

На правах рукописи

**Анищенко Мария Александровна**

**ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ РЕЗЕКЦИИ ГОЛОВКИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ  
ЖЕЛЕЗЫ С ПРОДОЛЬНОЙ ПАНКРЕАТОЕЮНОСТОМИЕЙ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ  
ПАНКРЕАТИТЕ**

3.1.9. Хирургия (медицинские науки)

**Автореферат**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2021

Работа выполнена на базе отделения абдоминальной хирургии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Научный руководитель:**

профессор, доктор медицинских наук Кригер Андрей Германович

**Официальные оппоненты:**

**Бедин Владимир Владимирович** — д.м.н., доцент кафедры хирургии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Дюжева Татьяна Геннадьевна** — д.м.н., профессор кафедры госпитальной хирургии Института клинической медицины Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2021 г. в \_\_:\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д 21.1.044.01 при ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Большая Серпуховская, 27.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А. В. Вишневского» Минздрава России и на сайте [www.vishnevskogo.ru](http://www.vishnevskogo.ru).

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2021 г.

**Ученый секретарь диссертационного совета:**

доктор медицинских наук Сапелкин Сергей Викторович

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность исследования

Хронический панкреатит (ХП) — хроническое прогрессирующее воспалительное заболевание поджелудочной железы (ПЖ), которое характеризуется локальной или диффузной деструкцией паренхимы органа, атрофией железистой ткани и её фиброзным перерождением, поражением протоковой системы ПЖ с образованием кист и конкрементов. Указанные процессы неминуемо влекут за собой болевой синдром различной интенсивности, нарушения экзокринной и эндокринной функций.

Распространенность ХП в Европе составляет 25,0 — 26,4 случаев на 100 тыс. населения [Jurp J., 2010]. За последние 30 лет заболеваемость ХП в мире выросла более чем в два раза: в европейских странах она находится в пределах 5 — 10 случаев на 100 тыс. населения, в мире — 1,6–23 случая на 100 тыс. населения в год [Shimizu K., 2010, Spiegel B., 2014]. Средний возраст пациентов с впервые выявленным ХП снизился с 50 до 39 лет [Sellers Z., 2018]. Практически каждый четвёртый пациент, находящийся на стационарном лечении по поводу обострения ХП, госпитализируется повторно в течение 30 дней после выписки [Shah R., 2018]. В России официальная статистика относительно ХП отсутствует. В сводных отчетах Министерства Здравоохранения РФ не представлена информация по эпидемиологии ХП. В методических рекомендациях Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению хронического панкреатита указано, что распространенность ХП в России составляет 27,4 — 50,0 случая на 100 тыс. населения [Ивашкин В.Т., 2018].

Актуальность проблемы лечения ХП обусловлена широким распространением этой болезни среди людей трудоспособного возраста. Длительное прогрессирующее течение заболевания отрицательно влияет на качество жизни (КЖ) пациентов и ведет к полной либо частичной утрате

трудоспособности. Инвалидизация при ХП составляет 15% [Sellers Z., 2018]. ХП также ассоциирован с 4 — 5-кратным увеличением риска смерти по сравнению с общей популяцией [Shimizu K., 2010]

Пациенты, страдающие ХП, нуждаются в постоянном наблюдении врача-гастроэнтеролога и адекватной консервативной терапии [Patel V., 2019]. К помощи хирурга-панкреатолога прибегают только в заключительных стадиях заболевания, когда другие методы лечения не приносят желаемого результата. Так, в популяционном исследовании Bliss L.A. представлены данные о 21445 больных, находившихся на стационарном лечении по поводу ХП в клиниках штата Флорида (США) с 2007 по 2011 год [Bliss L., 2015]. Хирургическое лечение из них получили лишь 1062 пациента (4,95%). Однако, по данным литературных источников, эффективность консервативного лечения в сочетании с эндоскопическими вмешательствами не превышает 30% [Kempeneers M., 2020]. Многие авторы отмечают низкое качество медицинской помощи больным ХП, в том числе в связи с определением оптимального срока хирургического лечения [Machicado J., 2017; Sellers Z., 2018]. При этом оперативное вмешательство не является гарантией купирования болевого синдрома во всех случаях: эффективность хирургического лечения ХП колеблется в широких пределах (62% — 85%) [Diener M., 2017].

Этот факт ставит под сомнение традиционную стратегию лечения ХП и заставляет пересмотреть место хирургических вмешательств в борьбе с данным заболеванием (срок, объем, факторы, влияющие на результат). В первую очередь это касается сроков хирургического лечения. В последнее время растёт число исследований, отстаивающих раннее хирургическое лечение ХП (на протяжении первых 36 месяцев от манифестации заболевания) [Kempeneers M., 2020; Yang C., 2014].

Таким образом, ХП — социально значимое заболевание, поскольку поражает преимущественно трудоспособное население. Даже после проведения всех возможных вариантов лечения ХП, как консервативного, так и хирургического, значительное число пациентов не получает ожидаемого

эффекта. В первую очередь это касается сохранения болевого синдрома и связанного с ним низкого КЖ, что ведёт к неспособности полноценно участвовать в жизни семьи и профессиональной деятельности. Существует проблема в определении оптимального срока для перехода к агрессивной хирургической тактике. Кроме того, окончательно не определены условия, позволяющие достичь желаемого результата от хирургического вмешательства.

Указанные выше проблемы послужили причиной к проведению нашего исследования.

### **Цель исследования**

Улучшение отдаленных результатов хирургического лечения больных хроническим панкреатитом, перенесших резекцию головки ПЖ с продольной панкреатоеюностомией.

### **Задачи исследования**

1. Оценить качество жизни и частоту купирования болевого синдрома у пациентов после резекции головки ПЖ с продольной панкреатоеюностомией.

2. Определить различия в интенсивности и характере болевого синдрома, потребности в симптоматической анальгетической терапии, панкреатических ферментах у лиц, оперированных на разных сроках ХП, а также определить количество функционирующей паренхимы у данных пациентов.

3. Выявить влияние продолжительности заболевания ХП, объёма резекции головки, степени фиброзных изменений поджелудочной железы на болевой синдром, экзокринную, эндокринную недостаточность и качество жизни в отдалённом периоде.

4. Выделить факторы, влияющие в отдалённом периоде на сохранение болевого синдрома, экзокринной и эндокринной недостаточностей.

### **Научная новизна**

1. На основании данных лучевой диагностики объективно определён оптимальный объём резекции головки ПЖ при ХП.

2. Количество сохранных ацинарных структур паренхимы ПЖ позволяет прогнозировать отдалённый результат хирургического лечения ХП.

3. Определены факторы, влияющие на отдалённый результат хирургического лечения пациентов с ХП.

### **Практическая значимость**

1. Обоснована необходимость хирургического лечения ХП в сроки до 36 месяцев от начала заболевания

2. С помощью оценки результатов компьютерной томографии брюшной полости определён оптимальный объём резекции головки ПЖ при хроническом панкреатите.

3. На основании данных лучевых и гистологических методов исследования выделены факторы, позволяющие прогнозировать отдалённый результат хирургического лечения, подобрать адекватную послеоперационную терапию и, тем самым, улучшить КЖ больных ХП.

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

1. Тактика раннего хирургического лечения ХП обладает преимуществом перед поздним вмешательством, так как позволяет в отдалённом периоде улучшить КЖ пациентов, обеспечить купирование болевого синдрома, предупредить развитие экзокринной и эндокринной недостаточности.

2. Обширная резекция головки ПЖ (удаление не менее 50% её объёма) с обязательным извлечением «блокирующего» вирсунголита приводит к выраженному снижению болевого синдрома в отдалённом периоде у пациентов с ХП.

3. Информация о состоянии паренхимы ПЖ по данным КТ и гистологического исследования может использоваться в качестве прогностических факторов, оказывающих влияние на отдалённый результат хирургического лечения.

### **Внедрение результатов исследования в практику**

Результаты диссертационного исследования внесены в практическую работу отдела абдоминальной хирургии ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России и рекомендованы для использования в клинической практике в Национальных Рекомендациях «Хронический панкреатит» (2021).

#### **Апробация результатов исследования**

Основные положения диссертационной работы были представлены и обсуждены на следующих научных конференциях: IV конференция молодых ученых, посвященная памяти академика А.Ф. Цыба «Перспективные направления в онкологии, радиобиологии и радиологии», г. Обнинск 29 ноября 2018 г.; I Общероссийский хирургический Форум, г. Москва 7-9 апреля 2018 г.; IV Всероссийская конференция молодых ученых «Современные проблемы хирургии и хирургической онкологии», г. Москва, 24-25 января 2019 г.; XXII Съезд Общества эндоскопической хирургии России (РОЭХ им. Академика В.Д.Федорова) II Общероссийский хирургический Форум, г. Москва 10-12 апреля 2019 г.; XIII Всероссийский национальный конгресс лучевых диагностов и терапевтов «Радиология 2019», г. Москва 29-30 мая 2019 г.; III Общероссийский хирургический форум, г. Москва 14-17 сентября 2020 г.

Апробация работы состоялась 15 июля 2021 г. на заседании Государственной экзаменационной комиссии по представлению научного доклада об основных результатах подготовленной научно-квалификационной работы (диссертации) в ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России.

#### **Публикация материалов исследования**

По теме диссертационной работы опубликованы 6 статей в журналах, рекомендуемых ВАК, 8 тезисов в научных сборниках.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Материал и методы исследования

В отделении абдоминальной хирургии ФГБУ «НМИЦ хирургии имени А.В. Вишневского» Минздрава России (директор — академик РАН А.Ш. Ревишвили) с января 2014 по декабрь 2019 года по поводу ХП было проведено 130 дуоденум-сохраняющих резекций головки ПЖ (ДСРГ ПЖ) с продольной панкреатоеюностомией.

В исследование не вошли 15 пациентов в связи с отсутствием компьютерной томографии с внутривенным контрастированием. Указанное исследование было необходимо для измерения плотности паренхимы и объёма головки ПЖ. Кроме того, 5 пациентов были исключены из исследования ввиду отсутствия необходимого количества интраоперационного гистологического материала, используемого для подсчета доли сохранных ацинарных структур.

Таким образом, в исследование вошло 110 пациентов, оперированных в объеме ДСРГ ПЖ с продольной панкреатоеюностомией. Исследование включает ретроспективный и проспективный компоненты. Ретроспективный отбор пациентов был выполнен с целью определения структурных изменений паренхимы ПЖ и оценки КЖ в отдалённом периоде. В проспективной части исследования дополнительно производился расчёт объёма резекции головки ПЖ. Исследование получило одобрение этического комитета ФГБУ «НМИЦ хирургии имени А.В. Вишневского».

### Общая характеристика пациентов

Большинство пациентов были мужчины — 69 (62,7%). Средний возраст составил 47 (37;53) лет. В преобладающем числе случаев хирургическому лечению пациенты подвергались на поздних сроках заболевания (37 и более мес.) – 67 (60,9%) наблюдений (**таблица 1**).

Клинические значимые коморбидные заболевания выявлены у 50 (45,5%) пациентов. Сахарным диабетом (СД) страдали 30 (27,3%) пациентов, при этом, в половине случаев (15) установлен специфический тип диабета, в 6 (20%)



случаях – СД 1 типа, в 9 (30%) — случаях СД 2 типа. У двух (6,7%) пациентов отмечалось лабильное течение СД, не поддающееся консервативной терапии. Белково-энергетическая недостаточность была зарегистрирована в 11 (10%) случаях.

**Таблица 1. Общая характеристика пациентов**

Параметры		Всего	Длительность заболевания (мес.)	
			До 36	37 и более.
Пол	М	69 (62,7%)	29()	40()
	ж	41(37,3%)	14()	27()
Возраст		47(37;53)	46 (35,5;51,5)	47 (38,25;53)
ИМТ		21,9(20,2;24,0)	21,9 (19,4;23,5)	22,0 (20,5;24,4)
Физический статус ASA	I	11 (10%)	4	7
	II	90 (81,8%)	37	53
	III	9 (8,2%)	2	7
Сопутствующие заболевания		50(45,5%)	17	33
СД		30(27,3%)	8	22
Белково- энергетическая недостаточность	1 ст.	5 (4,5%)	3	2
	2 ст.	6 (5,5%)	3	3
Курение		75 (68,2%)	26	49

Для оценки влияния продолжительности ХП на структуру ПЖ пациенты были разделены на 2 группы. В первую вошли пациенты, оперированные в течение первых 36 мес. от первичной манифестации ХП, во вторую - пациенты, оперированные на сроке от 37 мес.

Пациентам был выполнен комплекс стандартных лабораторных и инструментальных исследований. Компьютерная томография брюшной полости с внутривенным контрастированием была выполнена до и после операции пациентам проспективной группы с целью определения плотности паренхимы ПЖ, обнаружения «блокирующего» конкремента, контроля его

удаления, а также расчёта объёма резекции головки ПЖ (отдел лучевой диагностики, зав. отделом – член-корр. РАН Г.Г. Кармазановский, научный сотрудник, к.м.н. Кондратьев Е.В.). При необходимости дифференциальной диагностики постнекротических кист с кистозными опухолями выполняли магнитно-резонансную томографию (МРТ) и эндосонографию панкреато-билиарной области.

Операционный материал подвергался гистологическому исследованию (отдел патологической анатомии, зав. отделом к.м.н. Д.В. Калинин, научный сотрудник А.В. Готов). Для оценки количества ацинусов рассчитывали площадь, занимаемую ацинарными структурами в представленном срезе ПЖ, окрашенном гематоксилином-эозином. Результат выражали в процентах от общей площади среза.

Послеоперационный контроль осуществлялся не ранее чем через 6 месяцев после выписки из стационара. Анкетирование проводилось во время личного посещения пациентом клиничко-диагностического отделения Центра, или с помощью телефонной связи.

В оценке отдаленных результатов принимали во внимание рецидив болевого синдрома, его интенсивность и частоту возникновения, потребность в анальгетиках, заместительной ферментной терапии (ЗФТ), впервые выявленный СД. Болевой синдром оценивался с помощью визуально-аналоговой, либо вербально-описательной шкалы (ВАШ). В определении КЖ использовали анкеты-опросники, валидированные для пациентов с ХП – SF-36 и EORTS QLQ-C30. После расчета коэффициентов анализировали показатели общего качества жизни (QoL) физического (PF) и психологического состояния (MH), общего здоровья (GH), боли (BP, PA), а также симптомы: слабость (FA), потеря аппетита (AP), диарея (DI), запор (CO).

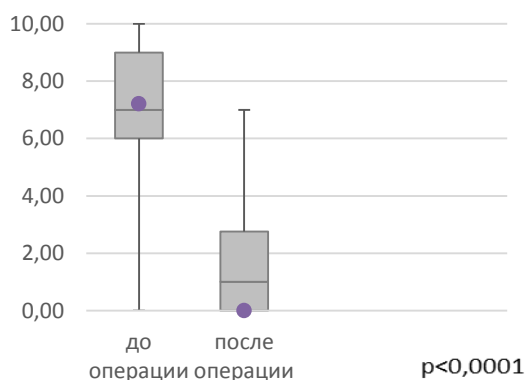
В качестве возможных факторов, влияющих на отдалённый результат, рассматривали показатели, которые условно разделены на две группы: пациент-зависимые и хирург-зависимые. К первой группе отнесены: продолжительность заболевания на момент хирургического вмешательства (до 36 мес. и более 36

мес.) и особенности структуры ПЖ (наличие «блокирующего» конкремента – самого крупного вирсунголита, препятствующего оттоку панкреатического секрета, КТ-плотность паренхимы ПЖ, доля сохранных ацинарных структур в срезе резецированной паренхимы головки ПЖ). Ко второй — объём резекции головки ПЖ и факт удаления «блокирующего» конкремента – эквивалент адекватности объема операции. Дебютом заболевания считали первый эпизод «панкреатической» боли, сопровождающейся потребностью в анальгетиках, или первое обращение в лечебное учреждение по поводу острого панкреатита.

Статистический анализ результатов проводился с использованием параметрических и непараметрических методов вариационной статистики. Данные при их нормальном распределении представлены в виде среднего и доверительного интервала, при ненормальном распределении — в виде медианы с указанием интерквартильного промежутка. Сравнение количественных характеристик было выполнено с помощью t-критерия Стьюдента при нормальном распределении данных и метода Манна-Уитни, если распределение отличалось от нормального. Различия между качественными параметрами определяли с помощью критерия  $\chi^2$  (хи-квадрат) для таблиц сопряжённости 2x2. Полученные отличия признаны статистически достоверными при двухстороннем  $p < 0,05$  (точность 95%).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При контроле отдаленных результатов было доказано достоверное снижение болевого синдрома после операции. Уровень боли по ВАШ снизился на 6 единиц и составил до операции 7 (6;9) баллов, а после операции — 1 (0;2,75) балл,  $p < 0,0001$  (**рис. 1**). Полное купирование болевого синдрома было зарегистрировано в 37 (33,6%) случаях, а значимое уменьшение боли (менее 5 баллов по ВАШ) - в 52 (47,3%) случаях. Таким образом, суммарно 89 (80,9%) пациентов отметили значительную редукцию болевого синдрома.



*Рис. 1. Болевой синдром (ВАШ) до и после операции*

### **Влияние продолжительности хронического панкреатита на клиническое состояние и структуру поджелудочной железы**

Нам удалось подтвердить, что большее число пациентов, оперированных позднее 36 мес. от первичной манифестации ХП, жалуется на рецидив болевого синдрома в отдалённом периоде (70% против 52%,  $p < 0,001$ ), нуждается в приёме анальгетических препаратов (40,3% против 23,3%,  $p = 0,02$ ) и панкреатических ферментов (98,5% против 69,8%,  $p < 0,001$ ) (таблица 2).

**Таблица 2. Болевой синдром и потребность в ферментных препаратах среди пациентов, оперированных на разных сроках ХП**

Параметр	Длительность заболевания, мес		p
	До 36	37 и более	
Боль до операции (ВАШ)	7,5 (6;9)	7 (6;9)	$p = 0,9$
Боль после операции (ВАШ)	1 (0;1)	2,0 (0;3,5)	$p = 0,02$
Рецидив болевого синдрома	22(52%)	47(70%)	$p < 0,001$
Приём анальгетиков	10 (23,3%)	27 (40,3%)	0,065
Кетопрофен, мг	110±56	107±60	0,88
Потребность в приёме панкреатических ферментов	69,8%	98,5%	$p < 0,001$

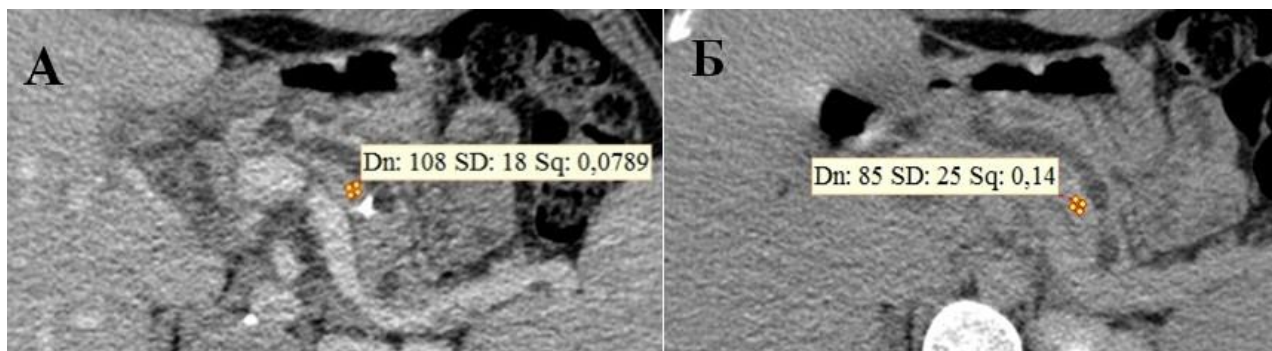
Также был проведён сравнительный анализ данных лучевого и морфологического исследований пациентов, оперированных в разные сроки ХП (таблица 3).

**Таблица 3. Результаты дооперационной КТ брюшной полости с в/в болюсным усилением в зависимости от продолжительности заболевания**

Параметр		Всего	Длительность заболевания, мес.		p
			до 36	37 и более	
Особенности фаз контрастирования ПЖ	Плотность больше в венозную фазу	40 (38,5%)	23 (48,9%)	17 (29,8%)	<b>0,046</b>
	Плотность больше в отсроченную фазу	64 (61,5%)	24 (51,1%)	40 (70,2%)	
Калькулез	нет	21 (19,1%)	14 (33,3%)	7 (10,3%)	<b>0,015</b>
	минимальный	43 (39,1%)	14 (33,3%)	29 (42,6%)	
	умеренный	23 (20,9%)	9 (21,4%)	14 (20,6%)	
	выраженный	23 (20,9%)	5 (11,9%)	18 (26,5%)	
Блокирующий конкремент		70(63,6%)	24(57,1%)	46(67,6%)	0,266
Диаметр блокирующего конкремента, мм		7,5(5,3;10,0)	6(3,8;10)	8,5(5,4;10)	0,078
Диаметр ПП, мм		8(5;10)	7(5;9)	8(6;10)	<b>0,047</b>
Постнекротическая киста	головка	26 (23,6%)	7 (16,7%)	19 (27,9%)	0,577
	тело	3 (2,7%)	2 (4,8%)	1 (1,5%)	
	хвост	4 (3,6%)	2 (4,8%)	2 (2,9%)	
	вся ПЖ	11 (10%)	4 (9,5%)	7 (10,3%)	
	всего	44 (40%)	15 (35,7%)	29 (42,6%)	

Определение плотности паренхимы ПЖ в венозную и отсроченную фазы исследования было доступно в 104 (94,5%) случаях. Показатели плотности ПЖ в венозную и отсроченную фазы КТ позволили достоверно подтвердить факт прогрессирования фиброзных изменений ПЖ с течением времени (**рис. 2**). В целом, в большинстве случаев (64(61,5%)) плотность паренхимы ПЖ в отсроченную фазу преобладала над показателями венозной фазы. Данное соотношение чаще было зарегистрировано среди пациентов, длительно страдающих ХП: при продолжительности ХП до 36 мес., преобладающая плотность паренхимы ПЖ в отсроченную фазу наблюдалась в 24 (51,1%)

случаях, а при длительности ХП от 37 месяцев и более – в 40(70,2%) наблюдениях,  $p=0,046$ .



**Рис. 2.** КТ брюшной полости, аксиальный срез. Измерение плотности паренхимы ПЖ в венозную (А) и отсроченную фазы исследования (Б). Плотность ткани железы в венозную фазу выше, что свидетельствует о сохраненной функционирующей ткани железы.

Выраженный калькулёз ПЖ, т.н. «кальцифицирующий панкреатит», чаще наблюдался среди пациентов, страдающих ХП более 36 месяцев (18(26,5%) и 5(11,9%),  $p=0,015$ ). Интрапаренхиматозные конкременты закономерно чаще отсутствовали среди пациентов, страдающих ХП до 36 мес. (14(33,3%) и 7(10,3%) соответственно,  $p=0,015$ ).

«Блокирующий» вирсунголит (**рис. 3**) был выявлен в 70 (63,6%) наблюдениях: у 24(57,1%) пациентов, страдающих ХП не более 36 мес. и у 46(67,6%) – при длительности заболевания от 37 мес. Диаметр «блокирующего» вирсунголита был больше среди пациентов, длительно страдающих ХП: 8,5(5,4;10) мм против 6(3,8;10) мм ( $p=0,078$ ).



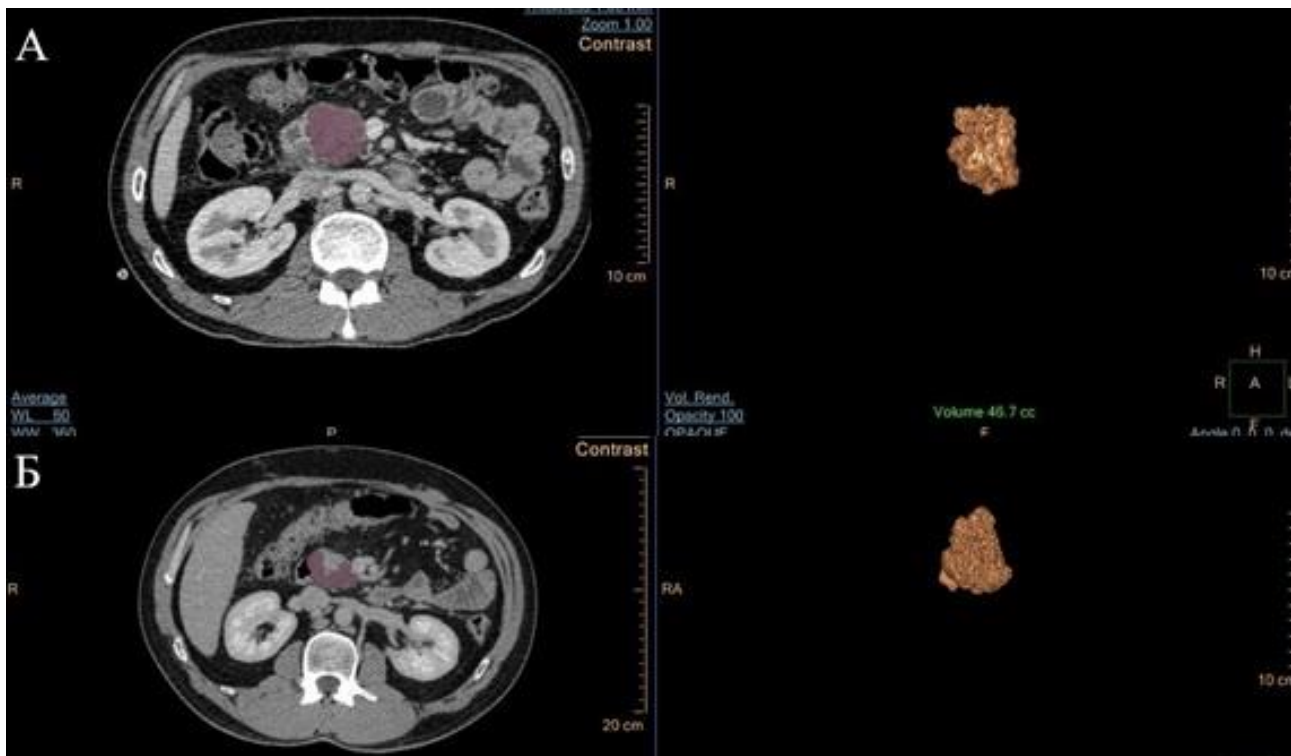
**Рис. 3.** КТ брюшной полости, аксиальный срез, венозная фаза. «Блокирующий» вирсунголит (указан стрелкой)

Панкреатическая гипертензия была более выраженной среди пациентов, длительно страдающих ХП: диаметр панкреатического протока в самой широкой части составил 7(5;9)мм среди больных, страдающих ХП не более 36мес. и 8(6;10) мм – среди пациентов, страдающих ХП не протяжении 37 и более мес. (p= 0,047).

Послеоперационная КТ позволила провести контроль удаления блокирующего вирсунголита и определить объём резекции головки ПЖ (таблица 4, рис. 4). Расчет объема удаленной паренхимы головки ПЖ был доступен в 66 случаях (60%). Минимальная резекция головки ПЖ (менее 50% её объёма) была произведена в 31(47%) случае, обширная резекция (более 50% объёма головки ПЖ) – в 35(53%) случаях.

**Таблица 4. Результаты послеоперационной КТ брюшной полости**

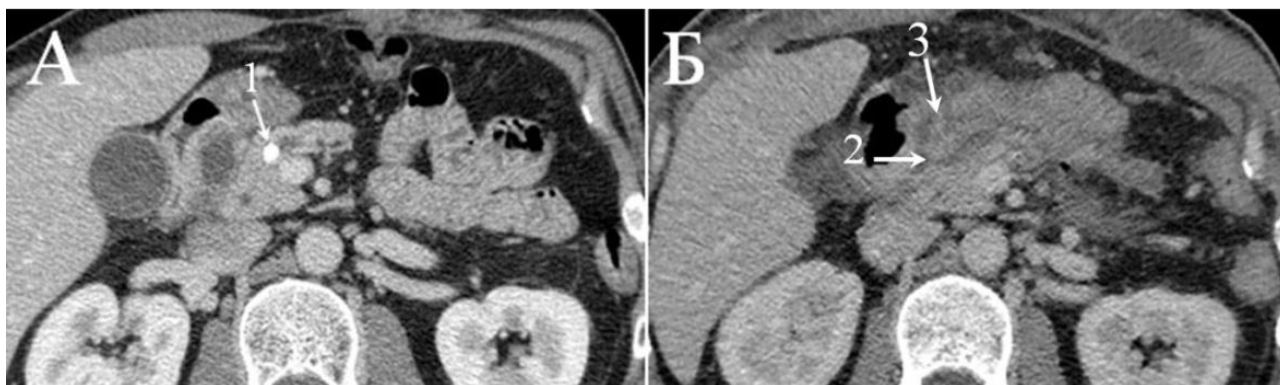
Параметр		Длительность заболевания, мес.		Всего	P
		до 36	37 и более		
Объем резецированной паренхимы ПЖ	До 50%	12 (46,2%)	19 (47,5%)	31 (47%)	0,92
	Больше 50%	14 (53,8%)	21 (52,5%)	35 (53%)	
Блокирующий конкремент	извлечён	21 (50%)	39 (57,3%)	60 (54,5%)	0,49
	не извлечён	21 (50%)	29 (42,6%)	50 (45,5%)	



*Рис. 4. КТ-волюметрия. Маркировка головки ПЖ на аксиальных срезах КТ (слева) и трёхмерная реконструкция (справа). Объём головки ПЖ до операции – 46,7 мл (А), после операции – 26,3 мл(Б).*

По данным операционных протоколов, а также результатов контрольной КТ брюшной полости «блокирующий» вирсунголит был извлечён в 60 (54,5%) случаях (рис. 5). Невозможность экстракции «блокирующего» вирсунголита была связана с рядом технических трудностей (расположение вирсунголита в области терминального отдела протока ПЖ, выраженный фиброз, калькулёз паренхимы ПЖ, развитие массивного интраоперационного кровотечения, формирование постнекротических псевдокист). В подобных случаях стремились к максимальному извлечению доступных конкрементов. Продолжительность заболевания не была связана с объёмом резекции головки ПЖ и успехом экстракции «блокирующего» вирсунголита ( $p>0,05$ ).





**Рис. 5.** КТ брюшной полости, аксиальный срез, венозная фаза. А. До операции: в проекции перешейка ПЖ определяется единственный «блокирующий» вирсунголит (1). Б. После операции: указанный вирсунголит не визуализируется, 2 — зона резекции головки ПЖ, 3 — анастомозированная петля тонкой кишки.

### **Влияние продолжительности ХП на долю экзокринной паренхимы ПЖ**

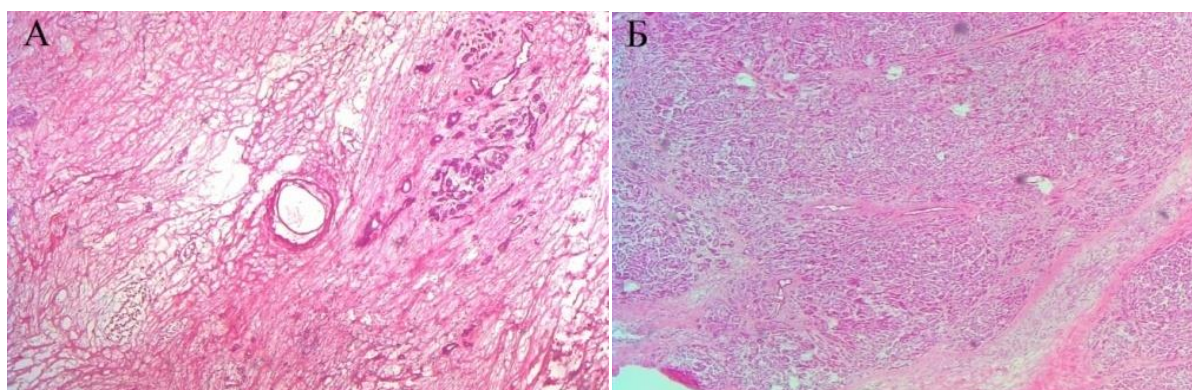
С целью удобства интерпретации результатов, пациенты были распределены на две подгруппы по количеству сохранных ацинарных структур в исследуемом интраоперационном гистологическом материале: до 20% общей площади среза, и более 20% (таблица 5, рис. 6).

**Таблица 5 - Доля сохранных ацинарных структур у пациентов с различной продолжительностью заболевания**

Ацинарные структуры (% от площади среза)	Длительность заболевания, мес.		Всего	p
	До 36	37 и более		
Не более 20%	16 (38,1%)	44 (64,7%)	60 (54,5%)	0,012
20% и более	26 (61,9%)	24 (35,3%)	50 (45,5%)	

Доля ацинусов в срезе ПЖ была обратно пропорциональна длительности заболевания ( $p=0,016$ ). Среди пациентов, оперированных на ранних сроках ХП, только в 16 (38,1%) случаях количество ацинарных структур не превышало 20%, в большинстве представленных срезов (26 (61,9%) случаев) доля сохранных ацинусов составила более 20%. Диаметралью противоположный результат был получен в группе пациентов, длительно страдающих ХП: в

большинстве случаев (44 (64,7%)) в срезе паренхимы ПЖ содержалось менее 20% ацинарных структур. Более 20% ацинусов было обнаружено в 24 (35,5%) срезах интраоперационного гистологического материала.



**Рис. 6.** Срочное гистологическое исследование резецированной паренхимы ПЖ. Увеличение  $\times 40$ . А. Выраженный фиброз и атрофия ацинусов. Сохранные структуры ацинусов занимают 5% площади среза. Б. Слабо выраженный перилобулярный фиброз. Сохранные структуры ацинусов занимают 80% площади среза.

Мы сопоставили результаты гистологического исследования и КТ-измерения плотности паренхимы и обнаружили закономерности, отраженные в таблице 6.

**Таблица 6.** Взаимосвязь КТ-плотности паренхимы ПЖ с долей сохраненных ацинарных структур в резецированном участке паренхиме ПЖ

Ацинарные структуры (% от площади среза)	Плотность паренхимы при КТ (сравнение венозной и отсроченной фаз)		Коэф. Корреляции Спирмена	Сила связи между признаками	Р
	выше в венозную	выше в отсроченную			
Менее 20%	12 (25,5%)	44 (77,2%)	-0,485	<b>Относительно сильная</b>	<0,001
20% и более	35 (74,5%)	13 (22,8%)			
Всего	47	57			

Среди пациентов, у которых площадь ацинарных структур составила менее 20%, в большинстве случаев КТ-плотность паренхимы была выше в отсроченную фазу (44(77,2%)), при количестве ацинусов более 20%, напротив, КТ плотность в венозную фазу чаще преобладала над плотностью в отсроченную фазу КТ (35(74,5%)). В результате корреляционного анализа

между указанными показателями была обнаружена обратная относительно сильная корреляционная связь ( $r=-0,485, p<0,001$ ), что подтверждает достоверность определения фиброзных изменений паренхимы ПЖ с помощью КТ брюшной полости с в/в усилением.

### **Факторы, влияющие на отдалённый результат резекции головки ПЖ с продольной панкреатоеюностомией**

Дальнейший анализ результатов был сконцентрирован на влиянии обозначенных выше факторов на отдалённые результаты: болевой синдром, экзокринную, эндокринную недостаточность и КЖ.

**Болевой синдром.** Анализ позволил определить, что позднее хирургическое вмешательство почти в три раза увеличивает риск сохранения болевого синдрома в отдалённом периоде (ОШ 2,71, 95% ДИ 1,0 — 7,47,  $p=0,035$ ). Фактором, достоверно влияющим на сохранение болевого синдрома, также является панкреатическая гипертензия: диаметр протока ПЖ более 4 мм в более чем в три раза увеличивает шансы сохранения болевого синдрома после хирургического вмешательства (ОШ 3,36, 95% ДИ 0,8 — 4,83,  $p=0,042$ ).

Несмотря на отсутствие статистической достоверности, было отмечено, что наличие блокирующего конкремента, невозможность его удаления, преобладание фиброзных изменений паренхимы ПЖ также увеличивают риск сохранения болевого синдрома и после хирургического вмешательства (таблица 7).

**Таблица 7. Факторы риска сохранения болевого синдрома в отдалённом послеоперационном периоде, отношение шансов (р, ОШ/OR, 95% ДИ)**

Фактор риска	ОШ	95 % ДИ	Р
Продолжительность заболевания – 37 и более мес.	<b>2,71</b>	<b>1,0-7,47</b>	<b>0,035</b>
Диаметр протока ПЖ >4 мм	<b>3,36</b>	<b>0,72-15,78</b>	<b>0,042</b>
«блокирующий» конкремент не был удалён интраоперационно	1,97	0,80-4,83	0,138
Плотность паренхимы ПЖ в отсроченную фазу >чем в венозную фазу КТ	1,52	0,61-3,77	0,364
Наличие «блокирующего» конкремента	1,12	0,45-2,77	0,805
<20% сохраненных ацинарных структур в резецированной паренхиме головки ПЖ	1,09	0,45-2,60	0,854

*Продолжение таблицы 7*

Фактор риска	ОШ	95 % ДИ	Р
Резекция менее 50% объёма головки ПЖ	1,0	0,33-3,03	0,99

**Экзокринная недостаточность.** Достоверными факторами, позволяющими спрогнозировать наличие экзокринной недостаточности в отдаленном периоде являются продолжительность заболевания от 37 мес., преобладающая плотность паренхимы ПЖ в *отсроченную* фазу КТ, наличие «блокирующего» конкремента и резекция менее 50% объёма головки ПЖ (**таблица 8**).

**Таблица 8. Факторы риска развития экзокринной недостаточности в отдалённом периоде (р, ОШ/OR, 95% ДИ)**

Фактор риска	ОШ	95 % ДИ	Р
Продолжительность заболевания – 37 и более мес.	5,17	2,21-12,07	<b>&lt;0,001</b>
Плотность паренхимы ПЖ в отсроченную фазу > чем в венозную фазу КТ	2,81	1,26-6,24	<b>0,009</b>
Резекция менее 50% объёма головки ПЖ	4,14	1,47-11,65	<b>0,005</b>
Наличие «блокирующего» вирсунголита	2,22	1,0-4,93	<b>0,045</b>
Диаметр протока ПЖ >4 мм	1,15	0,41-3,24	0,79
<20% сохранных ацинарных структур в резецированной паренхиме головки ПЖ	1,8	0,84-3,84	0,125
«блокирующий» конкремент не был удалён интраоперационно	1,39	0,65-2,96	0,37

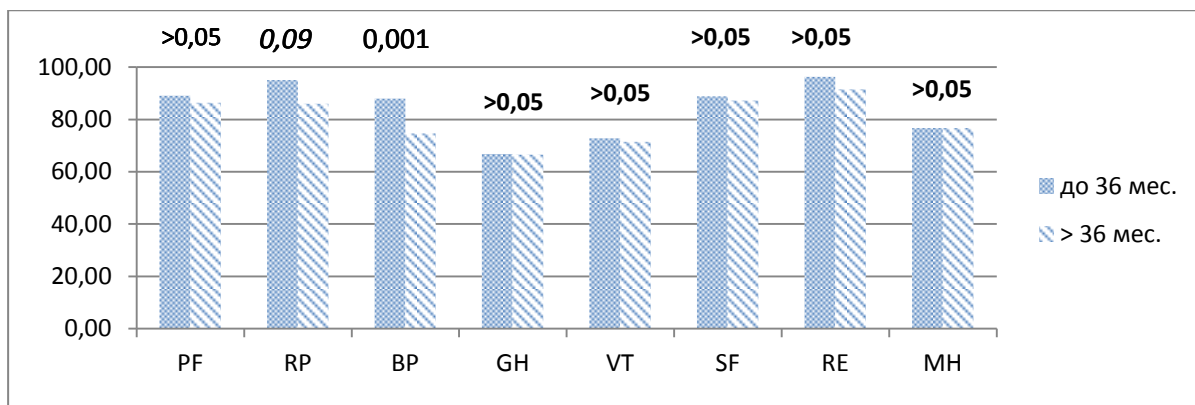
Так, продолжительность ХП на момент операции от 37 мес. и более увеличивает шанс развития экзокринной недостаточности в 5 раз, (ОШ=5,17, р=0,001, 95% ДИ 2,21—12,07), а большие значения плотности паренхимы ПЖ в отсроченную фазу КТ, чем в венозную, увеличивают шансы развития экзокринной недостаточности почти в три раза (ОШ=2,81, р=0,009, 95% ДИ 1,26 — 6,24). Нижняя граница доверительного интервала во всех случаях превышает 1, что указывает на возможность экстраполяции полученных результатов на популяцию. Несмотря на отсутствие статистической достоверности, менее 20% сохранных ацинарных структур в резецированном участке головки ПЖ также отражают наличие экзокринной недостаточности в отдалённом периоде, почти в два раза увеличивая шанс возникновения экзокринной недостаточности (ОШ=1,8, р=0,125, 95% ДИ 0,84 — 3,84)

**Эндокринная недостаточность.** Полученные результаты не позволили нам однозначно судить о возможных причинах, влияющих на возникновение эндокринной недостаточности. Из всех рассматриваемых факторов, только наличие «блокирующего» вирусного гонита достоверно увеличивало риск развития СД в отдалённом периоде более чем в 8 раз (ОШ=8,89, p=0,003, 95% ДИ 1,12 — 70,8). Различия в других показателях были статистически не значимы (таблица 9).

**Таблица 9. Факторы риска развития эндокринной недостаточности в отдалённом периоде (p, ОШ/OR, 95% ДИ)**

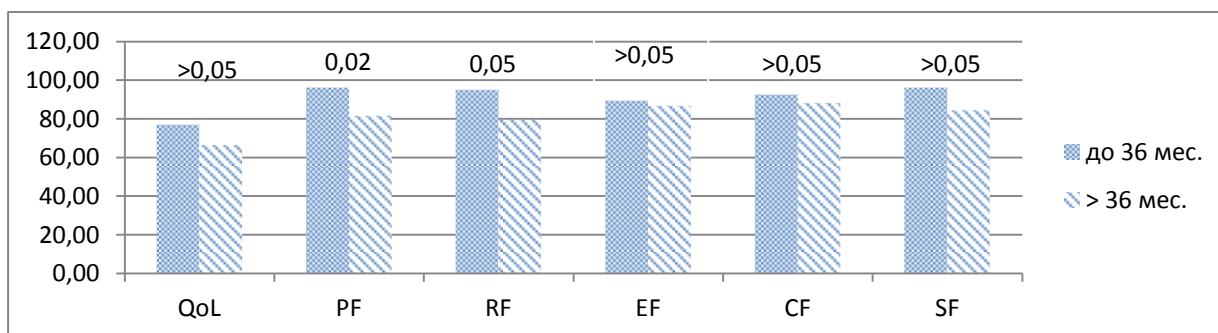
Фактор риска	ОШ	95 % ДИ	P
Продолжительность заболевания – 37 и более мес.	0,8	0,26-2,49	0,71
Плотность паренхимы ПЖ в отсроченную фазу выше, чем в венозную фазу КТ	0,47	0,14-1,54	0,22
Резекция менее 50% объёма головки ПЖ	1,44	0,39-5,28	0,59
Наличие «блокирующего» конкремента	<b>8,89</b>	<b>1,12-70,8</b>	<b>0,003</b>
Блокирующий конкремент удалён	0,71	0,14-3,7	0,68
Диаметр протока ПЖ >4 мм	2,6	0,32-21,31	0,59
Менее 20% сохранных ацинарных структур в резецированной паренхиме головки ПЖ	0,88	0,29-2,71	0,82

**Качество жизни. Срок хирургического лечения.** Пациенты, оперированные на ранних сроках ХП, продемонстрировали более высокие показатели КЖ. В анкете SF-36 достоверные (или близкие к достоверным) различия были обнаружены только в отношении уровня работоспособности (RP) (95,1±13,1 против 86,11±30, соответственно, p=0,09) и болевого синдрома (BP) (88±16,7 и 74,7±20,4, соответственно, p=0,001) (рис. 7)



**Рис. 7** КЖ пациентов (SF-36) в зависимости от срока хирургического вмешательства

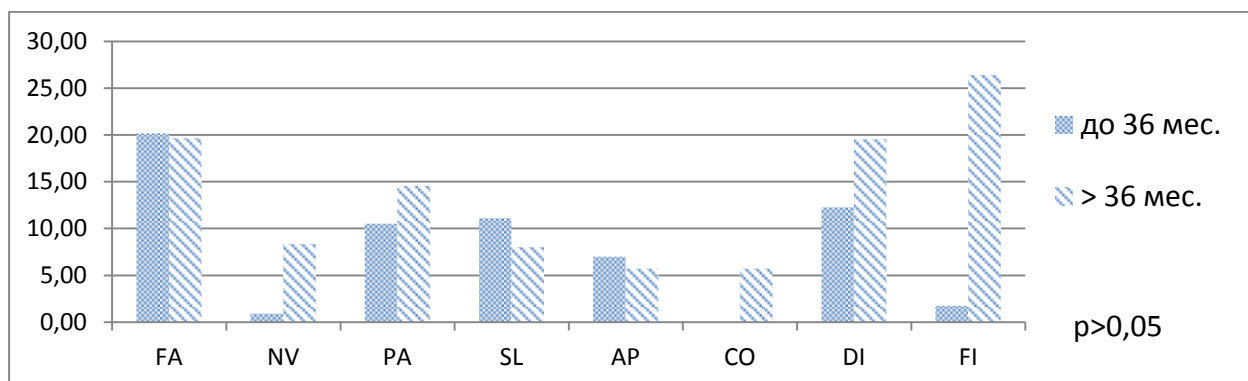
Результаты анкетирования QLQ-C30 также продемонстрировали более высокие показатели КЖ у пациентов, оперированных на ранних сроках ХП (рис. 8). При этом достоверными были показатели физического состояния (PF) (при сроке вмешательства до 36 мес. —  $96,3 \pm 6,6$ , при вмешательстве позднее 36 мес. —  $81,6 \pm 25,1$ ,  $p=0,02$ ) и ролевого функционирования (RF) (способности выполнять свою роль в повседневной жизни) ( $95,2 \pm 3,3$  и  $80 \pm 18,2$ ,  $p=0,05$ , соответственно).



**Рис. 8.** КЖ пациентов (QLQ-C30) в зависимости от срока хирургического вмешательства

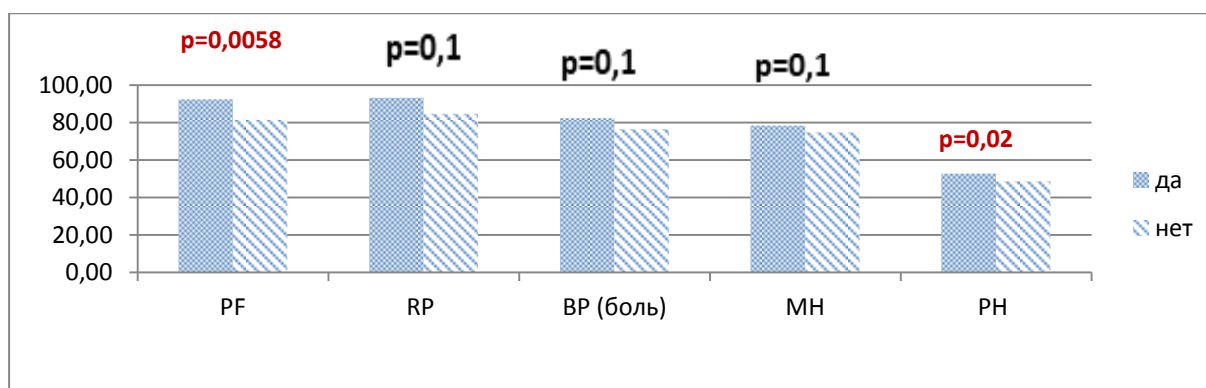
Анкета QLQ-C30 также позволила определить наличие симптомов, влияющих на КЖ и оценить степень их выраженности. Например, нарушения пищеварения, проявляющиеся в виде тошноты и рвоты (NV), эпизодов запора (CO) либо диареи (DI) чаще беспокоили пациентов, оперированных позднее 36

мес. от первичной манифестации ХП. Однако, результаты не были статистически достоверными  $p > 0,05$  (рис. 9).



*Рис. 9. Показатели шкалы симптомов (QLQ-C30) в зависимости от срока хирургического вмешательства (пояснения в тексте)*

**Удаление «блокирующего» вирусунголита** способствовало улучшению КЖ (рис. 10). Показатели физического состояния (PF), работоспособности (RP), психологического (MH) и физического (PH) компонентов здоровья анкеты SF-36 превосходили соответствующие результаты пациентов, у которых «блокирующий» вирусунголит не был извлечён во время операции. Статистически достоверными были различия в характеристике физического состояния пациентов: индекс PF составил  $92,5 \pm 9,1$  балла среди пациентов, у которых был извлечён «блокирующий» вирусунголит и  $81,5 \pm 26,71$  балла – при невозможности его удаления ( $p = 0,0058$ ), индекс PH (общий физический статус) был равен  $52,8 \pm 6,9$  и  $48,8 \pm 9,9$ , соответственно ( $p = 0,02$ ).

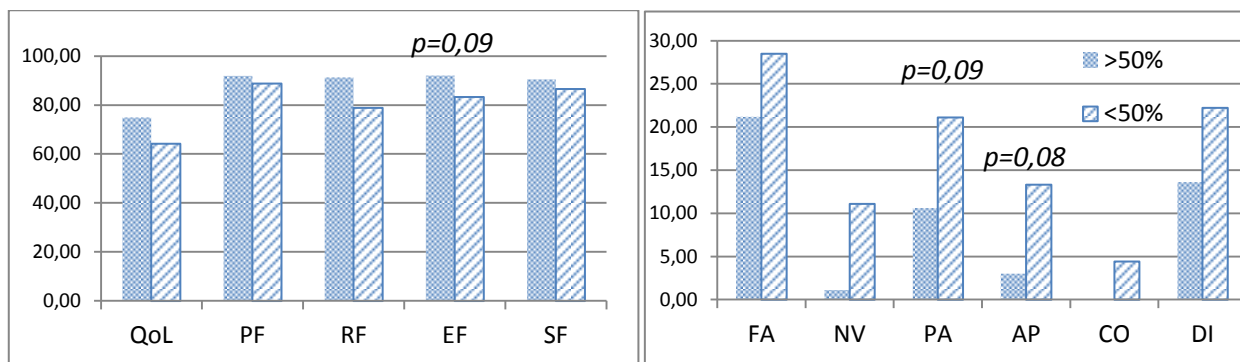


**Рис. 10.** КЖ пациентов в отдалённом периоде в зависимости от удаления «блокирующего» вирусангиомы, анкета SF-36

В результате анализа КЖ пациентов с **различным объёмом резекции головки ПЖ** были зарегистрированы достоверно более высокие показатели физического статуса (PF) у пациентов с обширной резекцией (более 50% объема):  $92,9 \pm 8,83$  против  $81,43 \pm 25,1$  балл,  $p=0,02$  (анкета SF-36). Максимально близкими по статистической значимости были некоторые показатели анкеты QLQ-C30. Например, была отмечена тенденция к ощутимому купированию болевого синдрома при резекции более 50% объёма головки ПЖ (индекс РА анкеты QLQ-C30 —  $10,6 \pm 13,2$  балла при обширной резекции против и  $21,1 \pm 23,9$  – при минимальной,  $p=0,09$ ). Также указанные пациенты реже отмечали потерю аппетита и ухудшение эмоционального статуса (индекс AP  $3 \pm 9,8$  против  $13,3 \pm 24,6$ ,  $p=0,08$ , индекс EF  $92,1 \pm 10$  против  $83,3 \pm 19,4$ , соответственно,  $p=0,09$ ) (**рис. 11**).

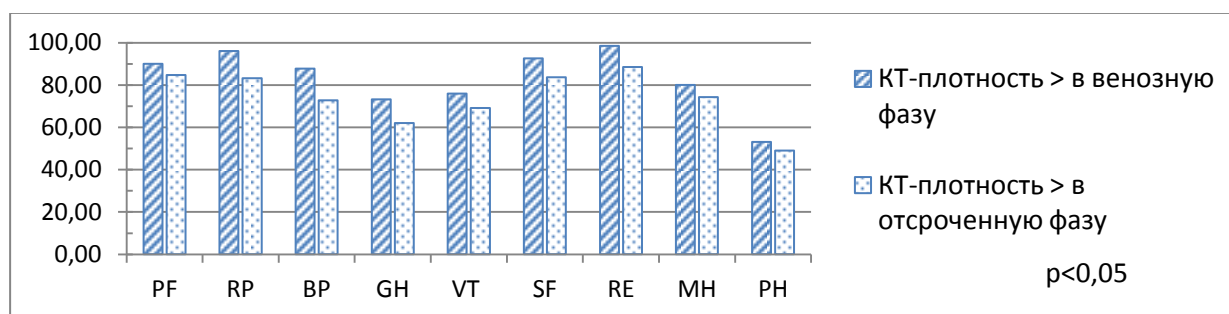
Близкие к статистически значимым различия в показателях физического, эмоционального состояния, интенсивности болевого синдрома и потери аппетита позволяют говорить о положительном влиянии обширной резекции на КЖ в отдалённом периоде. По мере пополнения выборки новыми наблюдениями, статистическая достоверность результатов возрастет.





**Рис. 11.** КЖ пациентов и показатели шкалы симптомов (QLQ-C30) в зависимости от объёма резекции головки ПЖ

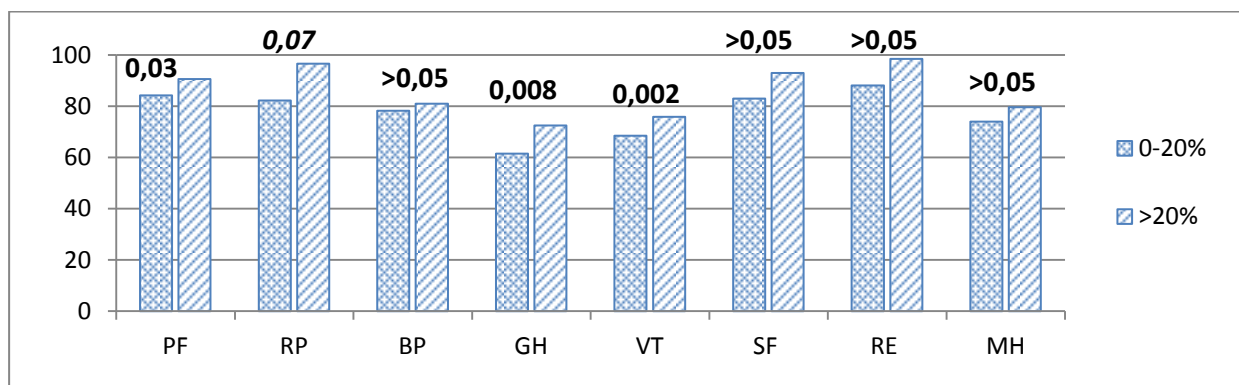
**КТ-плотность паренхимы ПЖ.** Показатели КЖ пациентов с КТ-плотностью паренхимы ПЖ большей в венозную фазу, чем в отсроченную были достоверно выше, чем у пациентов с преобладающей плотностью паренхимы ПЖ в отсроченную фазу КТ ( $p < 0,05$ ). Например, индекс ВР анкеты SF-36, отражающий состояние пациента в зависимости от болевого синдрома составил  $87,7 \pm 13,8$  баллов среди пациентов с КТ-плотностью большей в венозную фазу и  $72,64 \pm 22,3$  балла среди пациентов с преобладающей плотностью в отсроченную фазу КТ ( $p = 0,0002$ ) (рис. 12).



**Рис. 12.** КЖ пациентов после операции в зависимости от показателей КТ плотности ПЖ(SF-36)

**Число ацинарных структур паренхимы ПЖ.** Пациенты с долей сохранившейся ацинарных структур более 20% по сравнению с пациентами с минимальным количеством функционирующей паренхимы отметили значимое улучшение физического состояния (PF) ( $90,7 \pm 14,6$  против  $84,5 \pm 10$  с менее 20% сохранившихся ацинусов), общего состояния здоровья (GH) ( $72,6 \pm 23,4$

против  $61,5 \pm 17,5$ ) и жизненной активности (VT) ( $75,9 \pm 13,3$  против  $68,5 \pm 14,6$ ),  $p < 0,05$ . Различия в работоспособности (RP) были близки к статистически достоверным ( $96,7 \pm 14,7$  и  $82,3 \pm 32,2$ , соответственно,  $p = 0,07$ ) (Рис. 13).



**Рис. 13.** КЖ пациентов после операции в зависимости от доли сохранных ацинарных структур (SF-36).

Таким образом, раннее хирургическое вмешательство, обширная резекция головки ПЖ, а также удаление «блокирующего» вирусунголита позволяют повысить эффективность резекции головки ПЖ с продольной панкреатоеюностомией и гарантируют улучшение КЖ, связанного со здоровьем. Именно эти факторы зависят от оперирующего хирурга. Полученная при обследовании информация о выраженности фиброзных изменений паренхимы ПЖ может быть использована при назначении терапии в отдалённом периоде.

## ВЫВОДЫ

1. Резекция головки ПЖ с продольной панкреатоеюностомией позволяет достичь значимого купирования болевого синдрома у 80,9% пациентов и достоверно улучшить качество жизни в отдалённом периоде.

2. Продолжительность заболевания до операции свыше 36 мес. отрицательно влияет на качество жизни, интенсивность и характер болевого синдрома, потребность в симптоматической анальгетической терапии и панкреатических ферментах. Доказано достоверное уменьшение количества

функционирующей паренхимы ПЖ у пациентов, длительно страдающих ХП (p=0,01).

3. Хирургическое вмешательство, выполненное в течение первых 36 мес. от начала заболевания, объём резекции головки ПЖ более 50% способствуют купированию болевого синдрома, уменьшению потребности в приёме анальгетических препаратов и панкреатических ферментов. Показатели качества жизни пациентов, оперированных на ранних сроках ХП, превосходят отдалённые результаты пациентов, длительно страдающих ХП.

4. Достоверными факторами риска сохранения болевого синдрома в отдалённом периоде являются хирургическое вмешательство позднее 36 мес. от первичной манифестации ХП, курение и панкреатическая гипертензия. Предикторами развития послеоперационной экзокринной недостаточности являются хирургическое вмешательство на поздних сроках ХП, минимальная резекция головки ПЖ и наличие «блокирующего» вирсунголита, а также выраженный фиброз паренхимы ПЖ. Достоверным предиктором развития эндокринной недостаточности в отдалённом периоде является наличие «блокирующего» вирсунголита.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Пациентам с осложнёнными формами ХП рекомендовано выполнение хирургического вмешательства в течение первых 36 мес. от начала заболевания с целью достижения значимого купирования болевого синдрома и улучшения качества жизни.

2. Объём резецируемой ткани головки ПЖ должен превышать 50%, при этом следует удалять «блокирующий» конкремент.

3. С целью прогноза отдалённого результата хирургического лечения ХП и подбора адекватной послеоперационной терапии необходимо учитывать информацию о структуре ПЖ, а именно: о наличии «блокирующего» вирсунголита, степени фиброзных изменений и количестве сохранных ацинарных структур.

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Ревишвили А.Ш., Кригер А.Г., Вишневский В.А., Смирнов А.В., Берелавичус С.В., Горин Д.С., Ахтанин Е.А., Калдаров А.Р., Раевская М.Б., Захарова М.А. Актуальные вопросы хирургии поджелудочной железы. // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2018;(9):5-14.
2. Кригер А.Г., Будзинский С.А., Захарова М.А., Горин Д.С. Комплексное лечение больного хроническим панкреатитом. // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2018;(11):68-70.
3. Захарова М.А., Смирнов А.В., Горин Д.С., Воробьева Е.А., Кригер А.Г. Качество жизни как показатель эффективности хирургического лечения хронического панкреатита. // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2019;(11):42-51.
4. Захарова М.А., Горин Д.С., Маринова Л.А., Кригер А.Г. Рентгенонегативный вирсунголитиаз у больных хроническим панкреатитом//Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2019;(12):137-140.
5. Захарова М.А., Кригер А.Г., Кармазановский Г.Г., Кондратьев Е.В., Гальчина Ю.С. Отдаленные результаты резекции головки поджелудочной железы при хроническом панкреатите. // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2021;(1):47-54.
6. Влияние морфологического состояния паренхимы поджелудочной железы на отдаленные результаты хирургического лечения хронического панкреатита. // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2021;(5):42-49.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ДР – дистальная резекция  
ДСРГПЖ – дуоденумсохраняющая резекция головки поджелудочной железы  
ЗФТ – заместительная ферментная терапия  
ИМТ – индекс массы тела  
КЖ – качество жизни  
КТ – компьютерная томография  
МРТ магнитно-резонансная томография  
НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты  
ПДР – панкреатодуоденальная резекция  
ПЖ – поджелудочная железа  
СД – сахарный диабет  
ХП – хронический панкреатит  
ЭндоУЗИ – эндоскопическое ультразвуковое исследование  
АР – снижение аппетита  
ASA – American Society of Anaesthesiologists (Американское общество анестезиологов)  
СО – запор  
ДИ – диарея  
ЕФ – эмоциональное состояние  
ФА – утомляемость  
FI – финансовые затруднения, связанные с ХП  
GH – общее состояние здоровья  
MH – психологический статус  
NV – тошнота и рвота  
РА – боль  
RF – физическое состояние  
QoL – общее КЖ  
RE – работоспособность, связанная с психол. состоянием  
RP – работоспособность  
SF – интеграция в социуме  
VT – жизненная активность  
BP – отсутствие боли  
PH – совокупный физ. компонент здоровья