

На правах рукописи

ЛЕБЕДЕВА АННА НИКОЛАЕВНА

**ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ
ЖЕЛЕЗЫ. МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПОСЛЕДСТВИЯ. ТАКТИКА
ДИАГНОСТИКИ И ПЕРИОПЕРАЦИОННОГО ЛЕЧЕНИЯ. ПРОГНОЗ.**

14.01.17. – Хирургия 14.00.03 -Эндокринология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Москва - 2017

Диссертационная работа выполнена в ФГБУ «Институт Хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России

Научный консультант:

академик РАН, доктор медицинских наук, профессор Кубышкин В.А.

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор Смирнова О.М.

Официальные оппоненты:

Ветшев Пётр Сергеевич - доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургии с курсами травматологии, ортопедии и хирургической эндокринологии ФГБУ «Российский Национальный Медико - Хирургический Центр им. Н.И. Пирогова», академик РАЕН

Глабай Владимир Петрович - доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой хирургии института профессионального образования ГБОУ ВПО «Первый Московский Государственный Медицинский Университет им. И.М. Сеченова»

Бирюкова Елена Валерьевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры эндокринологии и диабетологии лечебного факультета ГОУ ВПО МГ МСУ им. А.И.Евдокимова Минздрава России

Ведущая организация:

ГОУ ВПО «Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет им. Н.И. Пирогова» Министерства Здравоохранения и социального развития

Защита диссертации состоится «___» _____ 2017 года в ___ часов на заседании диссертационного совета Д 208.124.01. при ФГБУ «Институт Хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России по адресу: 119997 Москва, ул. Большая Серпуховская д. 27

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ЦНМБ ГБОУ ВПО МГМУ им. И.М.Сеченова по адресу; 119034, Москва, Зубовский бульвар 37/1 и на сайте организации <http:// ихв.рф/>

Автореферат разослан «___» _____ 2017г.

Учёный секретарь диссертационного совета Д 208.124.01

Доктор медицинских наук

Сапелкин Сергей Викторович

Актуальность темы исследования

Неуклонный рост частоты опухолевых, а также острых и хронических воспалительных заболеваний поджелудочной железы (ПЖ) в последние десятилетия, сопровождается значительным увеличением числа и спектра оперативных вмешательств на этом органе. При оценке исходов разнообразных оперативных вмешательств на поджелудочной железе основной акцент делается на показателях послеоперационной летальности, частоте осложнений и выживаемости (E. Lermite (2013)). Процент осложнений остаётся высоким, достигая 20- 60%, летальность составляет менее 1-5% (S. Gueroult (2004)). Однако качество жизни больных после резекций ПЖ определяет изменение уникальной специфики экскреторной и инкреторной её функций в послеоперационном периоде. Проблема нарушений углеводного обмена при хирургических заболеваниях, особенно после резекций поджелудочной железы, мало изучена и освещена в литературе (I. Ihse (1996), K. Hanazaki (2001)). Это связано, прежде всего, с ограниченным опытом большинства хирургических учреждений в лечении таких больных.

Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (2009-2015) не охватывают в полной мере всё разнообразие клинических особенностей пациентов с хирургическими заболеваниями ПЖ (И.И. Дедов (2009-2015)). Патогенетически обоснованные протоколы ведения пациентов при хроническом панкреатите и раке ПЖ после проксимальных и дистальных резекций отсутствуют. До настоящего времени не установлено, при каких видах резекций поджелудочной железы развивается СД, и каковы особенности его течения; не выявлены отличия течения периоперационного периода в зависимости от нозологии. Не определена связь развития гнойных и негнойных осложнений с состоянием углеводного обмена до операции, с видом резекции ПЖ, с основным заболеванием. Не аргументировано влияние уровня гликемии в отделении интенсивной терапии (ОИТ) на развитие гнойных и негнойных осложнений в ближайшем послеоперационном периоде. Ответы на эти вопросы не найдены.

Современные стандарты лечения пациентов не выделяют группу пациентов с СД после тотальной дуоденопанкреатэктоми (ТДПЭ), что может привести к тяжёлой гипогликемии и летальному исходу. В настоящее время требуются современные протоколы ведения пациентов, подлежащих хирургическим вмешательствам, до операции, в отделениях реанимации, в хирургических отделениях в ближайшем послеоперационном периоде. До настоящего времени не введён термин «транзиторная гипергликемия». Не определена тактика коррекции транзиторной гипергликемии. Не расшифрована взаимосвязь показателей транзиторной послеоперационной гипергликемии и состояния углеводного обмена до операции и в отдалённом послеоперационном периоде.

Одной из стратегий, предотвращающих полиорганную недостаточность и летальный исход у пациентов в критическом состоянии, является поддержание нормогликемии с помощью внутривенной инсулинотерапии и строгого контроля глюкозы крови. Доказано, что предотвращение даже умеренной гипергликемии у пациента в критическом состоянии, улучшает исход заболевания (G. Van den Berghe (2003), G. Van den Berghe (2004), J.C. Lacherade (2007)). Несмотря на принятие мировым сообществом стандартов лечения пациентов с СД, до сих пор не назван оптимальный безопасный диапазон колебания глюкозы крови в раннем послеоперационном периоде. Продолжается активный поиск оптимального диапазона колебаний глюкозы у пациентов отделения реанимации хирургического профиля.

Несмотря на актуальность темы, нарушения углеводного обмена периоперационного периода у пациентов хирургического профиля, недостаточно исследованы. Изучение СД, обусловленного заболеваниями ПЖ, и разработка современных протоколов его коррекции связано непосредственно с развитием хирургии ПЖ, со стремительным развитием диabetологии, нутрициологии, с применением точных приборов контроля глюкозы крови у постели больного, с внедрением приборов мониторинга глюкозы крови и т.д. До настоящего времени не регламентировано применение непрерывного мониторинга уровня глюкозы у пациентов хирургического профиля ни в отделении реанимации, ни в хирургическом стационаре. Этому вопросу посвящены единичные публикации зарубежных авторов (Т. Okabayashi (2008), R. Brunner. (2011), В. Kalmovich (2012)).

Назрела необходимость скорейшего решения этих проблем. Крайне важными являются разработка и внедрение протоколов безопасного ведения хирургических пациентов в периоперационном периоде. Проведенное исследование представляет не только теоретический интерес. Оно позволит улучшить результаты клинической помощи, обеспечит высокий профессиональный уровень лечения, и создаст приоритет хирургическому стационару.

Цель исследования

Улучшить результаты хирургического лечения больных с заболеваниями органов билиопанкреатодуоденальной зоны после резекций ПЖ путём изучения особенностей углеводного обмена в периоперационном периоде для обоснования выбора диапазона гликемии, оптимизации контроля и коррекции нарушений углеводного обмена, и для оценки прогноза.

Задачи исследования

1. Изучить состояние углеводного обмена у пациентов с хроническим панкреатитом (ХП) до операции, в раннем и отдалённом послеоперационном периоде после дистальных

резекций (ДР) ПЖ (50%) и после пилоросохраняющих панкреатодуоденальных резекций (ППДР).

2. Изучить состояние углеводного обмена у больных раком ПЖ до операции, в раннем и отдалённом послеоперационном периоде после дистальной резекции поджелудочной железы (ДР) ПЖ (50%), после ППДР.

3. Проанализировать варианты течения периоперационного периода у пациентов с заболеваниями органов билиопанкреатодуоденальной зоны после проксимальных и дистальных резекций ПЖ, провести сравнительную оценку влияния исходного заболевания (ХП, рак ПЖ, серозные и муцинозные цистаденомы ПЖ, рак БСДК) и вида операции (ДР, ППДР, ГПДР, ТДПЭ) на манифестацию сахарного диабета в послеоперационном периоде.

4. Провести поиск показателей состояния углеводного обмена в раннем послеоперационном периоде, который является значимым в прогнозировании манифестации СД в отдалённом послеоперационном периоде.

5. Определить частоту осложнений после проксимальных и дистальных резекций при современном ведении пациентов, изучить связь развития гнойных и негнойных осложнений после резекций ПЖ с нозологией и состоянием углеводного обмена; выявить безопасный диапазон гликемии, с которым связано наименьшее число ближайших послеоперационных осложнений.

6. Обосновать оптимальные способы коррекции углеводного обмена до операции, в раннем и отдалённом послеоперационном периоде после проксимальных и дистальных резекций ПЖ.

7. Изучить уровень С- пептида в ходе внутривенного ТТГ для оценки 1 и 2 фазы секреции инсулина при разных состояниях углеводного обмена у пациентов после проксимальных и дистальных резекций ПЖ в культе поджелудочной железы.

8. Изучить клиническую картину сахарного диабета после тотальной панкреатэктомии; обосновать коррекцию углеводного обмена у этой группы пациентов в периоперационном периоде; доказать необходимость изменения стандартов лечения пациентов с СД после ТДПЭ в раннем и отдалённом послеоперационном периоде в связи с особенностями углеводного обмена и другими метаболическими нарушениями при апанкреатическом состоянии.

Научная новизна

1. Впервые изучены особенности состояния углеводного обмена у пациентов до и после резекций поджелудочной железы с заболеваниями органов билипанкреатодуоденальной зоны. Проведено исследование влияния операции ППДР и ДР на состояние углеводного обмена

у пациентов при хроническом панкреатите. Проведено изучение влияния операции ППДР и ДР на состояние углеводного обмена у пациентов при раке головки и хвоста поджелудочной железы.

2. Впервые проведено исследование рейтинга манифестации сахарного диабета после ППДР, ДР, ГПДР при разных исходных заболеваниях в группах пациентов, не имевших нарушений углеводного обмена до операции.

3. Впервые обоснован выбор основного критерия углеводного обмена в отделении интенсивной терапии (ОИТ) в раннем послеоперационном периоде для прогнозирования развития СД в отдалённом послеоперационном периоде. Впервые доказана связь развития осложнений негнойного и гнойного характера в ближайшем послеоперационном периоде со средним уровнем глюкозы плазмы в отделении интенсивной терапии. Впервые выявлено значение среднего уровня глюкозы плазмы в ОИТ, связанное с развитием негнойных и гнойных осложнений.

4. Впервые приведены доказательства, характеризующие особенности нарушений углеводного обмена после ТДПЭ в периоперационном периоде, разработан и апробирован протокол контроля гликемии и инсулинотерапии в раннем и отдалённом послеоперационном периоде у пациентов после ТДПЭ.

5. Доказано сходство и выявлены различия течения раннего послеоперационного периода после дистальных и проксимальных резекций поджелудочной железы.

6. Впервые приведен протокол контроля гликемии и инсулинотерапии в раннем и отдалённом послеоперационном периоде у пациентов после проксимальных и дистальных резекций ПЖ при раке ПЖ и при ХП.

7. Впервые внедрено в практику хирургического стационара современное устройство мониторинга глюкозы Guardian Real-Time (Medtronic) у пациентов хирургического профиля до операции, в раннем и отдалённом послеоперационном периоде с целью улучшения гликемического контроля; благодаря чему стало возможно поддерживать допустимый уровень гликемии и рассчитывать необходимое количество питания (зондового и парентерального) при одновременном непрерывном внутривенном введении инсулина в раннем и отдалённом послеоперационном периоде после резекций поджелудочной железы.

8. Впервые проведено исследование уровня С - пептида в ходе внутривенного ТТГ с целью изучения характера секреции инсулина (1 и 2 фазы секреции) у пациентов после резекций ПЖ.

Практическая значимость

На основе полученных результатов исследования разработаны принципы и положения, которые

- позволяют улучшить гликемический контроль в периоперационном периоде у пациентов с заболеваниями органов билиопанкреатодуоденальной зоны, увеличить выживаемость и улучшить результаты хирургического лечения.

- позволяют прогнозировать развитие нарушений углеводного обмена в отдалённом послеоперационном периоде.

- предлагают протокол обследования углеводного обмена у больных до и после операции при заболеваниях органов билиопанкреатодуоденальной зоны.

- обосновывают протокол контроля и коррекции углеводного обмена в раннем послеоперационном периоде у пациентов после проксимальных и дистальных резекций ПЖ.

- обосновывают протокол ведения пациентов в раннем послеоперационном периоде после ТДПЭ.

- позволяют внедрять новые технологии - современные устройства мониторинга глюкозы Guardian Real-Time (Medtronic) в раннем и отдалённом послеоперационном периоде с целью изучения особенностей нарушений углеводного обмена и коррекции выявленных нарушений.

- позволяют рассчитать необходимое количество питания (зондового и парентерального) при одновременном непрерывном внутривенном введении инсулина в раннем и отдалённом послеоперационном периоде после резекций поджелудочной железы.

- позволят дать оценку состояния углеводного обмена по уровню C - пептида в ходе в/в ТТГ у пациентов после резекций ПЖ.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. Исходное заболевание и вид операции влияют на появление СД до и после операции, а также на течение раннего послеоперационного периода.

2. Характер течения раннего и отдалённого послеоперационного периода после проксимальных и дистальных резекций носит схожий характер.

3. Средний уровень глюкозы плазмы в отделении интенсивной терапии (ГП ОИТ) (рассчитанный, как среднее значение показателей глюкозы плазмы пациента по протоколу контроля в отделении реанимации в течение 1- 3 - 5 дней), имеет значение для прогнозирования состояния углеводного обмена в отдалённом периоде, ассоциирован с развитием негнойных и гнойных осложнений в ближайшем послеоперационном периоде, с развитием осложнений, классифицированных по Clavien-Dindo.

4. Гипергликемия раннего послеоперационного периода ассоциирована с развитием гнойных и негнойных осложнений ближайшего послеоперационного периода, что требует «жесткой» коррекции глюкозы крови в периоперационном периоде (целевой диапазон глюкозы плазмы 6-8 ммоль/л)

5. Течение раннего и отдаленного послеоперационного периода у пациентов после ТДПЭ принципиально отличается апанкреатическим состоянием от течения послеоперационного периода после проксимальных и дистальных резекций поджелудочной железы. Это требует иного подхода к ведению пациентов после ТДПЭ в раннем и отдаленном послеоперационном периоде.

6. Непрерывное мониторирование уровня гликемии при «жесткой» коррекции нарушений углеводного обмена на фоне внутривенной инсулинотерапии, при парентеральном и энтеральном питании является современным подходом к улучшению выживаемости пациентов после обширных абдоминальных вмешательств в раннем послеоперационном периоде.

7. Определение С-пептида в ходе в/в ТТГ пациентов после резекций ПЖ позволяет оценить 1 фазу секреции инсулина в ближайшем послеоперационном периоде для ранней диагностики послеоперационного сахарного диабета.

Формы внедрения и предполагаемая эффективность внедрения результатов исследования

❖ Регистрация новой медицинской технологии: прогнозирование сахарного диабета в отдаленном послеоперационном периоде по среднему уровню ГП ОИТ, рассчитанному как среднее значение показателей глюкозы плазмы за время пребывания в отделении реанимации в течение 1-3-5 дней

❖ Регистрация новой медицинской технологии: прогнозирование развития негнойных и гнойных осложнений в ближайшем послеоперационном периоде по среднему уровню ГП ОИТ, рассчитанному как среднее значение показателей глюкозы плазмы пациента по протоколу контроля отделения реанимации в течение 1-3-5 дней

❖ Регистрация новой медицинской технологии: диагностика сахарного диабета после резекций поджелудочной железы по данным проведения внутривенного теста толерантности к глюкозе в ближайшем послеоперационном периоде

❖ Регистрация новой медицинской технологии: протокол контроля гликемии в раннем и отдаленном послеоперационном периоде после ТДПЭ.

❖ Регистрация новой медицинской технологии: непрерывное мониторирование уровня глюкозы крови в раннем послеоперационном периоде с помощью прибора Gurdian Real Time у пациентов после резекций ПЖ с целью профилактики осложнений ближайшего послеоперационного периода.

❖ Регистрация новой медицинской технологии: при поступлении в отделение интенсивной терапии начинать внутривенную инсулинотерапию при уровне глюкозы крови равной 8 ммоль/л и выше для поддержания диапазона гликемии 6-8 ммоль/л у пациентов после резекций поджелудочной железы вне зависимости от состояния углеводного обмена до операции с целью профилактики ближайших послеоперационных осложнений

❖ Подготовка клинических рекомендаций по ведению пациентов до операции, в раннем послеоперационном периоде и отдалённом послеоперационном периоде после резекций поджелудочной железы (проксимальных, дистальных и тотальных).

Личный вклад автора

Автором произведен сбор и анализ данных отечественных и зарубежных публикаций по теме диссертации, результаты анализа изложены в первой главе диссертации. Автор лично участвовала в диагностике эндокринных нарушений и их коррекции у всех обследованных пациентов. Автор лично проводила ПТТГ, внутривенный ТТГ и взятие проб на С - пептид у обследованных пациентов и в контрольной группе. Автор лично проводила установку и непрерывное мониторирование уровня глюкозы крови прибором (CGM-continuous glucose monitoring) Guardian Real Time (Medtronic), считывание и интерпретацию показателей данных прибора. Автором лично произведены дизайн и выбор методов исследования, систематизация клинических наблюдений и интерпретация полученных данных.

Апробация работы

Основные положения работы доложены и обсуждены:

На III Всероссийском диабетологическом конгрессе в Москве в 2004 г.; на V Всероссийском конгрессе эндокринологов «Высокие медицинские технологии в эндокринологии» в Москве в 2006г.; на IV Всероссийском диабетологическом конгрессе в Москве в 2008 г.; на Днях национальной лабораторной медицины в России-2007 на научно-практическом симпозиуме «Лабораторная медицина: инновационные технологии в аналитике, диагностике, образовании, организации» в Москве в 2007г.; на IV Всероссийской конференции «Фундаментальные аспекты компенсаторно-приспособительных процессов» в г. Новосибирске в 2009 г.; на научно - практической конференции «Лабораторная медицина в свете Концепции развития здравоохранения России до 2020 года» в г. Москве в 2009 г.; на XVII международном конгрессе хирургов-гепатологов России и стран СНГ «Актуальные проблемы хирургической гепатологии» в г. Уфе в 2010 г.; на XI выездной сессии МНОАР в г. Голицыно 26 марта 2010 г.; на V Всероссийском диабетологическом конгрессе в г. Москве в 2010 г.; на XI съезде хирургов Российской Федерации в г. Волгограде в 2011 г.; на IV конгрессе Московских хирургов

«Неотложная и специализированная хирургическая помощь» в г. Москве в 2011г.; на XIX Международном конгрессе ассоциации гепато-панкреатобилиарных хирургов стран СНГ в г. Иркутске в 2012 г.; на Международном научно-практическом конгрессе «Сахарный диабет и хирургические инфекции» в г. Москве 14-17 октября 2013 г.; на 2-ом Всероссийском конгрессе «Сахарный диабет и хирургические инфекции» в г. Москве 25-27 ноября 2015 г.

3 июня 2014 года успешно прошла апробация докторской диссертации на Учёном совете ФГБУ «Институт Хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 90 работ, из них 36 статей в журналах, рекомендуемых ВАК.

Объем и структура диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, 6 глав собственных исследований, обсуждения, выводов, рекомендаций в практику, списка использованной литературы, приложения.

Текст диссертации изложен на 416 страницах машинописного текста, иллюстрирован 25 рисунками, 165 таблицами в основном тексте и 30 таблицами в приложении. Список использованной литературы содержит 382 источника (59 отечественных и 323 зарубежных публикации).

Содержание диссертации

Материалы и методы исследования

В исследование включены 446 человек, из них 396 пациентов, находившихся на обследовании и лечении в абдоминальном отделе ФГБУ «Институт хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России с 2000 года по 2014 год, и 50 добровольцев контрольной группы. Проводилось изучение углеводного обмена до операции, на протяжении 12 суток после операции и в отдалённом послеоперационном периоде (до 1 года) с последующим сравнительным анализом. Обследовано 8 групп пациентов, включающих от 32 до 70 пациентов.

Было сформировано 8 групп - принцип деления на группы по нозологиям и видам резекций ПЖ: 1 группа - ХП/ ДР, 2 группа - ХП/ ППДР, 3 группа - Рак ПЖ/ДР, 4 группа - Рак ПЖ/ППДР, 5 группа - Рак ПЖ/ГПДР, 6 группа- Рак БСДК/ППДР, 7 группа - серозные и муцинозные цистаденомы/ДР, 8 группа – ТППЭ. Все дистальные резекции были выполнены в объёме 50% ПЖ.

Основные группы - 1, 2 - (ХП/ДР; ХП/ППДР), 3, 4 - (Рак ПЖ/ДР; Рак ПЖ/ППДР), 8 группа состояла из пациентов, у которых предпринята ТДПЭ. В группы сравнения были включены пациенты: - 5, 6 группы - проксимальные резекции (Рак ПЖ/ГПДР и Рак БСДК/ППДР) при раке ПЖ и БСДК, 7 группа - дистальные резекции при серозных и муцинозных цистаденомах (таблица 1). Контрольную группу составили 50 практически здоровых добровольцев, давших согласие на проведение перорального теста толерантности к глюкозе (ПТТГ). 10 добровольцам из контрольной группы дополнительно был проведен внутривенный тест толерантности к глюкозе (в/в ТТГ) (таблица 1).

Характеристика групп пациентов

Таблица 1

№	Нозология и вид операции	Показатель				
		Мужчины n	Женщины n	Возраст (годы)	Индекс массы тела (кг /м ²)	Число пациентов всего (446 чел.) n
1	ХП и ДР	41	10	41,2 ± 7,9	23,7 ± 3,4	51
2	ХП и ППДР	64	6	42,9 ± 1,15	22,2 ± 0,54	70
3	Рак ПЖ и ДР	5	27	56,7 ± 11,7	25,0 ± 4,1	32
4	Рак ПЖ и ППДР	33	19	58,1 ± 1,3	24,1 ± 0,5	52
5	Рак ПЖ и ГПДР	35	28	55,8 ± 2,7	23,8 ± 1,1	63
6	Рак БСДК и ППДР	25	31	58 ± 0,8	25,8 ± 0,4	56
7	Муцинозные и серозные цистаденомы и ДР ПЖ	2	30	44,17 ± 12,7	26,3 ± 5,1	32
8	ТДПЭ	25	15	62,7 ± 5,4	24,5 ± 0,7	40
9	Контрольная группа	26	24	43,5 ± 1,7	25,4 ± 0,6	50

ИМТ – индекс массы тела (норма 18,5 – 24,9 кг/м²)

Виды выполненных резекций: дистальная резекция в объёме 50%, гастропанкреатодуоденальная резекция, пилоросохраняющая панкреатодуоденальная резекция, тотальная дуоденопанкреатэктомия.

Проводилась оценка состояния углеводного обмена до операции и после в отдалённом периоде по критериям (ВОЗ, 1999-2015) года: норма, нарушенная гликемия натощак (НГН), нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ), сахарный диабет (СД).

Концентрацию глюкозы плазмы (ммоль/л) стационарным больным определяли в центральной лаборатории института гексокиназным методом в плазме крови на приборе PLab650 фирмы «Instrumentation Laboratory». В экспресс - лаборатории института, обслуживающей круглосуточно пациентов в отделении реанимации, определяли уровень глюкозы плазмы прибором Stat Strip Express, США.

С - пептид в сыворотке крови (0,78-5,19 нг/мл) в ходе внутривенного теста (ТТГ) (в точках 0, 3, 10, 60 минут) определяли на анализаторе Architect; i1000sr фирмы «Abbott», США.

Определение кетоновых тел (ацетоуксусной кислоты) в общем анализе мочи проводили с помощью тест – полосок KetoPHAN®, фирмы Pliva- Lachema (Чехия).

До операции и в отдалённом послеоперационном периоде (при выписке из стационара или спустя 1-3 месяца после операции) пациентам 1-7 групп после резекций ПЖ проводили пероральный тест толерантности к глюкозе (ПТТГ) с определением показателей глюкозы капиллярной крови по стандартной схеме: взятие крови осуществляли до нагрузки – «нулевая точка» и через 120 минут после перорального приёма раствора глюкозы (75 г глюкозы в 300 мл воды). Взятие капиллярной крови для определения глюкозы (гликемический профиль) в раннем послеоперационном периоде в хирургическом отделении проводили по следующему графику: 6 час, 9 час, 13 час, 18 час, 22 час.

Определение гликированного гемоглобина (HbA1c) производили на автоматическом анализаторе – рефлектотметре Nycocard Reader II производства фирмы Axis-Shield (Норвегия) (4,5-6,3%).

Исследования выполнялись в клинко-диагностическом отделе института.

Степень компенсации сахарного диабета оценивалась по критериям ВОЗ 2013 года. Тяжесть СД определялась наличием осложнений, характеристика, которых, указывалось в диагнозе. В алгоритмах специализированной помощи больным СД 2014 - 2015 года степень тяжести заболевания в настоящее время не используется, но в нашей работе мы сочли необходимым разделить группы по состоянию углеводного обмена до операции и в отдалённом послеоперационном периоде. Так как осложнения, обусловленные СД, за короткий периоперационный период не менялись у пациентов после резекций ПЖ, но возникла необходимость фиксации произошедших изменений углеводного обмена, нами была использована (для обозначения различий течения СД до и после операции) применявшаяся ранее классификация по тяжести СД.

В семи (7) группах пациентов в раннем периоперационном периоде (1-3- 5 сутки после операции) в отделении интенсивной терапии) ретроспективно фиксировали ниже перечисленные показатели: гликемический профиль (глюкоза крови в 6 часов, 12 часов, 18 часов, 24 часа), кратность и доза инъекций инсулина, с целью выявления показателей углеводного обмена раннего послеоперационного периода, соответствующих нарушению углеводного обмена в отдалённом послеоперационном периоде.

На основании данных гликемического профиля в течение 1-3-5 суток после операции у пациентов в отделении реанимации, был сформирован новый показатель, который мы назвали «средний уровень глюкозы плазмы в отделении интенсивной терапии» - средний уровень ГП ОИТ. Он равен среднему значению данных глюкозы плазмы, измеренных по протоколу отделения реанимации (в 6 часов, 12 часов, 18 часов, 24 часа) центральной лабораторией обученным лаборантом в течение времени нахождения пациента в реанимации в ммоль/л. Далее мы будем именовать его «средний уровень ГП ОИТ».

По данным комплексной оценки состояния углеводного обмена в раннем и отдалённом послеоперационном периоде пациенты всех 7 групп обследования были разбиты на группы: 1 группа А (норма / норма) - у которых как до, так и после операции показатели глюкозы крови оставались в пределах нормы; 2 группа В - (норма/НТГ) пациенты, у которых до операции показатели глюкозы крови были в пределах нормы, а после операции диагностирована нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ); 3 группа С – (норма/СД), пациенты, у которых до операции показатели глюкозы крови были в пределах нормы, а после операции диагностирован сахарный диабет (СД), 4 группа D- (СД/СД) - пациенты, которые как до операции, так и после операции имели сахарный диабет. 5 группа E– (НГН/НГН), у которых как до, так и после операции была диагностирована нарушенная гликемия натощак, 6 группа F- (НГН/НТГ) - пациенты, у которых до операции была диагностирована нарушенная гликемия натощак (НГН), а после операции диагностирована нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ) (таблица 2).

Ретроспективно исследуемые показатели углеводного обмена в ОИТ у пациентов после резекций ПЖ после оценки состояния углеводного обмена до и после операции

Таблица 2

Группы пациентов после оценки состояния углеводного обмена до/после операции			Показатели углеводного обмена в реанимации в раннем послеоперационном периоде
1	А	Норма/норма	• Средний уровень ГП ОИТ (ммоль/л)
2	В	Норма/НТГ	

3	С	Норма/СД	<ul style="list-style-type: none"> • Ацетон в общем анализе мочи (ммоль/л) • доза инсулина короткого действия (Ед/сут) • кратность введения инсулина
4	D	СД/СД	
5	E	НГН/НГН	
6	F	НГН/НТГ	

НГН – нарушенная гликемия натощак

НТГ – нарушенная толерантность к глюкозе

СД – сахарный диабет

В дальнейшем мы использовали средний уровень ГП ОИТ в качестве показателя углеводного обмена в ОИТ.

Изучено распределение среднего уровня ГП ОИТ в зависимости от диагноза и группы наблюдения, в которых была выполнена проверка связи между качественными признаками по критерию χ^2 ($p < 0,05$). Средние уровни ГП ОИТ в раннем послеоперационном периоде были распределены на 4 группы: глюкоза плазмы < 6 ; $6 - 7,9$; $8 - 8,9$; $9 \leq$ ммоль/л.

Для более подробного изучения распределения среднего уровня ГП ОИТ данные были разделены на градации: до 8 ммоль/л и 8 и выше ммоль/л.

Средний уровень ГП ОИТ пациентов был сопоставлен с развитием осложнений 1- 2, 3 - 4 степени по Dindo-Clavien в ближайшем послеоперационном периоде, с состоянием углеводного обмена до и после операции (группы А, В, С и D); и с развитием гнойных и негнойных осложнений.

Проведено прогнозирование развития нарушений углеводного обмена по среднему уровню ГП ОИТ в группе с нормальным углеводным обменом до операции и в группах независимо от диагноза и вида операции.

Для изучения влияния среднего уровня ГП ОИТ на развитие ближайших послеоперационных осложнений, ретроспективно у наших пациентов были исследованы осложнения с позиций классификации по Dindo-Clavien. Проведено ретроспективное исследование осложнений у 329 больных из 7 подгрупп: группа Рак ПЖ/ППДР-52 пациента, Рак БСДК/ППДР - 56 пациентов, Рак ПЖ/ДР - 32 пациента, ХП/ППДР - у 64 из 70 пациентов (нет данных 6 пациентов), серозные и муцинозные Цистаденомы/ДР- 32 пациента, ХП/ДР -51 пациент, Рак ПЖ/ГПДР - у 42 из 63 пациентов (нет данных 21 пациента). В это исследование было включено 329 пациентов из 356 в связи наличием в архиве этих историй на момент исследования (таблица 3).

Пациенты с осложнениями из групп, классифицированных по нозологиям, видам операций и по состоянию нарушений углеводного обмена - группы А, В, С и D

Таблица 3

Заболевание, вид операции	Группы по состоянию углеводного обмена						
	Число пациентов в подгруппе n		А Норма/норма	В Норма/НТГ	С Норма/СД		Д СД/СД
ХП/ППДР	общ	70	33	10	8		19
	осл	64	33	7	7		17
ХП/ДР	общ	51	17	6	14		14
	осл	51	17	6	14		14
Цистаденомы / ДР	общ	32	12	6	7		7
	осл	32	12	6	7		7
Рак ПЖ/ППДР	общ	52	20	F=НГН/НТГ 9	В 0	4	19
	осл	52	20	F=НГН/НТГ 9	В 0	4	19
Рак ПЖ/ГПДР	общ	63	32	7	7		17
	осл	42	23	0	6		13
Рак ПЖ/ДР	общ	32	8	3	11		10
	осл	32	8	3	11		10
Рак БСДК/ППДР	общ	56	31	E=НГН/НГН 4	В 4	7	10
	осл	56	31	E=НГН/НГН 4	В 4	7	10
Всего	общ	356	153	В- 36+ Е-4+ F9 =49	58		96
	осл	329	144	В-26+ Е4+ F9 =39	56		90

Примечание: в группу В при подсчёте осложнений Рак ПЖ/ППДР вошли 9 пациентов группы F- НГН/НТГ, в группу В Рак БСДК/ППДР вошли 4 пациента группы E - НГН/НГН; Общ. - общее число пациентов; Осл. - число пациентов из общего числа пациентов группы, у которых проведено исследование на наличие осложнений.

Номер выявленного осложнения (1-53) присваивался в порядке обнаружения осложнения в истории болезни и вносился в графу «№ уточнение диагноза осложнений» в таблицы осложнений.

Проведено ретроспективное исследование, включающее 329 пациентов (из общего числа пациентов после проксимальных и дистальных резекций ПЖ, равного 356), с целью изучения влияния среднего уровня ГП ОИТ на развитие гнойных и негнойных осложнений в ближайшем послеоперационном периоде, а также с целью выявления группы пациентов с наибольшим риском развития гнойных осложнений в ближайшем послеоперационном периоде.

Статистический анализ проведен в отделении информационного обеспечения клинической работы ФГБУ «Институт Хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России кандидатом физ. - мат. наук Курочкиной А.И. с помощью пакета программ для статистического анализа данных “Statistica” for Windows, Copyright©by Stat Soft, 1994 (лицензионный). В зависимости от вида шкалы измерения показателей (качественная, порядковая, номинальная) применялись разделы пакета, реализующие следующие методы:

Описательная статистика: объём выборки, среднее, стандартное отклонение, стандартная ошибка среднего, минимальное и максимальное значение.

Абсолютные (наблюдаемые и ожидаемые) частоты.

Сравнение относительных частот в двух группах и проверка гипотезы об отсутствии различий.

Проверка гипотезы об отсутствии различий между независимыми группами:

t - критерий Стьюдента.

Проверка гипотезы о наличии статистической взаимосвязи между двумя признаками – анализ таблиц сопряжённости (критерий Пирсона и МП-хи-квадрат).

В биомедицинских исследованиях уровень значимости различий $p < 0,05$ считался достоверным.

С помощью этих методов было проведено исследование связи среднего уровня ГП ОИТ с состоянием углеводного обмена до и после операции, с развитием ближайших послеоперационных осложнений гнойного и негнойного характера, осложнений по Clavien – Dindo, диагнозом и видом операции.

Методы статистической обработки проверены и одобрены профессором Королёвым Виктором Юрьевичем, зав. кафедрой математической статистики факультета вычислительной математики и кибернетики МГУ им М.В. Ломоносова.

У 57 из 356 пациентов, обследованных по выше описанному методу после проксимальных и дистальных резекций ПЖ в отдалённом периоде проведен в/в ТТГ для изучения характера секреции инсулина (по уровню С - пептида) в ходе теста и оценки первой и второй фазы его секреции. Аналогичные исследования были проведены у 10 добровольцев из группы нормы.

До момента проведения в/в ТТГ после операции, у пациентов было комплексно верифицировано состояние углеводного обмена, включая проведение ПТТГ. Было проведено исследование уровня С-пептида и глюкозы в точках: 0, 3, 5, 10, 60 (минут) в ходе внутривенного ТТГ. При исследовании взятие крови осуществляли из периферических вен двух верхних конечностей. При наличии функционирующей центральной вены - из центральной и периферической вены. После взятия крови натошак для определения С-пептида и уровня глюкозы крови испытуемому внутривенно вводили 40% раствор глюкозы из расчёта 0,5 г/кг массы тела в течение 5 мин.

После введения глюкозы взятие крови осуществляли через 3, 5, 10 минут и 60 минут. В дальнейшем каждые 10 минут в течение 1 часа определяли глюкозу крови. Результаты откладывали в полулогарифмической системе координат: зависимость десятичного логарифма содержания глюкозы (ось ординат) от времени - (мин) после инъекции (ось абсцисс). Определяли время, необходимое для снижения глюкозы вдвое, определённого через 10 минут после вливания ($T_{1/2}$) и рассчитывали коэффициент ассимиляции глюкозы K : $K=70/T_{1/2}$. K показывает, на сколько % падает содержание глюкозы крови за 1 мин. В норме K равно или выше 1,2-1,3, при диабете - около 1,0.

Проведен статистический анализ данных глюкозы крови и показателей С - пептида, полученных в ходе внутривенного теста с помощью пакета программ, описанных выше.

В двух группах наблюдения после ТДПЭ была исследована связь осложнений в раннем послеоперационном периоде и протокол ведения пациентов в этом же периоде (уровень гликемии, внутривенное или парентеральное введение инсулина, наличие и гипо- и гипергликемии, ацетонурии в моче, характер мониторинга глюкозы).

Проведен анализ (число и вид) осложнений в раннем послеоперационном периоде после плановых операций и экстренных операций.

У 20 пациентов после ТДПЭ (у 16 пациентов после плановой ТДПЭ и у 4 после экстренной операции) в раннем послеоперационном периоде было проведено непрерывное мониторирование уровня глюкозы с помощью прибора Guardian Real Time (Medtronic) (от 6 до 18 суток непрерывно).

Остальные 20 пациентов из 40 (14 пациентов после плановой ТДПЭ и 6 пациентов после экстренной ТДПЭ) были проведены без мониторинга устройством «Guardian Real Time» Medtronic. Целевой диапазон гликемии в обеих группах был 6 -10 ммоль/л.

Группу I после ТДПЭ (16 человек) составили пациенты, которым в отделении реанимации в первые сутки после операции подключали внутривенное введение инсулина и парентеральное питание. 11 больным из 16 пациентов параллельно проводили мониторинг уровня глюкозы крови прибором Guardian Real Time (Medtronic), 5 пациентам

группы I мониторинг не проводили – был осуществлён ежечасный контроль гликемии с коррекцией скорости подачи инсулина.

В группу II после ТДПЭ включены 14 пациентов, которым в первые сутки после операции инсулин короткого действия вводили подкожно при уровне гликемии выше 10 ммоль/л, во вторые сутки начинали внутривенное введение инсулина и одновременно подключали парентеральное питание. 5 пациентов группы II (из 14 пациентов) проведены с подключением прибора Guardian Real Time (Medtronic), 9 пациентов - без него. Оценивалась суммарная доза инсулина за сутки, наличие осложнений, число пациентов с гипогликемией и с гипергликемией, кетоз в общем анализе мочи.

Результаты исследования и обсуждение

Влияние исходного заболевания и вида операции на состояние углеводного обмена при проведении проксимальных и дистальных резекций

Обследовано 356 пациентов после проксимальных и дистальных резекций ПЖ. Из них 115 пациентов до и после дистальных резекций ПЖ. Для сравнения результатов обследования пациентов после ДР в объёме 50% при ХП (51 пациент) и раке ПЖ (32 пациента), в исследование была включена третья группа пациентов, у которых была предпринята ДР ПЖ - группа пациентов с серозными и муцинозными цистаденомами (32 пациента).

Группа пациентов до и после проксимальных резекций ПЖ состояла из 241 пациента: 70 пациентов с ХП, 115 пациентов с диагностированным раком головки ПЖ, 56 пациентов, страдающих раком БСДК (таблица 4).

Распределение пациентов в зависимости от исходного заболевания и вида операции при проведении проксимальных и дистальных резекций

Таблица 4

Диагноз	Вид операции		
	Дистальная резекция(п)	Проксимальная резекция(п)	Всего(п)
ХП	51	70	121
Рак ПЖ	32	115	147
Рак БСДК	-	56	56
Цистаденомы	32	-	32
Всего	115	241	356

При обследовании групп с ХП и раком ПЖ, раком БСДК, с серозными и муцинозными цистаденомами, у которых были выполнены проксимальные и дистальные резекции, не выявлено достоверной разницы в частоте манифестации СД до операции (таблица 5). При ХП до дистальной и проксимальной резекции СД был выявлен в одинаковом проценте случаев

(28% и 27% соответственно). До дистальной резекции при раке ПЖ СД был выявлен в 31% случаев. При локализации рака в головке ПЖ до операции СД страдали 36,6 % пациентов, при цистаденомах - 22% (таблица 5).

Заболеваемость пациентов СД до операции в зависимости от нозологии

Таблица 5

Диагноз	Пациенты с сахарным диабетом до операции				Всего
	Дистальная резекция		Проксимальная резекция		
	n	%	n	%	
ХП	14	28%	19	27%	33
Рак ПЖ	10	31%	36	31%	46
Рак БСДК		-	10	18%	10
Цистаденома	7	22%	-	-	7
Всего	31	27%	65	28%	96
P <0.05*					

*различий между относительными частотами в зависимости от диагноза и от вида операции не выявлено

СД до операции вне зависимости от вида операции имели 27% (22-37%) пациентов, как при дистальной, так и при проксимальной резекции.

Нормальный углеводный обмен до операции диагностирован у 69% (63- 78%) пациентов. Различия между группами недостоверны.

До операции независимо от нозологии число пациентов с СД в группах было примерно одинаковое, то есть группы были сравнимы исходно. Почему при разных нозологиях примерно в 30% развился СД – достоверного объяснения нет. В этих цифрах, определённо, есть закономерность, но в настоящее время - необъяснимая.

Манифестация СД после операции в зависимости от диагноза и вида операции

Таблица 6

Диагноз	Манифестация сахарного диабета после операции				Всего
	Дистальная резекция		Проксимальная резекция		
	n	%	n	%	
ХП	28	55%	27	39%	55
Рак ПЖ	21	66%	47	41%	68
Рак БСДК		-	17	31%	17
Цистаденома	14	44%	-	-	14
Всего	63	55%	91	38%	154
P <0,05*					

*Различий между частотами в зависимости от диагноза не выявлено

Различие между видами операций достоверно (P<0.05)

Нами установлено, что % больных с СД после операции возрастает, то есть, вид операции влияет на развитие СД. После ДР % пациентов с СД возрастает вдвое независимо от

диагноза – в совокупности (всего) от 27% до операции до 55% после операции ($P=0,0001$). После проксимальных резекций процент больных с СД увеличивается в меньшей степени - с 27% до 38% ($P=0,01$). Разница в манифестации СД после проксимальных и дистальных резекций (55% и 38%) статистически достоверна ($P=0,0027$) (таблица 6).

Достоверное увеличение числа больных с СД ($P < 0,05$) после операции отмечалось в группах ХП/ДР (28% и 55%) и Рак ПЖ/ДР (31% и 66%). После ППДР при ХП и раке ПЖ, а также после ГПДР при раке ПЖ достоверного увеличения количества больных с СД не отмечено.

Нормальный углеводный обмен как до, так и после операции более чем у половины больных (51% и 55%) отмечен при Раке ПЖ/ГПДР и при Раке БСДК/ППДР. Меньше всего таких больных было после ДР при ХП, при раке ПЖ, при цистаденомах – 25-37%, то есть после ДР ПЖ. Больше половины больных с СД после операций (55%, 66%) выявлено после ДР (ХП/ДР, Рак ПЖ/ДР).

Влияние исходного заболевания и вида операции на состояние углеводного обмена у пациентов с нормальным углеводным обменом до операции

Исследование рейтинга манифестации СД из группы пациентов с нормальным углеводным обменом до операции показало, что у каждого второго пациента (50%) без нарушений углеводного обмена до операции после дистальных резекций при раке ПЖ развивался СД. Частота возникновения СД после дистальных резекций в группе пациентов с нормальным углеводным обменом до операции составила 38% (29-50%). После проксимальных резекций частота развития СД составила 15 - 17%, что примерно одинаково при всех нозологиях.

Таким образом, частота развития СД у больных с нормальным углеводным обменом до операции после ДР (38%) была вдвое выше, чем после проксимальных резекций (16%), $P < 0,001$ (таблица 7).

Число больных с нормальным углеводным обменом до операции (без НТГ)

Таблица 7

Диагноз	Вид операции		
	Дистальная резекция (число больных n)	Проксимальная резекция (число больных n)	Всего n
ХП	37	51	88
Рак ПЖ	22	70	92
Рак БСДК	-	42	42
Цистаденома	25	-	25
Всего	84	163	247

Зависимость частоты манифестации сахарного диабета у пациентов (из числа больных с нормальным углеводным обменом до операции) от вида операции

Таблица 8

Диагноз	Манифестация СД после операции у пациентов (с нормальным углеводным обменом до операции) в зависимости от вида операции				Всего
	Дистальная резекция		Проксимальная резекция		
	n	%	n	%	
ХП	14	38%	8	16%	22
Рак ПЖ	11	50%	11	16%	22
Рак БСДК	-	-	7	17%	7
Цистаденома	7	28%	-	-	7
Всего	32	38%	26	16%	58
Р <0.05*					

*Различий между частотами в зависимости от диагноза не выявлено

Таким образом, если до операции был диагностирован нормальный углеводный обмен, то после операции он сохранился у 62%, у 38% появились нарушения углеводного обмена; и он остался нормальным у 84% после проксимальных резекций ($P < 0,001$) (таблица 8).

Практически одинаковый характер нарушений углеводного обмена определялся после всех видов ПДР при разных, заболеваниях (15-17%): 15,22% - Рак ПЖ/ГПДР, 15,60% - ХП/ППДР, 16,67% - Рак БСДК/ППДР, 16,67% - Рак ПЖ/ППДР. Дистальные резекции ПЖ вызывали наиболее выраженные изменения углеводного обмена: Цистаденомы/ДР - 29%, ХП/ДР - 37,84%, 50% - Рак ПЖ/ДР. При Раке ПЖ/ ДР эти изменения более выражены. Если после ППДР и ГПДР СД развивался примерно в одинаковом числе случаев независимо от исходного заболевания, то после ДР при раке ПЖ отмечено наибольшее число пациентов с манифестацией СД.

Достоверное увеличение числа пациентов с СД ($P < 0,05$) появилось после операций в группах ХП/ДР и Рак ПЖ/ДР.

Нормальный углеводный обмен больше половины (51% и 70%) отмечен при Раке ПЖ/ГПДР и при Раке БСДК/ППДР соответственно. Мало пациентов с нормальным углеводным обменом - 25-38% - при ХП/ДР, Цистаденомах /ДР, Раке ПЖ/ДР, Раке ПЖ/ППДР. Больше половины пациентов с СД (более 50%) выявлены после дистальных резекций в группах ХП/ДР и Рак ПЖ/ДР.

Показатели манифестации СД у пациентов с нормальным углеводным обменом до операции после ДР превышают аналогичные показатели после ПДР в 2-3 раза.

Итоговые выводы по манифестации СД после дистальных и проксимальных резекций

Выявлены достоверные отличия манифестации СД после дистальных и проксимальных резекций. После дистальной резекции заболеваемость СД по сравнению с заболеваемостью СД, выявленной до операции, возросла независимо от нозологии в 2 раза, то есть на 100%.

Независимо от состояния углеводного обмена до операции СД после ДР в отдалённом послеоперационном периоде определялся при раке ПЖ- в 66%, при ХП- в 55%, при серозных и муцинозных цистаденомах - 44%. При ДР увеличилось число больных СД лёгкой и средней тяжести в два раза, в то время как проксимальные резекции увеличили их всего на 8-13%.

Сходство и различия течения послеоперационного периода после дистальных и проксимальных резекций

В результате анализа полученных данных нами установлены следующие особенности послеоперационного периода.

Сходство:

- развитие послеоперационного панкреатита
- общие процессы: репаративные процессы, реакции воспаления в ПЖ после резекции
- развитие инсулинорезистентности и гипергликемии после операции
- колебания глюкозы примерно в одном диапазоне от 4 до 14 ммоль/л
- отсутствие склонности к кетоацидозу
- доза и кратность инсулина нарастали от группы А к D
- нарастание среднего уровня ГП ОИТ от группы А к D
- число осложнений 1-2,3-4 степени было примерно одинаковым (47% и 43%) при разных нозологиях и видах операций
- наибольшее число послеоперационных осложнений выявлено в группах С независимо от нозологии и вида операции
- сходство способов коррекции нарушений углеводного обмена
- прогностическое значение среднего уровня ГП ОИТ независимо от нозологии и вида операции
- зависимость развития гнойных осложнений в ближайшем послеоперационном периоде от среднего уровня ГП ОИТ
- развитие гнойных осложнений связано с состоянием углеводного обмена до и после операции – в группе А и В число гнойных осложнений меньше, чем в С и D.

Различие:

- влияние нозологии - рак ПЖ, ХП
- влияние вида операции на развитие СД - дистальные резекции вызывают достоверно больший % развития СД - рейтинг манифестации СД
- при раке ПЖ у большего % пациентов в ОИТ определялся кетоацидоз,
- число осложнений 1- 2, 3 – 4 степени при ХП, при цистаденомах нарастает от А к D, при раке ПЖ такой зависимости не отмечено
- число гнойных осложнений при раке ПЖ не зависит от состояния углеводного обмена до и после операций - в группах А, В, С и D,
- отмечена зависимость развития гнойных осложнений в группах при ХП и при цистаденомах от состояния углеводного обмена до и после операции - в группах А, В, С и D;
- средний уровень ГП ОИТ в группе Рак ПЖ/ДР достоверно выше, чем во всех других группах (кроме ХП/ДР, Рак ПЖ/ППДР)
- при раке ПЖ зависимость развития гнойных осложнений от среднего уровня ГП ОИТ не достоверна

Коррекция выявленных нарушений углеводного обмена в периоперационном периоде

Для коррекции выявленных нарушений углеводного обмена перед оперативным лечением требовалась инсулинотерапия, целью которой являлась стабилизация показателей глюкозы крови в диапазоне 6,0 – 8,0 ммоль/л, аглюкозурии, HbA1c <7,5%, восстановление обмена веществ и достижение биохимических показателей, приемлемых для проведения наркоза и операции. Принципы коррекции нарушений углеводного обмена были эффективны и не отличались в группах с ХП, с раком ПЖ, с раком БСДК, с серозными и муцинозными цистаденомами после проксимальных и дистальных резекций.

Все пациенты, имевшие СД средней тяжести, перед операцией получали инсулинотерапию в дозе: при ХП/ ППДР - 0,21-0,71 Ед/кг/сутки, Рак ПЖ/ ППДР - 0,2- 0,9 Ед/кг/сутки, при Раке БСДК/ ППДР - 0,2-0,86 Ед/кг/сутки, при Раке ПЖ/ ГПДР- 0,2-1 Ед/кг/сутки.

Не у всех пациентов после проксимальных и дистальных резекций проводилась инсулинотерапия согласно внутреннему протоколу ведения пациентов в отделении реанимации. Вопрос о дозе введения инсулина короткого действия решался после каждого определения глюкозы крови. Повышение глюкозы крови до 8 - 9 ммоль/л не корректировали. Инсулин дополнительно при этом не вводили. При уровне гликемии 10 ммоль/л и выше пациентам 1-4 раза в сутки вводили подкожно инсулин короткого действия в однократной дозе от 4 до 12Ед. Инсулин короткого 6-часового действия вводили подкожно в 9ч, 13ч, 18 ч,

закрывая 4-6 часовые временные промежутки. Инсулин ультракороткого действия не применяли в связи с короткой продолжительностью его действия, а также с риском быстрого снижения уровня глюкозы крови.

В 22 часа подкожно вводили инсулин 12- часового действия. При гликемии более 15 ммоль/л на фоне парентерального питания в отделении инсулин вводили внутривенно из расчёта: 0,9% NaCl- 400 мл + 20Ед инсулина 6-часового действия - за 3 - 4 часа при ежечасном контроле гликемии. Скорость введения инсулина 5 – 6Ед/час.

Доза подкожно вводимого инсулина определялась индивидуально в зависимости от показателей глюкозы крови. В течение 3-5 дней после операции доза инсулина существенно менялась с тенденцией к уменьшению в связи со стиханием воспаления и стабилизацией уровня гликемии. Тем не менее, частый контроль гликемии продолжали осуществлять до момента выписки для безопасности пациента. При стабилизации уровня гликемии на уровне 6-8 ммоль/л без введения инсулина контроль глюкозы можно было осуществлять путём проведения гликемического профиля 1 раз в 2-3 дня.

Исследование степени осложнений по классификации Dindo-Clavien (1992) после проксимальных и дистальных резекций ПЖ в ближайшем послеоперационном периоде в зависимости от заболевания и вида операции

Осложнения по классификации Dindo-Clavien(1992) после проксимальных и дистальных резекций ПЖ в послеоперационном периоде в зависимости от заболевания и вида операции

Таблица 9

Заболевание вид операции	Степень осложнений по Clavien - Dindo	0	1-2	3-4	P <0,05 Между (1-2) и (3-4)
ХП/ ДР (n=51)		7	25	19	
%		14%	49%	37%	
ХП/ППДР (n= 64)		20	19	25	
%		31%	30%	39%	
Цистаден/ДР (n= 32)		0	18	14	
%		0,00%	56%	44%	
Рак ПЖ/ДР		3	10	22	P=0,003

(n= 32)				
%	0%	31%	69%	
Рак ПЖ/ГППДР (n= 42)	0	25	17	
%	0%	60%	40%	
Рак ПЖ/ППДР (n=52)	1	34	17	P=0,001
%	2%	65%	33%	
Рак БСДК/ППДР (n=56)	3	24	29	
%	0%	43%	42%	
Всего (n= 329)	31	157	141	
100 %	10%	47%	43%	

* 0 = без осложнений, (1– 2) - не потребовавшие оперативного вмешательства, (3 – 4) - потребовавшие оперативного вмешательства

**.-в графе «P<0,05»- где нет данных- достоверность различий не выявлена

Без осложнений было всего 10% (31 случай), причем большинство из них (27 случаев из 31, т.е. 87%) относились к ХП (7 к ХП/ДР и 20 к ХП/ППДР), причём при ХП/ППДР треть больных была вообще без осложнений. При остальных диагнозах больных без осложнений практически не было (всего 4 случая). Что касается степени осложнений/, то 1-2 и 3-4 было практически поровну (47% и 43%). Однако, при Раке ПЖ/ДР гнойных осложнений было достоверно больше, чем негнойных, а при Раке ПЖ/ППДР, наоборот, негнойных осложнений было больше, чем гнойных.

Исследование зависимости развития послеоперационных осложнений 1 - 2, 3 - 4 степени по Dindo -Clavien от состояния углеводного обмена до и после операции в подгруппах А, В, С и D

Зависимости развития степени осложнений по Dindo - Clavien от нозологии и вида операции не выявлено, число осложнений 1-2 степени - 47%, 3-4 степени- 43%: было примерно одинаковые. Значимых различий внутри каждой группы не было (Таблица 10).

Достоверной разницы в частоте развития осложнений 3-4 степени между группами А, В и D не наблюдалось (P>0,05). Из приведенных выше данных следует, что наличие СД в группе D не влияет на развитие осложнений 3 - 4 степени. Однако, имелась достоверная разница между группой С и остальными группами (P <0,05) (Таблица 10)..

Осложнения по классификации Dindo - Clavien(1992) после проксимальных и дистальных резекций ПЖ в ближайшем послеоперационном периоде в зависимости от состояния углеводного обмена до и после операции (P=0,0001)

Таблица 10

Группа по состоянию углеводного обмена до/после операции	Частота	Степень осложнений по Clavien - Dindo			P <0,05 Между 1-2 и 3-4
		0	1-2	3-4	
A	144	25	66	53	
Норма/норма	%	17 %	46%	37%	
B	39	4	22	13	
Норма/НТГ	%	10%	57%	33%	
C	56	0	19	37	
Норма/СД	%	0%	34%	66%	P=0,02
D	90	2	48	40	
СД/СД	%	2%	53%	45%	
Всего	329	31	155	143	
	%	10%	47%	43%	

Большинство больных без осложнений (29 из 31 – 94%) были из групп А и В, причем большинство пациентов (25 из 31 – 81%) были из группы А. Больше всего осложнений, потребовавших повторных вмешательств (3-4) по Dindo -Clavien) было в группе С- 66% (P =0,02), в остальных группах достоверных различий между 1-2 и 3-4 не было. До операции у пациентов группы С был нормальный углеводный обмен.

Из анализа степени выраженности осложнений по диагностическим группам установлено, что в группах пациентов с ХП и при цистаденомах прослеживалась четкая зависимость степени осложнений от диабетических групп (С и D).

У пациентов с раковым поражением ПЖ такой зависимости не выявлено.

Послеоперационные осложнения при ХП

Развитие послеоперационных осложнений 1-2 и 3-4 было выявлено практически поровну: ХП/ДР 1-2 степени - 49,02%, 3-4 степени - 37,25%. В группе ХП/ППДР 1-2 степени - 30%, 3-4 степени - 39 %. Значимых различий внутри каждой группы также не было.

Больше всего осложнений 3-4 степени после дистальных резекций при ХП/ДР было в группе С (норма/СД) - 50%. От (А+В) к D нарастает % осложнений 1-2 степени (от 35 до 70%), процент осложнений 3-4 степени порядка 30% в группах (А+В) и D.

Приведенные данные указывают на то, что самой уязвимой по развитию осложнений является группа С.

При ХП/ДР в группе С - 43% гнойных осложнений, при этом в группе D - 36%. В группе ХП/ДР в подгруппах (А+В) - 30%(А) +34%(В) гнойных осложнений, в то же время в

подгруппах (C+D) – 43%(C) +36%(D), то есть достоверной разницы развития гнойных осложнений при ХП/ДР в подгруппах с диабетом и без него не выявлено.

В группе ХП/ППДР почти все больные без осложнений принадлежали группам А и В. Осложнения 3-4 степени отмечены в группах А (27%) и В (14%), в то время как осложнения той же степени в группах С и D составили 53% (группа D) и 86% (группа С), причём больше всего осложнений 3-4 степени было в группе С (86%) ($P < 0,05$).

Гнойные осложнения в группе ХП/ППДР отмечены в 28%.

У больных с ХП/ППДР в группе С было 57% гнойных осложнений, при этом в группе D - 53%; В той же группе в подгруппах (А+В) - 15% гнойных осложнений, в подгруппах (С+D) - 53-57%, то есть значительно больше (в 3-4 раза) осложнений было выявлено в группах с СД ($P < 0,05$).

Статистически достоверные отличия развития осложнений в ближайшем послеоперационном периоде при раке ПЖ

В группе Рак ПЖ/ППДР выявлены осложнения 1 - 2 степени - 62 %, 3 - 4 степени - 36 %. То есть, пациентов с осложнениями 1- 2 степени в этой группе было в 2 раза больше, чем в группе с осложнениями 3- 4 степени. При Раке ПЖ/ППДР пациентов без осложнений практически не было - 2%.

Осложнений 3-4 степени в группе (А + В) было 35%, в то время как осложнения той же степени в группах С и D составили 30%, причём больше всего их было в группе С(50%).

Гнойные осложнения в группе Рак ПЖ/ППДР отмечены в 27%. В группе С было 25% гнойных осложнений, в группе D при этом - 21%.

В той же группе Рак ПЖ/ППДР в подгруппах (А+В) - 31% гнойных осложнений, в то же время в подгруппах (С+D) - 21,7%. То есть, разница в подгруппах по развитию гнойных осложнений не выявлена.

В группах при раке ПЖ не выявлена зависимость развития осложнений от состояния углеводного обмена.

Причины высокой частоты осложнений в группе С при раке ПЖ такие же, как при ХП. При раке ПЖ не выявлена зависимость развития гнойных осложнений от состояния углеводного обмена до и после операции (26-50%).

Группа С - наличие осложнений в ближайшем послеоперационном периоде 3-4 степени и развитие гнойных осложнений

Группа С представляет интерес в связи с тем, что именно в этой группе при разных диагнозах и видах операций выявлено развитие наибольшего числа осложнений.

Осложнения 3-4 степени составляют при разных нозологиях 50 - 85,7%: ХП/ДР - 50%, ХП/ППДР - 86,7%, Цистаденомы/ДР - 85,7%, Рак ПЖ/ДР - 73%, Рак ПЖ/ППДР - 50%.

Число гнойных осложнений в группе С было также большим: ХП/ДР-43%, ХП/ППДР - 57%, Цистаденомы/ДР - 86 %, Рак ПЖ/ДР- 36%, Рак ПЖ/ППДР -25%, Рак БСДК/ППДР - 43%, Рак ПЖ/ГПДР-83%. Какие факторы могут влиять на развитие осложнений в этой группе?

Пациенты группы С до операции не имели нарушений углеводного обмена, т.е. исключён фактор, влияющий на развитие осложнений до операции.

Фактор (гипергликемия?), влияющий на развитие осложнений в группе С возникает после операции, причём он выражен в группах независимо от нозологии и вида операции. Степень его выраженности различна.

Сравнение показателей осложнений в группах С и D

Группа D состояла из пациентов с СД, диагностированным до операции.

Число гнойных осложнений в группе D составило в группе ХП/ДР-36%, ХП/ППДР-53%, Цистаденомы/ДР-86%, Рак ПЖ/ДР- 50%, Рак ПЖ/ППДР-21%, Рак БСДК/ППДР - 60%. В группе D число гнойных осложнений после ДР было выше, чем после проксимальных резекций. Число гнойных осложнений в группе (С+D) составило в группе ХП/ДР- 39,3%, ХП/ППДР- 54%, Цистаденомы/ДР-85,7%, Рак ПЖ/ДР- 43%, Рак ПЖ/ППДР-21,7%, Рак БСДК/ППДР-53%, Рак ПЖ/ГПДР-48%.

Число гнойных осложнений в группе С составило в группе ХП/ДР- 42%, ХП/ППДР- 57,14%, Цистаденомы/ДР-85,7%, Рак ПЖ/ДР - 36%, Рак ПЖ/ППДР - 25%, Рак БСДК/ППДР - 43%. Из приведенных выше данных видно, что показатели гнойных осложнений в подгруппах С и D сопоставимы и мало отличаются. Это говорит о сходных процессах в этих подгруппах.

В группе D при всех заболеваниях и видах операций пациентов без осложнений практически нет - 2%. Число осложнений 3-4 степени в группе D составили: ХП/ДР - 29%, ХП/ППДР - 53%, Цистаденомы/ДР - 85,7%, Рак ПЖ/ДР - 70%, Рак ПЖ/ППДР - 26%, Рак ПЖ/ГПДР - 23%, Рак БСДК/ППДР - 60%.

Зависимость характера осложнений (гнойные и негнойные) и их степени в ближайшем послеоперационном периоде от состояния углеводного обмена в подгруппах - А, В, С и D

Значимой зависимости развития гнойных осложнений от диагноза и вида операции не наблюдалось. Во всех подгруппах развитие гнойных осложнений отмечалось в 26-40%.

Гнойные осложнения диагностированы в целом в 35,6% случаев. Отмечалась чёткая зависимость между степенью и характером осложнений: осложнения 1-2 степени - почти все

были негнойными (93%). Осложнения 3-4 степени - в большинстве (75%) носили гнойный характер.

При исследовании зависимости характера осложнений (гнойные и негнойные) от состояния углеводного обмена в подгруппах А, В, С и D - было установлено, что гнойный процесс в большей степени выражен в группах С и D: А (29%), В (23%), С (52%) и D (47%) (таблица 11)

*Зависимость характера (гнойные и негнойные) осложнений и состояния углеводного обмена (до и после операции) у пациентов после проксимальных и дистальных резекций ПЖ независимо от диагноза/операции (P = 0,00003)**

Таблица 11

Группа по состоянию углеводного обмена	Всего	Характер осложнений			P <0.05 между гнойными/негнойными
		Нет	Негнойные	Гнойные	
А	144	25	78	41	P <0.00001
	%	17%	54%	29%	
В	39	4	26	9	P=0,00002
	%	10%	67%	23%	
С	56	0	27	29	
	%	0%	48%	52%	
D	90	2	46	42	
	%	2%	51%	47%	
Всего	329	31	177	121	P <0.00001
	%	9%	54%	36%	

*наличие связи между группами диагност/операция и характером осложнений по X-квадрат

Во всей выборке негнойных осложнений было 54% - больше, чем гнойных - 36%, однако в группах С и D их было поровну в отличие от групп А и В, где преобладали негнойные осложнения.

Виды гнойных осложнений имелись в группах: (А+В) -76 осложнений, (С+D) -103 осложнения. $76/(A+B) = 76/146+39=76/185=0,41$. То есть на 1 пациента групп (А+В) приходилось 0,4% гнойных осложнений. На 1 пациента групп (С+D) приходилось $103/146=0,7\%$ гнойных осложнений. В группах (А+В) на 1 пациента приходилось достоверно меньше гнойных осложнений, чем в группах (С+D) (P<0,05).

При раке ПЖ такой зависимости гнойных осложнений от состояния углеводного обмена не выявлено (26-50%). При раке ПЖ гнойные осложнения в группах С и D наблюдались у 41-52% пациентов, в то время как в группах А и В - у 23-29,5% пациентов. В группе С развитие

осложнений 3-4 степени было самым высоким во всех группах 66% (50-87%), в то же время в группе D - 44% (26-85%).

Таким образом, выявлена связь развития гнойных осложнений с группами C и D - где у пациентов после операции был подтверждён СД.

*Зависимость между характером (гнойные и негнойные) осложнений, заболеванием и видом операции после проксимальных и дистальных резекций ПЖ (P <0,0001)**

Таблица 12

Заболевание/ Вид операции	Всего	Характер осложнений			P <0.05 между гнойными/ негнойными
		0	Негнойные	Гнойные	
ХП/ДР	51	7	26	18	
	%	14%	51%	35%	
ХП/ ППДР	64	20	26	18	
	%	31%	41%	28%	
Рак ПЖ/ДР	32	0	18	14	
	%	0%	56%	44%	
РакПЖ/ППДР	52	1	37	14	P=0,00001
	%	2%	71%	27%	
РакПЖ/ГПДР	42	0	19	23	
	%	0%	45%	55%	
РакБСДК/ ППДР	56	3	32	21	
	%	5%	57%	38%	
Цистаденомы/Д Р	32	0	19	13	
	%	0%	59%	41%	
Всего	329	31	177	121	
	%	9%	54%	37%	

*наличие связи между группами диагноз/операция и характером осложнений по X-квадрат

Во всех подгруппах развитие гнойных осложнений отмечалось в 27-55%.

Средний уровень ГП ОИТ

Нами было проведено исследование взаимосвязи среднего уровня ГП ОИТ и вида операции и нозологии (Таблица 13).

Средний уровень ГП ОИТ в зависимости от нозологии и вида операции

Таблица 13

Средний уровень ГП ОИТ					
Группа	Номер группы	Число пациентов n	M ± m, ммоль/л	минимум, ммоль/л	максимум, ммоль/л
ХП/ДР	1	51	8,56±0,31	3,7	14,50
ХП/ ППДР	4	70	7,43±0,22	4,4	12,75

Цистаден/ ДР	2	32	8,09±0,30	5,05	12,31
Рак ПЖ/ППДР	3	52	8,77±0,25	4,2	13,7
Рак БСДК/ ППДР	5	56	7,58±0,21	5,20	14,40
Рак ПЖ/ ДР	6	32	9,07±0,24	6,95	11,90
Рак ПЖ/ГПДР	7	63	7,95±0,25	4,40	13,30
P<0,05(1-4), (3-4), (2-6), (4-6), (5-6), (6-7)					

В группе Рак ПЖ/ДР средний уровень ГП ОИТ достоверно выше, чем во всех других группах (кроме ХП/ДР, Рак ПЖ/ППДР). Самое низкое значение в группе ХП/ППДР. Далее перечислены обследуемые группы по мере нарастания среднего уровня ГП ОИТ: ХП/ППДР (7,43 ммоль/л) <Рак БСДК/ППДР (7,58 ммоль/л) <Рак ПЖ/ГПДР (7,95 ммоль/л) <Цистаденомы/ДР (8,09 ммоль/л) <ХП/ДР (8,56 ммоль/л) <Рак ПЖ/ППДР (8,77 ммоль/л) <Рак ПЖ/ДР(9,07ммоль/л).

В группе Рак ПЖ/ДР среднее значение среднего уровня ГП ОИТ было достоверно выше, чем во всех других группах (кроме ХП/ДР, Рак ПЖ/ППДР). Самое низкое значение отмечено в группе ХП/ППДР.

Исследование взаимосвязи среднего уровня ГП ОИТ и развития гнойных и негнойных осложнений

Соответствие среднего уровня ГП ОИТ и развития гнойных и негнойных осложнений у пациентов после резекций ПЖ

Таблица 14

Все пациенты	осложнения	Число наблюдений n	Средний уровень ГП ОИТ, ммоль/л (m)	Мин ммоль/л	Мак ммоль/л	Стандартное отклонение
Без осложнений	0	31	6,92	3,70	10,3	0,24
негнойные	1	177	8,05	4,2	13,7	0,133
гнойные	2	121	8,6	5,2	14,5	0,185

P (0,1) = 0,0008 P (0,2) = 0,00002 P (1, 2) = 0,0014

«0»- пациенты без осложнений, «1»- пациенты с негнойными осложнениями, «2» - пациенты с гнойными осложнениями

Средний уровень ГП ОИТ самый высокий при гнойных осложнениях. Различие среднего уровня ГП ОИТ у пациентов с гнойными и негнойными осложнениями было достоверным. Если смотреть по диагнозам, то эта тенденция наблюдается, однако достоверных различий немного (наблюдений меньше, и большой разброс).

При проведении исследования стало очевидным, что впервые применённый нами показатель средний уровень ГП ОИТ имел значение для прогнозирования состояния углеводного обмена после операции.

Средний уровень ГП ОИТ достоверно отличался в подгруппах в зависимости от нозологии и вида операции.

Был рассчитан средний уровень ГП ОИТ у каждого пациента после резекций ПЖ. Далее он был сопоставлен с развитием осложнений 1-2, 3-4 степени по Dindo - Clavien, с состоянием углеводного обмена А, В, С и D; и с развитием гнойных и негнойных осложнений.

Разброс показателей глюкозы крови в ОИТ во всей выборке составил 3,7- 14,5 ммоль/л.

Частота развития послеоперационных осложнений по Clavien-Dindo и гнойных осложнений в зависимости от среднего уровня ГП ОИТ

Выявлена связь развития послеоперационных осложнений по Clavien-Dindo со средним уровнем ГП ОИТ в раннем послеоперационном периоде ($P = 0,04$). Слабая связь выявлена в связи с малым числом обследованных пациентов. Если средний уровень ГП ОИТ был до 8 ммоль/л, то в 63 - 61% случаев осложнений не было или они не требовали повторных операций. Это осложнения 1-2 степени по *Clavien-Dindo* (таблица 15).

Частота развития послеоперационных осложнений по Clavien-Dindo в зависимости от среднего уровня ГП ОИТ в раннем послеоперационном периоде

Таблица 15

средний уровень ГП ОИТ, ммоль/л		Осложнения после операции по <i>Clavien-Dindo</i>			Всего n
		0	1-2	3 - 4	
до 6	n	4	15	11	30
	%	13,33	50,00	36,67	
6 - 7,9	n	23	61	54	138
	%	16,67	44,20	39,13	
8 - 8,9	n	2	31	32	65
	%	3,08	47,69	49,23	
9 и выше	n	2	48	46	96

	%	2,08	50,00	47,92	
Всего n		31	155	143	329

P=0,04

Связь есть, но слабая.

При среднем уровне ГП ОИТ 8 и выше ммоль/л у каждого второго пациента отмечалось развитие осложнений 3-4 степени (таблица 16).

Частота развития гнойных и негнойных послеоперационных осложнений в зависимости от среднего уровня ГП ОИТ в раннем послеоперационном периоде

Таблица 16

средний уровень ГП ОИТ, ммоль/л		Гнойные и негнойные осложнения				Всего n
		0	негнойные	гнойные	Негнойные + гнойные	
до 6	n	4	18	0	8	30
	%	13,33	60,00	0,00	26,67	
6 - 7,9	n	23	74	8	33	138
	%	16,67	53,62	5,80	23,91	
8 - 8,9	n	2	34	6	23	65
	%	3,08	52,31	9,23	35,38	
9 и выше	n	2	51	12	31	96
	%	2,08	53,13	12,50	32,29	
Всего n		31	177	26	95	329

P = 0,002

Из приведенных выше таблиц видно, что число гнойных осложнений в раннем послеоперационном периоде достоверно нарастает с повышением среднего уровня ГП ОИТ (таблица 16).

При анализе данных всех групп - выявлена достоверная зависимость развития осложнений 3-4 степени по *Clavien-Dindo*, а также гнойных и негнойных осложнений от среднего уровня ГП ОИТ в раннем послеоперационном периоде – при среднем уровне ГП ОИТ 8 и выше ммоль/л.

Связь развития осложнений (негнойного и гнойного характера) со средним уровнем ГП ОИТ при градации: до 6 ммоль/л, 6-7,9 ммоль/л, 8-8,9 ммоль/л, 9 и выше ммоль/л (проценты по строке)

Таблица 17

Средний уровень глюкозы плазмы в отделении интенсивной терапии	Характер осложнений в процентах			
	нет	негнойные	гнойные	Всего
до 6	4	18	8	30
%	13,33%	60,00%	26,67%	
6-7.9	23	74	41	138
%	16,67%	53,62%	29,71%	
8-8.9	2	34	29	65
%	3,08%	52,31%	44,62%	
9 и выше	2	51	43	96
%	2,08%	53,13%	44,79%	
Всего	31	177	121	329

P=0,001 по х-квадрат

Связь развития осложнений (негнойного и гнойного характера) со средним уровнем ГП ОИТ, после градации до 8 ммоль/л и 8 ммоль/л и выше (проценты по строке)

Таблица 18

Средний уровень глюкозы плазмы в отделении интенсивной терапии	Характер осложнений в процентах			
	нет	негнойные	гнойные	Всего
до 8 ммоль/л	27	92	49	168
%	13,3 %	60,0 %	26,7%	
8 ммоль/л и выше	4	85	72	161
%	2,1%	53,1%	44,8%	
Всего	31	177	121	329
P <0.05	P=0,0002		P=0,0007	

Выявлена достоверная связь развития гнойных осложнений от среднего уровня ГП ОИТ независимо от нозологии и вида операции и независимо от состояния углеводного обмена до операции (таблица 18).

Исследование зависимости развития послеоперационных осложнений гнойного и негнойного характера от среднего уровня ГП ОИТ

Исследована связь развития гнойных и негнойных послеоперационных осложнений в зависимости от среднего уровня ГП ОИТ в раннем послеоперационном периоде (P =0,04). Связь

была установлена. Число гнойных осложнений в раннем послеоперационном периоде достоверно нарастает с повышением среднего уровня ГП ОИТ. Если данный показатель был до 8 ммоль/л - число гнойных осложнений составляло 26 -29%, если выше 8 ммоль/л - 45% ($P = 0,002\%$). Эти данные указывают на связь развития ближайших осложнений со средним уровнем ГП ОИТ.

При ХП/ДР при анализе взаимосвязи среднего уровня ГП ОИТ и развития осложнений 1 - 2, 3 - 4 степени по Clavien-Dindo ($P = 0,05$), было установлено, что если осложнений не было, то средний уровень ГП ОИТ был меньше 6 ммоль/л. При среднем уровне ГП ОИТ более 8 ммоль/л осложнения были у всех пациентов, при среднем уровне ГП ОИТ до 8 ммоль/л - у 60-70%. При ХП/ДР происходит достоверное ($P=0,03$) увеличение числа гнойных осложнений при увеличении среднего уровня ГП ОИТ (до 8ммоль/л и 8 и выше ммоль/л) от 20 до 42%. При анализе по нозологиям не выявлена достоверная связь по причине малого количества наблюдений в группах. Но отмечается тенденция к нарастанию осложнений при среднем уровне ГП ОИТ 8 и выше ммоль/л.

Учитывая всё выше сказанное, можно заключить, что выявлена достоверная связь развития гнойных осложнений со средним уровнем ГП ОИТ - при ХП/ДР, ХП/ППДР, Цистаденомах/ДР. При раке ПЖ эта связь не достоверна.

При анализе данных всех групп - выявлена достоверная зависимость развития осложнений 3-4 степени по Clavien-Dindo, а также гнойных и негнойных осложнений от среднего уровня ГП ОИТ в раннем послеоперационном периоде – при среднем уровне ГП ОИТ 8 и выше ммоль/л.

Соответствие среднего уровня ГП ОИТ и состояния углеводного обмена до/после операции- А, В, С и D.

При среднем уровне ГП ОИТ 8 и выше процент больных в группе А -19%, в группе В - 46%, в группе D - 82%, однако, процент осложнений, потребовавший повторных вмешательств, одинаковый.

Распределение среднего уровня ГП ОИТ после градации до 8 ммоль/л и 8 и выше ммоль/л в подгруппах во всей выборке по состоянию углеводного обмена до/после операции - А, В, С и D
Таблица 19

Группы по состоянию углеводного обмена до и после операции		Средний уровень ГП ОИТ*, ммоль/л (проценты по строке)		Всего n
		До 8	8 и выше	
А	n	124	29	153
	%	81%	19%	

B	n	26	23	49
	%	54%	46%	
C	n	0	23	58
	%	33%	67%	
D	n	1	57	96
	%	18%	82%	
Всего		186	170	356

*средний уровень глюкозы плазмы индивидуальных средних уровней ГП ОИТ

$P < 0,05$

Отмечено достоверное соответствие среднему уровню ГП ОИТ (после градации до 8, и 8 и выше ммоль/л) распределения пациентов по группам по состоянию углеводного обмена до/ после операции - А, В, С и D.

Прогнозирование нарушений углеводного обмена из группы с нормальным углеводным обменом до операции

Нами установлено, что если до операции был нормальный углеводный обмен, то после операции нормальный углеводный обмен имели 86% пациентов при среднем уровне ГП ОИТ до 6 ммоль/л. При среднем уровне ГП ОИТ глюкозы крови 6 - 7,9 ммоль/л нормальный углеводный обмен до и после операции имели 70%, и 14% имели впервые выявленный СД. При среднем уровне ГП ОИТ 8 - 8,9 ммоль/л только у 46% определялся нормальный углеводный обмен как до, так и после операции; 33% больных имели впервые выявленный СД после операции. При среднем уровне ГП ОИТ более 9 ммоль/л у 54% пациентов, не имевших до операции СД, в отдалённом послеоперационном периоде манифестировал СД. Только 16% пациентов остались в этой группе с нормальным углеводным обменом; у 84% пациентов отмечался нарушенный углеводный обмен.

Средний уровень ГП ОИТ в раннем послеоперационном периоде имеет значение для прогнозирования нарушений углеводного обмена в отдалённом послеоперационном периоде.

Прогнозирование нарушений углеводного обмена независимо от нозологии и вида операции

Итоговая прогностическая таблица, отражающая связь среднего уровня ГП ОИТ, разделённого на градации: до 8 ммоль/л и 8 ммоль/л и выше, с состоянием углеводного обмена независимо от диагноза и вида операции

Таблица 20

Средний уровень ГП ОИТ, ммоль/л, относительная частота (%)			
До 8 ммоль/л		8 ммоль/л и выше	
N=186		N=170	
СД	норма	СД	норма
19%	67%	75%	17%

При среднем уровне ГП ОИТ до 8 ммоль/л, СД в отдалённом послеоперационном периоде наблюдался в 19% случаев из 186 пациентов, тогда как при среднем уровне ГП ОИТ 8 ммоль/л и выше СД наблюдался в 75% случаев из 170 пациентов.

На основании полученных нами данных, мы сочли возможным прогнозирование нарушений углеводного обмена в группах по среднему уровню ГП ОИТ в послеоперационном периоде независимо от диагноза и вида операции:

- если средний уровень ГП ОИТ до 6 ммоль/л, то вероятность 83%, что это группа А, вероятность 97%, что это А или В;

- если средний уровень ГП ОИТ составляет 6-7,9 ммоль/л, то вероятность, что это группа А- 63%, вероятность, что А или В - 77%, 23% - вероятность группы С и D;

- если средний уровень ГП ОИТ крови составляет 8-8,9 ммоль/л, то с вероятностью, что это группа А - 31%, с вероятностью 45%, что это группы А и В, с вероятностью 55% С и D;

- если средний уровень ГП ОИТ 9 ммоль/л и выше, то с вероятностью 7% это А, с вероятностью 19% это А и В, с вероятностью 79% это С и D.

Возможно, выявленная закономерность соответствия среднего уровня ГП ОИТ состоянию углеводного обмена до/после операции, применима не только у пациентов в абдоминальной хирургии.

Средний уровень ГП ОИТ в раннем послеоперационном периоде 8 ммоль/л и выше позволяет заподозрить СД; что диктует ведение пациентов по протоколу пациентов с СД. При среднем уровне ГП ОИТ 8 и выше ммоль/л 75% из 170 пациентов имели СД и при среднем уровне ГП ОИТ до 8 ммоль/л 67% из 186 пациентов имели нормальный углеводный обмен.

Внутривенный ТТГ

Исходный уровень инсулина (по данным С-пептида) не отличался в подгруппах от контрольной группы. В ходе внутривенного теста на 3 минуте только в группе А «норма/норма» отмечается повышение С-пептида в два раза по сравнению с исходными данными.

Уровень С - пептида в ходе внутривенного теста в отдалённом послеоперационном периоде у пациентов после проксимальных и дистальных резекций при разных нозологиях

Таблица 21

Название группы	Группы					p <0,05
	Контроль (К)	А	В	С	Д	
Число наблюдений	10	23	11	15	13	
Среднее	M±m	M±m	M±m	M±m	M±m	
С- пептид 0	1,64±0,20	1,15±0,18	1,36±0,26	1,41±0,15	1,23±0,22	
С- пептид 3	4,67±0,41	2,41±0,21	1,88±0,35	1,98±0,24	1,16±0,30	(К, А) (А, Д) (С,Д)
С- пептид 6	4,84±0,42	2,72±0,24	1,93±0,26	1,95±0,24	1,22±0,27	(К, А) (А, С) (С,Д)
С- пептид 10	4,78±0,40	2,71±0,33	2,09±0,26	2,35±0, 28	1,36±0,35	(К, А) (С,Д)
С- пептид 60	3,98±0,27	3,66±0,41	2,92±0,41	2,99±0,41	2,09±0,49	(А, Д)
С3-С0	3,03±0,26	1,26±0,21	0,51±0,38	0,57±0,16	0,06±0,15	(К, А) (А, С) (А, Д) (С, Д)
С6-С3	0,16±0,28	0,30±0, 17	0,06±0,26	0,30±0, 08	0,06±0, 10	
С10-С6	0,05±0,29	0,004±0,20	0,15±0,16	0,39±0,13	0,14±0,11	
С60-С0	2,34±0,47	2,51±0,39	1,55±0,32	1,57±0, 36	0,86±0,30	(А, Д)

P < 0,05

Надо отметить, что уровень С-пептида в группе А на 3-ей минуте был примерно в 2 раза ниже по сравнению с данными контрольной группы. В группах В, С и Д не было увеличения показателей С-пептида по сравнению с исходными данными в «0 точке». Такие же явления отмечаются и на 6, и на 10 минутах теста. То есть, 1 фаза в этих группах отсутствовала. Эти данные доказывают, что имеется значимое нарушение секреторного ответа в группах В, С и Д - наличие сахарного диабета по данным в/в ТТГ.

В группе А «норма/норма» на 60 минуте выброс С- пептида не отличался от показателей контрольной группы, и от показателей в группах В и С. Однако, имеется достоверное отличие от группы D. В группе D выброс С-пептида на 60 минуте уменьшен в два раза по сравнению с группой А и контрольной группой. То есть, 2 фаза секреции инсулина сохранена в подгруппах А, В и С, а в D - ослаблена. Но всё- таки, в группе D вторая фаза присутствует, то есть, сохранён синтез инсулина, что свидетельствует о наличии секреторного резерва.

На шестидесятой минуте теста выражено достоверное отличие показателей уровня С-пептида в группе А «норма/норма» по сравнению с группой D «СД/СД» - снижение показателей в группе D вдвое.

Уровень С-пептида в ходе в/в ТТГ в группах по состоянию углеводного обмена - А, В, С и D

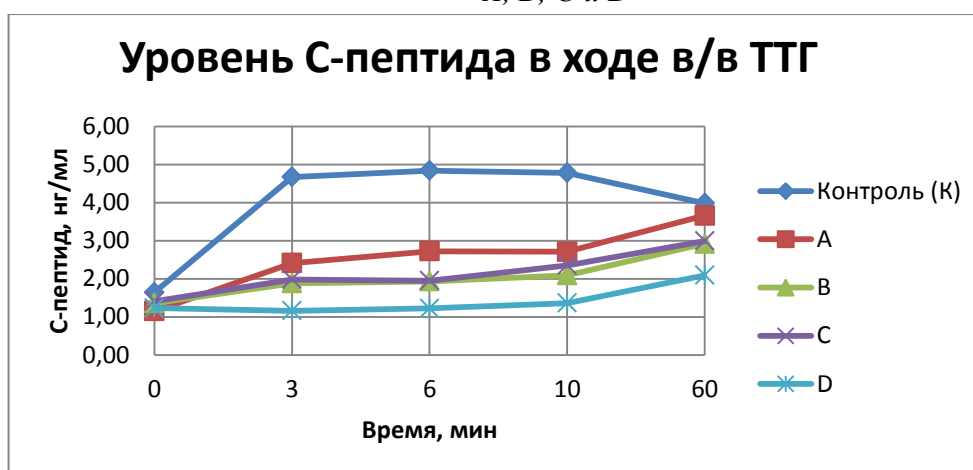


Рисунок 1

$P < 0.05$

*К - контрольная группа, А - норма/норма, В - норма/НТГ, С - норма/СД, D - норма/норма

Таким образом, можно сказать, что в/в ТТГ выявляет раньше ПТТГ дефекты секреции инсулина, маркирующие СД. Полученные в ходе проведения в/в ТТГ данные о секреции С-пептида являются обоснованием применения инсулина в периоперационном периоде. Тест является универсальным для разных нозологий и видов резекций. Недостатком является отсутствие официально утверждённых параметров оценки данных, как нормы, так и патологии. В условиях хирургического стационара после резекций поджелудочной железы с целью ранней диагностики СД может быть применён в/в ТТГ с определением С-пептида. Важно отметить, что коэффициент «К» во всех группах был меньше 1. Даже в группе А «норма/норма». Внутривенный тест даёт возможность оценить 1 фазу секреции инсулина на 1-5 минуте теста. Пиковая концентрация инсулина оказывается ниже 40 мкЕд/мл - нижняя граница нормы. В ходе в/в ТТГ исключается инкретиновый фактор ЖКТ. Этим объясняется факт диабетического

характера кривой при в/в ТТГ при одновременно нормальных значениях в ходе ПТТГ в группе А (норма/норма).

Тотальная дуоденопанкреатэктомия

Длительность пребывания в отделении реанимации при плановых операциях в среднем составляет 1-3 суток, при экстренных операциях от 1 до 59 дней. Послеоперационный койко-день после плановых операций составил 28 ± 14 дней (11- 47 дней). Осложнения после плановых операций составили 70%, после экстренных операций 100%. 12 (70,58%) из 17 (100%) видов осложнений после экстренной операции носили гнойный характер.

По нашим результатам летальность в стационаре при плановых операциях отмечена у 2 из 30 пациентов - 6,6%. Летальность в стационаре при экстренных операциях 7 из 10 - 70%. Общая летальность после ТДПЭ - 9/40 (22,5%).

СД, диагностированный после ТДПЭ, относится к наиболее трудно управляемому из всех известных. Лабильность течения, изменчивость чувствительности к инсулину в зависимости от уровня гликемии, непредсказуемость уровня гликемии осложняет контроль глюкозы крови.

Особенность ведения пациентов после ТДПЭ начинается с ОИТ: абсолютный дефицит инсулина в условиях апанкреатического состояния требует немедленной инсулинотерапии с целевой гликемией 8 ммоль/л (введение инсулина обычно начинается при 10 ммоль/л) при поддержке парентерального питания. В первые сутки требуется введение инсулина в дозах 100 - 150 Ед при поддержании гликемии 6-8 ммоль/л на фоне парентерального питания 2000 ккал/сутки. В последующем потребность в инсулине падает на 30-50 % в сутки, достигая 30 - 50 Ед инсулина в сутки при переходе на пероральное питание. Нет объяснения факту потребности в большом количестве инсулина в 1-3 сутки после ТДПЭ. Контроль глюкозы плазмы осуществляла центральная лаборатория ежедневно, при применении Guardian Real Time – 1 раз в 2-3 часа.

16 пациентов после ТДПЭ были проведены с применением непрерывного мониторинга уровня глюкозы крови в течение 6-18 дней. Глюкоза плазмы поддерживалась в диапазоне 4-10 ммоль/л. Целевой уровень глюкозы плазмы - 8 ммоль/л. Скорость подачи инсулина через перфузор была неравномерной и составила 0-12 ед/час под контролем реаниматолога, дежурного среднего медицинского персонала и эндокринолога. Применение устройства Guardian Real Time дало возможность оценивать уровень гликемии в реальном времени, предупреждало гипо - и гипергликемию, позволяло обоснованно усиливать внутривенное введение инсулина и избегать гипогликемических состояний, опасных для жизни. Применение систем типа Guardian Real Time использовалось по жизненным показаниям у

пациентов после ТДПЭ. Прибор был надёжен в работе, требовал подзарядки минилинка через 3-е суток и смены сенсора через 6 суток.

Пациенты после экстренных ТДПЭ более тяжёлые соматически, длительно находились в отделении реанимации (до 59 дней), более длительное время нуждались в парентеральном и энтеральном питании, требовали длительной реабилитации. Показанием к экстренной операции было развитие угрожающих жизни осложнений после предшествующей операции. В отдалённом периоде ведение пациентов после ТДПЭ практически не отличалось.

Официальных рекомендаций по питанию и инсулинотерапии у пациентов после ТДПЭ нет. Доза инсулина/сутки в отдалённом п/о периоде после ТДПЭ составляла 32-50 Ед/сутки. Дробный шестикратный за сутки приём пищи, богатой углеводами, предупреждал инсулиногенные гипогликемии, обеспечивая источник глюкозы для депонирования в мышцы и печень.

В отдалённом периоде на фоне частого дробного сбалансированного питания происходит стабилизация углеводного обмена. Экзокринную функцию компенсировали назначением креона в дозе от 25000 до 80 000 ед на приём пищи и половинной дозы на промежуточные приёмы пищи при питании по диете № 9 (минимально 2000 ккал в сутки). В отдалённом периоде отмечалась лабильность течения: глюкоза плазмы-3-20 ммоль/л. Прибавка веса после ТДПЭ или не происходит, или незначительная- 2-5 кг/год.

Выводы

1. Хронические воспалительные и опухолевые заболевания поджелудочной железы сопровождаются развитием сахарного диабета, независимо от вида нозологии, у 27% (18- 37%) больных. Нормальный углеводный обмен до операции диагностирован у 69% (63- 78%) пациентов. После резекций поджелудочной железы число больных сахарным диабетом возрастает до 45% (31-66%). У пациентов с нормальным углеводным обменом до операции частота развития сахарного диабета после дистальных резекций (38%) достоверно вдвое выше, чем после проксимальных резекций (16%). Достоверно наибольшее число больных сахарным диабетом наблюдалось после дистальных резекций (44-66%). После проксимальных резекций не возникло достоверного увеличения больных сахарным диабетом (31-39%).

2. Средний уровень глюкозы плазмы крови в отделении интенсивной терапии в первые дни после операции является важным прогностическим показателем нарушений углеводного обмена в отдалённом послеоперационном периоде независимо от нозологии и вида операции, ассоциирован с состоянием углеводного обмена после операции. При среднем уровне глюкозы плазмы в отделении интенсивной терапии до 8 ммоль/л сахарный диабет в отдалённом периоде диагностирован у 19% пациентов, при показателе 8 ммоль/л и выше - у 75% больных.

3. Средний уровень глюкозы плазмы в отделении интенсивной терапии достоверно ассоциирован с частотой развития осложнений гнойного и негнойного характера в ближайшем послеоперационном периоде: при этом показателе до 8 ммоль/л процент гнойных и негнойных осложнений одинаков (по 25%), при этом показателе 8 ммоль/л и выше достоверно увеличивается процент гнойных осложнений (39%) за счёт уменьшения процента негнойных осложнений (10%).

4. Информативным тестом для оценки 1 и 2 фазы секреции инсулина у пациентов после резекций ПЖ является определение уровня С-пептида в ходе внутривенного теста толерантности к глюкозе. Оценка 1 фазы секреции инсулина является объективным критерием ранней диагностики сахарного диабета, подтверждая единообразие ответа β - клетки вне зависимости от нозологии, вида операции, а также типа сахарного диабета.

5. Тотальная дуоденопанкреатэктомия в 100% случаев приводит к развитию сахарного диабета вследствие абсолютного дефицита эндогенного инсулина и панкреатического глюкагона. Это обуславливает его лабильное течение без склонности к кетоацидозу, изменчивую чувствительность к инсулину в течение суток. Необходимость внутривенного введения высоких доз инсулина (до 100 Ед/сутки) в ранние сроки после операции для коррекции нарушений углеводного обмена сменяется введением небольших доз вводимого инсулина (28-30 Ед/сутки) подкожно в поздние сроки.

6. Состояние углеводного обмена после операции ассоциировано с риском развития послеоперационных осложнений. Распределение степени тяжести осложнений 1-2 и 3-4 степени по классификации Dindo – Clavien при разных нозологиях после дистальных и проксимальных резекций было равным (47,4% и 43,2%). Высокая склонность к послеоперационным воспалительным осложнениям гнойного характера отмечена в 36% случаев, негнойные осложнения во всей выборке составили 54%.

7. Не наблюдается достоверных различий в частоте развития осложнений 3-4 степени (37%,33%,45%) между группами: норма/норма, норма/нарушенная толерантность к глюкозе, сахарный диабет/сахарный диабет ($P>0,05$), то есть наличие сахарного диабета у пациентов до операции не повлияло на существенный рост этих осложнений. При этом у пациентов, с впервые выявленным после операции сахарным диабетом, независимо от нозологии и вида операции, отмечается достоверно наибольшая частота развития осложнений 3-4 степени -66%. После операции негнойные осложнения 1-2 степени (по Dindo - Clavien) отмечены у 90% пациентов в группах без сахарного диабета, а осложнения 3- 4 степени в 73% случаев были гнойными.

8. При резекциях поджелудочной железы одним из направлений снижения частоты послеоперационных осложнений является проведение «жесткой» коррекции углеводного

обмена с глюкозой плазмы в диапазоне 6-8 ммоль/л, с дозированной внутривенной инсулинотерапией в отделении интенсивной терапии. После тотальной дуоденумпанкреатэктомии целесообразно применение в послеоперационном периоде прибора непрерывного мониторинга глюкозы крови в связи с высоким риском развития инсулиногенной гипогликемии.

Рекомендации в практику

1. Всем больным с заболеваниями поджелудочной железы (рак поджелудочной железы и БСДК, хронический панкреатит, новообразования и кисты ПЖ и т.д.) при поступлении в хирургический стационар до операции необходимо провести оценку состояния углеводного обмена рутинными методами: определение глюкозы крови натощак, гликированного гемоглобина, проведение гликемического профиля с целью выявления степени нарушения углеводного обмена и своевременной коррекции.

2. Пациенты хирургического стационара нуждаются в коррекции нарушений углеводного обмена: проводится инсулинотерапия с целью подготовки к операции. Целевой диапазон гликемии в течение суток за время пребывания в стационаре при подготовке к операции должен составлять 6-8 ммоль/л. Рекомендуемый гликированный гемоглобин для проведения операции: <7,5%. Крайне важна стабилизация уровня гликемии, отсутствие кетоза в моче. Длительность подготовки занимает 3-10 дней в зависимости от состояния больного. При необходимости в предоперационную подготовку надо включить парентеральное и энтеральное питание с инсулинотерапией.

3. При проведении операции необходим контроль гликемии каждые 30 минут. Диапазон колебания гликемии во время операции 6-8 ммоль/л. При показателях выше 8 ммоль/л требуется коррекция уровня гликемии инсулином короткого действия.

4. При переводе в реанимацию проводится контроль гликемии. При уровне глюкозы крови равном 6 ммоль/л и более и менее 8 ммоль/л инсулинотерапию не проводят. При глюкозе крови равной 8 ммоль/л и более требуется проведение непрерывной внутривенной инсулинотерапии с контролем гликемии 1 раз в 30-минут - 2 часа центральной лабораторией обученным сертифицированным лаборантом. Допускаются единичные показатели глюкозы крови 9 - 10 ммоль/л, но целевой глюкозы крови должен быть ниже 8 ммоль/л. Нижний уровень глюкозы крови должен быть не менее 5,9 ммоль/л. Уровень глюкозы крови $\leq 3,9$ ммоль/л должен быть расценен, как гипогликемия, а уровень глюкозы крови 2,2 ммоль/л как тяжёлая гипогликемия. Скорость подачи инсулина внутривенно определяется реаниматологом и эндокринологом и составляет от 0,5 до 12 Ед инсулина короткого действия в час.

5. Показанием для проведения инсулинотерапии, как в отделении реанимации, так и в хирургическом отделении, служит уровень глюкозы крови равный 8 и более ммоль/л вне зависимости от состояния углеводного обмена до операции.

6. При переводе в профильное хирургическое отделение проводится контроль глюкозы крови в 9, 13, 18, 22 часа (при необходимости в 6 ч) и при глюкозе крови равной 8 и более ммоль/л подкожно вводится инсулин короткого действия в 9,13,18 часов в дозе 6-10 Ед по показаниям, в 22 часа вводится инсулин средней продолжительности действия -6-12 Ед по показаниям. При гликемии выше 15 ммоль/л в отделении вводится инсулин внутривенно со скоростью 6 -10 Ед/ час по показаниям. Коррекция проводится эндокринологом совместно с лечащим врачом и средним медицинским персоналом под патронажем дежурного хирурга института в зависимости от состояния пациента, проводимого парентерального или энтерального питания.

7. После хирургического вмешательства на поджелудочной железе пациенты с СД средней тяжести нуждаются в индивидуально подобранной инсулинотерапии не только для коррекции углеводного обмена, но и для устранения дефицита веса в течение восстановительного периода. Инсулинотерапия являлась гарантом стабильности углеводного обмена при прогрессировании основного заболевания. После выписки из стационара требуется наблюдение у эндокринолога, контроль гликемии и продолжение инсулинотерапии по показаниям для реабилитации хирургического пациента.

8. После тотальной дуоденопанкреатэктомии в условиях абсолютного дефицита эндогенного инсулина и панкреатического глюкагона в первые сутки после операции для поддержания уровня глюкозы крови 6-10 ммоль/л требуется 100-130 Ед инсулина короткого действия в сутки. В течение первых суток эпизоды гипогликемии маловероятны. Возможно проявление первой гипогликемии на вторые сутки. Требуется почасовой контроль гликемии в связи с нестабильным уровнем глюкозы крови и почасовой потребностью в внутривенном введении инсулина короткого действия со скоростью от 0 до 14 Ед/час. Внутривенное введение инсулина следует начинать с первых часов поступления пациента после ТДПЭ в ОИТ при гликемии 8 и более ммоль/л при одновременной нутритивной поддержке.

9. Для коррекции углеводного обмена после ТДПЭ в раннем послеоперационном периоде идеальным является устройство типа «закрытой петли». При отсутствии такого прибора удобно пользоваться устройством суточного мониторинга глюкозы крови Guardian Real Time и одновременно инсулиновой помпой для внутривенной подачи инсулина в присутствии и под контролем эндокринолога и реаниматолога. Мониторинг глюкозы в этом случае следует осуществлять под контролем центральной лаборатории института с частотой 1 раз в 30 минут - 2 часа. Данные центральной лаборатории института являются

главными в определении инсулинотерапии больных. При отсутствии Guardian Real Time мониторинг уровня гликемии следует проводить, опираясь на данные глюкозы крови лаборатории института, с той же частотой.

10. При переходе на пероральное питание заново проводят подбор инсулинотерапии: проводят подсчёт ХЕ на каждый приём пищи (12г глюкозы 1 ХЕ, на каждый приём не более 3 ХЕ, не более 12ХЕ в сутки на 1500- 2200 ккал/сутки), проводят обучение пациентов технике введения инсулина и самоконтролю, обучение питанию по диете № 9. Важно отметить, приём углеводов должен быть равномерно распределён в течение суток, создавая «углеводную подушку», страхуя от инсулиногенной гипогликемии (3ХЕ на завтрак в 9ч, перекус на 1ХЕ в 11ч, 13ч- 3ХЕ, 16ч -1ХЕ, 18ч 3ХЕ, 22ч – 1-2ХЕ). Инсулин перед приёмом пищи вводили при глюкозе крови 6 ммоль/л и выше. Для избегания инсулиногенной гипогликемии инсулин можно вводить во время приёма пищи или после еды. Обучение инсулинотерапии и питанию при СД после ТДПЭ должны проходить все пациенты и ухаживающие за пациентом родственники. Переход на самостоятельное пероральное питание в отдалённом послеоперационном периоде после ТДПЭ стабилизирует показатели глюкозы крови, при этом доза инсулина составляет 28-50 Ед/сутки: 3 инъекции инсулина короткого действия на основные приёмы пищи и пролонгированный инсулин на ночь.

11. После ТДПЭ показано частое дробное питание в отдалённом послеоперационном периоде с целью профилактики гипогликемических состояний - 3 основных, 3 промежуточных питания -1500 ккал, на 12 ХЕ, на 1ХЕ требуется 0,5-1Ед инсулина. Пища должна быть обогащена углеводами, белком, микроэлементами (в том числе железом), поливитаминами и кальцием. После ТДПЭ пациенты нуждаются в ежедневном контроле гликемии (3-5 раз в сутки и более) и пожизненном наблюдении эндокринолога и хирурга. Заместительная ферментная терапия после ТДПЭ препаратами липазы проводится пожизненно, приём ферментов составляет от 50 до 120 Ед на приём пищи, за сутки от 100 Ед до 300 Ед.

12. Для прогнозирования развития СД после резекций ПЖ у пациентов без нарушений углеводного обмена до операции может быть использован введённый нами показатель средний уровень ГП ОИТ: нормальный углеводный обмен имели 86% пациентов при среднем уровне ГП ОИТ до 6 ммоль/л, при среднем уровне ГП ОИТ 6 -7,9 ммоль/л - нормальный углеводный обмен до и после операции имели 70%, и 14% имели впервые выявленный СД. При среднем уровне ГП ОИТ 8 - 8,9 ммоль/л только у 46% определялся нормальный углеводный обмен как до, так и после операции; 33% имели впервые выявленный СД после операции. При среднем уровне ГП ОИТ более 9 ммоль/л у 54% пациентов, не имевших до операции СД, в отдалённом послеоперационном периоде манифестировал СД. И только 16% остались в этой группе с нормальным углеводным обменом.

13. Прогнозирование групп по среднему уровню ГП ОИТ у пациентов после резекций ПЖ в раннем послеоперационном периоде независимо от диагноза и вида операции:

- если средний уровень ГП ОИТ до 6 ммоль/л, то вероятность 83%, что это группа с нормальным углеводным обменом, вероятность 97%, что это группа с нормальным углеводным обменом и НТГ;

- если средний уровень ГП ОИТ 6 - 7,9 ммоль/л, то вероятность, что это группа с нормальным углеводным обменом - 63%, вероятность, что это группа с нормальным углеводным обменом и «норма/НТГ» - 77%, 23% - вероятность группы «норма/СД» и «СД/СД» - группы с СД после операции;

- если средний уровень ГП ОИТ 8 - 8,9 ммоль/л, то вероятность, что это группа с нормальным углеводным обменом - 31%, вероятность 45%, что это группа с нормальным углеводным обменом и «норма/НТГ»; вероятность 55%, что это группы с СД после операции - группа «норма/СД» и «СД/СД»;

- если средний уровень ГП ОИТ 9 ммоль/л и выше, то с вероятностью 7% это группа с нормальным углеводным обменом, с вероятностью 19% это группа с нормальным углеводным обменом и группа «норма/НТГ», с вероятностью 79% это группы с СД после операции – «норма/СД» и «СД/СД».

Список работ, опубликованных по теме диссертации:

1. Исследование углеводного обмена у больных муцинозными и серозными цистаденомами после дистальных резекций поджелудочной железы / А.Н. Лебедева, С.А. Гришанков, В.С. Демидова, В.И. Андреев, И.Т. Пашовкин, О.Н. Дикова, О.В. Винокурова // Клиническая лабораторная диагностика. - 2005.-№10.-С.64-65.

2. С –пептид в оценке инкреторной функции поджелудочной железы у хирургических больных хроническим панкреатитом / А.Н. Лебедева, В.С. Демидова, О.В. Чунусова, Т.В. Шевченко, К.Д. Долгатов // Клиническая лабораторная диагностика.- 2006.- №9: [Дни национальной лабораторной медицины в России-2006. Лабораторная медицина: инновационные технологии в аналитике, диагностике, образовании, организации: тезисы докл. науч.- практ. симп.]- С.36.

3. Состояние углеводного обмена у больных после проксимальных резекций поджелудочной железы / В.А. Кубышкин, А.Н. Лебедева, В.С. Демидова, К.Д. Долгатов // Высокие медицинские технологии в эндокринологии: материалы V Всерос. конгр. эндокринологов.- М., 2006.- С.159.

4. С-пептид в оценке секреторной функции поджелудочной железы у хирургических больных хроническим панкреатитом / А.Н. Лебедева, В.С. Демидова, О.В. Чунусова, Т.В. Шевченко, К.Д. Далгатов // Клиническая лабораторная диагностика. - 2006.- №9.- С.36.
5. Изучение углеводного обмена после дистальной резекции поджелудочной железы при хроническом панкреатите / А.Н. Лебедева, В.С. Демидова, В.А. Кубышкин, Т.В. Шевченко, И.Т. Пашовкин // Анналы хирургической гепатологии. - 2007.- №3.- С.18-21.
6. Нарушения углеводного обмена при раке поджелудочной железы до и после дистальных резекций / А.Н. Лебедева, В.С. Демидова, В.А. Кубышкин, О.В. Мёдова, А.Ш. Кучейник, О.В. Винокурова // Клиническая лабораторная диагностика.- 2007.- №9.- С.63.
7. Нарушения углеводного обмена при раке поджелудочной железы до и после дистальных резекций / А.Н. Лебедева, В.С. Демидова, В.А. Кубышкин, О.В. Мёдова, А.Ш. Кучейник, О.В. Винокурова // Клиническая лабораторная диагностика. - 2007. - №9: [Дни национальной лабораторной медицины в России-2007. Лабораторная медицина: инновационные технологии в аналитике, диагностике, образовании, организации: тезисы докл. науч.- практ. симп., г. Москва, 10-12 октября 2007г.]- С.63.
8. Коррекция нарушений углеводного обмена при проведении хирургического лечения у больных с послеоперационными грыжами / А.Н. Лебедева, В.С. Демидова, О.В. Мёдова, Т.Н. Благидзе, Л.В. Гуськова, Н.И. Макеева, Л.В. Ежикова, А.Н. Перепелкина, А.Ш. Кучейник // Клиническая лабораторная диагностика. - 2008.- №9.- С.64.
9. Корреляционные связи степени ожирения и осложнениями в послеоперационном периоде у больных сахарным диабетом 2 типа и вентральными грыжами / А.Н. Лебедева, В.С. Демидова, О.В. Чунусова, Н.И. Макеева, О.В. Мёдова // Альманах ФГУ Институт хирургии им. А.В. Вишневского Росмедтехнологий.- 2008.- Т.3, №2.- С.117.
10. Корреляционные связи степени ожирения и осложнениями в послеоперационном периоде у больных сахарным диабетом 2 типа и вентральными грыжами / А.Н. Лебедева, В.С. Демидова, О.В. Чунусова, Н.И. Макеева, О.В. Мёдова // Альманах ФГУ Институт хирургии им. А.В. Вишневского Росмедтехнологий.-2008.- Т.3, №2: [Современные технологии и возможности реконструктивно-восстановительной и эстетической хирургии: материалы I междунар. конф.]- С.17-18.
11. Лебедева, А.Н. Нарушение углеводного обмена до и после дистальных резекций 50% поджелудочной железы / А.Н. Лебедева, В.С. Демидова, Т.В. Шевченко // Сб. тезисов IV Всерос. диабетологического конгр., г. Москва, 19-22 мая 2008г.- М., 2008.
12. Нарушение углеводного обмена при хроническом панкреатите до и после дистальных резекций (50%)поджелудочной железы / А.Н. Лебедева, В.С. Демидова, В.А. Кубышкин, Т.В. Шевченко // Хирургия. - 2008.- №4.- С.16-20.

13. Отдалённые результаты аорто-подвздошных реконструкций у больных сахарным диабетом 2 типа / А.В. Покровский, А.В. Зотиков, Р.М. Догужиева, А.Н. Лебедева // Сб. тезисов IV Всерос. диабетологического конгр., г. Москва, 19-22 мая 2008г.- М., 2008.

14. Лебедева, А.Н. Состояние углеводного обмена у больных после дистальных резекций (50%) поджелудочной железы у больных с муцинозными и серозными цистаденомами / А.Н. Лебедева, Т.В. Демидова, Т.В. Шевченко // Анналы хирургической гепатологии. -2009.- Т.14, №3.- С.80-84.

15. Оценка процессов компенсации углеводного обмена после дистальных резекций поджелудочной железы / А.Н. Лебедева, В.С. Демидова, А.Ш. Кучейник, О.В. Мёдова, Н.И. Раченкова, Л.Н. Макарова, О.Н. Дикова // Фундаментальные аспекты компенсаторно-приспособительных процессов: материалы IV Всерос. конф., г. Новосибирск, 27-29 октября 2009г.– Новосибирск, 2009. - С.125-126.

16. Оценка уровня гомоцистеина и состояния гемостаза у больных сахарным диабетом второго типа и без него в отдалённые сроки после реконструктивных операций на аорто-подвздошном сегменте / А.В. Покровский, Р.М. Догужиева, В.С. Демидова, М.И. Титова, В.В. Егорова, А.Н. Лебедева, Д.Р. Емельянов // Ангиология и сосудистая хирургия. - 2009.- Т.15, №2.- С.42-47.

17. Показатели углеводного обмена до и после дистальных резекций поджелудочной железы / А.Н. Лебедева, В.С. Демидова, О.В. Мёдова, Ю.А. Сулецкая, Н.И. Раченкова, Л.Н. Макарова, О.Н. Дикова // Лабораторная медицина в свете Концепции развития здравоохранения России до 2020 года: труды науч.- практ. конф.– М.: Лабора, 2009.–С.103-104.

18. Углеводный обмен при раке поджелудочной железы до и после дистальной резекции / А.Н. Лебедева, В.С. Демидова, Т.В. Шевченко, И.Т. Пашовкин // Анналы хирургической гепатологии. - 2009.- Т.14, №1.- С.91-95.

19. Биохимические факторы риска развития сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом 2 типа в отдаленные сроки после реконструктивных операций / А.В. Покровский, Р.М. Догужиева, В.С. Демидова, А.Н. Лебедева // Проблемы эндокринологии. - 2010.- №1.- С.9-13.

20. Инсулинома: современное состояние проблемы. Краткий обзор литературы. Клиническое наблюдение / А.Г. Кригер, А.В. Кочатков, А.Н. Лебедева, Д.С. Горин // Хирургия. -2010.- №1.- С.66-70.

21. Интенсивная терапия после тотальной дуоденопанкреатэктомии / А.Н. Лебедева, А.А. Звягин, С.С. Родионова, А.А. Манушкова // Материалы XI выездной сессии МНОАР, Голицыно, 26 марта 2010г.- М., 2010.

22. Нарушения углеводного обмена у больных раком головки поджелудочной железы после панкреатодуоденальной резекции / В.С. Демидова, А.Г. Кригер, Т.В. Шевченко, А.Н. Лебедева // Хирургия. - 2010. - №5. - С.21-24.
23. Оценка эффективности терапии гемостаза у больных сахарным диабетом и без него в отдалённом периоде после аорто - бедренных реконструкций / Р.М. Догужиева, А.В. Покровский, М.И. Титова, В.С. Демидова, А.Н. Лебедева // Тезисы докл. V Всерос. диабетологического конгр., г. Москва, 23-26 мая 2010 г.- М., 2010.-С. 400.
24. Оценка эффективности терапии нарушений гемостаза у больных сахарным диабетом 2 типа и без него / А.В. Покровский, Р.М. Догужиева, М.И. Титова, В.С. Демидова, А.Н. Лебедева // Хирургия. - 2010.- №11.- С.29-33.
25. Состояние углеводного обмена после панкреатодуоденальных резекций поджелудочной железы / А.Н. Лебедева, В.С. Демидова, Т.В. Шевченко, Н.И. Раченкова, О.Н. Дикова, Л.Н. Макарова, В.В. Теняева, О.В. Мёдова, Л.В. Гуськова, А.Н. Перепёлкина // Актуальные проблемы хирургической гепатологии: тезисы докл. XVII междунар. конгр. хирургов-гепатологов России и стран СНГ, г. Уфа, 15-17 сентября 2010г.- Уфа, 2010. - С.71.
26. Углеводный обмен после дистальных резекций поджелудочной железы / А.Н. Лебедева, В.С. Демидова, Т.В. Шевченко, А.Ш. Кучейник, О.В. Чунусова, Т.В. Чугунова, Н.И. Макеева, Т. Н. Благодзе, Л.В. Ежикова // Актуальные проблемы хирургической гепатологии: тезисы докл. XVII междунар. конгр. хирургов-гепатологов России и стран СНГ, г. Уфа, 15-17 сентября 2010г.- Уфа, 2010. - С.70.
27. Углеводный обмен у больных раком головки поджелудочной железы до и после панкреатодуоденальных резекций / А.Н. Лебедева, В.С. Демидова, А.Г. Кригер, О.В. Мёдова, Ю.А. Сулецкая // Тезисы докл. V Всерос. диабетологического конгр., г. Москва, 23-26 мая 2010 г.- М., 2010.-С. 507.
28. Эндокринные опухоли поджелудочной железы / А.В. Кочатков, А.Г. Кригер, А.Н. Лебедева, Д.С. Горин // Хирургия. -2010.- № 9.- С.71-80.
29. Эндокринные опухоли поджелудочной железы при синдроме множественной эндокринной неоплазии 1 типа / А.Г. Кригер, А.В. Кочатков, Д.С. Горин, А.Н. Лебедева // Хирургия. - 2010.- №8.-С.69-75.
30. Гипергомоцистеинемия и острофазные белки плазмы у больных сахарным диабетом 2 типа с тяжелым течением атеросклероза, после сосудистых операций / Р.М. Догужиева, А.В. Покровский, В.С. Демидова, А.Н. Лебедева // Ангиология и сосудистая хирургия. - 2011.-№ 4.-С.24-28.
31. Нарушения углеводного обмена у больных раком большого сосочка двенадцатиперстной кишки до и после панкреатодуоденальных резекций / А.Н. Лебедева, В.С.

Демидова, А.Г. Кригер, О.В. Медова // Материалы XI съезда хирургов Российской Федерации, г. Волгоград, 25-27 мая 2011г.- Волгоград: Изд-во ВолГМУ, 2011. – С. 200.

32. Оценка состояния артерий нижних конечностей у больных сахарным диабетом и без него / А.В. Покровский, Р.М. Догужиева, И.Е. Тимина, В.С. Демидова, А.Н. Лебедева // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. - 2011.- №1.- С.20-23.

33. Панкреатодуоденальная резекция поджелудочной железы при раке большого дуоденального сосочка: оценка состояния углеводного обмена / А.Н. Лебедева, В.С. Демидова, А.Г. Кригер, О.В. Медова // Неотложная и специализированная хирургическая помощь: тезисы докл. IV конгр. Московских хирургов, г. Москва, 19-20 мая 2011г.- М., 2011. - С.35.

34. Робот-ассистированная дистальная резекция поджелудочной железы при инсулиноме / А.Г. Кригер, А.В. Кочатков, С.В. Берелавичус, А.Н. Лебедева, Н.А. Карельская // Хирургия. - 2011. -№8.-С.83-86.

35. Состояние углеводного обмена после панкреатодуоденальных резекций у больных хроническим панкреатитом / А.Н. Лебедева, В.С. Демидова, А.Г. Кригер, Т.В. Шевченко // Хирургия. - 2011. - №3. - С.8-12.

36. Состояние углеводного обмена при раке поджелудочной железы до и после панкреатодуоденальных резекций / А.Н. Лебедева, В.С. Демидова, А.Г. Кригер, Т.В. Шевченко // Хирургия. - 2011.- №3.- С.8-12.

37. Лебедева, А.Н. Нарушения углеводного обмена у больных раком большого сосочка двенадцатиперстной кишки до и после панкреатодуоденальных резекций поджелудочной железы / А.Н. Лебедева, В.С. Демидова, А.Г. Кригер // Вестник РАМН. - 2012.- №4.- С.55-59.

38. Нарушения углеводного обмена у больных после дистальных резекций поджелудочной железы / А.Н. Лебедева, В.С. Демидова, А.Г. Кригер, О.В. Медова // Сб. тезисов VI Всерос. конгр. эндокринологов, г. Москва, 27 – 31 мая 2012г. –М., 2012. – С.664.

39. Тотальная панкреатэктомия / В.И. Егоров, В.А. Вишневский, А.Н. Лебедева, О.В. Мелехина // Хирургия. - 2012.- №7.- С.85-92.

40. Экстирпация дистальной культи поджелудочной железы при профузном внутрибрюшном аррозионном кровотечении, обусловленным послеоперационным панкреонекрозом / В.А. Кубышкин, А.Г. Кригер, В.А. Вишневский, Д.С. Горин, А.Н. Лебедева, С.О. Загагов, Е.А. Ахтанин // Хирургия. - 2012. - № 11. - С. 4-7.

41. Выбор оптимального способа коррекции гликемии для улучшения гликемического контроля в раннем послеоперационном периоде у пациентов после тотальной дуоденумпанкреатэктомии / А.Н. Лебедева, В.С. Демидова, А.Ш. Кучейник, О.В. Медова, В.В.

Казённов, М.Н. Шишкин // Клиническая лабораторная диагностика.- 2013.- №9: [Национальные дни лабораторной медицины в России - 2013. Эффективная лабораторная медицина: методы и средства анализа, способы организации и стандарты практики: тезисы докл. науч.-практ.конф., г. Москва, 1-3 октября 2013г.]- С.89.

42. Выявление взаимосвязи гнойных послеоперационных осложнений и состояния углеводного обмена у пациентов после резекций поджелудочной железы / А.Н. Лебедева, В.А. Кубышкин, А.Г. Кригер, В.С. Демидова // Сахарный диабет и хирургические инфекции: сб. тезисов междунар. науч.-практ. конгр., посвящ. 40-летию отделения Ран и раневых инфекций Ин-та хирургии им. А.В. Вишневского, г. Москва, 14-17 октября 2013г.- М., 2013. –С.81 – 82.

43. Лебедева, А.Н. Сахарный диабет и рак поджелудочной железы / А.Н. Лебедева, В.А. Кубышкин, В.С. Демидова // Хирургия. - 2013. - №4. - С. 82-86.

44. Опыт применения системы «GUARDIAN REAL-TIME» для коррекции гликемии в периоперационном периоде у пациентов после тотальной дуоденопанкреатэктомии / А.Н. Лебедева, В.С. Демидова, О.В. Медова, Т.Н. Благодзе, Л.В. Гуськова, Л.В. Ёжикова, Н.И. Макеева, А.Н. Перепелкина, О.В. Чевпиленок, И.Н. Пархоменко, М.Н. Шишкин, В.В. Казённов // Лаборатория. - 2013. - №1.- С.52 – 53.

45. Панкреатэктомия при множественных нейроэндокринных неоплазиях поджелудочной железы при наличии отдаленных метастазов и распространения на магистральные артерии / А.Г. Кригер, А.В. Кочатков, А.Ф. Харазов, Д.С. Горин, А.Н. Лебедева, С.О. Загагов, Е.М. Филиппова // Хирургия. - 2013.-№7.-С.63-66.

46. Панкреатэктомия при опухолях поджелудочной железы / В.А. Кубышкин, А.Г. Кригер, В.А. Вишневский, Г.Г. Кармазановский, А.В. Кочатков, А.Н. Лебедева, Д.С. Горин, С.В. Берелавичус, С.О. Загагов, Е.М. Филиппова // Хирургия. - 2013. - №3. - С. 11-16.

47. Влияние уровня гликемии в раннем послеоперационном периоде на развитие ближайших послеоперационных осложнений / А.Н. Лебедева, В.А. Кубышкин, В.С. Демидова, А.А. Звягин, В.В. Казённов // Раны и раневые инфекции с конференцией: проблемы анестезии и интенсивной терапии раневых инфекций: сб. тезисов 2-го междунар. конгр., посвящ. 70-летию Института хирургии им. А.В. Вишневского, г. Москва, 14-17 октября 2014г. - М., 2014. - С.220 – 222.

48. Лебедева, А.Н. Средний уровень глюкозы крови в раннем послеоперационном периоде как прогностический признак развития СД в отдалённом послеоперационном периоде после резекций ПЖ / А.Н. Лебедева, В.А. Кубышкин, В.С. Демидова // Инновационные технологии в эндокринологии: сб. тезисов II Всерос. конгр. с уч. стран СНГ, г. Москва, 25 – 28 мая 2014 г. – М., 2014.

49. Опыт применения непрерывного мониторинга уровня глюкозы устройством «Guardian Real Time» в хирургическом стационаре / А.Н. Лебедева, В.А. Кубышкин, В.С. Демидова, А.А. Звягин // Инновационные технологии в эндокринологии: сб. тезисов II Всерос. конгр. с уч. стран СНГ, г. Москва, 25 – 28 мая 2014 г. – М., 2014.

50. Применение устройства непрерывного мониторинга уровня глюкозы крови «Guardian Real Time» у пациентов при критических состояниях в хирургическом стационаре / А.Н. Лебедева, В.С. Демидова, А.А. Звягин, О.В. Медова, А.Ш. Кучейник, В.В. Казеннов, М.Н. Шишкин // Проблема инфекции при критических состояниях: сб. материалов X ежегод. конф. с междунар. уч., г.Москва, 29-30 мая 2014г. – М., 2014. - С.77-78.

51. Тимофеев, А.В. Измерения глюкозы по месту лечения: точность, безопасность, контроль качества / А.В. Тимофеев, В.С. Демидова, А.Н. Лебедева // Клиническая лабораторная диагностика.- 2014.- №9: [Национальные дни лабораторной медицины России-2014. Технологический прогресс в медицине: клинические перспективы и экономические ограничения: тезисы докл. общерос. науч.-практ.конф., г. Москва, 1-3 октября 2014г.]- С.61.

52. Диагностика и хирургическое лечение гиперинсулинизма / А.Г. Кригер, А.В. Смирнов, С.В. Берелавичус, Д.С. Горин, А.Н. Лебедева, Н.А. Карельская, А.Р. Калдаров, А.С. Зверева // Альманах ин-та хирургии им. А.В. Вишневского.- 2015.- №2: [тез. докл. XII съезда хирургов России, г. Ростов-на-Дону, 7-9 октября 2015 г.]- С.614-616.- Тез.614.

53. Диагностическая и хирургическая тактика при незидиобластозе / А.В. Смирнов, Д.В. Калинин, А.Н. Лебедева, Н.А. Карельская, А.Г. Кригер, А.В. Глотов // Альманах ин-та хирургии им. А.В. Вишневского.- 2015.- №2: [тез. докл. XII съезда хирургов России, г. Ростов-на-Дону, 7-9 октября 2015 г.]- С.1363-1364.-Тез.1366.

54. Лебедева, А.Н. Применение непрерывного мониторинга уровня глюкозы крови устройством Guardian Real Time в хирургическом стационаре / А.Н. Лебедева, В.А. Кубышкин, В.С. Демидова // Альманах ин-та хирургии им. А.В. Вишневского.- 2015.- №2: [тез. докл. XII съезда хирургов России, г. Ростов-на-Дону, 7-9 октября 2015 г.]- С.1374-1375.- Тез.1377.

55. Лебедева, А.Н. Резекции поджелудочной железы: влияние уровня гликемии в раннем послеоперационном периоде на развитие ближайших послеоперационных осложнений / А.Н. Лебедева, В.А. Кубышкин, В.С. Демидова [тез. докл. XII съезда хирургов России, г. Ростов-на-Дону, 7-9 октября 2015 г.] // Альманах ин-та хирургии им. А.В. Вишневского.- 2015.- №2.- С.1373-1374.-Тез.1376.

56. Средний уровень глюкозы крови в раннем послеоперационном периоде как прогностический признак развития сахарного диабета в отдалённом послеоперационном периоде после резекций поджелудочной железы / А.Н. Лебедева, В.А. Кубышкин, В.С.

Демидова, О.В. Медова, В.В. Казеннов [Национальные дни лабораторной медицины России-2015. Лабораторная медицина и клиническая практика: тезисы докл. Российского конгресса лабораторной медицины] // Клиническая лабораторная диагностика. - 2015. - №9.- С.98.