,01$ )
- 2-индекс массы тела более  $27,0 \text{ кг/м}^2$  ( $p=0,02$ )
- 3-индекс «панкреатического протока» не более 0,2 ( $p=0,001$ )
- 4-диаметр панкреатического протока менее 3 мм ( $p=0,001$ )
- 5-инфильтрация парапанкреатической клетчатки ( $p=0,02$ )
- 6-мягкая консистенция паренхимы ПЖ ( $p=0,025$ )

Существенным фактором прогноза развития ПП является опухолевый характер основного заболевания ( $p<0,05$ ), что тесно связано с мягкой консистенцией паренхимы ПЖ ( $p<0,05$ ). При онкологическом поражении органов дуоденопанкреатобилиарной зоны в большинстве случаев состояние паренхимы ПЖ описывается, как «мягкая», «сочная», дольчатой структуры, тогда как при хроническом панкреатите паренхима железы представлена фиброзной склерозированной тканью. При неизменной и малоизменной паренхиме железы реакция ПЖ на операционную травму, выше, что увеличивало риск развития тяжелых форм ПП. С целью снижения секреции ПЖ мы использовали синтетический аналог соматостатина – октреотид («Сандостатин»).

«Октреотид» вводили 75 (67%) пациентам с резекционными операциями на ПЖ по схеме: по 0,1 – 3 раза/сутки после операции в течение  $4,01 \pm 1,2$  дней.

Включение октреотида в послеоперационный комплекс терапии, по описанной выше схеме, не привело к статистически значимому снижению частоты развития и тяжести течения ПП ( $p > 0,05\%$ ).

Другой группой прогностически важных факторов риска развития ПП являлся индекс ППр и диаметр ППр по данным лучевых методов диагностики на дооперационном этапе ( $p < 0,05$ ). Индекс ППр – отношение диаметра ППр к диаметру среза ПЖ на уровне тело-хвост. При индексе ППр 0,2 и менее ПП из 112 больных развился у 65 (58%). В основной группе 55 (84,8%) больных, в группе сравнения 10 (15,2%) больных, что статистически достоверно ( $p < 0,05$ ). Диаметр ППр менее 3 мм, также оказывал статистически значимое влияние на частоту развития ПП.

Другая группа факторов, развития ПП связана с характером операции (оперативная техника, объем операции и др.). По данным таблицы 20, можно судить о более частом развитии ПП у больных с объемом резекционных вмешательств на ПЖ – ПДР, тотальная резекция головки ПЖ. Однако, из-за небольшого числа наблюдений, данные статистически недостоверны и требуют дальнейшего изучения.

**Таблица 20**

Частота возникновения ПП в зависимости от характера хирургического вмешательства

Название операции	Всего	ПП (%)	БП (%)
ПДР	48	34 (71%)	14 (29%)
Резекции головки ПЖ с сохранением ДПК	26	15 (58%)	11(42%)
Дистальная резекция ПЖ	26	18 (69%)	8(31%)
Срединная резекция ПЖ	2	1	1
Тотальная резекция головки ПЖ с циркулярной резекцией ДПК	9	6	3
Энуклеация опухоли хвоста ПЖ	1	1	0
<b>ИТОГО</b>	<b>112</b>	<b>75(67%)</b>	<b>37 (33%)</b>

Состояние паренхимы ПЖ, по нашим данным, влияло на развитие ПП. Так, «мягкая» консистенция паренхимы ПЖ наблюдалась у 79 (70%), а ПП возник в 62 (78%) случаях ( $p = 0,025$ ).

При выполнении резекционных и резекционно-дренирующих операций на ПЖ определяли консистенцию паренхимы ПЖ. Консистенцию паренхимы ПЖ оценивали интраоперационно. Под термином «мягкая» железа подразумевали пальпаторно мягкую паренхиму органа с тонкой прозрачной «капсулой», хорошо выраженной дольчатостью. Для исключения субъективного фактора оценки состояния паренхимы проводили морфологическую оценку состояния паренхимы органа после выполненных резекционных операций. Морфологическими критериями, по которым ткань железы относили к «мягкой», было отсутствие атрофии секреторных ацинусов и превалирование секреторных долек над пери- и интралобулярным склерозом паренхимы железы (табл. № 21).

**Таблица 21**

Плотность паренхимы ПЖ в зависимости от вида операции

Паренхима ПЖ	Объем операции								Всего	
	ПДР		Резекция головки ПЖ		Дистальная резекция ПЖ		Миниинвазивные операции			
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
мягкая	39	81,2%	17	45,9%	13	81,2%	10	91%	79	70,5%
плотная	9	18,8%	20	54,1%	3	18,8%	1	9%	33	29,5%
Всего	48	100%	37	100%	16	100%	11	100%	112	100%

«Мягкая» паренхима ПЖ наиболее часто встречалась в группе больных с ПДР – 31(81,2%), что объяснялось характером поражения ПЖ (онкологическое заболевание). В группе больных с резекцией головки ПЖ в большинстве случаев (54,1% против 45,9%) паренхима железы определялась как «плотная», что

объясняется наличием хронического панкреатита у этих больных. При миниинвазивных операциях с применением лапароскопической и роботхирургической методик «мягкая» паренхима ПЖ наблюдалась в 10 случаях, «плотная» у 1-го больного.

### **3.2 Частота развития послеоперационного панкреатита в проспективном исследовании**

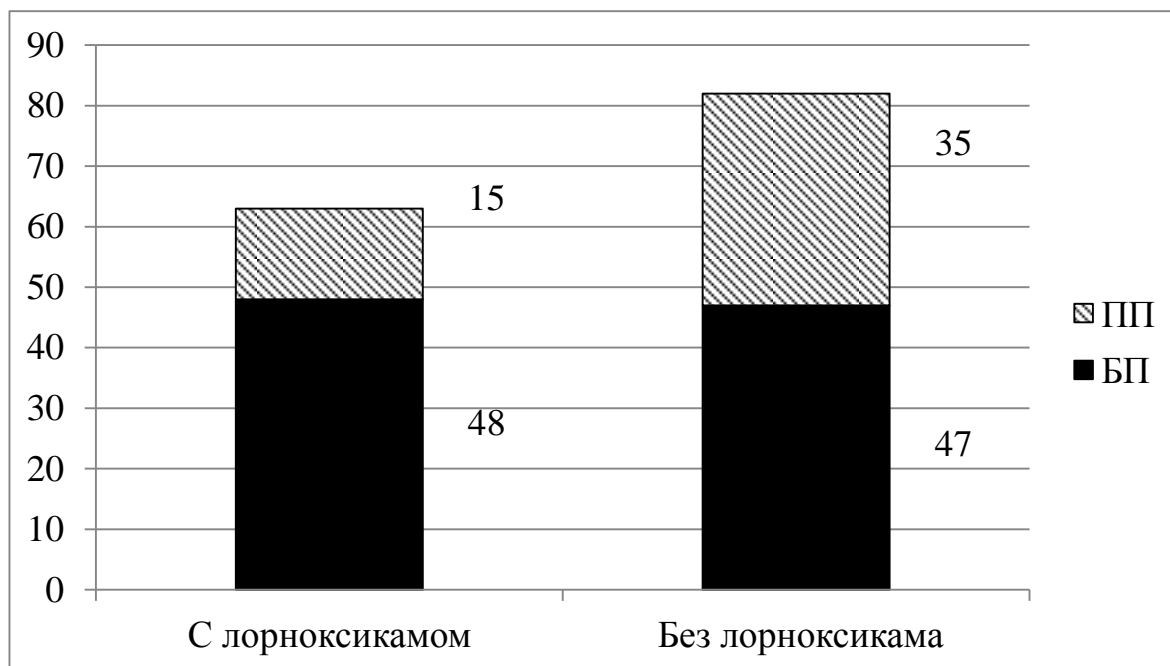
Основным осложнением, возникающим после операций на ПЖ является ПП.

При проспективном исследовании у 95 больных с резекционными вмешательствами на ПЖ отсутствие клинической и инструментальной картины ПП отмечено у 45 (47%) пациентов. Мужчин было 26 (57,8%), женщин – 19 (42,2%). Возраст больных колебался в пределах от 28 до 81 лет. Средний возраст составил  $54,4 \pm 14,2$ . У остальных 50 (53%) больных в послеоперационном периоде отмечен послеоперационный панкреатит и его осложнения. Мужчин было 28 (56%), женщин – 22 (44%). Возраст больных колебался в пределах от 28 до 78 лет. Средний возраст составил  $54 \pm 12,2$ .

Из 48 пациентов с лорноксикамом ПП наблюдался у 15 (31,3%) пациентов. Из 47 пациентов без лорноксикама клинико-инструментальную картину ПП имели 35 (74,5%) больных. Разница между двумя группами статистически достоверна ( $p < 0,05$ ). (Рис. № 7).



Распределение групп больных по частоте развития ПП



(ось ординат – число больных, ось абсцисс – группы больных. ПП – послеоперационный панкреатит, БП – без панкреатита)

В группе с использованием лорноксикама, частота развития ПП составила 15 (31,3%) пациентов, тогда как в группе без использования лорноксикама число больных послеоперационный период которых осложнился развитием панкреатита составило 35 (74,5%) пациентов, что является статистически достоверным ( $p < 0,05$ ).

### 3.2.1 Клиническая картина послеоперационного панкреатита и его осложнений

Важным этапом в диагностике ПП является анализ клинических проявлений. В большинстве случаев клиническая картина ПП не вызывала затруднений.

В раннем послеоперационном периоде у 9 (9,5%) пациентов клиническая картина ПП проявилась сердечно-сосудистой и дыхательной недостаточностью, проявляющейся стойкой тахикардией, гипотонией и отсутствием самостоятельного дыхания, не связанные с гиповолемией и неадекватным обезболиванием. В группе с применением лорноксикама количество больных составило 2 (4,2%) пациента, в группе без применения лорноксикама - 7 (14,9%) пациентов. У всех больных в

последующем появилась развернутая клиника ПП, подтвержденная данными УЗИ (9 больных) и КТ (5 больных) органов брюшной полости, релапаротомия потребовалась 3-м больным, летальность отмечена у 2-х пациентов (рис. 8).

### Рисунок 8

Интраоперационная фотография панкреонекроза (группа без применения лорноксикама)



Послеоперационный панкреатит в группе с применением лорноксикама наблюдался у 15 больных, легкая степень тяжести у 13 (27,1%), тяжелая – у 2 (4,2%) пациентов. В группе без применения лорноксикама послеоперационный панкреатит выявлен у 35 больных, легкая степень – 17 (36,2%), средняя – 13 (27,7%), тяжелая – у 5 (10,7%) больных (табл. № 22).

Клиническая семиотика является определяющей при решении диагностической и лечебной тактики ведения больных.

### Таблица 22

Степень тяжести ПП ( по Banks P.A., 2015)

Степень тяжести ПП	С лорноксикамом Абс. число (%) (n=48)	Без лорноксикама Абс. число (%) (n=47)	Всего (n=95)
Легкая	13 (27,1%)	17 (36,2%)	30 (31,6%)
Средняя	0	13 (27,7%)	13 (13,7%)
Тяжелая	2 (4,2%)	5 (10,6%)	7 (7,4%)
Без панкреатита	33 (68,8%)	12 (25,5%)	45 (47,3%)
Итого:	48 (100%)	47 (100%)	95 (100%)

Статистически достоверным является снижение частоты развития ПП средней степени тяжести в группе с применением препарата лорноксикама ( $p < 0,01$ ). При анализе других степеней тяжести ПП в группах, статистически достоверной разницы не выявлено. Однако, отмечается тенденция к уменьшению частоты развития тяжелого и легкого течения ПП в группе с применением лорноксикама.

### 3.2.2 Факторы риска развития послеоперационного панкреатита

На основе данных полученных при ретроспективном анализе 112 больных с резекционными вмешательствами на ПЖ в качестве определения факторов риска проспективного исследования использовались следующие параметры:

- 1- опухолевый характер заболевания
- 2- «мягкая» консистенция паренхимы ПЖ
- 3- индекс ППр не более 0,2
- 4- диаметр ППр менее 3 мм
- 5- индекс массы тела более 27,0 кг/м<sup>2</sup>
- 6- инфильтрация парапанкреатической клетчатки

Для сравнения групп с применением и без применения лорноксикама применяли непараметрический метод статистического анализа по Mann-Whitney. Данные анализа представлены в таблице № 23.

**Таблица 23**

Факторы, влияющие на развитие ПП (анализ по Ману-Уитни).

Используемые факторы	p-уровень
Опухолевый характер заболевания	$p > 0,05$
«мягкая» консистенция паренхимы ПЖ	$p > 0,05$
индекс ППр не более 0,2	$p > 0,05$
диаметр ППр менее 3 мм	$p > 0,05$
индекс массы тела более 27,0 кг/м <sup>2</sup>	$p > 0,05$
инфильтрация парапанкреатической клетчатки	$p > 0,05$

Больные двух групп были сопоставимы по факторам риска ( $p > 0,05$ ).

При проспективном исследовании проведен анализ частоты развития ПП в двух группах в зависимости от состояния ткани ПЖ. Консистенция паренхимы ПЖ оценивалась интраоперационно, как фактор риска ПП (табл. № 24).

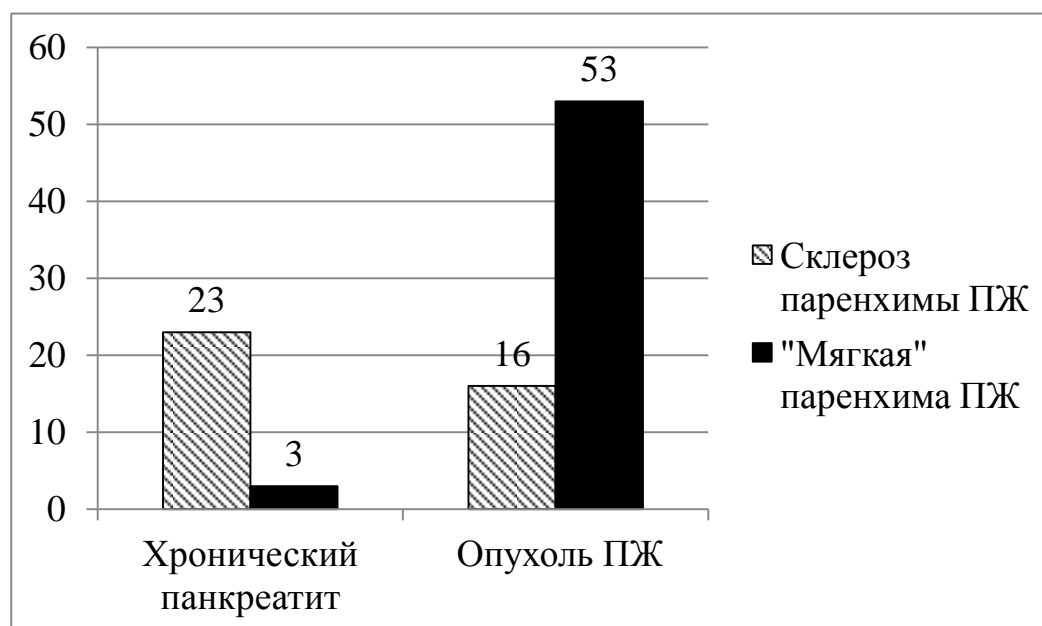
**Таблица 24**

Оценка консистенции паренхимы ПЖ в группах

Консистенция паренхимы ПЖ	С применение лорноксикама Абс. число (%) (n=48)	Без применения лорноксикама Абс. число (%) (n=47)	Всего:
«мягкая»	31 (64,6%)	25 (53,2%)	56 (58,9%)
склерозированная	17 (35,4%)	22 (46,8%)	39( 41,1%)
Итого:	48 (100%)	47 (100%)	95 (100%)

Общая структура двух групп распределилась следующим образом: с «мягкой» паренхимой ПЖ 56 (58,9%) пациентов, со склерозированной паренхимой 39 (41,1%) пациентов. В группе с применением лорноксикама «мягкая» паренхима ПЖ наблюдалась у 31 (64,6%) больного, склерозированная у 17 (35,4%) больных. В группе без применения лорноксикама с «мягкой» железой было 25 (53,2%), со склерозированной – 22 (46,8%) пациента.

## Интраоперационная оценка паренхимы ПЖ



Хронический панкреатит, при котором консистенция паренхимы ПЖ была «мягкая» отмечен у 3 (11,5%) пациентов, склерозированная паренхима железы была у 23 (88,5%) больных. В группе с применением лорноксикама «мягкая» паренхима ПЖ наблюдалась у 1 (11,1%) пациента, склерозированная – 8 (88,9%) пациентов. В группе без применения лорноксикама «мягкая» паренхима ПЖ была у 2 (2,8%) больных, тогда как со склерозированной – 15 (88,2%). Из опухолевых поражений ПЖ «мягкая» паренхима железы была у 53 (76,8%) больных, склерозированная железа наблюдалась у 16 (23,2%) больных. В группе с лорноксикамом «мягкая» паренхима ПЖ наблюдалась у 30 (76,9%) пациентов, склерозированная – 9 (23,1%) пациентов. В группе без лорноксикама «мягкая» паренхима ПЖ была у 23 (76,7%) больных, склерозированная – 7 (23,3%) больных (Рис. 9).

### 3.2.3 Профилактическое использование октреотида

Частота возникновения ПП зависит от внешнесекреторной недостаточности ПЖ и связанной с ней степенью атрофии и склерозирования паренхимы органа. Частота возникновения ПП и его осложнений при ХП и онкологических заболеваниях дуоденопанкреатобилиарной зоны при склерозированной железе составила – 39 пациентов.

В качестве интраоперационной профилактики ПП у всех больных применялся октреотид в дозировке 0,1-0,2 мг перед мобилизацией и рассечением ПЖ. В послеоперационном периоде все больные получали октреотид в дозировке 0,1-0,2 мг п/к 3 раза/сутки в течении 3-5 дней.

### **3.2.4 Специфические проявления послеоперационного панкреатита**

Специфическими проявлениями после резекционных вмешательств на ПЖ являются: гастростаз, панкреатический свищ и аррозионное кровотечение. Для ликвидации гастростаза применяют только консервативные методы лечения, тогда как панкреатический свищ и кровотечения нередко требовали хирургического лечения.

Из 95 пациентов, ПП развился у 50 (52,6%), в группе с применением лорноксикама – 15 (31,3%) больных, без лорноксикама – 35 (74,5%). Специфические осложнений были у 39 (78%) пациентов. Из них в группе с применением лорноксикама 10 (20,8%) пациентов, без применения лорноксикама – 29 (61,7%) пациентов ( $p < 0,05$ ). Специфические осложнения включали наружные панкреатические свищи (ПС), аррозионные кровотечения (АК) и их сочетание (НПС+АК). В группе с применением лорноксикама ПС были у 8 (16,7%) пациентов, и у 2-х (4,2%) больных отмечено сочетание ПС и АК. В группе без применения лорноксикама ПС развились у 20 (42,6%) пациентов, аррозионное кровотечение без предшествующего ПС возникло у 1 (2,1%) пациента и у 8 (17%) больных отмечено сочетание ПС и АК (табл. № 25).

Таблица 25

Распределение групп больных по частоте специфических осложнений

Специфические осложнения	С применением лорноксикама Абс. число (%) (n=48)	Без применения лорноксикама Абс. число (%) (n=47)	ИТОГО Абс. число (%) (n=95)
Панкреатический свищ	8 (16,7%)	20 (42,6%)	28 (29,5%)
Аррозионное кровотечение	0	1 (2,1%)	1 (1,1%)
Панкреатический свищ + аррозионное кровотечение	2 (4,2%)	8 (17%)	10 (10,5%)
Всего	10 (20,8%)	29 (61,7%)	39 (41,1%)

Таким образом, частота развития специфических осложнений в группе без применения лорноксикама выше, чем в группе с его применением, что является статистически достоверным ( $p < 0,05$ ). Частота развития изолированных ПС выше в группе без применения лорноксикама и является статистически достоверной ( $p < 0,05$ ).

В группе с применением лорноксикама пациенты, послеоперационный период которых осложнился ПС включал 10 больных: тип А был у 8 (16,7%) пациентов, тип В – 1 (2,1%) пациент, тип С – 1 (2,1%) пациент. Аррозионное кровотечение в группе с применением лорноксикама было у 2 (4,2%) больных. Кровотечений типа А не было, тип В – 1 (2,1%) больной и тип С – 1 (2,1%) больной. В группе без применения лорноксикама 29 пациентов имели ПС: тип А встречался у 21 (44,7%) пациента, тип В – 7 (14,9%) больных, тип С – у 1 (2,1%) больного. Аррозионные кровотечения в группе без применения лорноксикама встречались у 9 (19,1%) больных. Из них тип А наблюдался в 1 (2,1%) случае, тип В – у 5 (10,6%) больных, тип – С у 3 (6,4%) больных (табл. № 26).

Таблица 26

Распределение групп больных по типу специфических осложнений

Осложнения	С применением лорноксикама Абс. число (%) (n=48)		Без применения лорноксикама Абс. число (%) (n=47)	
	Панкреатический свищ	Аррозионное кровотечение	Панкреатический свищ	Аррозионное кровотечение
Тип А	8 (16,7%)	-	21 (44,7%)	1 (2,1%)
Тип В	1 (2,1%)	1 (2,1%)	7 (14,9%)	5 (10,6%)
Тип С	1 (2,1%)	1 (2,1%)	1 (2,1%)	3 (6,4%)
Всего	10 (20,8%)	2 (4,2%)	29 (61,7%)	9 (19,1%)

Таким образом в группе с применением лорноксикама частота возникновения ПС и АК была значимо ниже ( $p < 0,05$ ). В двух группах преобладали пациенты с ПС типа А. В группе без применения лорноксикама аррозионные кровотечения типа В и С встречались в 10,6% и 6,4% случаях соответственно. Тогда как в группе с применением лорноксикама кровотечения типа В и С наблюдались в 2,1%, что является статистически достоверным.

### 3.2.5 Оценка тяжести течения послеоперационного периода у больных, после резекционных вмешательств на ПЖ.

Гладкое течение послеоперационного периода отмечено у 45 (47,4%) больных, из 95 оперированных на ПЖ, у 50 (52,6%) больных послеоперационный период осложнился послеоперационным панкреатитом и его проявлениями. В группе с применением лорноксикама гладкое течение послеоперационного периода отмечено у 33 (68,8%) больных, в группе без лорноксикама – 12 (25,5%) больных ( $p < 0,05$ ). Осложнения I степени, при которых не требуются специальные вмешательства развились у 21 (22,1%) больного, в группе с применением лорноксикама – 6 (12,5%) пациентов, без применения лорноксикама – 15 (31,9%) больных. Осложнения II степени, требующие медикаментозной терапии, возникли у 9 (9,5%) больных, в группе с применением лорноксикама 3 (6,3%) пациента, без применения



лорноксикама – 6 (12,8%) пациентов. Осложнения III а-в степени, требующие применения малоинвазивных вмешательств возникли у 13 (13,7%) больных, в группе с применением лорноксикама 4 (8,3%) пациента, без применения лорноксикама – 9 (19,1%) пациентов. Осложнения IV степени, требующие интенсивной терапии в отделении реанимации, возникли у 5 (5,3%) больных, 1 (2,1%) больной в группе с применением лорноксикама и 4 (8,5%) пациента в группе без его применения. Осложнения V степени, приведшие к смерти больного в послеоперационном периоде, возникли у 2 (2,1%) больных, по 1 больному в двух группах (табл. № 27).

**Таблица 27**

Оценка тяжести послеоперационного периода у больных после операций на  
ПЖ

Степень тяжести	С применением лорноксикама Абс. число (%) (n=48)	Без применения лорноксикама Абс. число (%) (n=47)	Всего Абс. число (%) (n=95)
I (%)	6 (12,5%)	15 (31,9%)	21 (22,1%)
II (%)	3 (6,3%)	6 (12,8%)	9 (9,5%)
III (%)	4 (8,3%)	9 (19,1%)	13 (13,7%)
IV (%)	1 (2,1%)	4 (8,5%)	5 (5,3%)
V (%)	1 (2,1%)	1 (2,1%)	2 (2,1%)
Итого	15 (31,3%)	35 (74,5%)	50 (52,6%)

При анализе, отмечено статистически значимое снижение частоты развития осложнений в группе с применением лорноксикама. В группе без применения лорноксикама преобладали пациенты с I, II, III и IV степенью тяжести. Основными факторами риска развития ПП и его осложнений в двух группах были индекс панкреатического протока менее 0,2; диаметр панкреатического протока менее 3мм; индекс массы тела более 27,0 м<sup>2</sup>; состояние парапанкреатической клетчатки; «мягкая» консистенция поджелудочной железы.

Согласно классификации Dindo (2004) произведена оценка характера осложнений ПП в двух группах. Оценивались следующие специфические проявления ПП, наружный панкреатический свищ и аррозионное кровотечение (табл. № 28).

**Таблица 28**

Оценка осложнений в группах, возникших на фоне ПП по классификации Dindo (2004)

Осложнения		Степень осложнения						
		0	I	II	III	IV	V	Итого
С применением лорноксикама	Панкреатический свищ	-	6	1	1	0	0	8
	Аррозионное кровотечение	-	-	-	-	-	-	-
	Сочетание НПС + АК	-	-	-	1	-	1	2
Без применения лорноксикама	Панкреатический свищ	-	9	6	3	2	0	20
	Аррозионное кровотечение	-	-	-	-	1	-	1
	Сочетание НПС + АК	-	-	-	1	6	1	8
Всего		-	15	7	6	9	2	39

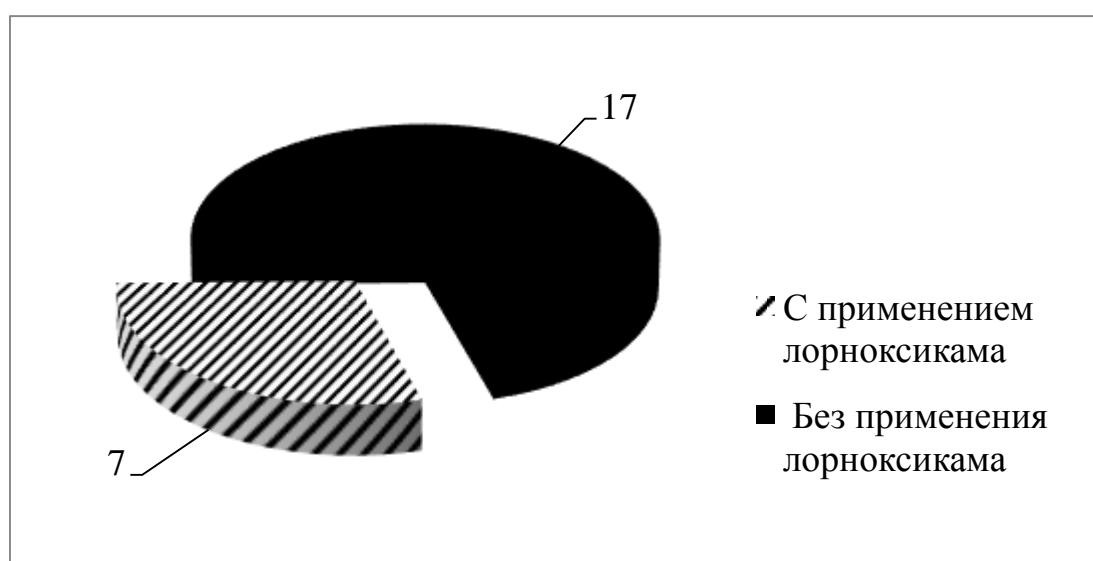
Согласно классификации Dindo (2004) осложнения ПП согласно степени тяжести, были распределены следующим образом. Наружный панкреатический свищ I степени тяжести возник у 15 больных, из них в основной группе 6 пациентов, контрольной – 9 пациентов. Изолированное аррозионное кровотечение возникло у одного больного контрольной группы. Сочетание НПС и АК встречалось в 10 случаях, из них в основной группе 2 больных, контрольной – 8 пациентов.

### 3.2.6 Использование малоинвазивных методов лечения осложнений ПП

Использование малоинвазивных методов лечения специфических осложнений ПП (жидкостные скопления в брюшной полости, аррозионные кровотечения) потребовалось у 24 (25,3%) пациентов. В группе с применением лорноксикама - 7 (14,6%) пациентов, без применения лорноксикама – 17 (36,2%) пациентов ( $p < 0,05$ ) (рис. № 10).

**Рисунок 10**

Распределение групп больных по частоте применения малоинвазивных методов лечения проявлений ПП



К малоинвазивным методам лечения осложнений панкреатита мы отнесли методы эндоваскулярного гемостаза при внутрибрюшных и внутрипросветных аррозионных кровотечениях, эндоскопические методы остановки кровотечений в просвет ЖКТ, пункции и дренирования под контролем ультразвукового исследования.

Эндоваскулярный гемостаз выполнен 3 (3,2%) пациентам, в группе с применением лорноксикама – 1 (2,1%) больной, без применения лорноксикама – 2 (4,3%) пациента. У 1 пациента источником кровотечения служила нижняя панкреатико-дуоденальная артерия, у одного культи ГДА, в 1-м случае источник кровотечения не был выявлен. Выполнение эндоскопического исследования при подозрении на ЖКК выполнено у 4 (4,2%) больных. В группе с применением лорноксикама – 1 (2,1%) пациент, источником кровотечения служила язва

дуоденоэнтероанастомоза и срез культы ПЖ, что в последующем потребовало релапаротомии и экстирпации культы ПЖ. В группе без применения лорноксикама – 3 (6,4%) пациента. У всех выявлено состоявшееся ЖКК, источником которого являлись острые язвы желудка и дуоденоэнтероанастомоза. Выполнение УЗИ и необходимость пункции и/или дренирования свободной жидкости в брюшной полости потребовалось в 17 (17,9%) случаях. В группе с применением лорноксикама – 5 (10,4%) пациентов, без применения лорноксикама – 12 (25,5%) пациентов. У 10 (10,5%) больных выполнялась пункция и дренирование жидкостных скоплений дренажом pig tail разных диаметров, в группе с применением лорноксикама – 3 (6,3%) пациента, в группе без применения лорноксикама – 7 (14,9%) больных. У 2 пациентов потребовалась плевральная пункция, по 1 больному в каждой группе, с амилазой более 125 ед/л. У 5 (5,3%) больных УЗИ закончилось пункцией и эвакуацией содержимого, без необходимости установки дренажа. В группе с применением лорноксикама – 1 (2,1%) пациента, в группе без применения лорноксикама – 4 (8,5%) пациента. (табл. № 29).

Таблица 29

Частота применения различных малоинвазивных методов лечения осложнений

Исследования		С применением лорноксикама Абс. число (%) (n=48)	Без применения лорноксикама Абс. число (%) (n=47)	Всего Абс. число (%) (n=95)
ангиография		1 (2,1%)	2 (4,4%)	3 (3,2%)
эндоскопия	аргоно-плазменная коагуляция	1 (2,1%)	0	4 (4,2%)
	диагностическая эндоскопия	0	3 (6,4%)	
ультразвук	пункция и дренирование	3 (6,4%)	7 (25,6%)	17 (17,9%)
	пункция и эвакуация	1 (2,1%)	4 (8,5%)	
	плевральная пункция	1 (2,1%)	1 (2,1%)	
Без применения малоинвазивных методов		41 (85,4%)	30 (63,8%)	71 (74,7%)
ИТОГО:		48 (100%)	47 (100%)	95 (100%)

Таким образом, из данных рисунка № 11 видно, что необходимость применения малоинвазивных методов лечения послеоперационных специфических осложнений в группе без применения лорноксикама возникла чаще, чем в группе с применением лорноксикама, 17 пациентов против 7, что статистически достоверно ( $p < 0,05$ ).

Релапаротомия выполнена у 9 (9,5%) пациентов. Из них, у 2 (2,1%) больных релапаротомия выполнялась дважды по поводу внутрибрюшного кровотечения. При первой релапаротомии объем операции заканчивался прошиванием кровоточащего

сосуда и дренированием брюшной полости. У одного больного повторная релапаротомия закончилась экстирпацией культи ПЖ, однако пациент скончался и у одного повторно гемостаз прошиванием, больной выжил. Всего выполнено 2 экстирпации культи ПЖ. В первом случае пациент умер после повторной релапаротомии и экстирпации культи ПЖ, во втором случае пациент выжил, однако экстирпация была выполнена при первой релапаротомии. У 7 пациентов релапаротомия выполнялась однократно. Из них 2-м пациентам выполнялся гемостаз прошиванием кровотокающего сосуда и 5-ти больным выполнялась санация и дренирование брюшной полости.

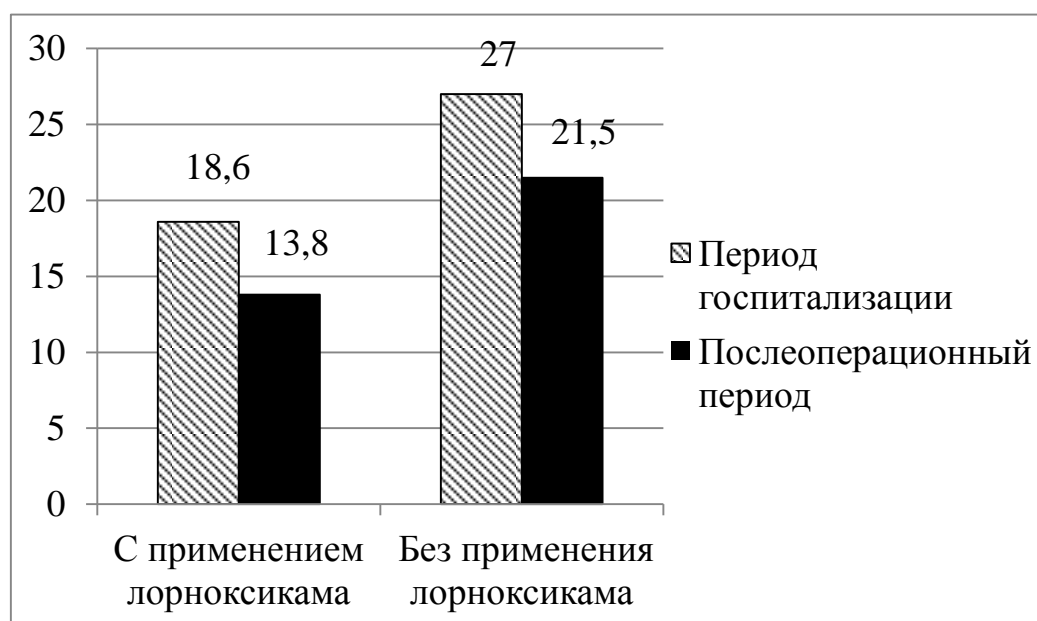
### **3.2.7 Длительность госпитализации больных**

Средняя длительность госпитализации для пациентов группы с применением лорноксикама составила  $21,5 \pm 9,5$  койко/дней, а в группе без применения лорноксикама –  $27 \pm 16,2$  койко/дней. Таким образом, длительность госпитализации больных в группе с применением лорноксикама оказалась на 6 койко/дней меньше, чем в группе без лорноксикама. При анализе по Манну-Уитни U-критерий = 0,039, что говорит о достоверности полученных результатов.

Средняя длительность послеоперационного периода для пациентов группы с лорноксикамом составила  $13,8 \pm 7,3$  койко/дней, а в группе без лорноксикама –  $18,6 \pm 14,6$  койко/дней. Таким образом, длительность послеоперационного периода также оказалась ниже в группе с применением лорноксикама, по сравнению с группой без применения лорноксикама и составила 5 койко/дней. При анализе по Манну-Уитни U-критерий = 0,049, что говорит о достоверности полученных результатов. (Рис. № 11).

## Рисунок 11

Характеристика длительности периода госпитализации и послеоперационного периода больных



(ось ординат – койко-день, ось абсцисс – группы больных)

Таким образом, согласно данным таблицы и рисунков можно сделать вывод, что в группе с применением лорноксикама частота развития проявлений ПП и степень тяжести этих осложнений значительно ниже, чем в группе без лорноксикама. Послеоперационный койко/день в группе с применением лорноксикама ниже, чем в группе без лорноксикама.

## **Глава 4. Воздействие антимедиаторной терапии на лабораторные и иммунные показатели**

### **4.1 Общая оценка лабораторных показателей до операции**

В исследовании оценивали динамику лабораторных и иммунных маркеров воспалительного процесса у пациентов до и после резекционных вмешательств на ПЖ, получавших только базисную терапию без лорноксикама в послеоперационном периоде (n=9) и больных, которым в комплекс послеоперационной терапии был добавлен лорноксикам (n=10). В исследовании определяли 68 лабораторных показателей трижды: 1-ые сутки до операции, 3-и и 10-е сутки послеоперационного периода.

Прежде чем анализировать динамику иммунных показателей пациентов, у 16 здоровых разовых доноров был проведен расширенный фенотипический анализ иммунного статуса, в т. ч. за счет использования «новых», т. е. ранее не использованных в Институте хирургии маркеров, что позволило определить колебания показателей в пределах физиологической нормы и ещё более уточнить тип нарушений иммунной системы и оценить влияние антимедиаторной терапии в комплексном лечении у пациентов с резекционными вмешательствами на ПЖ. При оценке конститутивных и активационных (функциональных) маркеров иммунной системы, были отобраны наиболее значимые показатели, которые достоверно изменялись в динамике – это показатели клеточного и гуморального иммунных звеньев, киллерной и цитотоксической клеточной системы, апоптоза, межклеточной адгезии и миграции, L-селектинов, рецепторов комплемента, эндотоксинов бактерий, аналогов члена 5 надсемейства рецепторов ФНО, а также иммунные индексы апоптоза, ранней и поздней активации иммунной системы.

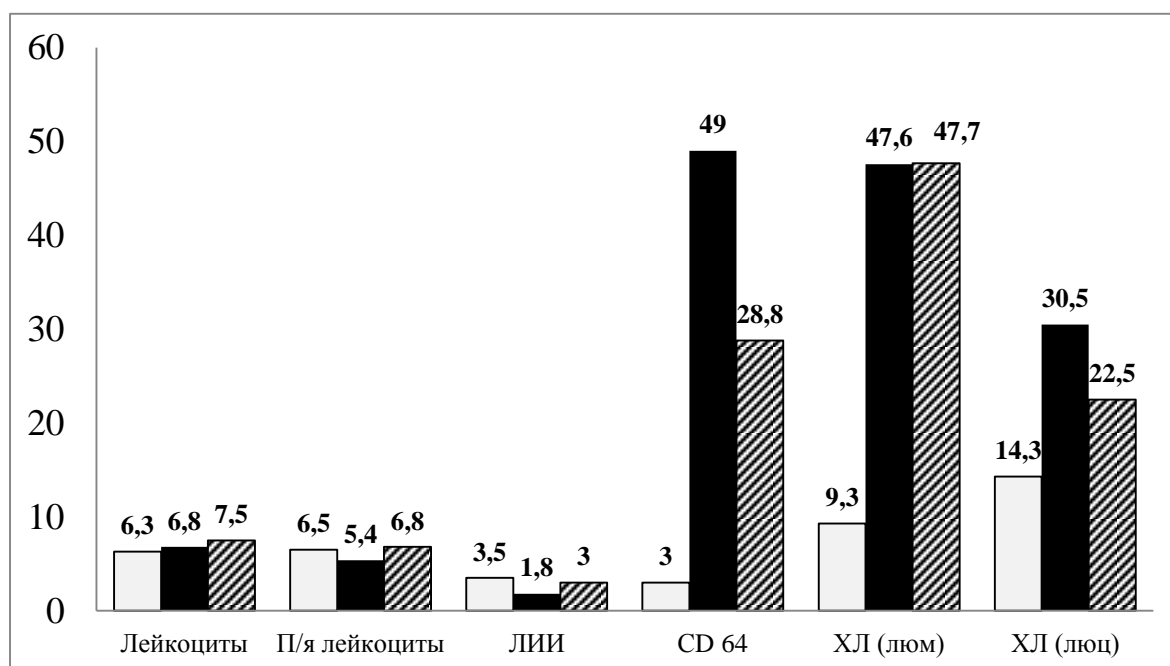
Необходимо отметить, что у всех иммунологически обследованных пациентов изначально до операции наблюдаются те или иные нарушения иммунного статуса. До операции у всех больных, несмотря на нормальный лейкоцитоз без сдвига формулы крови влево и лейкоцитарный индекс эндогенной интоксикации (ЛИИ), уже изначально имеет место повышение содержания гранулоцитов с экспрессией «провоспалительного маркера» - высокоаффинного  $Fc_{\gamma}$ -рецептора CD64+, причем в



группе с лорноксикамом оно было более существенным, чем в группе без лорноксикама соответственно - 49% (16,2 – 88,5) против 28% (13,1 – 61,2) при нормальном уровне у доноров 3,0% (0,75 – 7,5) (рис.13.). Отмечался выраженный оксидативный стресс фагоцитов, особенно на уровне генерации внутриклеточных активных форм кислорода (АФК), с возрастанием хемилюминисценции фагоцитов с люминолом в 5 раз по сравнению с донорами и в 1,5-2 раза повышение оксидативной активности фагоцитов на уровне генерации внеклеточных активных форм кислорода (ХЛлюц.) АФК (Рис. 12).

**Рисунок 12.**

Иммунные показатели (средние значения) у пациентов до операции



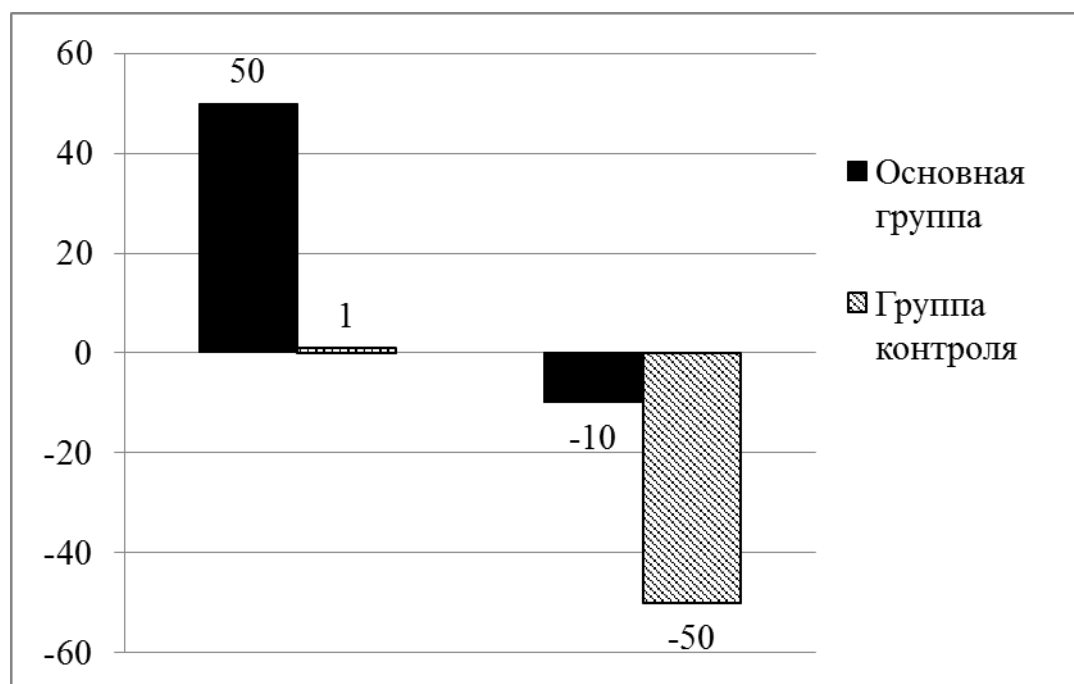
(Ось абсцисс - лейкоциты и п\я гранулоциты в млрд\л, ЛИИ- в ЕД, CD64+ Гр в %, ХЛ- в мВ\100 фагоцитов в пересчете на нейтрофилы; ось ординат – средние значения).

В ходе исследования до операции не было выявлено существенных изменений клеточного иммунного звена. Содержание общих лимфоцитов практически у всех больных находилось в пределах физиологической нормы, лишь у 2-х пациентов как в группе с лорноксикамом, так и без лорноксикама отмечался иммунодефицит 2-й степени Т-лимфоцитов, Т-хелперов и киллерных Т- цитотоксических лимфоцитов.

Изменение индекса иммунорегуляции CD4/CD8 регистрировалось у 40 – 50% больных (Рис. 13) в аспекте повышения показателя у пациентов в группе с применением лорноксикама, тогда как без применения лорноксикама он снижался, что может быть обусловлено дисбалансом клеточного иммунного звена у данной категории пациентов. Иммуносупрессии специфического Т-клеточного иммунного звена не отмечалось. Показатели гуморального звена на уровне В-лимфоцитов и иммуноглобулинов трех классов IgG, IgM и IgA не отличались от аналогичных маркеров доноров.

**Рисунок 13.**

% больных с нарушением индекса ИРИ CD4/CD8



(ось ординат - % больных, ось абсцисс – показатель CD4/CD8)

Таким образом, изменения иммунного статуса (Рис. 13) свидетельствуют, что у обследованных пациентов независимо от групп уже в предоперационный период отмечалась активация нейтрофильных гранулоцитов, проявляющаяся резким усилением оксидативного стресса, который может сопровождаться тканевым повреждением, а также повышением содержания нейтрофилов с экспрессией высокоаффинного Fc-гамма рецептора (CD64+ Гр).

## 4.2 Сравнительная оценка влияния лорноксикама на лабораторные показатели

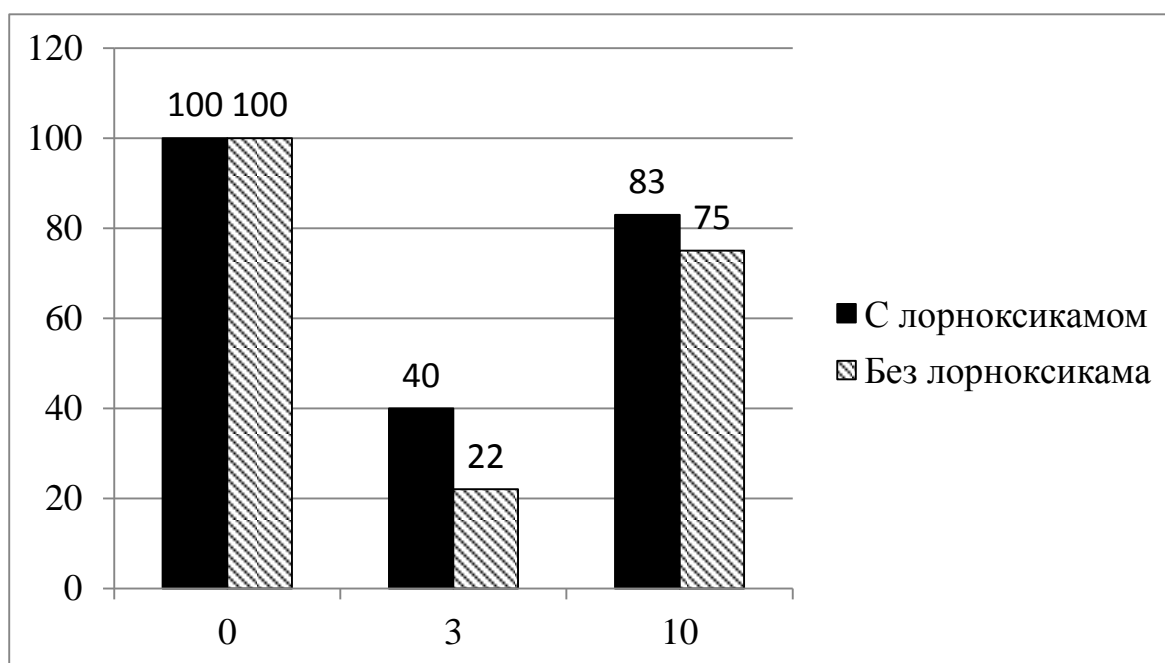
Среди обследованных в группе с применением лорноксикама преобладали пациенты с более тяжелым течением, что отразилось на динамике некоторых иммунных показателей, свидетельствующих о степени выраженности воспалительного процесса, эндогенной интоксикации и риске генерализации инфекции.

При сравнении результатов лечения больных в двух группах с целью обоснования противовоспалительного и антимиediatorного эффекта лорноксикама в динамике использовались следующие лабораторные и иммунные показатели:

1. Лимфоциты
  2. С-реактивный белок
  3. IgG
  4. Кислородный метаболизм фагоцитов на уровне генерации внутриклеточных АФК (хемилюминесценция фагоцитов, усиленная люминолом -ХЛлюм.)
  5. Кислородный метаболизм фагоцитов на уровне генерации внеклеточных АФК (хемилюминесценция фагоцитов, усиленная люцигенином -ХЛлюц.)
  6. Гранулоциты с экспрессией CD95-антигена апоптоза (APO-1/Fas)
  7. Моноциты с экспрессией CD56 маркера (молекула межклеточной адгезии NCAM-1)
  8. Моноциты с экспрессией CD16-антигена ( $Fc_{\gamma}$  – рецепторы III)
  9. Гранулоциты с экспрессией CD40 (член 5 надсемейства рецепторов ФНО-TNFRSF5)
1. Динамическое изменение лимфоцитов крови представлено на рисунке 14.

**Рисунок 14.**

Нормализованные показатели у больных (% больных в группах с нормальным содержанием общих лимфоцитов)



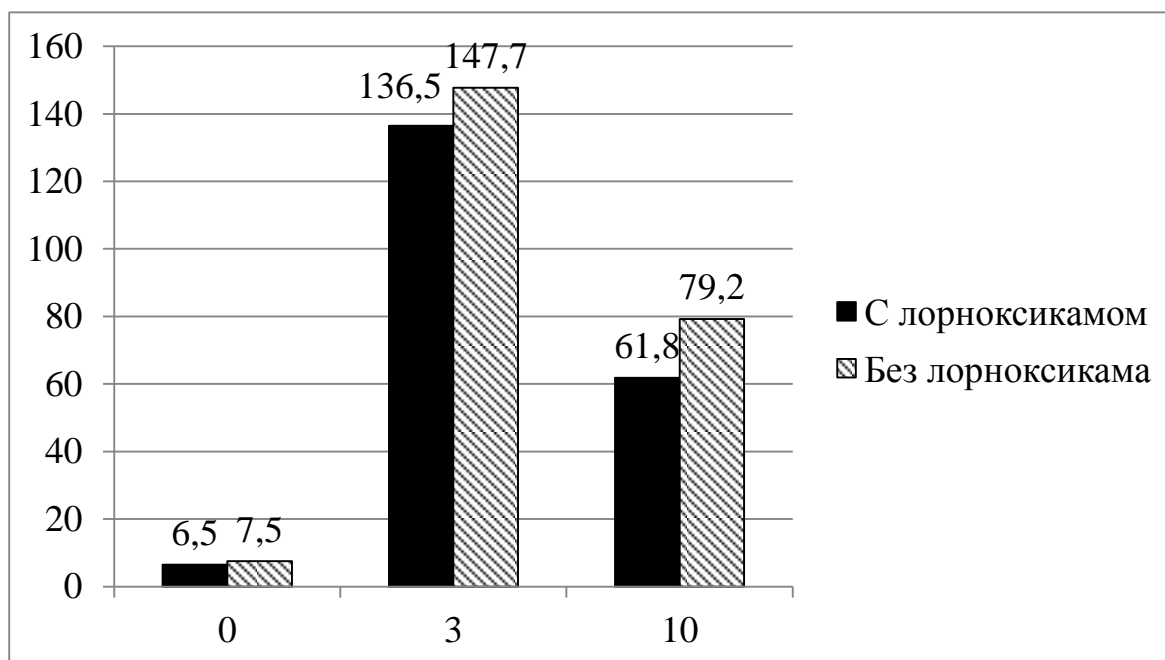
(ось ординат - %, ось абсцисс – 0 - 1-ые сутки до операции; 3 – 10 – 3е-10-е сутки после операции)

В первые сутки до начала хирургического лечения количество больных обеих групп с нормальным содержанием общих лимфоцитов статистически не различалось (U-критерий Манна-Уитни  $p > 0,05$ ). Однако, к третьим суткам число подобных больных в группе с лорноксикамом существенно превышало аналогичный показатель в группе без лорноксикама, некоторое превышение сохранилось и к десятым суткам. Однако, в виду малого количества пациентов говорить о статистической достоверности результатов не представляется возможным. В данном случае можно говорить лишь о тенденции к большему сохранению нормального количества лимфоцитов у пациентов в группе с лорноксикамом в сравнении с группой без лорноксикама и предполагать большую адекватность иммунного ответа на воспаление (Рис. 14).

2. Динамическое изменение С-реактивного белка крови представлено на рисунке 15.

**Рисунок 15.**

Динамика изменений С-реактивного белка в двух группах пациентов



(ось ординат – среднее значение СРБ, ось абсцисс – 0 - 1-ые сутки до операции; 3 – 10 – 3е-10-е сутки после операции)

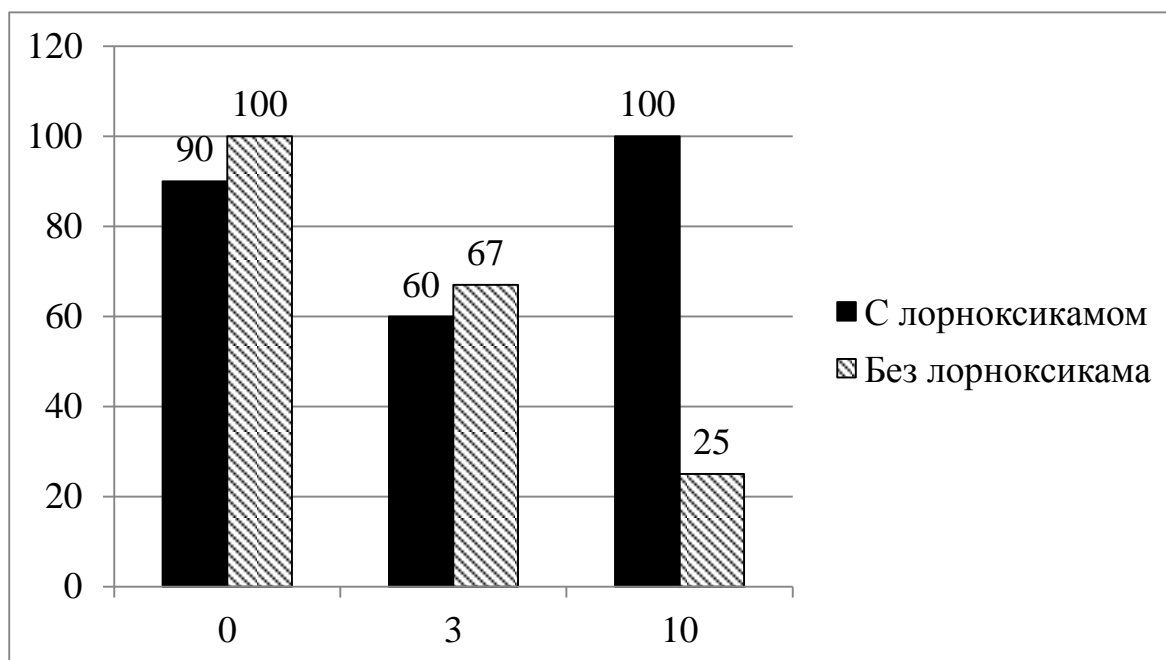
В первые сутки до начала хирургического лечения у больных в группе с лорноксикамом и без лорноксикама средние значения показателей С-реактивного белка были статистически незначимыми (U-критерий Манна-Уитни  $p > 0,05$ ). К третьим суткам в группе с лорноксикамом средние значения С-реактивного белка по сравнению с группой без лорноксикама были выше. К десятым суткам послеоперационного периода в обоих случаях отмечалось снижение показателя С-реактивного белка. Однако, в группе без лорноксикама все же отмечалось небольшое превышение средних значений С-реактивного белка. Таким образом, можно думать о некоторой тенденции к нормализации С-реактивного белка в группе с лорноксикамом (Рис. 15), т. е. о снижении выраженности воспалительного процесса.

По показателям пресепсина между группами на третьи сутки после оперативного вмешательства особых различий не выявлено.

3. Процент больных с нормальным и пониженным уровнем IgG представлен на рисунках 16 и 17.

**Рисунок 16.**

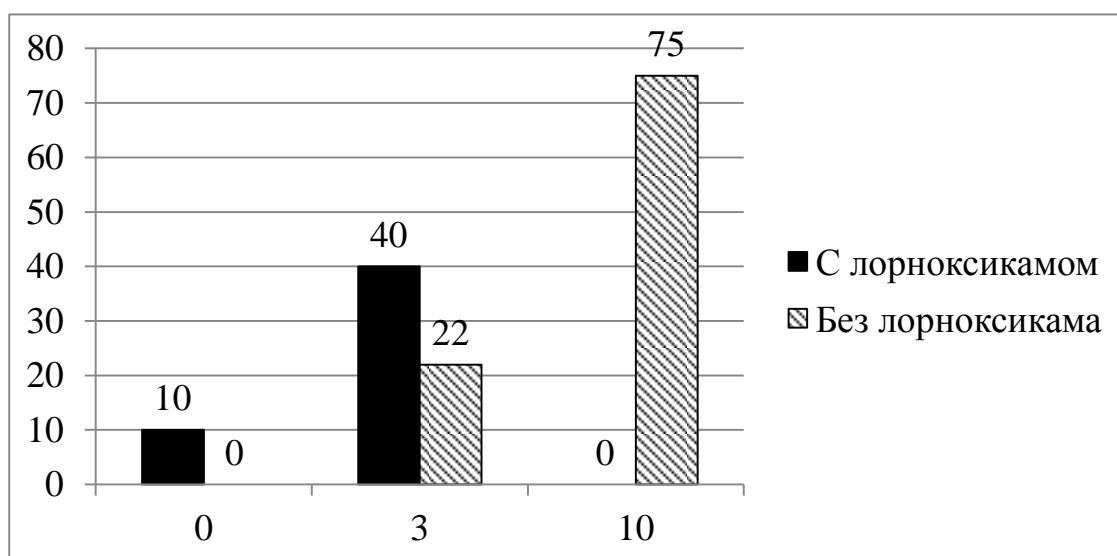
Относительное число больных (%) с нормальным уровнем IgG



(ось ординат - %, ось абсцисс – 0 - 1-ые сутки до операции; 3 – 10 – 3е-10-е сутки после операции)

**Рисунок 17.**

Относительное число больных (%) с дефицитом IgG



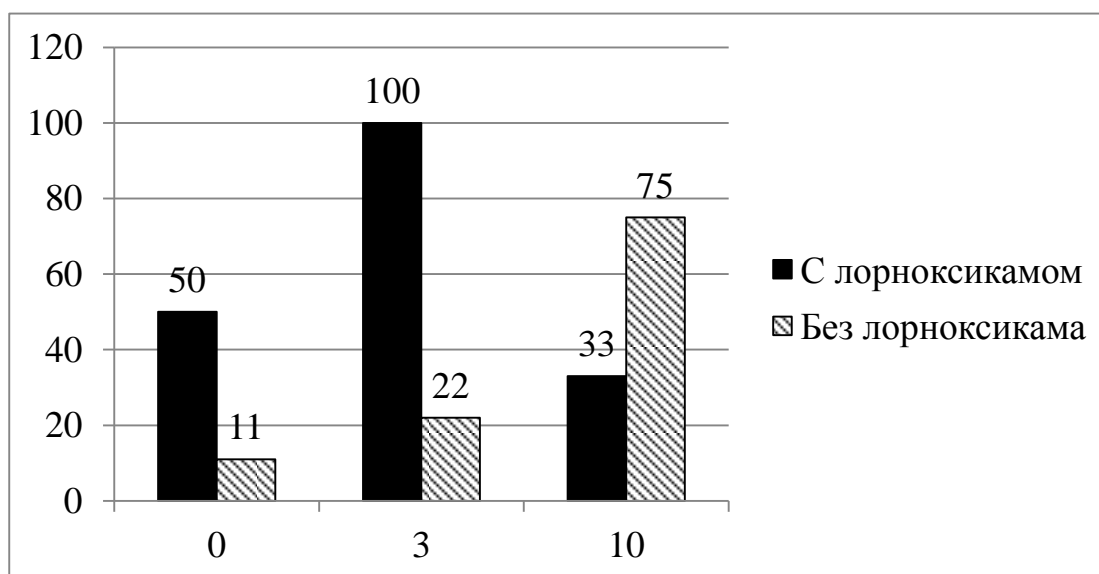
(ось ординат - %, ось абсцисс – 0 - 1-ые сутки до операции; 3 – 10 – 3е-10е сутки после операции)

Следует отметить, что в первые сутки (0) относительное число больных с нормальным уровнем IgG в двух группах значимо не различались (рис. 16 - 17). К 3-им суткам наблюдается постепенное уменьшение % больных с нормальным и увеличение % больных с повышенным IgG. Однако, с 3-их по 10-е сутки в двух группах происходит увеличение % больных с нормальным IgG и уменьшение % больных с повышенным IgG. Более выраженная положительная динамика, заключающаяся в нормализации IgG, наблюдается в группе с лорноксикамом, чем в группе без лорноксикама. К 10-м суткам в группе с лорноксикамом % больных с нормальными показателями IgG равен 100%, тогда как в группе без лорноксикама – 25%. Таким образом, из данных рисунка № 16 и 17 можно судить о тенденции к более выраженной нормализации IgG с 3-их по 10-е сутки в группе с лорноксикамом, чем в группе без лорноксикама, что безусловно свидетельствует о положительном влиянии препарата на важнейшее гуморальное иммунное звено у больных.

4. На рисунках 18 и 19 представлена динамика изменения кислородного метаболизма фагоцитов у пациентов на уровне генерации внеклеточных АФК.

**Рисунок 18.**

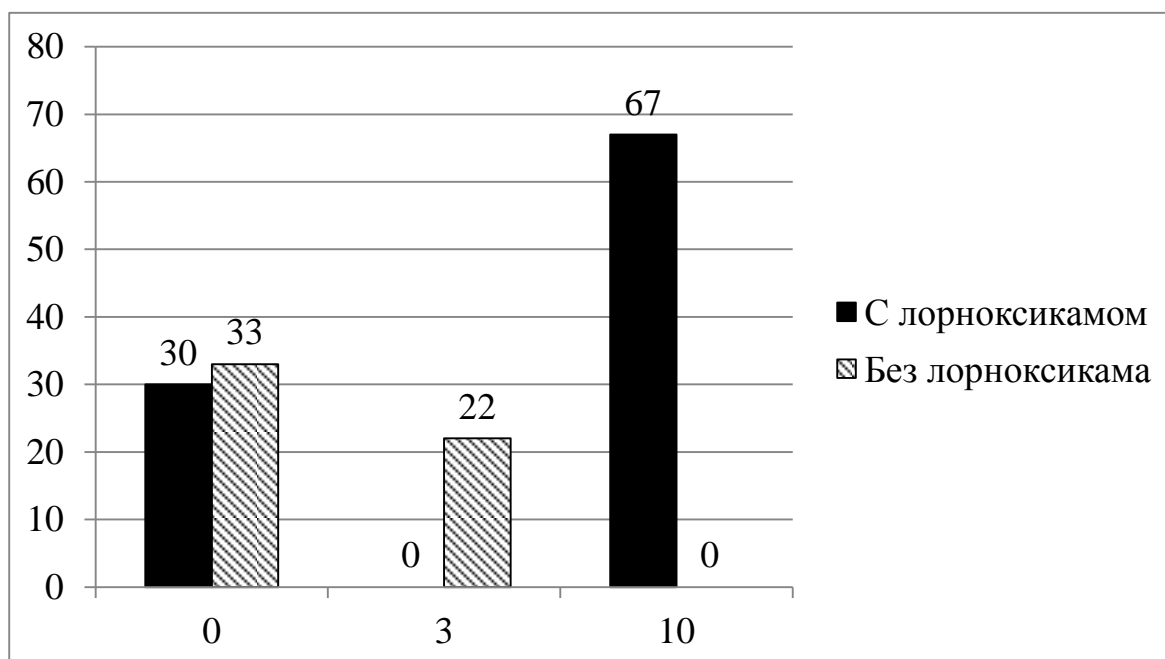
Динамика изменения активированной хемилюминесценции, усиленной люцигенином, у пациентов (относительное количество) двух групп



(ось ординат - %, ось абсцисс – 0 - 1-ые сутки до операции; 3 – 10 – 3е-10е сутки после операции)

**Рисунок 19.**

Динамика нормализованного изменения хемилюминесценции (% пациентов с нормальными значениями), усиленной люцигенином, у пациентов двух групп



(ось ординат - %, ось абсцисс – 0 - 1-ые сутки до операции; 3 – 10 – 3е-10е сутки после операции)

Результаты свидетельствуют, что в первые сутки до начала хирургического лечения процент больных с нормальной (в пределах физиологической нормы) хемилюминесценцией фагоцитов на уровне генерации внеклеточных АФК в двух группах существенно не различался (рис. 18 - 19). К третьим суткам наблюдалось незначительное уменьшение процента больных с нормальным и существенное возрастание процента больных с усиленной хемилюминесценцией фагоцитов. Однако, с первых по третьи сутки в группе с лорноксикамом отмечалось повышение процента больных с усиленной хемилюминесценцией и снижение относительного количества пациентов с физиологически нормальной хемилюминесценцией. С третьих по десятые сутки имела место обратная тенденция. В группе с лорноксикамом процент больных с усиленной хемилюминесценцией снижался до 33%, тогда как в группе без лорноксикама возрастал до 75% и уменьшался у пациентов с нормальной хемилюминесценцией. Таким образом, наблюдалась прямая тенденция к возрастанию процента больных с усиленным кислородным



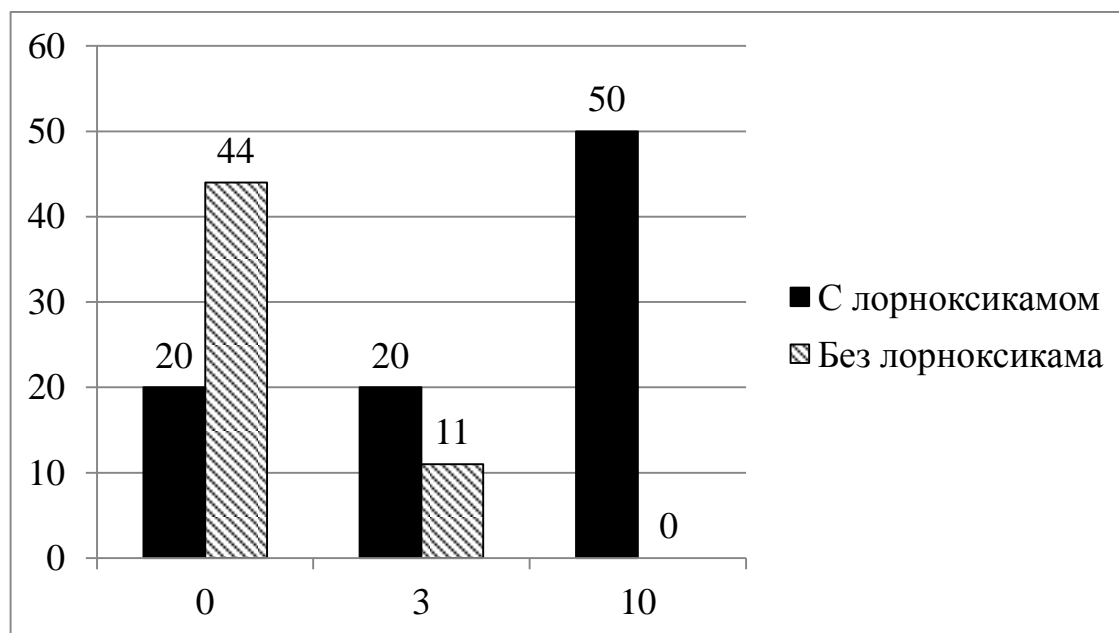
метаболизмом фагоцитов на уровне генерации внеклеточных АФК (усиленная хемилюминисценция) с третьих по десятые сутки в группе без лорноксикама и обратная тенденция в группе с лорноксикамом.

5. Динамика изменения кислородного метаболизма фагоцитов у пациентов на уровне генерации внутриклеточных АФК

На рис. 20 и 21 представлена динамика нормализованного изменения хемилюминисценции (% пациентов с нормальными значениями), усиленной люминолом, у пациентов двух групп.

**Рисунок 20.**

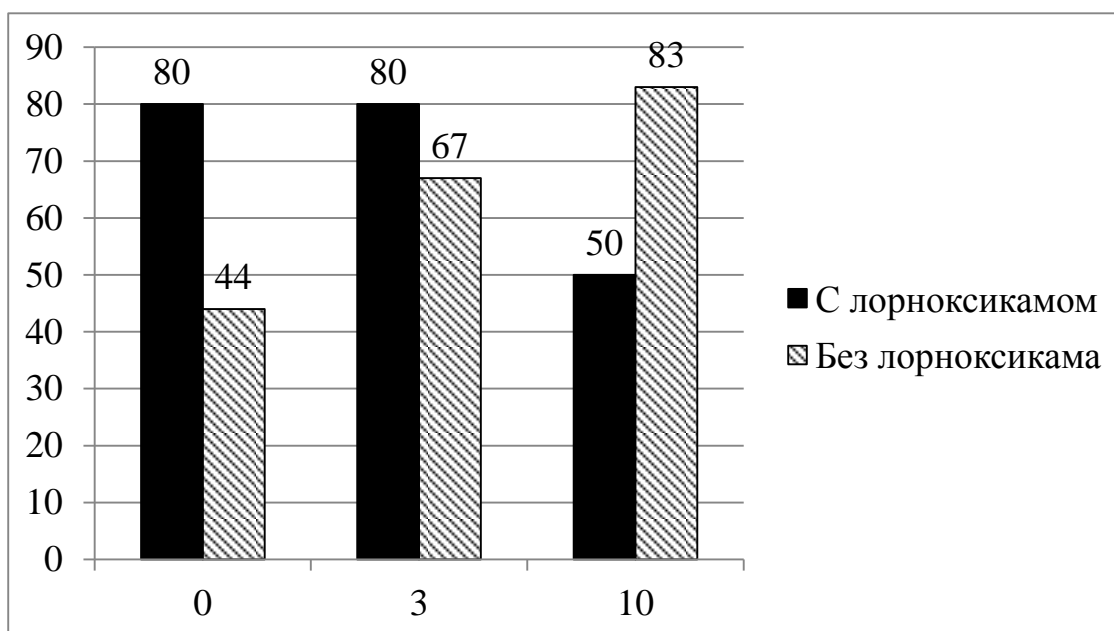
Динамика нормализованного изменения хемилюминисценции (% пациентов с нормальными значениями кислородного метаболизма), усиленной люминолом, у пациентов двух групп



(ось ординат - %, ось абсцисс – 0 - 1-ые сутки до операции; 3 – 10 – 3е-10е сутки после операции)

**Рисунок 21.**

Динамика изменения активированной хемиллюминесценции, усиленной люминолом, у пациентов (относительное количество) двух групп



(ось ординат - %, ось абсцисс – 0 - 1-ые сутки до операции; 3 – 10 – 3е-10е сутки после операции)

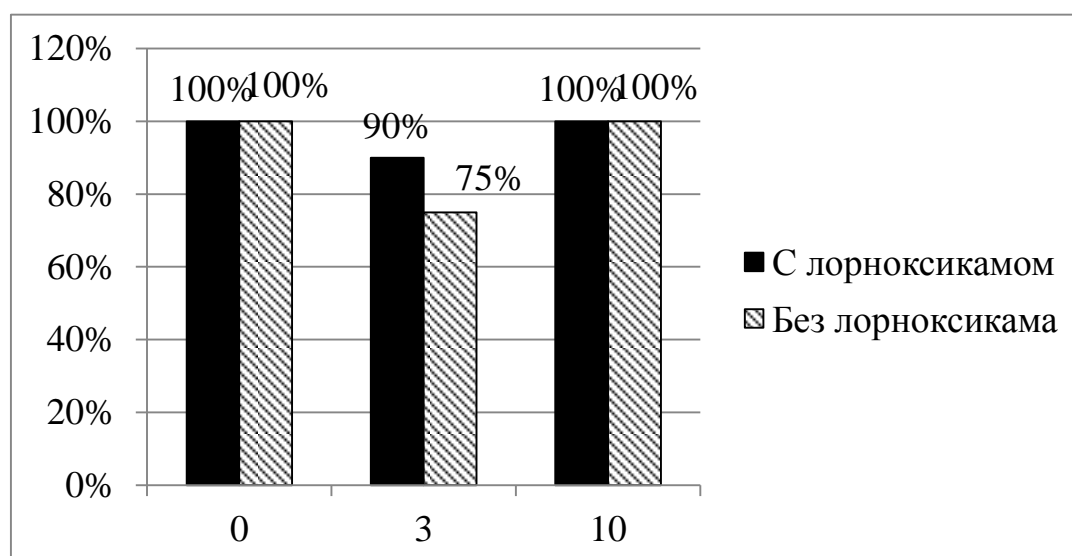
Оказалось, что в первые сутки до оперативного вмешательства процент больных с усиленной хемиллюминесценцией фагоцитов на уровне генерации внутриклеточных АФК в группе с лорноксикамом превышал соответствующие показатели в группе без лорноксикама (рис. 20 - 21). Однако к третьим суткам в группе с лорноксикамом процент больных с нормальной и усиленной хемиллюминесценцией не увеличивался. Между тем в группе без лорноксикама с первых по третьи сутки процент больных с усиленной хемиллюминесценцией возрастал, но снижалось относительное число больных с физиологически нормальной хемиллюминесценцией. В свою очередь с третьих по десятые сутки в группе с лорноксикамом процент больных с усиленной хемиллюминесценцией снижался до 50% больных, а в группе без лорноксикама процент больных с повышенной хемиллюминесценцией наоборот возрастал до 83%, но снижался у пациентов с физиологически нормальной хемиллюминесценцией. Таким образом,

налицо прямая тенденция к увеличению процента больных с усиленной хемилюминесценцией на уровне генерации внеклеточных АФК с первых по десятые сутки в группе без лорноксикама и обратная в группе с лорноксикамом, что можно рассматривать как негативное явление развития оксидативного стресса с возможным тканевым повреждением. Важно отметить, что в группе больных с лорноксикамом этого не происходило, что отражает положительное влияние препарата на состояние кислородного метаболизма фагоцитов у пациентов. Это подтверждается и тем, что в группе с лорноксикамом у больных происходило нарастание числа пациентов с нормальными значениями хемилюминесценции после оперативного вмешательства.

7. Динамика содержания гранулоцитов с экспрессией антигена апоптоза АРО-1\Fas (CD95+) у больных двух групп (Рис. 22 и 23).

**Рисунок 22.**

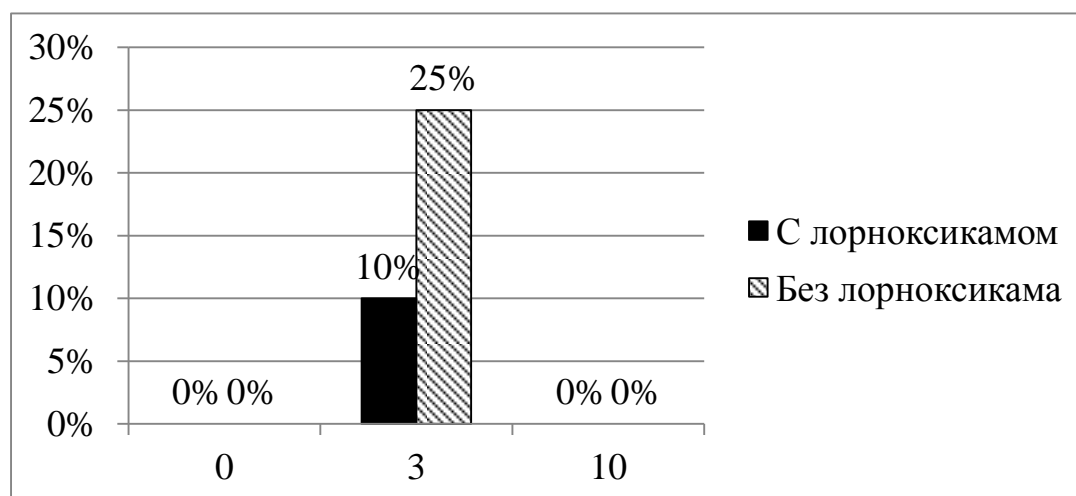
Динамика нормализованного изменения содержания CD95+ гранулоцитов (% пациентов с нормальными значениями гранулоцитов с экспрессией антигена апоптоза АРО-1/Fas) у пациентов двух групп



(ось ординат - %, ось абсцисс – 0 - 1-ые сутки до операции; 3 – 10 – 3е-10е сутки после операции)

**Рисунок 23.**

Динамика изменения содержания CD95+ гранулоцитов (% пациентов с повышенными значениями гранулоцитов с экспрессией антигена апоптоза АРО-1/Fas) у пациентов двух групп



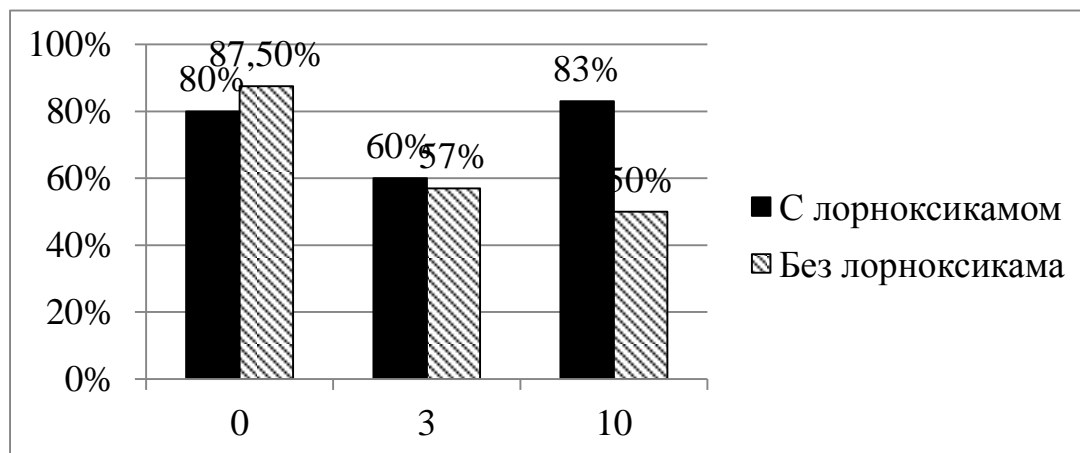
(ось ординат - %, ось абсцисс – 0 - 1-ые сутки до операции; 3 – 10 – 3е-10е сутки после операции)

Обнаружено, что в первые сутки (0) процент больных с нормальным в пределах физиологической нормы содержанием CD95+ гранулоцитов в двух группах значимо не различался (Рис. 22 - 23), тогда как к третьим суткам в группе без лорноксикама наблюдалась тенденция к его увеличению у больных с повышенным содержанием показателя, а с третьих по десятые сутки вновь значимых изменений содержания CD95+ гранулоцитов в обеих группах опять не выявлялось. Таким образом, просматривается тенденция к увеличению процента больных без лорноксикама с повышенным количеством CD95+ гранулоцитов с первых по третьи сутки. Можно думать, что в группе без лорноксикама нарастает процент клеток с повышенной готовностью к апоптозу и это является негативным признаком иммунного состояния пациентов в отличие от больных, получающих лорноксикам.

8. Динамика изменения содержания моноцитов с экспрессией молекул межклеточной адгезии CD56+ (NCAM1) у пациентов двух групп представлена на рисунках 24 и 25.

**Рисунок 24.**

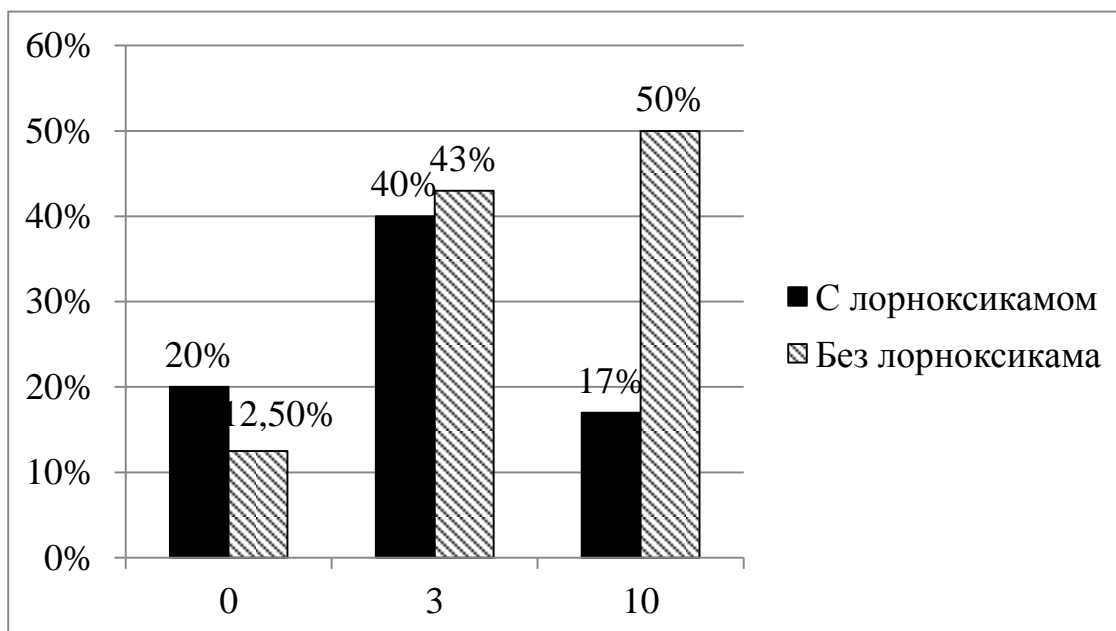
Динамика нормализованного изменения содержания CD56+ моноцитов (% пациентов с нормальными значениями экспрессии на моноцитах молекул межклеточной адгезии NCAM1) у пациентов двух групп



(ось ординат - %, ось абсцисс – 0 - 1-ые сутки до операции; 3 – 10 – 3е-10е сутки после операции)

**Рисунок 25.**

Динамика изменения содержания CD56+ моноцитов (% пациентов с повышенными значениями экспрессии на моноцитах молекул межклеточной адгезии NCAM1) у пациентов двух групп



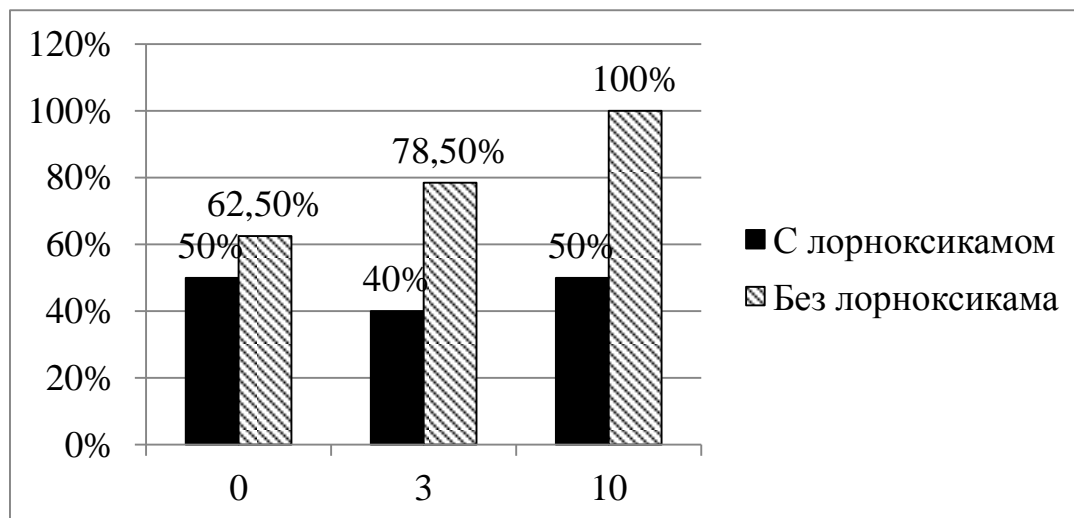
(ось ординат - %, ось абсцисс – 0 - 1-ые сутки до операции; 3 – 10 – 3е-10е сутки после операции)

Результаты свидетельствуют, что в исходные сроки до оперативного вмешательства в обеих группах процент больных с нормальным содержанием CD56+ моноцитов значимо не различался (Рис. 24 - 25), но в период с третьих по десятые сутки в группе с лорноксикамом возрос процент больных с нормальным содержанием CD56+ моноцитов и резко снизился процент пациентов с их повышенным количеством. В группе без лорноксикама в этот период наблюдалась обратная тенденция. Так, к десятым суткам после оперативного вмешательства в группе с лорноксикамом процент больных с нормальными показателями CD56+ моноцитов составлял 83%, а в группе без лорноксикама лишь 50%. Т. е. отмечалась четкая тенденция к резкому снижению в группе с лечением лорноксикамом количества больных с повышенным содержанием CD56+ моноцитов и снижение их числа с нормальными значениями показателя. Это очень важные данные, т. к. содержание CD56+ моноцитов отражает выраженность воспалительно-деструктивных изменений в тканях и свидетельствует в пользу терапии пациентов препаратом.

9. Динамика изменения содержания киллерных К-клеток моноцитов с экспрессией молекул Fc $\gamma$ -рецептора III у пациентов двух групп представлена на рисунках 26 и 27.

**Рисунок 26.**

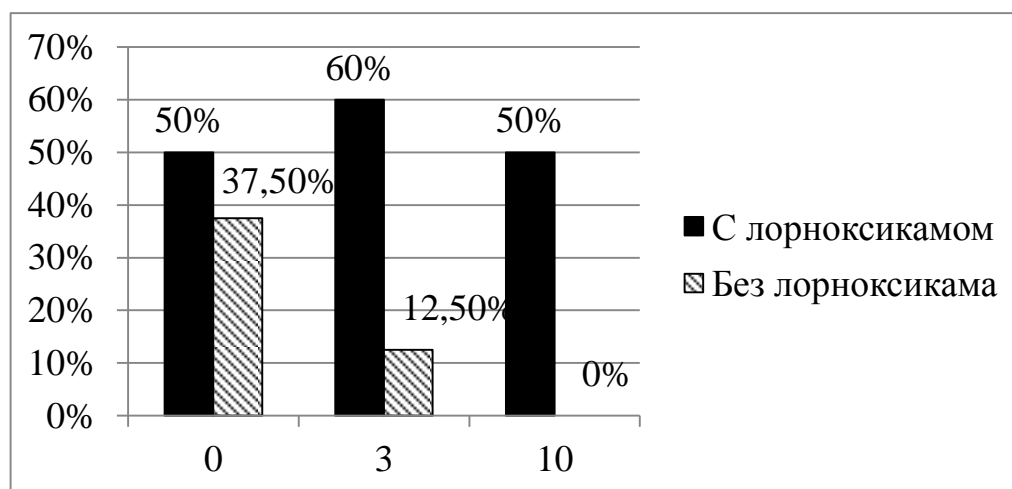
Динамика нормализованного изменения содержания CD16+ киллерных К-клеток моноцитов (% пациентов с нормальными значениями экспрессии на моноцитах Fc $\gamma$ -рецептора III) у пациентов двух групп



(ось ординат - %, ось абсцисс – 0 - 1-ые сутки до операции; 3 – 10 – 3е-10е сутки после операции)

**Рисунок 27.**

Динамика изменения содержания CD16+ киллерных К-клеток моноцитов (% пациентов с повышенными значениями экспрессии на моноцитах Fc $\gamma$ -рецептора III) у пациентов двух групп



(ось ординат - %, ось абсцисс – 0 - 1-ые сутки до операции; 3 – 10 – 3е-10е сутки после операции)

В исходный период количество пациентов с нормальным содержанием киллерных К-клеток моноцитов существенно не различалось в обеих группах, однако далее на 3 и 10 сутки после оперативного вмешательства в группе с лорноксикамом это количество больных оставалось практически на том же уровне, тогда как в группе без лорноксикама их число неуклонно возрастало, пока не составило 100% (Рис. 26-27). Соответственно, обратная тенденция отмечалась по количеству пациентов с повышенным содержанием CD16+ моноцитов - оно практически не менялось во все сроки в группе с лорноксикамом и резко падало в группе без лорноксикама, особенно до нуля на десятые сутки.

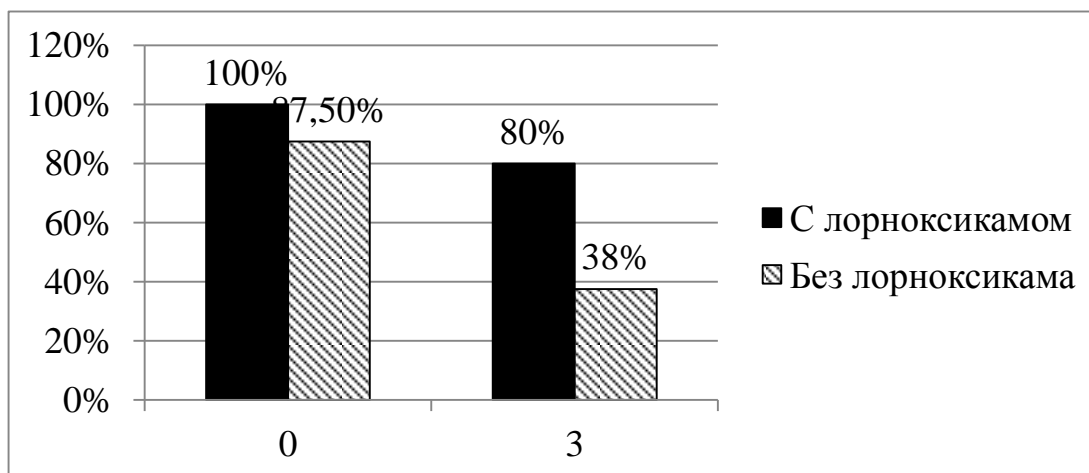
Увеличение количества больных с нормальными значениями киллерных К-клеток в группе без лорноксикама произошло за счет того, что резко упало в этой группе число больных с повышенным содержанием CD16+ моноцитов, которые, можно думать, отражают усиление киллерных потенциалов клеток. Можно рассматривать это падение как негативное явление, свидетельствующее о снижении клеточного киллерного потенциала в группе больных без лорноксикама, а сохранение процента пациентов с повышенным содержанием киллерных К-клеток моноцитов в послеоперационный период в группе с лорноксикамом, как положительный процесс повышения в группе леченых больных киллерного клеточного потенциала, который крайне необходим в период послеоперационного восстановления. Этот факт также свидетельствует в пользу эффективности лечения больных лорноксикамом.

10. Динамика изменения содержания гранулоцитов (CD40+) с экспрессией 5 члена надсемейства рецепторов ФНО (TNFRSF5) у пациентов двух групп представлена на рисунках 28 и 29.



**Рисунок 28.**

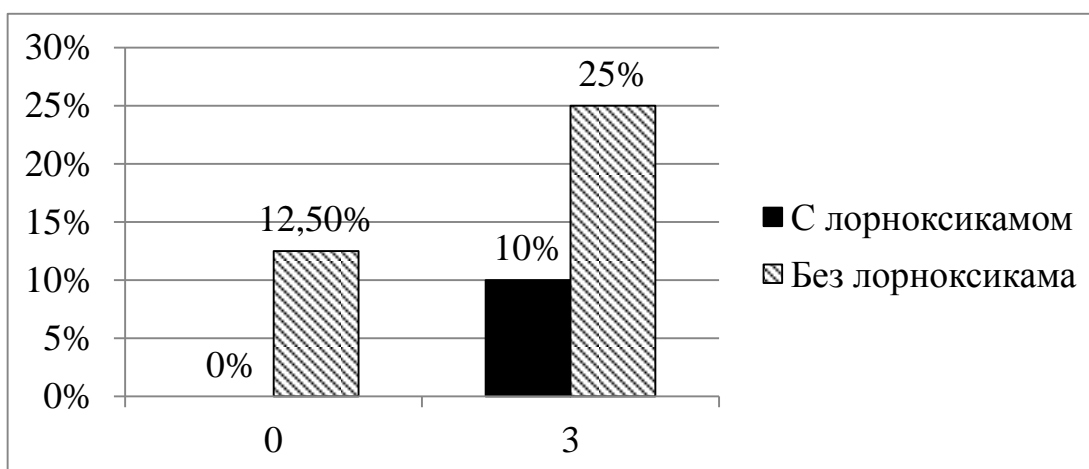
Динамика нормализованного изменения содержания гранулоцитов с экспрессией 5 члена надсемейства рецепторов ФНО (% пациентов с нормальными значениями показателя) у пациентов двух групп



(ось ординат - %, ось абсцисс – 0 - 1-ые сутки до операции; 3 – 3е сутки после операции)

**Рисунок 29.**

Динамика изменения содержания гранулоцитов с экспрессией 5 члена надсемейства (TNFRSF5) рецепторов ФНО (% пациентов с повышенными значениями показателя) у пациентов двух групп



(ось ординат - %, ось абсцисс – 0 - 1-ые сутки до операции; 3 – 3е сутки после операции)

Анализ рисунков показывает, что в исходный период пациентов с повышенным содержанием CD40+гранулоцитов было больше в группе без лорноксикама в сравнении с группой с лорноксикамом, однако к третьим суткам после оперативного вмешательства процент пациентов с повышенными CD40+гранулоцитами в опытной группе возрос с 0 до 10%, тогда как в группе без лорноксикама значительно больше - соответственно с 12,5 до 25% (Рис. 28 – 29). Это подтверждается и числом больных на третьи сутки с нормальными значениями показателя, которое в группе без лорноксикама было более чем в 2 раза ниже, чем в группе с лорноксикамом - соответственно 38% и 80%. Таким образом, можно ориентировочно предположить сниженное связывание эндотоксинов бактерий гранулоцитами в группе без лорноксикама в сравнении с опытной и далее предположить возможное снижение его элиминации из кровотока. Подобные данные свидетельствуют о положительном влиянии использования препарата лорноксикам для профилактики послеоперационного панкреатита и его осложнений у пациентов после резекционных вмешательств на поджелудочной железе.

### **Заключение**

Послеоперационный панкреатит является одним из наиболее тяжелых послеоперационных осложнений, которое наблюдается не только после операций на органах брюшной полости, но и после вмешательств на других органах и системах [Запорожченко Б.С. с соавт., 2012; Щастный А.Т., 2008; Abe N. et al., 2007; Arnaud J.P. et al., 1999]. Наиболее часто ПП возникает после операций на поджелудочной железе (ПЖ). Частота возникновения ПП в этих ситуациях может составлять от 1,9 до 50% [Запорожченко Б.С. с соавт., 2012; Alghamdi A.A. et al., 2007]. Отличительной особенностью ПП после операций на ПЖ является тяжелое течение этого осложнения, возникновение на его фоне несостоятельности швов анастомозов, панкреатические свищи (ПС) и аррозионные кровотечения (АК) [Щастный А.Т., 2008; Akamatsu N. et al., 2010; Bassi C. et al., 2004; Bassi C. et al., 2005].

Изучение причин и факторов риска развития послеоперационного панкреатита, его осложнений и летальных исходов после резекционных вмешательств на ПЖ, а

также методы эффективной профилактики развития этого осложнения являются актуальной проблемой клиницистов во всем мире. Данное исследование включает ретроспективный анализ лечения 112 больных после резекционных операций на ПЖ в 2012г., и проспективного рандомизированного исследования 95 больных в период с 01.08.2013 по 01.08.2014гг., которым в ФГБУ «Институт хирургии им. А.В. Вишневского» выполнены различные резекционные вмешательства на ПЖ.

При ретроспективном анализе, среди 112 оперированных больных мужчин было – 61 (54,5%), женщин – 51 (45,5%). Возраст больных колебался в пределах 25 – 84 лет. Средний возраст составил  $51,9 \pm 11,89$  лет. В большинстве случаев оперативные вмешательства выполнялись по поводу онкологических заболеваний панкреатодуоденальной зоны – 68 (60,7%) больных, хронический панкреатит – 44 (39,3%) больных. Больным в дооперационном периоде проводили стандартное обследование, включающее методы лучевой, ультразвуковой, эндоскопической и лабораторной диагностики. Тщательное обследование больных позволяло выявить характер заболевания, определить необходимость и объём хирургического лечения, оценить наличие и тяжесть сопутствующих заболеваний. В случае наличия тяжелых сопутствующих заболеваний и высокий анестезиологический риск хирургического лечения предоперационная подготовка проводилась совместно с эндокринологом, кардиологом, реаниматологом и анестезиологом для достижения компенсации или субкомпенсации имеющихся расстройств.

Послеоперационный панкреатит после резекционных вмешательств на ПЖ при ретроспективном анализе развился у 75 (67%) пациентов. Согласно атлантской классификации, пересмотра 2012 года [Banks P.A. et al., 2015], диагноз острого панкреатита правомочен при наличии трех из нижеперечисленных критериев: боли в верхних отделах живота, часто иррадиирующие в спину; более, чем трехкратное превышение верхней границы нормы сывороточной липазы или панкреатической амилазы; наличие характерных лучевых инструментальных (КТ, МРТ, УЗИ) признаков острого панкреатита. Эти же критерии использованы нами при диагностике послеоперационного панкреатита. Тяжесть течения ПП (легкий, средней степени тяжести, тяжелый) оценивали по этой же классификации. В

послеоперационном периоде умерло 6 пациентов, что составило 5,3% от оперированных больных. Специфические осложнения в виде развития наружных панкреатических свищей и аррозионных кровотечений (гастростаз не включался в исследование) развились у 55 больных (73,3%). Из них изолированное формирование наружного панкреатического свища и аррозионного кровотечения у 31 (56%) и 5 (10%) больных, соответственно. Однако, у 19 больных (34%) случаях на фоне панкреатического свища возникло аррозионное кровотечение.

ПП легкой формы наблюдался у 37 пациентов (49%), средней тяжести – 20 пациентов (27%), тяжелой – 18 больных (24%). Течение больных с легкой степенью тяжести послеоперационного панкреатита носило abortивный характер. При сравнении групп больных с послеоперационным панкреатитом и без него частота развития последнего мало отличалась от объема оперативного вмешательства и характера поражения поджелудочной железы. Неоднозначность данных литературы в отношении факторов прогноза послеоперационного панкреатита и его осложнений дало основание провести сравнительный анализ факторов способных вызвать послеоперационный панкреатит. Этиологическим фактором развития панкреатита после резекционных вмешательств на поджелудочной железе безусловно является операционная травма. Патогенетическим механизмом является активация в поврежденных панкреатоцитах протео-, глико- и липолитических ферментов, что ведет к развитию эндогенной интоксикации и синдрому системного воспалительного ответа.

В двух группах выполнен сравнительный анализ по 22 факторам прогноза развития послеоперационного панкреатита. Полученные результаты свидетельствуют о том, что статистически значимое влияние на развитие ПП оказывали следующие факторы: опухолевый характер заболевания, «мягкая» консистенция паренхимы ПЖ, диаметр ППр менее 3 мм, индекс ППр менее 0,2, индекс массы тела более 27,0 кг/м<sup>2</sup>, инфильтрация парапанкреатической клетчатки.

Существенным фактором прогноза развития послеоперационного панкреатита являлся опухолевый характер основного заболевания ( $p < 0,05$ ), что тесно связано с состоянием (консистенцией) паренхимы ПЖ ( $p < 0,05$ ). При онкологическом

поражении органов дуоденопанкреатобилиарной зоны в большинстве случаев состояние паренхимы ПЖ описывается, как «мягкая», «сочная», дольчатой структуры, тогда как при хроническом панкреатите паренхима железы представлена фиброзной склерозированной тканью. При неизменной и малоизмененной паренхиме железы реакция поджелудочной железы на операционную травму, выше, что увеличивало риск развития тяжелых форм послеоперационного панкреатита.

Другой группой прогностически важных факторов риска развития ПП являлся индекс панкреатического протока и диаметр панкреатического протока по данным лучевых методов диагностики на дооперационном этапе ( $p < 0,05$ ). Индекс панкреатического протока – отношение диаметра панкреатического протока к диаметру среза ПЖ на уровне тело-хвост. При индексе ППр 0,2 и менее частота развития ПП из 112 больных составила 65% ( $p < 0,05$ ). Диаметр ППр менее 3 мм, также оказывал статистически значимое влияние на частоту развития ПП.

В ФГБУ «Институт хирургии им. А.В. Вишневского» проведено одноцентровое проспективное рандомизированное исследование 95 оперированных больных. Мужчин было – 55 (57,9%), женщин – 40 (42,1%). Возраст больных колебался в пределах 28 – 81 гг. Средний возраст составил  $54,2 \pm 13,01$  лет. Больные были рандомизированы по двум группам одним способом – с помощью метода конвертов. Для пациентов действовали одинаковые критерии отбора. Критерием включения больных в исследование были перенесенные резекционные вмешательства на ПЖ. Критериями исключения являлись: сопутствующие заболевания в стадии декомпенсации, IV стадия онкологического заболевания, выраженные аллергические реакции на медицинские препараты, наличие острого гепатита, сифилиса и ВИЧ-инфекции.

Группу с применением лорноксикама составили пациенты, получавшие стандартную терапию в послеоперационном периоде, которым с целью профилактики ПП вводили НПВП лорноксикам по схеме. Группу без лорноксикама составили пациенты, которые получали базисную терапию и профилактику панкреатита в послеоперационном периоде без применения НПВП лорноксикама. В группе с применением лорноксикама у 10 пациентов, без лорноксикама – 9

пациентов, определялись воспалительные биохимические и иммунологические маркеры трижды: 1-ые сутки до операции, 3-и и 10-е сутки после операции. В подгруппах были исследованы больные только с онкологическими заболеваниями ПЖ.

У 95 больных с резекционными вмешательствами на ПЖ отсутствие клинической и инструментальной картины ПП и его осложнений в послеоперационном периоде отмечено у 45 (47%) пациентов. У остальных 50 (53%) больных в послеоперационном периоде отмечен послеоперационный панкреатит и его осложнения. Из 48 пациентов группы с лорноксикамом ПП наблюдался у 15 (31,3%) пациентов. Из 47 пациентов группы без лорноксикама клинико-инструментальную картину ПП имели 35 (74,5%) больных. Разница между двумя группами статистически достоверна ( $p < 0,05$ ).

Полученные при ретроспективном анализе данные позволили сопоставить группы больных согласно факторам риска. Больные были сопоставимы по большинству факторов риска, полученных согласно проведенному ретроспективному анализу.

Тяжесть течения послеоперационного панкреатита у больных в послеоперационном периоде определялась согласно атлантской классификации, пересмотра 2012 года [P. A. Banks et al., 2015]: легкая, средняя, тяжелая. В послеоперационном периоде умерло 2 пациентов, что составило 2,1% от оперированных больных, по одному больному в каждой группе.

Из 50 больных с ПП легкая степень тяжести была отмечена у 30 (60%) пациентов, из них в группе с применением лорноксикама 13 (27,1%), без применения лорноксикама – 17 (36,2%) пациентов ( $p < 0,05$ ). Средняя степень тяжести отмечена у 13 (27,7%) пациентов, все пациенты относились к группе без применения лорноксикама ( $p < 0,05$ ). Тяжелая степень тяжести ПП встречалась у 7 пациентов, из них в группе с применением лорноксикама 2 (4,2%) пациента, без применения лорноксикама – 5 (10,6%) пациентов ( $p > 0,05$ ).

Из 50 пациентов с ПП частота развития специфических осложнений (гастростаз не включался в исследование) составляла 39 (78%) пациентов. Из них в группе с

применением лорноксикама 10 (20,8%) пациентов, без применения лорноксикама – 29 (61,7%) пациентов ( $p < 0,05$ ). Все специфические осложнения включали наружные панкреатические свищи (ПС), аррозионные кровотечения (АК) и их сочетание (ПС+АК). В группе с применением лорноксикама специфические осложнения наблюдались в 10 (20,8%) случаях, ПС у 8 (16,7%) пациентов ( $p < 0,05$ ), и у 2-х (4,2%) больных отмечено сочетание ПС и АК. В группе без применения лорноксикама специфические осложнения наблюдались у 29 (61,7%) больных, ПС у 20 (42,6%) пациентов ( $p < 0,05$ ), изолированное АК у 1 (2,1%) пациента и у 8 (17%) больных отмечено сочетание ПС и АК.

Включение в комплексную профилактическую терапию лорноксикама у больных планирующих на резекционное вмешательство на ПЖ и влияние на иммунологические и биохимические провоспалительные маркеры, позволяет сделать некоторое общее заключение.

Во-первых, обнаружена тенденция к большему сохранению нормального количества лимфоцитов у пациентов группы с применением лорноксикама в сравнении с группой без применения лорноксикама, что позволяет предполагать большую адекватность иммунного ответа на воспаление. Во-вторых, выявлена тенденция к нормализации С-реактивного белка в группе с применением лорноксикама, что свидетельствует о снижении выраженности воспалительного процесса и таким образом положительном влиянии профилактики лорноксикамом. В-третьих, обнаружена более выраженная нормализация уровня IgG с третьих по десятые сутки в группе больных с применением лорноксикама, что безусловно свидетельствует о положительном восстанавливающем влиянии препарата на важнейшее гуморальное иммунное звено у больных. В-четвертых, установлена прямая тенденция к увеличению процента больных с усиленной хемилюминесценцией (активированный кислородный метаболизм) с первых по десятые сутки в группе больных без применения лорноксикама и обратная в группе с применением лорноксикама, что можно рассматривать как негативное явление развития оксидативного стресса с возможным тканевым повреждением в группе без применения лорноксикама. Важно отметить, что в группе леченых больных этого не

происходило, что отражает положительное влияние лорноксикама на состояние кислородного метаболизма фагоцитов у пациентов. Это подтверждается и тем, что в группе больных с применением лорноксикама происходило нарастание числа пациентов с нормальными значениями хемилюминесценции после оперативного вмешательства. В-пятых, просматривается тенденция к увеличению процента больных без лорноксикама с повышенным количеством CD95+ гранулоцитов с первых по трети сутки, что позволяет предполагать возможность нарастания в группе без лорноксикама процента клеток с повышенной готовностью к апоптозу и это является негативным признаком иммунного состояния пациентов в отличие от больных, получающих лорноксикам. Это косвенно свидетельствует о снижении функциональной активности фагоцитарных клеток в группе больных без применения лорноксикама. В-шестых, отмечалась четкая тенденция к резкому снижению в группе с лечением лорноксикама количества больных с повышенным содержанием CD56+ моноцитов и снижение их числа с нормальными значениями показателя. Это очень важные данные, т. к. содержание CD56+ моноцитов отражает выраженность воспалительно-деструктивных изменений в тканях и свидетельствует в пользу терапии пациентов препаратом. В-седьмых, увеличенное количество больных с нормальными значениями киллерных К-клеток моноцитов в группе без применения лорноксикама произошло за счет того, что резко упало в этой группе число больных с повышенным содержанием CD16+ моноцитов, которые, как можно думать, отражают усиление киллерных потенциалов клеток. Можно рассматривать это падение как негативное явление, свидетельствующее о снижении клеточного киллерного потенциала в группе больных без применения лорноксикама, а сохранение процента пациентов с повышенным содержанием киллерных К-клеток моноцитов в послеоперационный период в группе с применением лорноксикама как положительный процесс повышения в группе леченых больных киллерного клеточного потенциала, который крайне необходим в период послеоперационного восстановления. Этот факт также свидетельствует в пользу эффективности лечения больных лорноксикамом. В-восьмых, по содержанию гранулоцитов с экспрессией 5 члена надсемейства рецепторов ФНО можно ориентировочно предположить



сниженное связывание эндотоксинов бактерий гранулоцитами в группе без применения лорноксикама в сравнении с опытной и далее предположить возможное снижение его элиминации из кровотока. Подобные данные свидетельствуют о положительном влиянии терапии лорноксикамом пациентов с резекционными вмешательствами на ПЖ.

Таким образом, результаты лабораторных исследований свидетельствуют, что у обследованных пациентов изначально до операции наблюдается дисбаланс иммунной системы, который имеет тенденцию нивелироваться в отношении ряда иммунных маркеров под влиянием терапии лорноксикамом, что может обосновывать применение антимицитарной и противовоспалительной терапии.

### **Выводы:**

1. Факторами риска развития послеоперационного панкреатита при резекционных вмешательствах на поджелудочной железе являются: опухолевый характер заболевания, «мягкая» паренхима поджелудочной железы, диаметр панкреатического протока менее 3 мм и индекс панкреатического протока менее 0,2, индекс массы тела более 27,0 кг/м<sup>2</sup>, инфильтрация парапанкреатической клетчатки.

2. Применение лорноксикама при резекционных вмешательствах по поводу онкологических заболеваний ПЖ улучшает показатели иммунного статуса больных.

3. Использование препарата лорноксикам в первые 5 суток после операции способствует уменьшению эндогенной интоксикации и системной воспалительной реакции.

4. Применение препарата лорноксикам, способствует снижению возникновения послеоперационного панкреатита, панкреатических свищей и аррозионных кровотечений в 2 раза.

### **Практические рекомендации**

1. При планировании операций на ПЖ необходимо учитывать факторы риска возникновения ПП, исходя из которых, следует проводить специфическое превентивное лечение.

2. С целью профилактики послеоперационного панкреатита, следует использовать лорноксикам по следующей схеме: в день операции и в 1-ые сутки после операции внутривенно в дозе 8мг 4 раза (первое введение препарата за 1 час до начала операции). На 3-и сутки кратность введения препарата уменьшается до 3-х раз, на 4 и 5 сутки кратность введения препарата уменьшается до 2-х раз в сутки.

3. Значительное повышение хемилюминесценции, усиленной люцигенином и люминолом, CD95+ гранулоцитов, CD56+ моноцитов, а также снижение CD40+ гранулоцитов и CD16+ моноцитов у больных в послеоперационном периоде может рассматриваться как ранний маркер развития тяжелых осложнений послеоперационного панкреатита.

### **Используемая литература**

1. Ахаладзе Г.Г. Применение препаратов фибринового клея в гепатопанкреатобилиарной хирургии // Consilium Medicum. – 2002. – Т. 4, №6. – С. 320—322.
2. Байрамов Р.Б. Методы наложения анастомоза между культей поджелудочной железы мягкой консистенции и пищеварительным каналом при панкреатодуоденальной резекции // Клінічна хірургія. – 2010. – №4. – С. 30-33.
3. Байчоров Э.Х., Хациев Б.Б. Реконструктивный этап операции панкреатодуоденальной резекции. Панкреатодигестивные анастомозы – история и современный взгляд // М., 2011.
4. Горский В.А., Агапов М.А., Хорева М.В., Леоненко И.В. Патогенетическая терапия начального периода панкреонекроза. // Кубанский научный медицинский вестник. 2013. № 7. С. 73-78
5. Запорожченко Б.С., Качанов В.Н. Различные варианты наложения панкреатодигестивных анастомозов при выполнении панкреатодуоденальных резекций // Вестник неотложной и восстановительной медицины. – 2012. – Т.13, № 2. – С. 270-272.
6. Климович В.В. Октреотид в хирургической гастроэнтерологии // Рецепт. – 2003. – №4. – С. 44-48.

7. Копчак В.М., Хомяк И.В., Зелинский А.И. Дренирующие и резекционные операции в хирургическом лечении хронического панкреатита // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2008. – Т.13, №3 – С. 167-168.
8. Кригер А.Г., Кубышкин В.А., Кармазановский Г.Г., Свитина К.А., Кочатков А.В., Берелавичус С.В., Козлов И.А., Королев С.В., Горин Д.С. Послеоперационный панкреатит при хирургических вмешательствах на поджелудочной железе // *Хирургия*, 2012. -N 4. -С.14-19.
9. Кубышкин В.А., Козлов И.А. Обоснование выбора способа хирургического лечения хронического панкреатита // *Бюллетень сибирской медицины*. – 2007. – №3. – С. 43-49.
- 10.Кулакеев О.К., Абдурахманов Б.А., Жуматаев Ж.Ж., Арыбжанов Д.Т. Тактика при опухолях панкреатодуоденобилиарной зоны // *Первая международная конференция по торако-абдоминальной хирургии*. — М., 2008. – С. 110.
- 11.Смирнов Д.М. Крохин А.А., Дераз А.М.М., Куватов А.Г. Новый подход в оценке риска формирования наружных панкреатических свищей после панкреатодуоденальной резекции // *Вестник Уральской Медицинской Академической Науки*. – 2012. – №2. – 39.
- 12.Патютко Ю.И., Кудашкин Н.Е., Поляков А.Н., Абиров К.А., Подлужный Д.В. Проксимальная и дистальная резекция поджелудочной железы с сохранением тела // *Хирургия*. – 2012. – №2. – С. 70-73.
- 13.Щастный А.Т. Варианты панкреатодигестивных анастомозов при панкреатодуоденальной резекции и результаты их применения // *Новости хирургии*. – 2008. – Т. 16, №4. – С. 19-27.
- 14.Abe N., Sugiyama M., Suzuki Y., Yanagida O., Masaki T., Mori T., Atomi Y. Falciform ligament in pancreatoduodenectomy for protection of skeletonized and divided vessels // *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. — 2009. — Vol. 16. № 2. — P. 184
15. Abe N., Sugiyama M., Yanagida O., Masaki T., Mori T., Atomi Y. Wrapping of skeletonized and divided vessels using the falciform ligament in distal pancreatectomy // *Am J Surg*. — 2007. - Vol. 194. № 1. — P. 94-7.
- 16.Akamatsu N., Sugawara Y., Komagome M., Shin N., Cho N., Ishida T., Ozawa F.,

- Hashimoto D. Risk factors for postoperative pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy: the significance of the ratio of the main pancreatic duct to the pancreas body as a predictor of leakage // *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* — 2010. — Vol.17. № 3. — P. 322-8.
17. Alghamdi A.A., Jawas A.M., Hart R.S. Use of octreotide for the prevention of pancreatic fistula after elective pancreatic surgery: a systematic review and meta-analysis // *Can J Surg.* — 2007. — Vol.50. № 6. — P. 459-66.
18. Aranha G.V., Hodul P., Golts E., Oh D., Pickleman J., Creech S. A comparison of pancreaticogastrostomy and pancreaticojejunostomy following pancreaticoduodenectomy // *J Gastrointest Surg.* — 2003. — Vol.7. № 5. — P. 672-82.
19. Arnaud J.P., Tuech J.J., Cervi C., Bergamaschi R. Pancreaticogastrostomy compared with pancreaticojejunostomy after pancreaticoduodenectomy // *Eur J Surg.* — 1999. — Vol.165. № 4. — P. 357-62.
20. Banks P.A., Bollen T.L, Dervenis C., Gooszen H.G., Johnson C.D., Sarr M.G., Tsiotos G.G., Vege S.S. Acute Pancreatitis Classification Working Group. Classification of acute pancreatitis—2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus
21. Bassi C, Butturini G. Molinari E et al. Pancreatic fistula rate after pancreatic resection, the importance of definition. *Dig Surg* 2004; 21 (1):54-59.
22. Bassi C., Dervenis C., Butturini G., Fingerhut A., Yeo C., Izbicki J., Neoptolemos J., Sarr M., Traverso W., Buchler M. Postoperative pancreatic fistula: an international study group (ISGPF) definition // *Surgery.* — 2005. — Vol.138. № 1. — P. 8-13.
23. Bathe O.F., Levi D., Caldera H., Franceschi D., Raez L., Patel A., Raub W.A., Jr., Benedetto P., Reddy R., Hutson D., Sleeman D., Livingstone A.S., Levi J.U. Radical resection of periampullary tumors in the elderly: evaluation of long-term results // *World J Surg.* — 2000. — Vol.24. № 3. — P. 353-8.
24. Belyaev O., Munding J., Herzog T., Suelberg D., Tannapfel A., Schmidt W.E., Mueller C.A., Uhl W. Histomorphological features of the pancreatic remnant as independent risk factors for postoperative pancreatic fistula: a matched-pairs analysis // *Pancreatology.* — 2011. — Vol.11. № 5. — P. 516-24.

25. Bradbeer J.W., Johnson C.D. Pancreaticogastrostomy after pancreaticoduodenectomy // *Ann R Coll Surg Engl.* — 1990. — Vol.72. № 4. — P. 266-9.
26. Brozzetti S., Mazzoni G., Miccini M., Puma F., De Angelis M., Cassini D., Bettelli E., Tocchi A., Cavallaro A. Surgical treatment of pancreatic head carcinoma in elderly patients // *Arch Surg.* — 2006. — Vol.141. № 2. — P. 137-42.
27. Butturini G., Daskalaki D., Molinari E., Scopelliti F., Casarotto A., Bassi C. Pancreatic fistula: definition and current problems // *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* — 2008. — Vol.15. № 3. — P. 247-51.
28. Cheng Q., Zhang B., Zhang Y., Jiang X., Yi B., Luo X., Wu M. Predictive factors for complications after pancreaticoduodenectomy // *J Surg Res.* — 2007. — Vol.139. № 1. — P. 22-9.
29. Chirletti P., Caronna R., Fanello G., Schiratti M., Stagnitti F., Peparini N., Benedetti M., Martino G. Pancreaticojejunostomy with application of fibrinogen/thrombin-coated collagen patch (TachoSil) in Roux-en-Y reconstruction after pancreaticoduodenectomy // *J Gastrointest Surg.* — 2009. — Vol.13. № 7. — P. 1396-8; author reply 1399-400.
30. Choe Y.M., Lee K.Y., Oh C.A., Lee J.B., Choi S.K., Hur Y.S., Kim S.J., Cho Y.U., Ahn S.I., Hong K.C., Shin S.H., Kim K.R. Risk factors affecting pancreatic fistulas after pancreaticoduodenectomy // *World J Gastroenterol.* — 2008. — Vol.14. № 45. — P. 6970-4.
31. Choi S.B., Lee J.S., Kim W.B., Song T.J., Suh S.O., Choi S.Y. Efficacy of the omental roll-up technique in pancreaticojejunostomy as a strategy to prevent pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy // *Arch Surg.* — 2012. — Vol.147. № 2. — P. 145-50.
32. Chou F.F., Sheen-Chen S.M., Chen Y.S., Chen M.C., Chen C.L. Postoperative morbidity and mortality of pancreaticoduodenectomy for periampullary cancer // *Eur J Surg.* — 1996. — Vol.162. № 6. — P. 477-81.
33. Crist DW, Sitzmann JV, Cameron JL. Improved hospital morbidity, mortality and survival after the Whipple procedure. *Ann Surg.* 1987; 206: 358–65.
34. Delcore R., Thomas J.H., Pierce G.E., Hermreck A.S. Pancreatogastrostomy: a safe drainage procedure after pancreatoduodenectomy // *Surgery.* — 1990. — Vol.108. № 4. — P. 641-5; discussion 645-7.

35. Denbo J.W., Orr W.S., Zarzaur B.L., Behrman S.W. Toward defining grade C pancreatic fistula following pancreaticoduodenectomy: incidence, risk factors, management and outcome // *HPB (Oxford)*. — 2012. — Vol.14. № 9. — P. 589-93.
36. DeOliveira M.L., Winter J.M., Schafer M., Cunningham S.C., Cameron J.L., Yeo C.J., Clavien P.A. Assessment of complications after pancreatic surgery: A novel grading system applied to 633 patients undergoing pancreaticoduodenectomy // *Ann Surg*. — 2006. — Vol.244. № 6. — P. 931-7; discussion 937-9.
37. Ferrone C.R., Warshaw A.L., Rattner D.W., Berger D., Zheng H., Rawal B., Rodriguez R., Thayer S.P., Fernandez-del Castillo C. Pancreatic fistula rates after 462 distal pancreatectomies: staplers do not decrease fistula rates // *J Gastrointest Surg*. — 2008. — Vol.12. № 10. — P. 1691-7; discussion 1697-8.
38. Flautner L., Tihanyi T., Szecseny A. Pancreatogastrostomy: an ideal complement to pancreatic head resection with preservation of the pylorus in the treatment of chronic pancreatitis // *Am J Surg*. — 1985. — Vol.150. № 5. — P. 608-11.
39. Fuks D., Piessen G., Huet E., Tavernier M., Zerbib P., Michot F., Scotte M., Triboulet J.P., Mariette C., Chiche L., Salame E., Segol P., Pruvot F.R., Mauvais F., Roman H., Verhaeghe P., Regimbeau J.M. Life-threatening postoperative pancreatic fistula (grade C) after pancreaticoduodenectomy: incidence, prognosis, and risk factors // *Am J Surg*. — 2009. — Vol.197. № 6. — P. 702-9.
40. Gaujoux S., Cortes A., Couvelard A., Noullet S., Clavel L., Rebours V., Levy P., Sauvanet A., Ruszniewski P., Belghiti J. Fatty pancreas and increased body mass index are risk factors of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy // *Surgery*. — 2010. — Vol.148. № 1. — P. 15-23.
41. Gulbinas A., Barauskas G., Pundzius J. Preoperative stratification of pancreas-related morbidity after the Whipple procedure // *Int Surg*. — 2004. — Vol.89. № 1. — P. 39-45.
42. Gurusamy K.S., Koti R., Fusai G., Davidson B.R. Somatostatin analogues for pancreatic surgery // *Cochrane Database Syst Rev*. — 2012. — Vol.6. — P. CD008370.
43. Hodul P., Tansey J., Golts E., Oh D., Pickleman J., Aranha G.V. Age is not a

- contraindication to pancreaticoduodenectomy // *Am Surg.* — 2001. — Vol.67. № 3. — P. 270-5; discussion 275-6.
- 44.House M.G., Fong Y., Arnaoutakis D.J., Sharma R., Winston C.B., Protic M., Gonen M., Olson S.H., Kurtz R.C., Brennan M.F., Allen P.J. Preoperative predictors for complications after pancreaticoduodenectomy: impact of BMI and body fat distribution // *J Gastrointest Surg.* — 2008. — Vol.12. № 2. — P. 270-8.
- 45.Hunt V. The analysis of pancreatoduodenectomy in cancer of pancreas: 124 cases // *Arch. Surg.* — 1943. — Vol. 3. №10 — P. 28-41.
- 46.Imaizumi T., Hatori T., Tobita K., Fukuda A., Takasaki K., Makuuchi H. Pancreaticojejunostomy using duct-to-mucosa anastomosis without a stenting tube // *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* — 2006. — Vol.13. № 3. — P. 194-201.
- 47.Kah Heng C.A., Salleh I., San T.S., Ying F., Su-Ming T. Pancreatic fistula after distal pancreatectomy: incidence, risk factors and management // *ANZ J Surg.* — 2010. — Vol.80. № 9. — P. 619-23.
- 48.Kajiwara T., Sakamoto Y., Morofuji N., Nara S., Esaki M., Shimada K., Kosuge T. An analysis of risk factors for pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy: clinical impact of bile juice infection on day 1 // *Langenbecks Arch Surg.* — 2010. — Vol.395. № 6. — P. 707-12.
- 49.Kapoor V.K., Sharma A., Behari A., Singh R.K. Omental flaps in pancreaticoduodenectomy // *JOP.* 2006. — Vol.7. № 6. — P. 608-15.
- 50.Kawai M., Kondo S., Yamaue H., Wada K., Sano K., Motoi F., Unno M., Satoi S., Kwon A.H., Hatori T., Yamamoto M., Matsumoto J., Murakami Y., Doi R., Ito M., Miyakawa S., Shinchu H., Natsugoe S., Nakagawara H., Ohta T., Takada T. 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 // *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* — 2011. — Vol.18. № 4. — P. 601-8.
- 51.Kim S.W., Youk E.G., Park Y.H. Comparison of pancreatogastrostomy and pancreatojejunostomy after pancreatoduodenectomy performed by one surgeon // *World J Surg.* — 1997. — Vol.21. № 6. — P. 640-3.

52. Kleespies A., Albertsmeier M., Obeidat F., Seeliger H., Jauch K.W., Bruns C.J. The challenge of pancreatic anastomosis // *Langenbecks Arch Surg.* — 2008. — Vol.393. № 4. — P. 459-71.
53. Klempa I., Schwedes U., Usadel K.H. [Prevention of postoperative pancreatic complications following duodenopancreatectomy using somatostatin] // *Chirurg.* — 1979. — Vol. 50. № 7. — P. 427-31.
54. Konishi T., Hiraishi M., Kubota K., Bandai Y., Makuuchi M., Idezuki Y. Segmental occlusion of the pancreatic duct with prolamine to prevent fistula formation after distal pancreatectomy // *Ann Surg.* — 1995. — Vol.221. № 2. — P. 165-70.
55. Koukoutsis I., Bellagamba R., Morris-Stiff G., Wickremesekera S., Coldham C., Wigmore S.J., Mayer A.D., Mirza D.F., Buckels J.A., Bramhall S.R. Haemorrhage following pancreaticoduodenectomy: risk factors and the importance of sentinel bleed // *Dig Surg.* — 2006. — Vol.23. № 4. — P. 224-8.
56. Kurosaki I., Hatakeyama K. Omental wrapping of skeletonized major vessels after pancreaticoduodenectomy // *Int Surg.* — 2004. — Vol.89. № 2. — P. 90-4.
57. Lai E.C., Lau S.H., Lau W.Y. Measures to prevent pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy: a comprehensive review // *Arch Surg.* — 2009. — Vol.144. № 11. — P. 1074-80.
58. Lee S.E., Jang J.Y., Lim C.S., Kang M.J., Kim S.H., Kim M.A., Kim S.W. Measurement of pancreatic fat by magnetic resonance imaging: predicting the occurrence of pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy // *Ann Surg.* — 2010. — Vol.251. № 5. — P. 932-6.
59. Lermite E., Pessaux P., Brehant O., Teyssedou C., Pelletier I., Etienne S., Arnaud J.P. Risk factors of pancreatic fistula and delayed gastric emptying after pancreaticoduodenectomy with pancreaticogastrostomy // *J Am Coll Surg.* — 2007. — Vol.204. № 4. — P. 588-96.
60. Liebermann-Meffert D. The greater omentum. Anatomy, embryology, and surgical applications // *Surg Clin North Am.* — 2000. — Vol.80. № 1. — P. 275-93, xii.
61. Lillemoe K.D., Cameron J.L., Kim M.P., Campbell K.A., Sauter P.K., Coleman J.A., Yeo C.J. Does fibrin glue sealant decrease the rate of pancreatic fistula after



- pancreaticoduodenectomy? Results of a prospective randomized trial // *J Gastrointest Surg.* 2004. T. 8. № 7. — C. 766-72; discussion 772-4.
- 62.Lin J.W., Cameron J.L., Yeo C.J., Riall T.S., Lillemoe K.D. Risk factors and outcomes in postpancreaticoduodenectomy pancreaticocutaneous fistula // *J Gastrointest Surg.* — 2004. — Vol.8. № 8. — P. 951-9.
- 63.Machado N. O. Pancreaticopleural Fistula: Revisited // *J. Diagn. Ther Endosc.* Jan 31 2012; 2012: 815476.
- 64.Mackie J.A., Rhoads J.E., Park C.D. Pancreaticogastrostomy: a further evaluation // *Ann Surg.* — 1975. — Vol.181. № 5. — P. 541-5.
- 65.Maeda A., Ebata T., Kanemoto H., Matsunaga K., Bando E., Yamaguchi S., Uesaka K. Omental flap in pancreaticoduodenectomy for protection of splanchnic vessels // *World J Surg.* — 2005. — Vol.29. № 9. — P. 1122-6.
- 66.Makary M.A., Winter J.M., Cameron J.L., Campbell K.A., Chang D., Cunningham S.C., Riall T.S., Yeo C.J. Pancreaticoduodenectomy in the very elderly // *J Gastrointest Surg.* — 2006. — Vol.10. № 3. — P. 347-56.
- 67.Mason G.R., Freeark R.J. Current experience with pancreatogastrostomy // *Am J Surg.* — 1995. — Vol.169. № 2. — P. 217-9.
- 68.Mathur A., Pitt H.A., Marine M., Saxena R., Schmidt C.M., Howard T.J., Nakeeb A., Zyromski N.J., Lillemoe K.D. Fatty pancreas: a factor in postoperative pancreatic fistula // *Ann Surg.* — 2007. — Vol.246. № 6. — P. 1058-64.
- 69.Matsuda H., Sadamori H., Umeda Y., Shinoura S., Yoshida R., Satoh D., Utsumi M., Yagi T., Fujiwara T. Preventive effect of omental flap in pancreaticoduodenectomy against postoperative pseudoaneurysm formation // *Hepatogastroenterology.* — 2012. — Vol.59. № 114. — P. 578-83.
- 70.McKay A., Mackenzie S., Sutherland F.R., Bathe O.F., Doig C., Dort J., Vollmer C.M., Jr., Dixon E. Meta-analysis of pancreaticojejunostomy versus pancreaticogastrostomy reconstruction after pancreaticoduodenectomy // *Br J Surg.* — 2006. — Vol.93. № 8. — P. 929-36.
- 71.Moon H.J., Heo J.S., Choi S.H., Joh J.W., Choi D.W., Kim Y.I. The efficacy of the prophylactic use of octreotide after a pancreaticoduodenectomy // *Yonsei Med J.* —

2005. — Vol.46. № 6. — P. 788-93.
- 72.Muscari F., Suc B., Kirzin S., Hay J.M., Fourtanier G., Fingerhut A., Sastre B., Chipponi J., Fagniez P.L., Radovanovic A. Risk factors for mortality and intra-abdominal complications after pancreatoduodenectomy: multivariate analysis in 300 patients // *Surgery*. — 2006. — Vol.139. № 5. — P. 591-8.
- 73.Nakao A., Fujii T., Sugimoto H., Kaneko T., Takeda S., Inoue S., Nomoto S., Kanazumi N. Is pancreaticogastrostomy safer than pancreaticojejunostomy? // *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. — 2006. — Vol.13. № 3. — P. 202-6.
- 74.Noun R., Riachy E., Ghorra C., Yazbeck T., Tohme C., Abboud B., Naderi S., Chalhoub V., Ayoub E., Yazbeck P. The impact of obesity on surgical outcome after pancreaticoduodenectomy // *JOP*. — 2008. — Vol.9. № 4. — P. 468-76.
- 75.Ohwada S., Ogawa T., Tanahashi Y., Nakamura S., Takeyoshi I., Ohya T., Ikeya T., Kawashima K., Kawashima Y., Morishita Y. Fibrin glue sandwich prevents pancreatic fistula following distal pancreatectomy // *World J Surg*. — 1998. — Vol.22. № 5. — P. 494-8.
- 76.Okabayashi T., Kobayashi M., Nishimori I., Sugimoto T., Onishi S., Hanazaki K. Risk factors, predictors and prevention of pancreatic fistula formation after pancreatoduodenectomy // *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. — 2007. — Vol.14. № 6. — P. 557-63.
- 77.Pasulka P.S., Bistran B.R., Benotti P.N., Blackburn G.L. The risks of surgery in obese patients // *Ann Intern Med*. — 1986. — Vol.104. № 4. — P. 540-6.
- 78.Pavlik Marangos I., Rosok B.I., Kazaryan A.M., Rosseland A.R., Edwin B. Effect of TachoSil patch in prevention of postoperative pancreatic fistula // *J Gastrointest Surg*. — 2011. — Vol.15. № 9. — P. 1625-9.
- 79.Pitt H.A. Hepato-pancreato-biliary fat: the good, the bad and the ugly // *HPB (Oxford)*. — 2007. — Vol.9. № 2. — P. 92-7.
- 80.Poon R.T., Fan S.T., Lo C.M., Ng K.K., Yuen W.K., Yeung C., Wong J. External drainage of pancreatic duct with a stent to reduce leakage rate of pancreaticojejunostomy after pancreaticoduodenectomy: a prospective randomized trial // *Ann Surg*. — 2007. — Vol.246. № 3. — P. 425-33; discussion 433-5.

81. Pratt W.B., Callery M.P., Vollmer C.M., Jr. Risk prediction for development of pancreatic fistula using the ISGPF classification scheme // *World J Surg.* — 2008. — Vol.32. № 3. — P. 419-28.
82. Rajarathinam G, Kannan DG, Vimalraj V, et al. Post pancreaticoduodenectomy haemorrhage: outcome prediction based on new ISGPS Clinical severity grading. *HPB (Oxford)* 2008;10: 363–370.
83. Ramacciato G., Mercantini P., Petrucciani N., Nigri G.R., Kazemi A., Muroli M., Del Gaudio M., Balesh A., Cescon M., Cucchetti A., Ravaioli M. Risk factors of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy: a collective review // *Am Surg.* — 2011. — Vol.77. № 3. — P. 257-69.
84. Rao A.C., Gabriel G., Serrano J., Benedicto R. Inkwell pancreaticojejunal anastomosis after pancreaticoduodenectomy // *Am J Surg.* — 2004. — Vol.187. № 3. — P. 410-2.
85. Riall T.S., Reddy D.M., Nealon W.H., Goodwin J.S. The effect of age on short-term outcomes after pancreatic resection: a population-based study // *Ann Surg.* — 2008. — Vol.248. № 3. — P. 459-67.
86. Rosso E., Casnedi S., Pessaux P., Oussoultzoglou E., Panaro F., Mahfud M., Jaeck D., Bachellier P. The role of "fatty pancreas" and of BMI in the occurrence of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy // *J Gastrointest Surg.* — 2009. — Vol.13. № 10. — P. 1845-51.
87. Ryska M., Rudis J. Pancreatic fistula and postoperative pancreatitis after pancreatoduodenectomy for pancreatic cancer // *J. Hepatobiliary Surg. Nutr.* – 2014. – Oct; 3(5): 268–275.
88. Sarr M.G. The potent somatostatin analogue vapreotide does not decrease pancreas-specific complications after elective pancreatectomy: a prospective, multicenter, double-blinded, randomized, placebo-controlled trial // *J Am Coll Surg.* — 2003. — Vol.196. № 4. — P. 556-64; discussion 564-5; author reply 565.
89. Sato N., Yamaguchi K., Chijiwa K., Tanaka M. Risk analysis of pancreatic fistula after pancreatic head resection // *Arch Surg.* — 1998. — Vol.133. № 10. — P. 1094-8.
90. Sauve L. Pancreatectomies // *Rev. de Chir.* – 1908. - №1. – P. 113.
91. Schafer M, Müllhaupt B, Clavien PA. Evidence-based pancreatic head resection for

- pancreatic cancer and chronic pancreatitis. *Ann Surg.* 2002;236(2):137–148.
92. Schlitt H.J., Schmidt U., Simunec D., Jager M., Aselmann H., Neipp M., Piso P. Morbidity and mortality associated with pancreatogastrostomy and pancreatojejunostomy following partial pancreatoduodenectomy // *Br J Surg.* — 2002. — Vol.89. № 10. — P. 1245-51.
93. Schmidt C.M., Choi J., Powell E.S., Yiannoutsos C.T., Zyromski N.J., Nakeeb A., Pitt H.A., Wiebke E.A., Madura J.A., Lillemoe K.D. Pancreatic fistula following pancreaticoduodenectomy: clinical predictors and patient outcomes // *HPB Surg.* — 2009. — Vol.2009. — P. 404520.
94. Schulick R.D., Yoshimura K. Stents, glue, etc.: is anything proven to help prevent pancreatic leaks/fistulae? // *J Gastrointest Surg.* — 2009. — Vol.13. № 7. — P. 1184-6.
95. Sohn T.A., Yeo C.J., Cameron J.L., Lillemoe K.D., Talamini M.A., Hruban R.H., Sauter P.K., Coleman J., Ord S.E., Grochow L.B., Abrams R.A., Pitt H.A. Should pancreaticoduodenectomy be performed in octogenarians? // *J Gastrointest Surg.* — 1998. — Vol.2. № 3. — P. 207-16.
96. Stojadinovic A, Brooks A, Hoos A, Jaques DP, Conlon KC, Brennan MF. An evidence-based approach to the surgical management of resectable pancreatic adenocarcinoma. *J Am Coll Surg.*2003;196(6):954–64
97. Suc B., Msika S., Fingerhut A., Fourtanier G., Hay J.M., Holmieres F., Sastre B., Fagniez P.L. Temporary fibrin glue occlusion of the main pancreatic duct in the prevention of intra-abdominal complications after pancreatic resection: prospective randomized trial // *Ann Surg.* — 2003. — Vol.237. № 1. — P. 57-65.
98. Sugimoto M., Gotohda N., Kato Y., Takahashi S., Kinoshita T., Shibasaki H., Nomura S., Konishi M., Kaneko H. Risk factor analysis and prevention of postoperative pancreatic fistula after distal pancreatectomy with stapler use // *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* — 2013. — Vol.20. № 5. — P. 538-44.
99. Suzuki Y K.Y.M.A., et al. Fibrin glue sealing for the prevention of pancreatic fistulas following distal pancreatectomy // *Archives of Surgery.* — 1995. — Vol.130. № 9. — P. 952-955.
100. Takano S., Ito Y., Oishi H., Kono S., Yokoyama T., Kubota N., Iwai S. A

- retrospective analysis of 88 patients with pancreaticogastrostomy after pancreaticoduodenectomy // *Hepatogastroenterology*. — 2000. — Vol.47. № 35. — P. 1454-7.
101. Takeuchi K., Tsuzuki Y., Ando T., Sekihara M., Hara T., Kori T., Nakajima H., Kuwano H. Distal pancreatectomy: is staple closure beneficial? // *ANZ J Surg*. — 2003. — Vol.73. № 11. — P. 922-5.
102. Tani M., Kawai M., Hirono S., Hatori T., Imaizumi T., Nakao A., Egawa S., Asano T., Nagakawa T., Yamaue H. Use of omentum or falciform ligament does not decrease complications after pancreaticoduodenectomy: nationwide survey of the Japanese Society of Pancreatic Surgery // *Surgery*. — 2012. — Vol.151. № 2. — P. 183-91.
103. Tran K., Van Eijck C., Di Carlo V., Hop W.C., Zerbi A., Balzano G., Jeekel H. Occlusion of the pancreatic duct versus pancreaticojejunostomy: a prospective randomized trial // *Ann Surg*. — 2002. — Vol.236. № 4. — P. 422-8; discussion 428.
104. Tsai S., Choti M.A., Assumpcao L., Cameron J.L., Gleisner A.L., Herman J.M., Eckhauser F., Edil B.H., Schulick R.D., Wolfgang C.L., Pawlik T.M. Impact of obesity on perioperative outcomes and survival following pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer: a large single-institution study // *J Gastrointest Surg*. — 2010. — Vol.14. № 7. — P. 1143-50.
105. Turrini O., Delpero J.R. [Omental flap for vessel coverage during pancreaticoduodenectomy: a modified technique] // *J Chir (Paris)*. — 2009. — Vol. 146. № 6. — P. 545-8.
106. Veillette G., Dominguez I., Ferrone C., Thayer S.P., McGrath D., Warshaw A.L., Fernandez-del Castillo C. Implications and management of pancreatic fistulas following pancreaticoduodenectomy: the Massachusetts General Hospital experience // *Arch Surg*. — 2008. — Vol.143. № 5. — P. 476-81.
107. Velanovich V. The use of tissue sealant to prevent fistula formation after laparoscopic distal pancreatectomy // *Surg Endosc*. — 2007. — Vol.21. № 7. — P. 1222.
108. Walters D.M., Stokes J.B., Adams R.B., Bauer T.W. Use of a falciform ligament pedicle flap to decrease pancreatic fistula after distal pancreatectomy // *Pancreas*. —

2011. — Vol.40. № 4. — P. 595-9.

109. Wei H.K., Wang S.E., Shyr Y.M., Tseng H.S., Tsai W.C., Chen T.H., Su C.H., Wu C.W., Lui W.Y. Risk factors for post-pancreaticoduodenectomy bleeding and finding an innovative approach to treatment // *Dig Surg.* — 2009. — Vol.26. № 4. — P. 297-305.
110. Wellner U.F., Kayser G., Lapshyn H., Sick O., Makowiec F., Hoppner J., Hopt U.T., Keck T. A simple scoring system based on clinical factors related to pancreatic texture predicts postoperative pancreatic fistula preoperatively // *HPB (Oxford).* — 2010. — Vol.12. № 10. — P. 696-702.
111. Winter J.M., Cameron J.L., Yeo C.J., Alao B., Lillemoe K.D., Campbell K.A., Schulick R.D. Biochemical markers predict morbidity and mortality after pancreaticoduodenectomy // *J Am Coll Surg.* — 2007. — Vol.204. № 5. — P. 1029-36; discussion 1037-8.
112. Yeo C.J., Cameron J.L., Lillemoe K.D., Sauter P.K., Coleman J., Sohn T.A., Campbell K.A., Choti M.A. Does prophylactic octreotide decrease the rates of pancreatic fistula and other complications after pancreaticoduodenectomy? Results of a prospective randomized placebo-controlled trial // *Ann Surg.* — 2000. — Vol.232. № 3. — P. 419-29.
113. Yeo C.J., Cameron J.L., Maher M.M., Sauter P.K., Zahurak M.L., Talamini M.A., Lillemoe K.D., Pitt H.A. A prospective randomized trial of pancreaticogastrostomy versus pancreaticojejunostomy after pancreaticoduodenectomy // *Ann Surg.* — 1995. — Vol.222. № 4. — P. 580-8; discussion 588-92.
114. Yoshimi F., Ono H., Asato Y., Ohta T., Koizumi S., Amemiya R., Hasegawa H. Internal stenting of the hepaticojejunostomy and pancreaticojejunostomy in patients undergoing pancreatoduodenectomy to promote earlier discharge from hospital // *Surg Today.* — 1996. — Vol.26. № 8. — P. 665-7.
115. Yoshioka R., Saiura A., Koga R., Seki M., Kishi Y., Morimura R., Yamamoto J., Yamaguchi T. Risk factors for clinical pancreatic fistula after distal pancreatectomy: analysis of consecutive 100 patients // *World J Surg.* — 2010. — Vol.34. № 1. — P. 121-5.

116. Zeng Q., Zhang Q., Han S., Yu Z., Zheng M., Zhou M., Bai J., Jin R. Efficacy of somatostatin and its analogues in prevention of postoperative complications after pancreaticoduodenectomy: a meta-analysis of randomized controlled trials // *Pancreas*. — 2008. — Vol.36. № 1. — P. 18-25.