

*На правах рукописи*

**Горин Давид Семенович**

**СПЕЦИФИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ В ХИРУРГИИ ОПУХОЛЕЙ  
ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

3.1.9. Хирургия (медицинские науки)

3.1.6. Онкология, лучевая терапия (медицинские науки)

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Научные консультанты:  
д.м.н., проф. Кригер А.Г.,  
д.м.н. Сидоров Д.В.

Москва - 2022

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

**Научные консультанты:**

доктор медицинских наук, профессор **Кригер Андрей Германович**

доктор медицинских наук **Сидоров Дмитрий Владимирович**

**Официальные оппоненты:**

**Тавобиллов Михаил Михайлович** – доктор медицинских наук, заведующий отделением хирургии печени и поджелудочной железы ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ; профессор кафедры хирургии РМАНПО;

**Файнштейн Игорь Александрович** - доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник онкологического отделения хирургических методов лечения №6 (абдоминальной онкологии) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;

**Дюжева Татьяна Геннадьевна** - доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной хирургии Института клинической медицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава РФ (Сеченовский Университет).

**Ведущая организация:** государственный научный центр Российской Федерации ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В.Петровского».

Защита состоится « \_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2022 г. в \_\_\_ :\_\_ часов на заседании диссертационного совета 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 « \_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2022 г.

Ученый секретарь диссертационного совета: доктор медицинских наук

**Сапелкин Сергей Викторович**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность исследования

Хирургическое вмешательство является методом выбора в лечении доброкачественных опухолей и одним из ключевых компонентов в комплексном лечении злокачественных опухолей поджелудочной железы (ПЖ). Наряду с непосредственными техническими сложностями и особенностями самой операции на результаты хирургического лечения оказывает значительное влияние течение и тяжесть послеоперационного периода. Послеоперационная летальность при хирургических вмешательствах на поджелудочной железе в специализированных зарубежных и отечественных центрах в настоящее время не превышает 5%, при этом уровень послеоперационных осложнений остается высоким, достигая 30-50% [Коваленко З.А., 2021; Dusch N., 2017].

К специфическим осложнениям операций на ПЖ относятся панкреатический свищ (ПС), гастростаз (ГС) и послеоперационное кровотечение (ПКР). Патогенетической основой этих осложнений является послеоперационный панкреатит (ПП), приводящий к возникновению воспалительного ответа в зоне хирургического вмешательства и окружающей парапанкреатической клетчатке. Интенсивность этого ответа, в свою очередь, зависит от исходной структуры ПЖ, объема хирургического вмешательства, характера заболевания, интраоперационной кровопотери и ряда других факторов, определяющих течение послеоперационного периода. Специфические осложнения, являющиеся по сути проявлениями ПП, представляют собой основную причину послеоперационной летальности, способствуют значительному увеличению сроков стационарного лечения пациентов, ухудшению качества жизни в послеоперационном периоде и более позднему началу адъювантной химиотерапии в рамках комплексного лечения злокачественных опухолей ПЖ.

Вопросам прогнозирования тяжести послеоперационного периода и определения факторов риска на дооперационном этапе посвящено значительное количество работ в зарубежной литературе и единичные отечественные исследования [Восканян С.Э, 2014; Патютко Ю.И., 2019; Попов А.Ю., 2021; Akgul O.

2019; Williamsson C., 2020]. Большинство авторов сходится во мнении, что наиболее значимым фактором риска, определяющим течение послеоперационного периода, является структура ПЖ на момент хирургического вмешательства. «Мягкая» железа, не утратившая свою функциональную активность, является пусковым моментом в каскаде тяжелых осложнений как после резекций ПЖ, так и при выполнении органосберегающих вмешательств. В свою очередь, критерии определения «мягкой» железы, как на дооперационном этапе, так и интраоперационно, в большинстве исследований носят косвенный характер [Гальчина Ю.С., 2020].

Возникновение специфических осложнений при выполнении панкреатодуоденальной резекции (ПДР), по мнению ряда авторов, является комплексной проблемой, обусловленной не только исходным морфофункциональным состоянием ПЖ, но и методикой ее пересечения, а также кровоснабжением остающейся культи. Поиску наиболее значимых пред- и интраоперационных факторов риска развития специфических осложнений посвящено значительное количество работ [Akamatsu N., 2010; Akgul O., 2019; Greenblatt D., 2011; Kawai M., 2011; Parikh P., 2010; Williamsson C., 2020]. Тем не менее, вопрос объективного выявления наиболее значимых прогностических факторов остается открытым.

Актуальным представляется вопрос кровоснабжения культи ПЖ, имеющий, по данным S. Connor (2016), одно из ключевых значений в развитии ПП и патогенезе возникновения каскада специфических осложнений после ПДР. Концепция ишемического генеза ПП, предложенная автором в 2016 году, демонстрирует значение кровоснабжения культи ПЖ в развитии панкреатита после ПДР [Connor S., 2016]. Автором изучены особенности нарушения микроциркуляции в зоне резекции ПЖ, приводящие к ишемии ткани и последующему некрозу, что, в свою очередь, может привести к возникновению ПС. В этой связи, важное значение приобретает вопрос изучения сосудистой анатомии ПЖ и определения ее роли в развитии специфических послеоперационных осложнений.

Механизм развития ПП при дистальной резекции (ДР) ПЖ и энуклеации опухоли (ЭО) связан с непосредственной травматизацией железы в зоне

хирургического вмешательства. Независимо от исходного заболевания, незадействованные в патологическом процессе отделы ПЖ не претерпевают каких-либо вторичных атрофических изменений. В связи с этим предикторы, демонстрирующие морфофункциональное состояние железы, не имеют высокого прогностического значения в развитии специфических осложнений после этих операций. В ряде исследований была продемонстрирована прогностическая значимость таких факторов, как анатомо-физиологические особенности пациента, близость панкреатического протока к зоне оперативного вмешательства, технические аспекты выполнения операции. Тем не менее, частота специфических осложнений как после ДР, так и после ЭО, достигает 40-70% [Ecker B.L., 2019; Peng Y.P., 2017; Shen X., 2022], оставляя актуальным вопрос поиска наиболее значимых прогностических факторов.

Совокупность предикторов, выявленных как на дооперационном этапе, так и во время операции, может сыграть ключевую роль в прогнозировании возникновения специфических послеоперационных осложнений. Важность оценки прогностических критериев диктуется патогенетической основой специфических осложнений – послеоперационным панкреатитом, профилактику и лечение которого в отдельных случаях необходимо начинать уже во время операции и в первые часы после нее. Клинически значимый ПС и аррозионное кровотечение развиваются, как правило, не ранее 3-4 послеоперационных суток, когда момент для патогенетической терапии ПП уже упущен, а лечение направлено на борьбу с его последствиями.

Закономерным продолжением ПП, возникшего непосредственно во время хирургического вмешательства, будь то ПДР, ДР или ЭО, является возникновение ПС. Сам по себе ПС не несет значительной угрозы жизни больного. В подавляющем большинстве случаев при адекватном функционировании дренажей ПС закрывается самостоятельно. Тем не менее, наличие ПС, как признака продолжающихся воспалительных изменений в зоне хирургического вмешательства, является определяющим фактором в возникновении аррозионного кровотечения, частота которого в специализированных панкреатологических центрах достигает 2-12 % от общего числа оперированных больных [Asari S., 2016]. Несмотря на, казалось бы,

невысокие показатели частоты кровотечения, летальность в данной группе больных может достигать 30-70% [Wu X., 2020].

Пациенты с послеоперационным аррозионным кровотечением представляют собой наиболее тяжелую группу больных, оперированных по поводу опухолей ПЖ [Коваленко З.А., 2021; Wu X., 2020]. Важным компонентом в лечении данной категории больных являются эндоваскулярные вмешательства, возможность выполнения которых все чаще рассматривается в современных исследованиях и является строго необходимой в стационаре, где проводятся хирургические вмешательства на ПЖ. Выполнение ангиографии и рентгенэндоваскулярного лечения (РЭЛ) в виде эмболизации или стентирования дает возможность достижения гемостаза без релапаротомии в условиях воспалительного инфильтрата [Алекян Б.Г., 2022].

Таким образом, прогнозирование течения послеоперационного периода на основании выявления пред- и интраоперационных факторов риска развития специфических осложнений, интра- и послеоперационные методы профилактики и раннего лечения послеоперационного панкреатита, а также разработка лечебно-диагностического алгоритма ведения пациентов с ПС и ПКР является актуальной проблемой хирургической панкреатологии. Решение этих вопросов позволит не только улучшить непосредственные результаты хирургического лечения больных опухолями ПЖ и минимизировать вероятность летального исхода, но и обеспечит возможность более раннего начала адъювантной химиотерапии, которая является обязательным компонентом в комплексном лечении злокачественных опухолей ПЖ.

### **Цель исследования**

Разработка научно обоснованной стратегии прогнозирования, профилактики и лечения специфических послеоперационных осложнений при хирургическом лечении больных опухолями поджелудочной железы.

### **Задачи исследования**

1. Определить статистически значимые факторы риска возникновения панкреатического свища при хирургическом лечении больных опухолями поджелудочной железы.
2. Разработать прогностическую шкалу, позволяющую определить вероятность возникновения панкреатического свища после панкреатодуоденальной резекции.
3. Определить значимость послеоперационного панкреатита, как самостоятельного осложнения, в развитии специфических осложнений после панкреатодуоденальной резекции.
4. Изучить артериальную ангиоархитектонику поджелудочной железы и влияние интраоперационного расширения границы ее пересечения при панкреатодуоденальной резекции на частоту развития специфических послеоперационных осложнений.
5. Определить статистически значимые факторы риска развития позднего послеоперационного кровотечения при хирургическом лечении больных опухолями поджелудочной железы.
6. Разработать лечебно-диагностический алгоритм при возникновении в послеоперационном периоде панкреатического свища и кровотечения.

### **Научная новизна**

1. По результатам исследования определены наиболее значимые факторы риска возникновения панкреатического свища и аррозийного кровотечения в послеоперационном периоде при хирургическом лечении больных опухолями поджелудочной железы.
2. Посредством статистических методов анализа определена вероятность развития панкреатического свища после панкреатодуоденальной резекции при различном сочетании факторов риска и обосновано разделение больных на группы риска возникновения специфических послеоперационных осложнений.

3. В результате исследования определена роль послеоперационного панкреатита как самостоятельного осложнения в развитии специфических осложнений при хирургических вмешательствах по поводу опухолей поджелудочной железы.

4. По результатам анатомического и клинического исследований определено значение ангиоархитектоники поджелудочной железы и расширения границы резекции в развитии специфических осложнений после панкреатодуоденальной резекции.

5. По результатам анализа методов диагностики и лечения сформулирован лечебно-диагностический алгоритм при возникновении панкреатического свища и кровотечения после операций по поводу опухолей поджелудочной железы.

### **Практическая значимость**

1. Определение наиболее значимых факторов риска позволяет на пред- и интраоперационном этапе лечения прогнозировать течение послеоперационного периода и оценить вероятность возникновения специфических осложнений при хирургическом лечении больных опухолями поджелудочной железы.

2. Полученные данные позволяют по совокупности пред- и интраоперационных предикторов определить группу больных с высоким риском послеоперационных осложнений и своевременно начать проведение профилактических и лечебных мероприятий.

3. По результатам работы показано, что выявление послеоперационного панкреатита на основании лабораторных данных в первые сутки после операции может расцениваться, как ранний послеоперационный предиктор специфических осложнений в условиях стертой клинической картины и ограниченных возможностей применения инструментальных методов диагностики.

4. Выполнение хирургического вмешательства с учетом ангиоархитектоники поджелудочной железы способствует снижению частоты специфических послеоперационных осложнений при хирургическом лечении больных опухолями поджелудочной железы.

5. Рентгенэндоваскулярное лечение при поздних послеоперационных кровотечениях у больных со стабильными гемодинамическими показателями является эффективным методом гемостаза и позволяет избежать релапаротомии в условиях воспалительного инфильтрата.

6. Применение лечебно-диагностических алгоритмов у пациентов с панкреатическим свищом и послеоперационным кровотечением обеспечит унифицированный подход в ведении данной группы пациентов, что в значительной степени отразится на улучшении результатов лечения и их адекватной оценке.

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

Предложенные в работе диагностические, профилактические и лечебные методы внедрены и применяются в работе отделения абдоминальной хирургии ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А. В. Вишневского» Минздрава России, ГБУЗ города Москвы «Госпиталь для ветеранов войн № 3 Департамента здравоохранения города Москвы» (ГБУЗ «ГВВ № 3 ДЗМ»); кафедры факультетской хирургии им. С. П. Федорова ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» МО РФ.

Также результаты диссертационной работы включены в программу обучения ординаторов по специальности «хирургия», повышения квалификации врачей-хирургов на факультете дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Минздрава России, кафедре факультетской хирургии им. С. П. Федорова ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» МО РФ.

### **Апробация результатов исследования**

Основные положения и материалы диссертации доложены на Российском онкологическом конгрессе (г. Москва, 2019 г.); Первом Международном форуме Инновационная онкология (г. Москва, 2020 г.); ученом совете ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А. В. Вишневского» (г. Москва, 2021 г.); XXVIII Международном конгрессе ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ «Актуальные проблемы гепатопанкреатобилиарной хирургии» (г. Москва, 2021 г.); VII Съезде

хирургов Юга России (г. Пятигорск, 2021 г.).

### **Публикации**

По теме диссертационной работы опубликовано 58 научных работ, из них 45 статей в рецензируемых ВАК и зарубежных периодических изданиях, методические руководства и рекомендации.

### **Структура диссертации**

Диссертация состоит из введения, 4-х глав, заключения, выводов, рекомендаций в практику, списка сокращений и списка литературы, включающего 150 источников (14 отечественных и 136 зарубежных публикаций). Диссертация изложена на 202 страницах машинописного текста, включает 24 таблицы и 22 рисунка.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Ключевую роль в возникновении специфических осложнений в хирургии опухолей поджелудочной железы играет послеоперационный панкреатит.
2. Своевременное применение лечебно-профилактических мер позволяет уменьшить вероятность развития специфических послеоперационных осложнений или значимо снизить их тяжесть.
3. Предикторами послеоперационных осложнений служат пред- и интраоперационные факторы риска, наиболее объективно определяющие структуру поджелудочной железы, а также результаты определения количества функционирующих ацинарных структур в срезе железы при срочном гистологическом исследовании.
4. Выполнение хирургического вмешательства при опухолях поджелудочной железы с учетом артериальной анатомии позволяет снизить риск возникновения специфических послеоперационных осложнений.
5. Эндоваскулярные методы лечения и релапаротомия с целью гемостаза должны рассматриваться как компоненты единого комплексного лечения при поздних послеоперационных кровотечениях.

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Материалы и методы исследования

В диссертационное исследование включены больные, оперированные по поводу опухолей ПЖ и периампулярной зоны, перенесшие резекционные вмешательства различного объема и энуклеацию опухоли. Пациенты, оперированные по поводу хронического панкреатита, а также больные, перенесшие панкреатэктомию и единичные нестандартные вмешательства при опухолях ПЖ, из исследования исключены. Таким образом, анализу подвергнуты результаты лечения 364 больных за период 2016 – 2020 годов, перенесших ПДР (211), ДР (102), энуклеацию опухоли (51).

Среди 364 пациентов, включенных в исследование, мужчин было 145, женщин - 219. Средний возраст составил 55 лет (18;90). По поводу протоковой аденокарциномы (ПАК) ПЖ оперировано 145 больных, нейроэндокринной опухоли (НЭО) – 95, кистозной опухоли ПЖ – 72, аденокарциномы большого сосочка 12-перстной кишки (БДС) и терминального отдела общего желчного протока (ТОХ) – 46, аденокарциномы ободочной кишки с инвазией в головку ПЖ – 2, эктопированной селезенки – 3, интраабдоминального десмоида – 1.

ПДР выполнена при опухолях головки ПЖ и периампулярной зоны 211 больным. В 185 наблюдениях операция произведена с сохранением привратника (в модификации Traverso-Longmire), 26 больным - гастропанкреатодуоденальная резекция (гПДР, типичная операция Whipple). Среди больных мужчин было 107, женщин -104. Средний возраст составил 58 лет (31;79). По поводу ПАК головки ПЖ оперировано 123 пациента (58,3%), рака БДС и ТОХ - 46 (21,8%), КО ПЖ - 24 (11,3%), НЭО ПЖ - 16 (7,6%), в 3 наблюдениях имело место прорастание злокачественной опухоли смежных органов в головку ПЖ.

При опухолях корпорокаудального сегмента ДР ПЖ выполнена 102 больным. Среди оперированных больных мужчин было 25, женщин - 77. Средний возраст пациентов составил 49 лет (19; 81). По поводу ПАК оперировано 23 больных (23,5%), НЭО – 35 (34,3%), кистозных опухолей ПЖ – 41 (40,2%), добавочной селезенки – 3 (3%). Среди 41 пациента с кистозными опухолями ПЖ муцинозная

цистаденома была у 23, муцинозная цистаденокарцинома-2, внутрипротоковая папиллярная муцинозная опухоль (ВПМО) ассоциированная с аденокарциномой – 2, серозная цистаденома – 5, солидно-псевдопапиллярная опухоль (СППО) – 9.

ЭО у 51 больного выполняли при НЭО размерами до 2 см и КО ПЖ. При опухолях, расположенных в непосредственной близости от протока ПЖ, в связи с высокой угрозой его повреждения предпочтение отдавали традиционному доступу.

Аналізу подвергнуты специфические послеоперационные осложнения — послеоперационный панкреатит (ПП), панкреатический свищ (ПС), гастростаз (ГС), послеоперационное кровотечение (ПКР). Специфические осложнения верифицировали и стадировали согласно международной классификации ISGPS (International Study Group on Pancreatic Surgery).

Панкреатическим свищом считали поступление любого, доступного измерению, количества отделяемого по дренажу позже 3 ПОС при уровне амилазы в содержимом более чем в 3 раза превышающем норму амилазы в крови, оказывающее влияние на общее состояние больного и течение послеоперационного периода. Изучена роль ПП в развитии ПС. Исследование носило ретроспективный характер, в него были включены пациенты с наличием в истории болезни данных об уровне амилаземии в первые ПОС.

С целью оценки влияния артериальной архитектоники ПЖ и уровня ее пересечения при ПДР на частоту возникновения ПС совместно с сотрудниками кафедры анатомии Рязанского Государственного университета им. академика И. П. Павлова были изучены особенности сосудистой анатомии ПЖ. В анатомическую часть исследования включены результаты изучения 42 трупных органокомплексов (смерть людей наступила не от заболеваний ПЖ).

В клиническую часть исследования включены 62 пациента, которым выполнена ПДР. По характеру контрастирования ПЖ при КТ (отношение значений плотности в артериальную и венозную фазы контрастирования больше 1) и данным интраоперационного срочного гистологического исследования (количество функционирующих ацинарных структур более 40%) все больные относились к группе высокого риска послеоперационных осложнений. Во всех 62 наблюдениях

изучена артериальная анатомия ПЖ по данным предварительной КТ с внутривенным контрастированием и определены варианты расположения дорсальной панкреатической артерии (ДПА). У 20 больных из 62, составивших основную группу исследования, пересечение ПЖ во время ПДР производилось острым путем, отступая 10-15 мм от левого края мезентерикопортального ствола.

С целью прогнозирования ПС после ПДР по совокупности пред-, интраоперационных данных и результатам морфологического исследования изучена прогностическая значимость таких факторов риска, как диагноз, отличающийся от протоковой аденокарциномы; «мягкая» железа по данным КТ; «мягкая» железа при интраоперационной оценке; более 40% функционирующих ацинарных структур при срочном гистологическом исследовании. Определен показатель риска возникновения ПС при различных сочетаниях указанных предикторов. Для пациентов с ПАК ПЖ определено влияние критерия Т (размер опухоли по классификации TNM ВОЗ 2019 г.) на частоту возникновения ПС.

Проведен анализ факторов риска возникновения ПС после ДР ПЖ. В анализ включены такие предикторы, как возраст пациента, ДР по поводу ПАК, вариант ДР с сохранением селезенки, лапароскопический/робот-ассистированный доступ.

ГС диагностировали при необходимости назогастральной декомпрессии более 3 ПОС или повторной установке зонда позже 3 ПОС. Проведена оценка влияния различных факторов риска на развитие ГС в послеоперационном периоде. Выполнен однофакторный анализ таких предикторов, как возраст пациента старше 50 лет, ИМТ $\geq$ 25 кг/м<sup>2</sup>, вариант ПДР с сохранением привратника, длительность хирургического вмешательства более 5 часов, наличие ПП в раннем послеоперационном периоде, наличие ПС.

Послеоперационным кровотечением (ПКР) считали любой эпизод поступления крови по дренажам из брюшной полости, назогастральному зонду, при его наличии, рвоты кровью/кофейной гущей, наличие мелены. Классифицировали ПКР, в том числе и «сторожевое», по принятым международным критериям ISGPS, определяя такие параметры, как время возникновения (раннее/позднее), локализацию (внутрибрюшное/кишечное), тяжесть (нетяжелое/тяжелое).

Анатомическое исследование проведено на базе Рязанского государственного университета им. академика И. П. Павлова совместно с сотрудниками кафедры нормальной анатомии. В анатомическую часть исследования цефалоцервикального сегмента ПЖ включены результаты изучения 42 трупных органокомплексов. Клинические методы обследования больных включали сбор жалоб, анамнеза заболевания, оценку сопутствующих заболеваний, при необходимости, с привлечением анестезиолога-реаниматолога на амбулаторном этапе. Дообследование, требующееся по поводу сопутствующих заболеваний, проводилось, как правило, на догоспитальном этапе.

При предоперационном обследовании определяли предположительную структуру опухоли, ее размеры, отношение к магистральным сосудам и панкреатическому протоку, вариант ангиоархитектоники гепатопанкреатобилиарной зоны. Структуру железы вне опухолевого поражения определяли по коэффициенту накопления - отношению величин плотности в артериальную и венозную фазы исследования. Значение плотности определяли путем вычисления средней величины трех измерений паренхимы неизмененных отделов ПЖ, не включая в зону измерения панкреатический проток, кровеносные сосуды, клетчатку. «Мягкая» железа характеризовалась коэффициентом накопления более 1.

Ангиографию при послеоперационном кровотечении выполняли на аппарате Philips Allura Centron, в режиме цифровой (дигитальной) субтракционной ангиографии (DSA), 3-6 кадров в секунду, по (стандартной) методике: пункция бедренной или плечевой артерии; диагностические катетеры 5Fr типы кончиков: Cobra, MPA, Vertebral, Simmons. В стандартный протокол исследования входило выполнение целиакографии и верхней мезентерикографии.

При срочном гистологическом исследовании ткани ПЖ помимо наличия атипических клеток определяли количество функционирующих ацинарных структур. Итоговом подсчете не учитывали. При необходимости ранней экстракорпоральной детоксикации проводилась высокообъемная продленная вено-венозная гемофильтрация с использованием гемофильтра с полиметилметакрилатной мембраной.

Параметрические данные представлены в виде среднего значения с размахом. Статистический анализ проводился с использованием среды для статистических вычислений R 3.6.3 (R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия), а также пакетов Arm 1.10-1 и Emmeans 1.4.8, Rms 5.1-4, Car 3.0-5, Epitools 0.5-10 сторонних разработчиков; программы SPSS Statistics 17.0. Сравнительный анализ групп проводили путем вычисления относительного риска (ОР) и отношения шансов (ОШ) с определением 95% доверительного интервала (ДИ).

При оценке влияния факторов риска на возникновение послеоперационных осложнений статистическая обработка проводилась с применением критерия  $\chi^2$  Пирсона. Предикторы, показавшие значимость при однофакторном анализе, включались в многофакторную логистическую регрессионную модель. Статистически значимым считали результат при значении  $\chi^2$  выше критического с учетом соответствующих степеней свободы. Для каждого из предикторов определяли показатель ОШ с 95% ДИ. Фактор риска считали значимым в развитии осложнения при  $p < 0,05$ . Для сравнения групп по параметрическим данным использовали критерий Манна-Уитни.

### **Послеоперационный панкреатический свищ**

Из 364 больных, включенных в диссертационное исследование и перенесших различные хирургические вмешательства по поводу опухолей ПЖ, ПС возник у 105 пациентов (28,8%).

### **Панкреатический свищ после панкреатодуоденальной резекции**

Для прогнозирования ПС после ПДР по поводу опухолей ПЖ нами была изучена значимость таких факторов как критерий Т для пациентов с ПАК ПЖ, характер исходного заболевания, КТ-признаки «мягкой» железы, интраоперационная пальпаторная оценка ПЖ; количество функционирующих ацинарных структур (ФАС), определяемое при срочном гистологическом исследовании. Мы не учитывали такие факторы, как диаметр протока ПЖ, панкреатический индекс, атрофия ПЖ, так как указанные критерии в значительной степени коррелируют с характером

исходного заболевания, что подтверждено при определении коллинеарности переменных. Учитывая единую методику выполнения операции, фактор влияния различных технических аспектов мобилизационного и реконструктивного этапов вмешательства был исключен.

Для 122 пациентов с ПАК была определена значимость критерия Т в развитии послеоперационного ПС. Анализ произведен по ретроспективным данным, критерий Т определялся по результатам морфологического исследования опухоли. Количество больных с опухолями, соответствующими Т1-Т2, составило 96, Т3 – 26. Частота ПС у пациентов с ПАК составила 17,2% (21 пациент). При этом в группе больных с опухолями Т1-Т2 ПС развился в 19 случаях (19,7%), Т3 – 2 (7,7%). При сравнительном анализе двух групп с учетом фактора риска в виде опухоли Т1-Т2 (размер опухоли до 4 см), показатель ОШ составил 2,96 при  $p=0,1187$ . Несмотря на отсутствие статистической достоверности, очевидно, что вероятность развития ПС в послеоперационном периоде больше у пациентов с опухолями, размер которых не превышает 4 см. Размер опухоли коррелирует с длительностью заболевания и нарастающей атрофией паренхимы ПЖ, что приводит к снижению функциональной активности органа и, соответственно, частоты ПС.

С целью оценки значимости таких факторов как предоперационный диагноз, дооперационная КТ-характеристика ПЖ, интраоперационная оценка ПЖ, количество ФАС при срочном гистологическом исследовании, и определения вероятности возникновения ПС были проанализированы результаты лечения 177 больных, перенесших ПДР. Мужчин было 90, женщин – 87. Медиана возраста больных составила 59 лет (31;79). ПС возник у 47 из 177 пациентов (26,6%, при 95% ДИ: 20,6 – 33,5). Умерло 8 больных (4,5%), при этом у 6 из них причиной смерти явились последствия аррозийного кровотечения, возникшего на фоне ПС.

По поводу ПАК ПЖ оперировано 103 пациента (58,2%), 74 больным ПДР выполнена по поводу иного заболевания. КТ-признаки, свидетельствующие о «мягкой» ПЖ, выявлены у 30 (16,9%, 95% ДИ: 12,1–23,2) из 177 оперированных больных. «Мягкая» ПЖ по данным интраоперационной визуальной и пальпаторной оценки обнаружена у 54 больных (30,5%, 95% ДИ: 24,2–37,6). Гистологическое

исследование среза ПЖ показало наличие более 40% ФАС у 77 (43,5%, 95% ДИ: 36,4–50,9) пациентов.

По результатам проведенного анализа для каждого из 16 сочетаний 4 факторов риска определена вероятность возникновения ПС. Данные представлены в таблице 1. Пошаговое определение наличия или отсутствия каждого из 4 факторов риска, позволяет получить показатель вероятности возникновения ПС.

Таблица 1 - Оценка вероятности развития ПС при различных сочетаниях факторов риска

		Пальпаторная оценка			
		-		+	
		КТ-признаки			
Не протоковая аденокарцинома	Доля функционирующих ацинарных структур >40%	Нет	Есть	Нет	Есть
Нет	Нет	11	24	25	47
	Да	23	44	45	68
Да	Нет	8	18	19	37
	Да	17	35	36	60

Комплексная оценка предикторов обеспечивает возможность объективно сформировать 3 группы больных по риску возникновения ПС после ПДР:

1. Менее 30% (30% - среднее значение в исследуемой выборке);
2. 30-60% (группа больных, сочетающая высокие показатели чувствительности при высокой специфичности);
3. Более 60% (наиболее тревожная группа, в которой у 100% больных развивается ПС).

Пациентов 2 и 3 группы следует относить к группе высокого риска возникновения ПС. Они нуждаются в раннем, иногда интраоперационном, выполнении целенаправленных диагностических мероприятий и превентивной медикаментозной терапии послеоперационного панкреатита, который приводит к ПС. При отсутствии эффекта от консервативных методов оправдано использования агрессивных способов лечения, позволяющих добиться abortивного течения панкреатита и свести к минимуму проявления ПС.

На наш взгляд, у больных с низким риском возникновения ПС, менее 30%, необходимости в применении синтетических аналогов сомтатостатина с целью профилактики послеоперационного панкреатита нет. Тем не менее, учитывая объем оперативного вмешательства, показана стандартная периоперационная медикаментозная профилактика в виде противоязвенных препаратов и низкомолекулярных гепаринов. Также отсутствует необходимость превентивного динамического наблюдения данной группы больных в условиях отделения интенсивной терапии, а послеоперационное ведение может осуществляться в строгом соответствии с принципами ERAS.

Группа больных с риском ПС 30-60% требует проведения комплекса медикаментозной профилактики в полном объеме, включая синтетические аналоги соматостатина и нестероидные противовоспалительные препараты. При завершении операции у этих больных следует оценить целесообразность дополнительного дренирования зоны панкреатодигестивного анастомоза. При возникновении на протяжении первых суток после операции клинических проявлений эндогенной интоксикации, прогрессирующей гиперамилаземии показано применение экстракорпоральных методов детоксикации, что позволяет добиться abortивного течения панкреатита. Однако следует учитывать, что экстракорпоральная детоксикация (ультрагемофильтрация, плазмасепарация и др.), начатая тотчас после операции, несет в себе угрозу возникновения внутрибрюшного гипокоагуляционного кровотечения. Поэтому для начала этих превентивных мер требуются веские объективные показания, которые оправдывают имеющийся риск кровотечения.

Ранняя экстракорпоральная детоксикация путем высокообъемной продленной вено-венозной гемофильтрации применена 17 больным с высоким риском специфических послеоперационных осложнений и наличием признаков ПП. Во всех случаях удалось купировать ранние признаки ПП, однако у 4 больных отмечено гипокоагуляционное кровотечение, возникшее непосредственно на фоне процедуры детоксикации. ПС возник у 11 из 17 больных. Летальные исходы наступили в 2 случаях: на фоне венозного мезентериального тромбоза в одном наблюдении и прогрессирующего панкреатита с рецидивирующими ПКР во втором.

## **Влияние послеоперационного панкреатита на развитие панкреатического свища**

В группе из 185 пациентов, перенесших ПДР, собраны ретроспективные данные об уровне амилаземии в первые послеоперационные сутки (ПОС) и проведена оценка роли ПП в развитии ПС.

ПП, проявившийся гиперамилаземией в первые ПОС, был выявлен у 44 пациентов (23,7%), которые составили основную группу. Развитие ПС на фоне ПП отмечено у 24 (54,5%) больных. У 20 пациентов ПС в послеоперационном периоде отмечено не было. В то же время из 141 больного без проявлений ПП и нормальным уровнем амилаземии в первые ПОС (контрольная группа) ПС развился лишь у 18 (12,8%) (таблица 2).

Таблица 2 - Частота панкреатического свища у больных с послеоперационным панкреатитом и без него

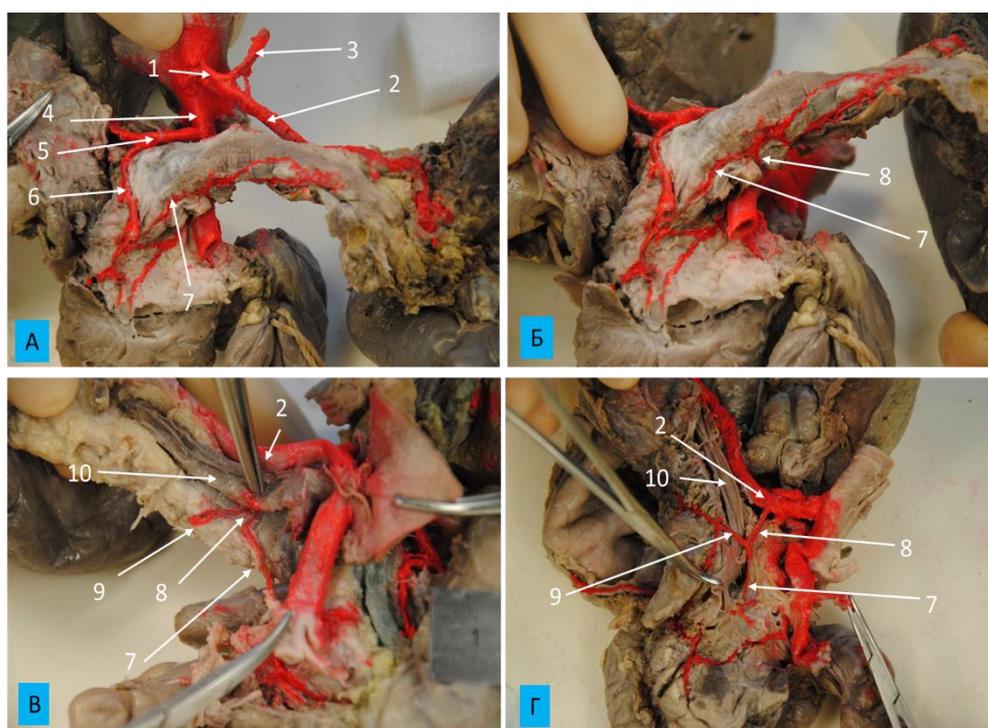
Послеоперационный панкреатит		Панкреатический свищ, n (%)
Выявлен	44	24 (54,5%)
Не выявлен	141	18 (12,8%)
Всего	185	42 (22,7%)

Показатель относительного риска (ОР) в двух группах составил 4,3 при 95% ДИ 2,58-7,15,  $p < 0,0001$ ). ОШ составило 8,2 при 95% ДИ 3,82-17,90,  $p < 0,0001$ . Таким образом, вероятность развития ПС у больных с ПП более, чем в 4 раза выше, по сравнению с больными без него. Шанс развития ПС в основной группе оказался выше в 8,2 раза по сравнению с пациентами контрольной группы, что более демонстративно показывает влияние ПП на развитие ПС.

## **Роль артериальной анатомии поджелудочной железы в развитии специфических осложнений после панкреатодуоденальной резекции**

С целью оценки влияния артериальной анатомии ПЖ на частоту возникновения ПС проведено анатомическое исследование 42 органокомплексов и клиническое исследование, включившее 62 больных, перенесших ПДР.

Изучение строения артериального русла ПЖ показало, что шейка ПЖ, являясь дистальной частью цефалоцервикального сегмента, кровоснабжалась дорсальной панкреатической артерией (ДПА), которая была обнаружена во всех препаратах, но имела различные варианты отхождения. В 72% случаев сосуд брал начало от СА на расстоянии  $1,50 \pm 0,62$  см от ЧС. Далее он направлялся вниз по задней поверхности тела ПЖ и у нижнего края делился на две ветви: левую - нижнюю панкреатическую артерию, анастомозирующую с большой панкреатической артерией и правую - предпанкреатическую артерию, анастомозирующую с ГДА или с передней панкреатодуоденальной артериальной аркадой (рисунок 1 А, Б). При этом зафиксированы различные топографические варианты соотношения ДПА и селезеночной вены (СВ): в 75% случаев артерия проходила кзади от селезеночной вены, в 25% - кпереди от нее (рисунок 1 В, Г).



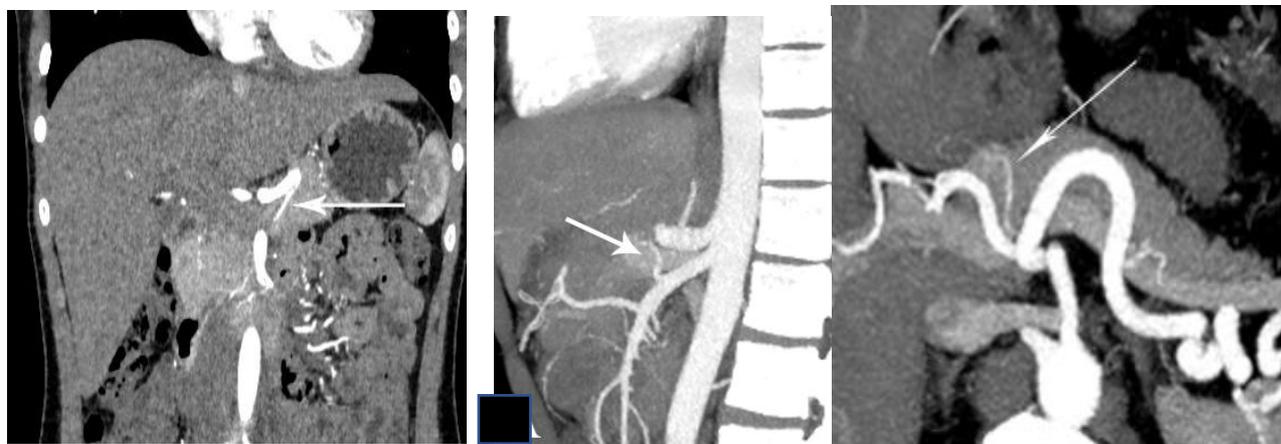
А, Б - вариант отхождения общей печеночной артерии от верхней брыжеечной артерии. А. Вид на переднюю поверхность ПЖ. Б. Вид на нижний край тела ПЖ. В. Вариант хода ДПА кпереди от селезеночной вены. Г. Вариант хода ДПА кзади от селезеночной вены. 1. Чревный ствол 2. Селезеночная артерия 3. Левая желудочная артерия 4. Верхняя брыжеечная артерия 5. Общая печеночная артерия 6. Гастродуоденальная артерия 7. Предпанкреатическая артерия 8. Дорсальная панкреатическая артерия 9. Нижняя панкреатическая артерия 10. Селезеночная вена

Рисунок 1 – Варианты ангиоархитектоники общей печеночной и дорсальной панкреатической артерии

В 28% наблюдений ДПА являлась ветвью верхней брыжеечной или общей печеночной артерий, отходившей от верхней брыжеечной артерии. В этих случаях артерия шла снизу вверх коротким стволом и у нижнего края тела ПЖ делилась на две ветви.

В клиническую часть исследования включено 62 больных с прогностически неблагоприятной ПЖ по диагнозу, КТ-признакам, пальпаторной оценке и количеству функционирующих ацинарных структур. Ретроспективная группа - 42 пациента, проспективная - 20. На основании анализа результатов КТ с внутривенным контрастированием установлено, что во всех 62 наблюдениях в цефалоцервикальном сегменте ПЖ визуализировались ГДА и НПДА, что полностью соответствовало результатам анатомического исследования. КТ позволяла оценить характер ветвления этих артерий и образование передней и задней панкреатодуоденальных артериальных дуг.

ДПА была обнаружена при КТ у 54 из 62 пациентов (87,1%); у 8 больных артерию идентифицировать не удалось. В большинстве случаев, что совпадало с данными анатомического исследования, ДПА являлась ветвью селезеночной артерии (64,8 %) (рисунок 2 А). В остальных наблюдениях ДПА брала начало от верхней брыжеечной, общей печеночной, гастродуоденальной, средней ободочной артерий (рисунок 2 Б, В).



КТ брюшной полости, артериальная фаза. А. Фронтальный срез, дорсальная панкреатическая артерия от селезеночной артерии. Б. Сагиттальный срез, дорсальная панкреатическая артерия от верхней брыжеечной артерии. В. Фронтальный срез, дорсальная панкреатическая артерия от общей печеночной артерии.

Рисунок 2 -Варианты отхождения дорсальной панкреатической артерии  
(указана стрелкой)

В проспективную часть исследования включено 20 больных, которые составили основную группу клинического исследования. При выполнении ПДР учитывали особенности кровоснабжения шейки ПЖ. Пересечение железы осуществлялось, отступя 10-15 мм от левого края воротной вены. Из 42 больных контрольной группы, перенесших ПДР при «мягкой» ПЖ со стандартным пересечением на уровне середины мезентерикопортального ствола, ПС возник у 14 (33,3%). При этом у 5 больных ПС сопровождался гастростазом, у 6 — аррозионным ПКР. Умерло 2 больных, перенесших аррозионное кровотечение (таблица 2).

Таблица 2 - Частота панкреатического свища и аррозионного кровотечения в зависимости от уровня пересечения поджелудочной железы

	Основная группа (n=20)	Контрольная группа (n=42)	Отношение шансов (p)
Панкреатический свищ	4 (20%)	14 (33,3%)	0,5 (p=0,2846)
Аррозионное кровотечение	1	6	0,3 (p=0.3020)
Летальные исходы	-	2	

Как видно из представленных данных, шанс возникновения ПС и аррозионного кровотечения в контрольной группе (при стандартном пересечении ПЖ) превышал показатель в основной группе в 2 и 3,33 раза соответственно. Несмотря на отсутствие статистической достоверности, что, вероятнее всего связано с малой выборкой,

наметившаяся тенденция частоты возникновения ПС и тяжести течения послеоперационного периода с учетом аррозионного ПКР, позволяет считать расширение границы пересечения ПЖ влево при ПДР эффективным методом профилактики специфических послеоперационных осложнений.

### **Панкреатический свищ после дистальной резекции поджелудочной железы**

Специфические послеоперационные осложнения после ДР возникли у 44 больных из 102 (43,1%). При этом ПС отмечен у 42 (41,2%) пациентов и являлся наиболее частым послеоперационным осложнением. Патогенез развития ПС после ДР отличается от такового при ПДР. Непосредственное повреждение паренхимы ПЖ и возникновение краевых некрозов приводит к развитию ПС. Фактор ишемии ткани ПЖ имеет при ДР меньшее значение, так как даже при пересеченной селезеночной артерии кровоснабжение проксимальной культи ПЖ сохранено за счет ветвей ГДА и ВБА. Проведена оценка значимости факторов риска возникновения ПС после ДР (таблица 3).

Таблица 3 - Факторы риска возникновения панкреатического свища после дистальной резекции поджелудочной железы

Фактор	Отношение шансов	95% ДИ	p
Не протоковая аденокарцинома	0,7045	0,2767; 1,7937	0,4635
ИМТ $\geq 25$ кг/м <sup>2</sup>	3,1111	1,3123; 7,3756	0,0080
Лапаротомный доступ	1,6992	0,6799; 4,2469	0,2497
Длительность операции более 180 мин	1,6296	0,7358; 3,6090	0,2268
Интраоперационная кровопотеря более 500 мл	1,7931	0,7218; 4,4547	0,2082
Не ушитая культи железы	1,9767	0,7368; 5,3031	0,1653

Проведенный анализ продемонстрировал, что в исследуемой группе пациентов ни один из факторов риска, относящихся к техническим аспектам хирургического вмешательства или особенностям морфофункционального состояния ПЖ, не имел

статистически значимого влияния на развитие ПС после ДР. Лишь антропометрический показатель ИМТ, превышающий  $25 \text{ кг/м}^2$ , оказывал влияние на частоту развития ПС. Полученные данные свидетельствуют об отсутствии специфических прогностических факторов у пациентов, перенесших ДР ПЖ. Влияние высокого показателя ИМТ на развитие ПС, на наш взгляд, объясняется избыточным количеством парапанкреатической клетчатки, вовлекаемой в воспалительно-инфильтративный процесс, что приводит к длительному функционированию ПС. У пациентов с указанным предиктором следует прибегать к дополнительному интраоперационному дренированию зоны вмешательства для минимизации риска формирования недренируемых ЖС.

### **Панкреатический свищ после энуклеации опухоли**

Специфические послеоперационные осложнения возникли у 17 из 51 больного (33,3%). ПС отмечен у 15 больных (29,4%). При этом ПС тип В был у 11 пациентов, тип С – 4. У 7 больных из 17 отмечено ПКР, при этом в 5 наблюдениях кровотечение имело место на фоне ПС, у 2 больных ПС отсутствовал. Умер один больной.

Частота ПС после ЭО составила 29,4% (15/51). Столь высокий показатель обусловлен особенностями хирургического вмешательства, которое сопряжено с неминуемой травматизацией различного калибра панкреатических протоков. В то же время обращает на себя внимание структура тяжести ПС после ЭО.

Проведена оценка значимости факторов риска возникновения ПС после ЭО (таблица 4).

Таблица 4 - Мультифакторный анализ предикторов панкреатического свища после энуклеации опухоли

Фактор/влияние	Отношение шансов	95% ДИ	p
Интрапаренхиматозное расположение (нужны данные)	2,5	0,57; 11,07	0,2249
Локализация опухоли в головке и шейке ПЖ	9,8	1,08; 88,74	0,0427
Лапаротомный доступ	3,6	0,35; 37,12	0,2790

По данным многофакторного анализа единственным независимым фактором риска развития ПС после ЭО оказалась локализация опухоли в головке ПЖ. При этом показатель ОШ составил 9,8 при  $p=0,0427$ , что свидетельствует о крайне высокой вероятности развития послеоперационных осложнений.

Лечебно-диагностический алгоритм при послеоперационном панкреатическом свище представлен на рисунке 3.



Рисунок 3 - Лечебно-диагностический алгоритм при панкреатическом свище после операций по поводу опухолей поджелудочной железы

### Послеоперационное кровотечение

В исследуемой группе из 364 больных ПКР возникло у 63 (17,3%). Раннее кровотечение имело место у 13 пациентов (3,6%), позднее аррозийное ПКР – 50 (13,7%). Летальность в группе больных с ПКР составила 12,7% (8/63), в то время как

общая летальность в исследуемой группе была 2,4 % (9/364). Лишь у одного умершего больного в механизме танатогенеза отсутствовало ПКР.

### **Кровотечение после панкреатодуоденальной резекции**

Из 43 больных с ПКР раннее кровотечение отмечено в 8 случаях (18,6%). У 6 больных оно было внутрибрюшным, в 2 наблюдениях имело место кишечное кровотечение.

Ангиография при раннем внутрибрюшном ПКР выполнена 2 больным. Предварительно выполненная КТ брюшной полости подтвердила наличие продолжающегося кровотечения из тощекишечной артерии в обоих случаях. РЭЛ заключалось в селективной эмболизации кровоточащего сосуда, что привело к эффективному гемостазу. В обоих наблюдениях в связи с наличием значимого количества крови в брюшной полости потребовалось выполнение санационной релапаротомии после стабилизации состояния пациентов. В одном случае отмечен рецидив кровотечения на 6 сутки после осуществленного гемостаза из того же источника, что потребовало выполнения повторной ангиографии и эмболизации кровоточащего сосуда. В дальнейшем рецидивов ПКР отмечено не было.

Релапаротомия с целью гемостаза выполнена в 4 наблюдениях из 6 при раннем внутрибрюшном ПКР. Показанием к выполнению открытого вмешательства послужило одномоментное поступление 350-700 мл крови по дренажам и нестабильные показатели гемодинамики. Источниками кровотечения были сосуды ложа желчного пузыря, приток воротной вены, брыжейка тонкой кишки, срез поджелудочной железы. У всех больных при релапаротомии был осуществлен эффективный гемостаз без разобщения ранее сформированных анастомозов. В одном наблюдении отмечен рецидив кровотечения на вторые ПОС и спустя 1 сутки после релапаротомии. Учитывая стабильные показатели гемодинамики, выполнена ангиография, РЭЛ путем эмболизации ветвей левой желудочной и нижней панкреатодуоденальной артерии. Спустя сутки осуществлена санационная релапаротомия. Дальнейшее течение послеоперационного периода без особенностей.

При раннем кишечном кровотечении в 2 наблюдениях выполнена ангиография

и РЭЛ путем селективной эмболизации в одном случае ветви тощекишечной артерии, во втором - ветви верхней брыжеечной артерии. РЭЛ обеспечило эффективный гемостаз в обоих наблюдениях. Санационные релапаротомии, а также пункции жидкостных скоплений под контролем УЗИ не потребовались, рецидивов ПКР не было.

Как видно из приведенных данных, как ангиография с РЭЛ (4), так и релапаротомия (4) оказались эффективными в обеспечении гемостаза при раннем ПКР. Тем не менее, выполнение ангиографии при раннем внутрибрюшном ПКР в обоих наблюдениях потребовало осуществления санационной релапаротомии в связи с большим количеством свободной жидкости (крови), занимающей более одной анатомической области брюшной полости. Более того, в одном наблюдении после РЭЛ возник рецидив ПКР, потребовавший повторных вмешательств.

При раннем кишечном кровотечении у 2 больных РЭЛ оказалось эффективным и дальнейших инвазивных вмешательств не потребовалось.

Ни в одном из наблюдений у больных с ранними ПКР методы ранней экстракорпоральной детоксикации применены не были.

Летальных исходов среди больных, перенесших ранние ПКР, отмечено не было.

Позднее ПКР возникло у 35 (16,5%) из 211 пациентов, перенесших ПДР. По классификации ISGPS в 5 наблюдениях ПКР относилось к типу В и потребовало лишь консервативной терапии. Кровотечение типа С, потребовавшее инвазивных вмешательств, отмечено у 30 больных.

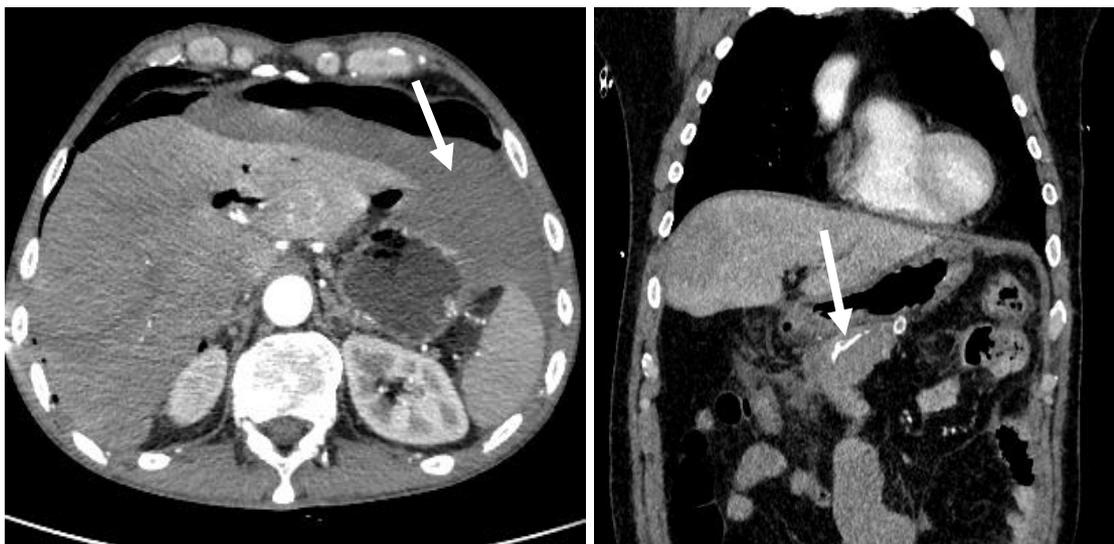
Предикторы позднего ПКР, продемонстрировавшие наибольшую значимость при монофакторном анализе, включены в многофакторный анализ, результаты которого отражены в таблице 5.

Таблица 5 - Значимость факторов риска позднего послеоперационного кровотечения при многофакторном анализе

Фактор риска	Отношение шансов	95% ДИ	p
Послеоперационный панкреатит	4.43	1.49;13.13	0.0073
Панкреатический свищ	5.98	2.17;16.48	0.0005
Несостоятельность билиодигестивного анастомоза	3.56	1.02;12.41	0.0462
Экстракорпоральная детоксикация	0.62	0.15;2.51	0.5026
Интраоперационная кровопотеря более 700 мл	4.70	1.44;15.30	0.0103

Как видно из полученных данных, при многофакторном анализе такие предикторы как ПП, ПС, несостоятельность БДА, интраоперационная кровопотеря более 700 мл сохранили свою значимость и оказались независимыми факторами риска возникновения позднего ПКР после ПДР.

Чувствительность КТ брюшной полости с внутривенным КУ при выявлении позднего ПКР составила 84,21% (95% ДИ 60,42; 96,62), специфичность - 25% (95% ДИ 0,63; 80,59), точность метода - 73,91% (95% ДИ 51,59; 89,77). Показатель чувствительности свидетельствует о том, что при наличии КТ-признаков вероятность кровотечения у больного составляет 84,21%. В то же время низкий показатель специфичности - 25%, отражающий количество истинно отрицательных результатов, свидетельствует о возможности наличия ПКР при отсутствии КТ-признаков. Точность метода, которая составила 73,91%, отражает общую вероятность верной диагностики позднего ПКР при КТ брюшной полости с КУ. Различные варианты ПКР, выявленные при КТ брюшной полости, представлены на рисунке 4.



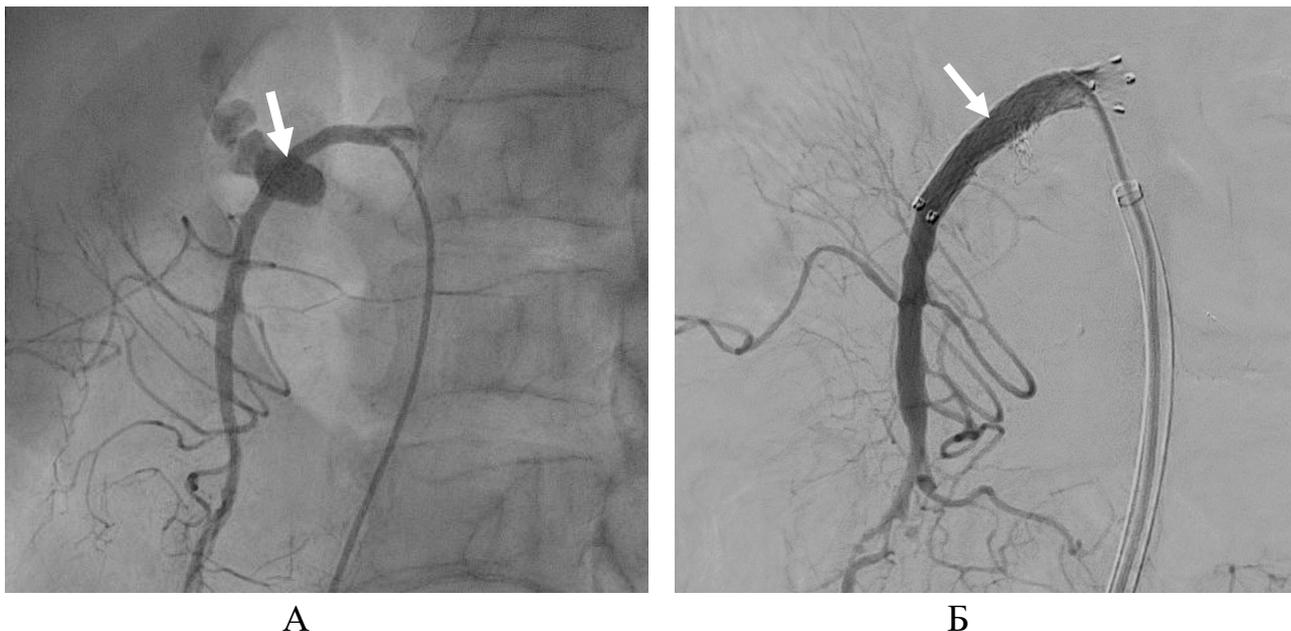
А

Б

А. КТ брюшной полости, артериальная фаза, аксиальный срез. Внутрибрюшное кровотечение (кровь в брюшной полости указана стрелкой). Б. КТ брюшной полости, венозная фаза, фронтальный срез. Кровотечение в просвет анастомозированной кишки (стрелкой указан контрастный препарат в просвете кишки).

Рисунок 4 – Признаки послеоперационного кровотечения, определяемые при компьютерной томографии

При стабильных гемодинамических показателях и отсутствии признаков профузного кровотечения 27 больным из 35 выполнена ангиография. Клиническая картина внутрибрюшного ПКР была у 18 больных, кишечного – 6, смешанного – 3. Признаки продолжающегося кровотечения выявлены в 23 случаях, эндоваскулярный гемостаз обеспечен 22 больным (95,7%). В 16 наблюдениях выполнена селективная эмболизация кровоточащего сосуда (тощекишечная артерия – 6, ДПА – 5, нижняя панкреатическая артерия -1, ветвь ВБА – 1, ветвь СА – 1, ветвь левой желудочной артерии – 1, правая печеночная артерия – 1). Стентирование стент-графтом выполнено 6 больным (общая печеночная артерия -4, ВБА – 2) (рисунок 5). Санационные релапаротомии потребовались 5 больным после РЭЛ при внутрибрюшном кровотечении. В одном наблюдении РЭЛ оказалось неэффективным, потребовалось выполнение релапаротомии.



А. Продолжающееся кишечное кровотечение из дефекта верхней брыжеечной артерии (указано стрелкой). Б. Стент в просвете верхней брыжеечной артерии (указан стрелкой).

Рисунок 5 – Ангиография. Рентгенэндоваскулярное лечение при кровотечении из верхней брыжеечной артерии

Выполнение релапаротомии как первичного метода гемостаза потребовалось 7 больным с клинической картиной внутрибрюшного кровотечения. В 6 случаях выполнение экстренного открытого вмешательства потребовалось в связи с тяжелым массивным кровотечением, приведшим к нестабильной гемодинамике. В одном наблюдении релапаротомия выполнена после безуспешной попытки РЭЛ.

Анализируя результаты лечения больных, которым выполнена релапаротомия при позднем кровотечении после ПДР, следует отметить, что это наиболее тяжелая группа больных. Это пациенты, как правило, с массивным кровотечением, которые оперируются в крайне тяжелом состоянии, что требует особого внимания не только от хирургической бригады, но и участия высококвалифицированного анестезиолога. Поиск источника кровотечения, как правило, требует разделения инфильтрата в зоне резекции ПЖ, зачастую – разобщения панкреато- и билиодигестивного анастомозов. Основной целью релапаротомии при ПКР является остановка кровотечения и спасение жизни больного, что должно быть осуществлено независимо от возможных

последующих осложнений. Одним из преимуществ релапаротомии является возможность визуальной оценки состояния культи ПЖ и, при наличии признаков тяжелого панкреатита и несостоятельности панкреатодигестивного анастомоза, выполнение завершающей панкреатэктомии.

### **Кровотечение после дистальной резекции поджелудочной железы**

ПКР возникло у 13 больных из 102 (12,7%), перенесших ДР. Во всех случаях кровотечение было внутрибрюшным. Раннее ПКР (в течение 24 после операции) отмечено в 3 наблюдениях. Из 10 пациентов с поздним ПКР по классификации ISGPS (спустя 24 ч после операции) у 5 больных возникновение кровотечения отмечено на 2 ПОС, оно не носило аррозионный характер и по механизму возникновения соответствовало раннему ПКР. В 5 наблюдениях позднее ПКР возникло в сроки от 7 до 10 ПОС на фоне наличия ПС и носило аррозионный характер. Таким образом, из 13 больных неаррозионные кровотечения в 1-2 ПОС отмечены у 8 больных, аррозионное ПКР – у 5.

Характеристика больных, перенесших аррозионные ПКР после ДР, представлена в таблице 6.

Таблица 6 - Пациенты, перенесшие аррозионное кровотечение после дистальной резекции поджелудочной железы

Перенесенная операция	Сроки кровотечения, ПОС	Источник кровотечения	Метод лечения
ДР, спленэктомия	10	Срез ПЖ	Релапаротомия
ДР, спленэктомия	8	ДПА	РЭЛ, эмболизация
ДР, спленэктомия	7	Ветвь ГДА	РЭЛ, эмболизация
ДР с резекцией селезеночных сосудов	7	ДПА	РЭЛ, эмболизация
ДР	10	Не установлен	Консервативно

## Кровотечение после энуклеации опухоли

ПКР после ЭО возникло у 7 больных. В 5 случаях кровотечение отмечено на фоне ПС, у 2 больных ПКР возникло как самостоятельное осложнение. Раннее ПКР (в течение 24 после операции) возникло у 2 больных. В обоих случаях энуклеация выполнялась по поводу опухоли головки ПЖ. Лечение раннего ПКР после ЭО заключалось в консервативной терапии в одном наблюдении, при этом последующих рецидивов ПКР не отмечено. Во втором наблюдении в связи с признаками тяжелого кровотечения и нестабильными показателями гемодинамики выполнена релапаротомия. Источником кровотечения служило ложе опухоли, кровопотеря составила 2000 мл. Гемостаз достигнут прошиванием. Нормальное течение дальнейшего послеоперационного периода. ПС у больного отмечено не было, дренаж от ложа опухоли удален на 6 ПОС. Позднее ПКР возникло у 5 больных из 51 (9,8%). Сроки возникновения кровотечения колебались от 2 до 15 суток после операции. Лечебная тактика при позднем ПКР после ЭО принципиально не отличалась от таковой после других резекционных вмешательств на ПЖ.

Лечебно-диагностический алгоритм при послеоперационном кровотечении представлен на рисунке 6.

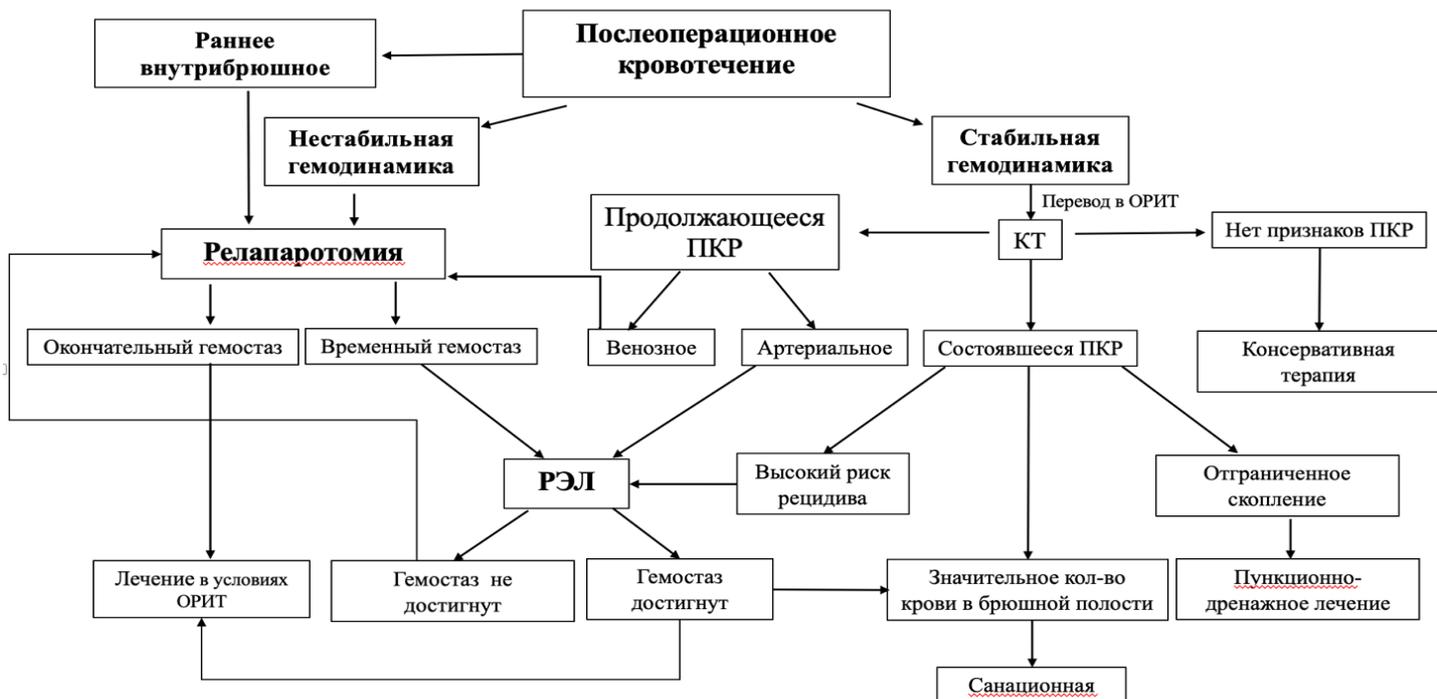


Рисунок 6 - Лечебно-диагностический алгоритм при послеоперационном кровотечении

## ВЫВОДЫ

1. Наиболее значимыми прогностическими факторами возникновения панкреатического свища после панкреатодуоденальной резекции являются: исходное заболевание, отличное от протоковой аденокарциномы (ОШ 1,67), КТ-признаки «мягкой» железы (ОШ 5,37), интраоперационная картина пальпаторно мягкой поджелудочной железы с сохраненной дольчатостью (ОШ 4,09), более 40% функционирующих ацинарных структур в срезе железы. При выполнении дистальной резекции единственным независимым фактором риска возникновения панкреатического свища оказался индекс массы тела более 25 кг/м<sup>2</sup> (ОШ 3,11). Локализация опухоли в проксимальных отделах поджелудочной железы оказывала наибольшее влияние на частоту панкреатического свища при выполнении энуклеации (ОШ 9,8).

2. На основании логистической регрессионной модели, включающей наиболее значимые факторы риска, разработана прогностическая шкала, позволяющая определить вероятность возникновения панкреатического свища после панкреатодуоденальной резекции и распределить пациентов по группам риска с последующим дифференцированным подходом к профилактике и лечению.

3. Послеоперационный панкреатит, проявляющийся гиперамилаземией в первые сутки после операции, оказывал значимое влияние на частоту возникновения панкреатического свища у пациентов, перенесших панкреатодуоденальную резекцию, и служил ранним послеоперационным предиктором специфических осложнений (ОШ 8,2,  $p < 0,0001$ ).

4. На основании проведенного анатомического и рентгенологического исследования артериальной ангиоархитектоники поджелудочной железы установлена решающая роль дорсальной панкреатической артерии в кровоснабжении ее шейки. Вариантная анатомия дорсальной панкреатической артерии предрасполагала к развитию панкреатического свища (коэффициент Стьюдента 0,339,  $p < 0,05$ ). Смещение линии пересечения поджелудочной железы при панкреатодуоденальной резекции влево на 10-15 мм оказывало положительное влияние на частоту развития специфических осложнений.

5. Независимыми предикторами позднего кровотечения после панкреатодуоденальной резекции были послеоперационный панкреатит (ОШ 4,43,  $p=0,073$ ), панкреатический свищ (ОШ 5,98,  $p=0,005$ ), несостоятельность билиодигестивного анастомоза (ОШ 3,56,  $p=0,0462$ ), интраоперационная кровопотеря более 700 мл (ОШ 4,7,  $p=0,0103$ ).

6. Разработаны лечебно-диагностические алгоритмы ведения пациентов с послеоперационным панкреатическим свищом и кровотечением, учитывающие наличие исходных прогностических факторов, различные варианты течения панкреатического свища, сроки развития кровотечения, состояние больного и возможность изолированного или комбинированного применения рентгенэндоваскулярных методов и релапаротомии в лечении послеоперационного кровотечения.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. У больных с высоким риском послеоперационных осложнений необходимо своевременное раннее начало комплекса лечебных мероприятий в условиях реанимационного отделения, включая экстракорпоральные методы детоксикации, даже при отсутствии ранних клинических проявлений специфических пострезекционных осложнений.

2. Послеоперационный панкреатит, верифицированный на основании лабораторных методов исследования в первые послеоперационные сутки, необходимо расценивать как ранний предиктор специфических осложнений.

3. При панкреатодуоденальной резекции пересечение поджелудочной железы следует осуществлять на 10-15мм левее края мезентерикопортального ствола, что снижает риск развития ишемических изменений в культе поджелудочной железы и вероятность возникновения послеоперационных осложнений.

4. Учитывая высокий риск возникновения панкреатического свища после дистальной резекции у пациентов с индексом массы тела более  $25 \text{ кг/м}^2$ , у данной категории больных целесообразно дополнительное интраоперационное дренирование парапанкреатического пространства.

5. С целью минимизации риска специфических осложнений и своевременного начала лечения послеоперационного панкреатита при энуклеации опухоли необходимо соблюдение специфических технических особенностей и определение прогностических факторов риска.

6. Хирургическое лечение больных опухолями поджелудочной железы должно осуществляться в многопрофильном стационаре мультидисциплинарной командой с обязательным наличием возможности рентгенэндоваскулярного лечения.

7. Разработанные лечебно-диагностические алгоритмы направлены на систематизацию подхода к ведению пациентов с возникшими специфическими послеоперационными осложнениями при хирургическом лечении опухолей поджелудочной железы и могут быть скорректированы с учетом материально-технического и кадрового обеспечения конкретного стационара.

#### **Список основных работ, опубликованных по теме диссертации**

1. Алекян Б.Г., Варава А.Б., Горин Д.С., Лусников В.П. Опыт использования стент-графтов в лечении пациентов с аррозионным кровотечением после операций на поджелудочной железе.// Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(5):3257. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3257>.

2. Горин Д.С., Кригер А.Г., Галкин Г.В., Раевская М.Б. Послеоперационный панкреатит как осложнение панкреатодуоденальной резекции.// Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2022;(2):11-16. <https://doi.org/10.17116/hirurgia202202111>.

3. Кригер А.Г., Ратникова Н.К., Пантелеев В.И., Горин Д.С., Калдаров А.Р., Кармазановский Г.Г. Сложности диагностики панкреатобластомы.// Анналы хирургической гепатологии. 2022;27(2):102-107. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2022-2-102-107>.

4. Кригер А.Г., Пронин Н.А., Двухжилов М.В., Горин Д.С., Павлов А.В., Кармазановский Г.Г. Хирургический взгляд на артериальную анатомию поджелудочной железы.// Анналы хирургической гепатологии. 2021;26(3):112-122. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2021-3-112-122>.

5. Пантелеев В.И., Калдаров А.Р., Горин Д.С., Кригер А.Г. Сочетание

внутрипротоковой папиллярной муцинозной опухоли с другими кистозными опухолями поджелудочной железы. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2021;(2):80-83. <https://doi.org/10.17116/hirurgia202102180>.

**6.** Кригер А.Г., Берелавичус С.В., Горин Д.С., Пантелеев В.И., Демидова В.С., Давыденко П.И., Варава А.Б., Калдаров А.Р. Проинсулинома поджелудочной железы.// Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2021;(3):5-10. <https://doi.org/10.17116/hirurgia20210315>.

**7.** Кригер А.Г., Кармазановский Г.Г., Калинин Д.В., Пантелеев В.И., Калдаров А.Р., Понежев К.Э., Глотов А.В. Внутрипротоковая папиллярная муцинозная опухоль поджелудочной железы, ассоциированная с протоковой аденокарциномой.// Анналы хирургической гепатологии. 2020; 25 (3): 131–135. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.20203131-13>.

**8.** Кригер А.Г., Д.С. Горин, А.Р. Калдаров, Галкин Г.В. Профилактика панкреатического свища после панкреатодуоденальной резекции.// Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2020;11:61–65. <https://doi.org/10.17116/hirurgia202011161>.

**9.** Горин Д.С., Кригер А.Г., Галкин Г.В., Калинин Д.В., Глотов А.В., Калдаров А.Р., Гальчина Ю.С., Берелавичус С.В. Прогнозирование возникновения панкреатического свища после панкреатодуоденальной резекции.// Хирургия. Журнал имени Н.И. Пирогова. 2020, 7: 61-67.

**10.** Гальчина Ю.С., Кармазановский Г.Г., Кондратьев Е.В., Горин Д.С., Галкин Г.В., Кригер А.Г. Возможность компьютерной томографии с контрастным усилением в оценке объема культи поджелудочной железы при панкреатодуоденальной резекции.// Хирургия. Журнал им. Н.И.Пирогова. 2020, 6: 31-37. <https://doi.org/10.17116/hirurgia202006131>.

**11.** Гальчина Ю.С., Кармазановский Г.Г., Калинин Д.В., Кондратьев Е.В., Горин Д.С., Галкин Г.В., Кригер А.Г. Панкреатический свищ при проксимальной резекции поджелудочной железы: корреляция компьютерно-томографических и морфологических предикторов.// Медицинская визуализация. 2020; 24 (1): 29–38. <https://doi.org/10.24835/1607-0763-2020-1-29-38>.

**12.** Кригер А.Г., Кармазановский Г.Г., Пантелеев В.И., Горин Д.С., Ветшева Н.Н., Берелавичус С.В., Калдаров А.Р., Глотов А.В. Диагностика и лечение внутрипротоковой папиллярной муцинозной опухоли поджелудочной железы.// Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2020;(1): 14-24.

**13.** Кригер А.Г., Кармазановский Г.Г., Берелавичус С.В., Горин Д.С., Калдаров А.Р., Пантелеев В.И., Двухжилов М.В., Калинин Д.В., Глотов А.В., Зекцер В.Ю. Дуоденопанкреатэктомия при опухолях поджелудочной железы — PRO ET CONTRA.// Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2019;12:28-36. <https://doi.org/10.17116/hirurgia201912128>.

**14.** Горин Д.С., Захарова М.А., Смирнов А.В., Кригер А.Г.. Ошибки диагностики внутрипротоковой папиллярно-муцинозной опухоли поджелудочной железы.// Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2019; 2:96-100.

**15.** Пантелеев В.И., Горин Д.С., Калдаров А.Р., Кригер А.Г. Внутрипротоковая папиллярная муцинозная опухоль поджелудочной железы.// Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2019;11:81-87. <https://doi.org/10.17116/hirurgia201911181>.

**16.** Дугарова Р.С., Берелавичус С.В., Калдаров А.Р., Горин Д.С. Физические миниинвазивные методы лечения больных с инсулиномами поджелудочной железы.// Хирургия. Журнал им. Н.И.Пирогова. 2018; 4: С.94-97.

**17.** Ревешвили 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: 5-15.

**18.** Кригер А.Г., Кармазановский Г.Г., Смирнов А.В., Харазов А.Ф., Горин Д.С., Раевская М.Б., Галкин Г.В., Ревешвили А.Ш. Диагностика и лечение рака головки поджелудочной железы, прорастающего мезентерико-портальный сегмент вен.// Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2018, 12: 21-29.

**19.** Ревешвили А.Ш., Кригер А.Г., Горин Д.С., Варава А.Б., Гоев А.А., Берелавичус С.В., Смирнов А.В., Ахтанин Е.А. Эндovasкулярные вмешательства в

хирургии поджелудочной железы.// Хирургия. Журнал им. Н.И.Пирогова. 2018; 4: 4-16.

20. Кригер А.Г., Горин Д.С., Гоев А.А., Варава А.Б., Берелавичус С.В., Ахтанин Е.А. Послеоперационное кровотечение в хирургии поджелудочной железы.// Анналы хирургической гепатологии 2017; 22; 2:36-44.

21. Кригер А.Г., Горин Д.С., Калдаров А.Р., Паклина О.В., Раевская М.Б., Берелавичус С.В., Ахтанин Е.А., Смирнов А.В. Методологические аспекты и результаты панкреатодуоденальной резекции.// Онкология. Журнал им. П.А.Герцена. 2016. 5 (5): 15-21.

### СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВБА	верхняя брыжеечная артерия
ГДА	гастродуоденальная артерия
гПДР	гастропанкреатодуоденальная резекция
ГС	гастростаз
ДИ	доверительный интервал
ДПА	дорсальная панкреатическая артерия
ДР	дистальная резекция поджелудочной железы
ИМТ	индекс массы тела
КУ	контрастное усиление
НПДА	нижняя панкреатодуоденальная артерия
ОР	относительный риск
ОШ	отношение шансов
ПАК	протоковая аденокарцинома
ПДР	панкреатодуоденальная резекция
ПЖ	поджелудочная железа
ПКР	послеоперационное кровотечение
ПОС	послеоперационные сутки
ПП	послеоперационный панкреатит
пПДР	пилоросохраняющая панкреатодуоденальная резекция
ПС	панкреатический свищ
РЭЛ	рентгенэндоваскулярное лечение
СА	селезеночная артерия
СВ	селезеночная вена
ФАС	функционирующие ацинарные структуры
ЧС	чревный ствол
ЭО	энуклеация опухоли
ISGPF	International Study Group on Pancreatic Fistula