

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ  
ЦЕНТР ХИРУРГИИ ИМЕНИ А. В. ВИШНЕВСКОГО»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

*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)

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

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

Москва – 2022

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. СПЕЦИФИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ В ХИРУРГИИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	16
1.1 Послеоперационный панкреатит.....	18
1.2 Послеоперационный панкреатический свищ .....	26
1.2.1 Общие сведения.....	26
1.2.2 Факторы риска и прогнозирование возникновения панкреатического свища.....	31
1.2.3 Диагностика панкреатического свища.....	35
1.2.4 Профилактика и лечение панкреатического свища.....	38
1.3 Гастростаз.....	41
1.4 Послеоперационное кровотечение.....	45
1.4.1 Общие сведения.....	45
1.4.2 Факторы риска послеоперационного кровотечения.....	48
1.4.3 Диагностика послеоперационного кровотечения.....	50
1.4.4 Лечение послеоперационного кровотечения.....	52
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	58
2.1 Общая характеристика клинических наблюдений.....	58
2.1.1 Панкреатодуоденальная резекция.....	61
2.1.2 Дистальная резекция поджелудочной железы.....	63
2.1.3 Энуклеация опухоли.....	66
2.1.4 Специфические осложнения.....	67
2.1.4.1 Панкреатический свищ.....	67
2.1.4.2 Гастростаз.....	70
2.1.4.3 Послеоперационное кровотечение.....	70
2.2 Методы исследования.....	72

ГЛАВА 3. ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЙ ПАНКРЕАТИЧЕСКИЙ СВИЩ.....	77
3.1 Панкреатический свищ после панкреатодуоденальной резекции.....	77
3.1.1 Общая характеристика выполненных операций.....	77
3.1.2 Прогнозирование панкреатического свища после панкреатодуоденальной резекции.....	78
3.1.3 Влияние послеоперационного панкреатита на развитие панкреатического свища .....	89
3.1.4 Роль артериальной анатомии поджелудочной железы в развитии специфических осложнений после панкреатодуоденальной резекции.....	91
3.1.5 Медикаментозная профилактика панкреатического свища.....	102
3.2 Панкреатический свищ после дистальной резекции поджелудочной железы..	105
3.2.1 Общая характеристика выполненных операций.....	105
3.2.2 Факторы риска развития панкреатического свища после дистальной резекции поджелудочной железы.....	107
3.3 Панкреатический свищ после энуклеации опухоли поджелудочной железы..	110
3.3.1 Общая характеристика выполненных операций.....	110
3.3.2 Специфические клинические проявления, особенности периоперационного ведения и технические аспекты энуклеации опухолей поджелудочной железы.....	112
3.3.3 Факторы риска развития панкреатического свища после энуклеации опухоли поджелудочной железы.....	114
3.4 Лечебно-диагностический алгоритм при послеоперационном панкреатическом свище.....	118
3.4.1 Гастростаз.....	120
3.4.2 Жидкостные скопления.....	123
3.4.3 Лечение панкреатического свища.....	124
ГЛАВА 4. ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЕ КРОВОТЕЧЕНИЕ.....	127
4.1 Кровотечение после панкреатодуоденальной резекции .....	128
4.1.1 Раннее кровотечение после панкреатодуоденальной резекции.....	129

4.1.2 Позднее кровотечение после панкреатодуоденальной резекции.....	131
4.1.2.1 Факторы риска позднего кровотечения после панкреатодуоденальной резекции.....	133
4.1.2.2 Клиническая картина позднего кровотечения после панкреатодуоденальной резекции.....	136
4.1.2.3 Инструментальная диагностика позднего кровотечения после панкреатодуоденальной резекции.....	138
4.1.2.4 Лечение позднего кровотечения после панкреатодуоденальной резекции.....	143
4.2 Кровотечение после дистальной резекции поджелудочной железы.....	155
4.2.1 Неаррозионное кровотечение после дистальной резекции поджелудочной железы.....	156
4.2.2 Аррозионное кровотечение после дистальной резекции поджелудочной железы.....	159
4.3 Кровотечение после энуклеации опухоли.....	161
4.4 Лечебно-диагностический алгоритм при послеоперационном кровотечении.	164
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	168
ВЫВОДЫ.....	180
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	182
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	184
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	186

## ВВЕДЕНИЕ

### **Актуальность**

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% [4, 50].

Послеоперационные осложнения в хирургии ПЖ могут быть разделены на две большие категории. К первой группе относятся неспецифические осложнения, присущие любой операции на органах брюшной полости – нагноение раны, спаечная кишечная непроходимость, эвентрация, послеоперационная пневмония, тромбоэмболические осложнения и т.д. Более важной группой, как с практической, так и с экономической точки зрения, являются специфические осложнения, характерные для больных, оперированных на ПЖ.

К специфическим осложнениям операций на ПЖ относятся панкреатический свищ (ПС), гастростаз (ГС) и послеоперационное кровотечение (ПКР). Эти осложнения, как правило, не встречаются изолированно друг от друга и являются звеньями единой патогенетической цепи, основой которой является возникновение послеоперационных ферментативных и воспалительных изменений в зоне резекции ПЖ. Наибольшее значение в клинической практике имеют ПС и ПКР. ГС, как правило, обусловлен воспалительными изменениями, вовлекающими в инфильтрат стенки желудка, и разрешается при их устранении.

Патогенетической основой специфических 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 неoadъювантной химиотерапии в рамках комплексного лечения злокачественных опухолей ПЖ.

На каждом этапе становления хирургической панкреатологии вопросы прогнозирования послеоперационных осложнений, их профилактики и лечения, были чрезвычайно актуальными. Таковыми они остаются и сейчас. Количество специфических послеоперационных осложнений остается высоким, несмотря на достижения в сфере инструментальной диагностики и возможности медикаментозной поддержки.

Вопросам прогнозирования тяжести послеоперационного периода и определения факторов риска на дооперационном этапе посвящено значительное количество работ в зарубежной литературе и единичные отечественные исследования [2, 11, 12, 16, 140]. Большинство авторов сходятся 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 [3]. К таким критериям на дооперационном этапе можно отнести диаметр протока ПЖ,

панкреатический индекс, наличие инфильтративных изменений парапанкреатической клетчатки.

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 [15, 16, 66, 81, 109, 140]. 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 [39]. 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.

Интраоперационная пальпаторная и визуальная оценка структуры ПЖ, является одним из наиболее значимых прогностических критериев при выполнении ПДР. Тем не менее, определение данного фактора, проводимое оперирующим хирургом, носит субъективный характер, может приводить к ошибочной трактовке и принятию неадекватной тактики превентивных мер. В связи с этим нами предпринимались неоднократные попытки объективизации данного критерия путем аппаратного измерения плотности ПЖ, оценки микроциркуляторных изменений до и после пересечения железы. Однако указанные исследования не продемонстрировали должной эффективности и не

могли быть предложены к внедрению в работу специализированных панкреатологических отделений. В этой связи весьма перспективным направлением объективизации данного критерия представляется методика определения соотношения функционирующих ацинарных структур и зон фиброза на основании результатов срочного гистологического исследования ткани ПЖ, предложенная М. Laaninen и соавт. в 2012 году [90].

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% [51, 112, 128], 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 [21]. Несмотря на, казалось бы, невысокие показатели частоты кровотечения, летальность в данной группе больных может достигать 30-70% [142].

Пациенты с послеоперационным аррозионным кровотечением представляют собой наиболее тяжелую группу больных, оперированных по поводу опухолей ПЖ [4, 142]. Выполнение экстренного хирургического вмешательства по поводу ПКР после ПДР в условиях воспалительного инфильтрата может представлять не только значительную техническую проблему, но и угрозу для всего последующего послеоперационного периода. Отсутствие панкреато- и билиодигестивного анастомоза при таких операциях, как ДР и ЭО, нивелирует данный фактор, тем не менее травматичность релапаротомии также высока и выполнение ее сопряжено со значительными рисками. В связи с этим 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 [1]. Тем не менее, как и любое хирургическое вмешательство, эндоваскулярное лечение сопряжено с рисками тяжелых, порой фатальных, осложнений. Помимо этого, всегда есть вероятность неудачи в достижении гемостаза при попытке РЭЛ, что влечет за собой необходимость выполнения

релапаротомии. В связи с указанными фактами, актуальным является вопрос определения четких показаний к применению того или иного метода лечения у пациентов с послеоперационным кровотечением и разработки единого алгоритма ведения данной группы больных.

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 аррозионного 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 позволят 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.

### **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.

### **Внедрение полученных результатов**

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.

### **Дизайн исследования**

В исследование включены пациенты, перенесшие резекционные вмешательства на поджелудочной железе (панкреатодуоденальная резекция, дистальная резекция) и энуклеацию по поводу опухолей. В рамках диссертационной работы проведен ряд исследований, которые носят как проспективный характер с рандомизацией больных, так и включают элементы ретроспективного анализа. С учетом возникновения конечного результата (наличие или отсутствие специфического осложнения) оценивалась значимость различных предикторов. Рандомизация пациентов при ее необходимости проводилась методом «конвертов» и выполнялась лицом, не обладающим информацией о пациенте.

### **Апробация результатов исследования**

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

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 58 научных работ, из них 45 статей в центральной печати, главы в монографиях, методические руководства и рекомендации.

### **Структура и объем 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.

ГЛАВА 1  
СПЕЦИФИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ В  
ХИРУРГИИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ  
ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

История хирургии ПЖ берет начало со второй половины XIX века. В 1882 г. немецкий хирург F. Trendelenburg впервые выполнил дистальную резекцию ПЖ со спленэктомией по поводу саркомы. Больной был выписан, но прожил очень короткое время [10]<sup>1</sup>. Первое успешное удаление периампулярной карциномы выполнено в США и датировано 1898 годом. W. Halsted осуществил резекцию пораженной опухолью части 12-перстной кишки и прилежащей головки ПЖ. Больная прожила 7 месяцев и умерла от канцероматоза брюшины [10]<sup>2</sup>. В 1909 г. W. Kausch произвел первую успешную двухэтапную панкреатодуоденальную резекцию по поводу опухоли большого сосочка 12-перстной кишки. Пациент прожил 9 месяцев и умер от острого холангита. Широкое распространение ПДР получила благодаря A. Whipple, представившему вместе с коллегами в 1935 г. опыт 3-х выполненных операций в 2 этапа. Операция в дальнейшем была в значительной степени модифицирована и с 1941 г. стала методом выбора в лечении рака периампулярной зоны. Первую успешную ПДР при раке головки ПЖ в России выполнил В. Н. Шамов в Военно-медицинской Академии в Ленинграде [10]<sup>3</sup>.

Главной проблемой хирургической панкреатологии на этапе ее становления была высокая летальность и большое количество осложнений в послеоперационном периоде. В 1960-х – 1970-х годах широко обсуждался отказ от выполнения ПДР по причине высоких цифр летальности, приближающихся к 50-70% и неутешительных отдаленных результатов. Однако с накоплением опыта

---

<sup>1</sup> Цит. по: Кубышкин В. А., Вишневский В. А. Рак поджелудочной железы. Москва: Медпрактика-М; 2003.

<sup>2</sup> Там же.

<sup>3</sup> Там же.



улучшались и непосредственные результаты. По данным Н. W. Crist с соавт., (1987), проанализировавшими результаты 88 ПДР по поводу злокачественных опухолей, показатель летальности менялся в различные периоды даже в пределах одного центра [42]. Так, в период с 1969 по 1980 гг. летальность составила 24%, в то время как с 1981-1986 гг. показатель составил 2%. Частота послеоперационных осложнений, также снизилась, составляя 59 и 36% в соответствующие периоды. [42]. В настоящее время в специализированных хирургических центрах летальность после операций на ПЖ снизилась до 0-5%, однако, количество осложнений в послеоперационном периоде все еще остается на высоком уровне и достигает 30-50% [4, 50]. Столь высокий показатель частоты осложнений обусловлен не только их фактическим наличием, но и внедрением унифицированных систем классификации ISGPS (International Study Group on Pancreatic Surgery), благодаря которым даже минимально значимые осложнения стали доступны фиксации.

Несмотря на возможность возникновения, так называемых, стандартных осложнений, присущих любому хирургическому вмешательству, на первый план в хирургической панкреатологии выступают специфические осложнения, характерные именно для вмешательств на ПЖ. Возникновение специфических осложнений увеличивает продолжительность госпитализации пациента, значимо снижает качество жизни в послеоперационном периоде, а также удлиняет сроки начала адъювантной химиотерапии.

Специфическими являются осложнения, возникающие в результате непосредственного или опосредованного воздействия на ПЖ во время хирургического вмешательства и возникновение их имеет прямую связь с функциональными особенностями ПЖ. Как известно, ПЖ выполняет двоякую функцию, являясь как экзокринным, так и эндокринным органом. Активизация экзокринной, ферментативной, функции в очаге хирургического вмешательства влечет за собой весь каскад возможных послеоперационных осложнений. Патогенетической основой этих осложнений является различной степени тяжести послеоперационный панкреатит (ПП), возникающий в зоне резекции ПЖ.

## 1.1 Послеоперационный панкреатит

В течение длительного времени ПП, как таковой, не выделялся как отдельное осложнение, являясь негласным предвестником таких специфических осложнений, как ПС, ГС, панкреатогенное жидкостное скопление (ЖС), сепсис, ПКР. Однако тенденция научных исследований последних лет показывает, что целесообразность выделения ПП, как самостоятельного осложнения, не вызывает сомнений. Попытки охарактеризовать ПП были и ранее, однако они сводились к констатации фактов послеоперационных лабораторных и инструментальных изменений без четкого определения понятия ПП, установки его критериев и прогностической оценки в возникновении последующих тяжелых осложнений [5].

Возникновение ПП после дистальной резекции ПЖ и органосберегающих вмешательств, таких как энуклеация опухоли (ЭО), связано с непосредственным повреждением паренхимы ПЖ в зоне вмешательства [7]. При этом в результате повреждения различного калибра протоков ПЖ происходит выброс протеолитических ферментов, что и приводит к возникновению панкреатита и парапанкреатита. В данной ситуации решающее значение имеет адекватное дренирование зоны резекции, которое в подавляющем большинстве случаев приводит к купированию ПП или развившегося ПС.

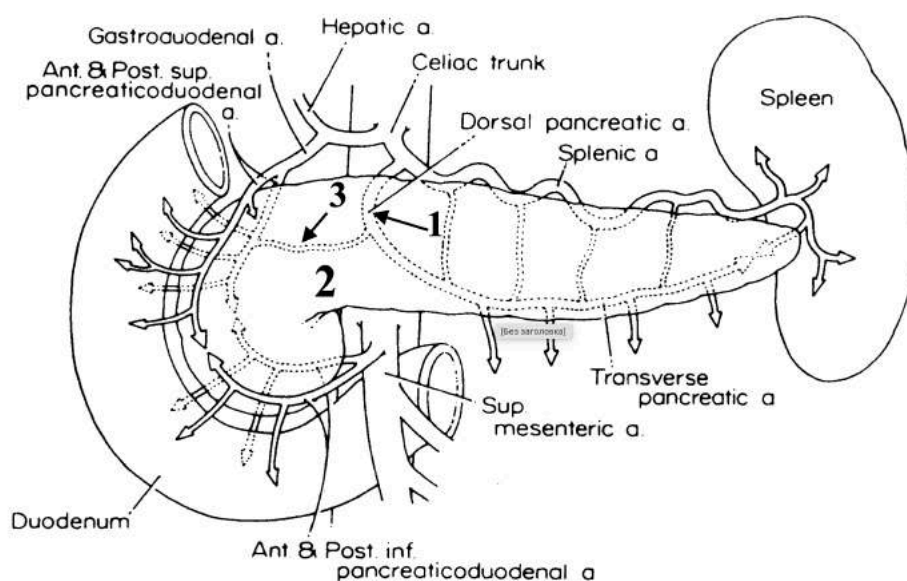
ПП, возникающий при ПДР, имеет более сложную патогенетическую основу. ПДР, как известно, – хирургическое вмешательство, наиболее сопряженное с тяжелыми послеоперационными осложнениями. Воспалительные изменения культуры ПЖ могут возникать уже интраоперационно и доступны для выявления в ближайшем послеоперационном периоде. Тяжесть проявлений ПП может варьировать от минимальных изменений, разрешающихся самостоятельно, до фульминантного панкреатита с полиорганной недостаточностью и некрозом ПЖ. Понимание особенностей патогенеза ПП может позволить более точно предугадать течение послеоперационного периода и своевременно начать лечение, направленное на купирование его ранних проявлений.

Одной из основополагающих работ, посвященных дефиниции ПП после ПДР, является исследование S. Connor и соавт. (2016). В основе развития ПП, по мнению авторов, лежат микроциркуляторные нарушения, возникающие в культуре ПЖ [39]. Артериальная архитектура железы имеет важное значение в этом патологическом процессе.

Кровоснабжение ПЖ осуществляется из бассейнов чревного ствола и верхней брыжеечной артерии. Ветви гастродуоденальной артерии (ГДА), анастомозируя с ветвями верхней брыжеечной артерии (ВБА), образуют переднюю и заднюю панкреатические аркады, которые обеспечивают кровоснабжение головки ПЖ. Тело и хвост ПЖ получают артериальное кровоснабжение от трёх ветвей селезеночной артерии - дорсальной (*a.pancreatica dorsalis*), большой панкреатической (*a.pancreatica magna*) и хвостовой артерий (*a.pancreatica caudata*). Дорсальная панкреатическая артерия (ДПА) отходит книзу и направо от селезеночной артерии на протяжении 5 мм, после чего входит в толщу паренхимы ПЖ на 2-3 см левее от воротной вены. В толще железы ДПА делится на 3 ветви: верхнюю правую, нижнюю правую и левую ветвь. Верхняя правая ветвь пересекает шейку ПЖ (линия пересечения железы при ПДР) и анастомозирует с задней верхней панкреатодуоденальной аркадой. Нижняя правая ветвь ДПА также пересекает шейку ПЖ и анастомозирует с нижней аркадой. Конечная ветвь дорсальной артерии (левая ветвь) направляется влево вдоль нижней границы железы, давая начало поперечной артерии, которая в дистальном направлении анастомозирует с ветвями *a.pancreatica magna* и каудальной артерии ПЖ [129, 133].

В 1988 году А. С. Busnardo и соавт. на основе изучения 30 коррозионных препаратов ПЖ изложили анатомо-хирургическую концепцию артериальной архитектуры ПЖ, согласно которой были выделены два сегмента органа: цефалоцервикальный и корпорокаудальный [35]. Границей между сегментами является слабо васкуляризованная зона, так называемая, шейка ПЖ. В 1993 L. J. Skandalakis и соавт., описывая особенности хирургической эмбриологии и анатомии ПЖ, подчеркнул значимость шейки (*pancreatic neck*) как сосудистого «водораздела» между головкой и дистальными отделами органа. Шейка ПЖ

описана как анатомическая зона железы протяженностью 1,5 - 2 см между головкой и телом, правой границей которой служит устье передней верхней панкреатодуоденальной артерии, а левая граница условна [129]. На рисунке 1 продемонстрирована зона обедненного артериального кровотока, соответствующая линии пересечения ПЖ при ПДР.



1. Дорсальная панкреатическая артерия 2. Шейка поджелудочной железы 3. Сосудистый анастомоз между дорсальной панкреатической артерией и передней панкреатодуоденальной аркадой [129].

Рисунок 1 - Артериальное кровоснабжение поджелудочной железы

Нарушение артериального кровоснабжения шейки ПЖ, по мнению S. Connor и соавт. (2016), является определяющим фактором в развитии ПП после ПДР [39]. Ключевая роль в кровоснабжении шейки железы принадлежит ДПА. Описанная выше анатомия ДПА встречается, по данным S. Strasberg и соавт. (1998), в 40% наблюдений [133]. При вариантной анатомии ДПА может брать начало от общей печеночной, ВБА, ГДА, чревного ствола. При стандартном пересечении ПЖ на границе головки и тела возможно два сценария, приводящих к ишемии культы

железы. При типичной анатомии ДПА пересечение сосудистых анастомозов между ветвями дорсальной артерии и панкреатодуоденальными аркадами приводит к образованию ишемизированной зоны в культе ПЖ от среза до ствола ДПА. Во втором случае, при вариантной анатомии, ДПА пересекается при мобилизации панкреатодуоденального комплекса и лимфодиссекции, что также влечет за собой вероятность развития ишемии культи ПЖ от ее среза до уровня адекватного кровоснабжения от ветвей селезеночной артерии [39].

По данным С. М. Cuthbertson и С. Christophi (2006), даже транзиторное нарушение перфузии железы может приводить к активации каскада изменений, приводящих к острому панкреатиту [43]. По мнению авторов, нарушения микроциркуляции могут с первых минут приводить к развитию острого панкреатита, а структурные изменения могут развиваться в течение 30 минут от их начала.

Клиническое подтверждение интраоперационного нарушения перфузии ткани ПЖ как причины развития ПП также нашло отражение в ряде научных исследований, в том числе датированных концом XX века. В 1998 г. S. M. Strasberg и M. S. McNevin описали 40 пациентов, перенесших ПДР [133]. В 16 наблюдениях при пересечении ПЖ возникновения кровотечения со среза железы отмечено не было, что сочеталось с отсутствием кровотока в срезе железы при ультразвуковом исследовании. В 2002 году теми же авторами продолжено исследование и оценены результаты 123 ПДР [132]. В работе особое внимание уделено этапу пересечения ПЖ. Железу пересекали по левому краю верхней брыжеечной вены. В случае, когда по верхнему и нижнему полюсу дистальной культи ПЖ не возникало кровотечения, требующего остановки прошиванием (38% наблюдений), производилась дальнейшая мобилизация ПЖ на 1-2 см и резекция культи. Однако результаты были опубликованы до официального выхода классификации ISGPS, в связи с чем трактовка их несколько затруднена. Тем не менее, очевидно, что авторы акцентировали внимание на важности оценки кровоснабжения культи ПЖ в момент пересечения и влиянии данного фактора на развитие дальнейших специфических осложнений.

Подтверждение ишемического генеза ПП получили в своей работе С. Ansorge и соавт. в 2012 году, применившие метод микродиализа перианастомотической жидкости непосредственно после окончания операции [19].

Важность выбора зоны пересечения ПЖ при ПДР продемонстрирована в работе Т. Vardol и соавт. (2020). Ретроспективному анализу были подвергнуты результаты 195 ПДР. Оценивали влияние различных факторов риска на развитие клинически значимого ПС (свищи типа В и С по классификации ISGPS). При мультифакторном анализе независимыми предикторами развития ПС были мягкая структура ПЖ, выполнение ПДР не по поводу ПАК и уровень пересечения ПЖ [24]. Авторы продемонстрировали, что расширение границы резекции ПЖ более, чем на 7 мм левее края воротной вены приводит к значимому снижению частоты ПС.

Вышеописанные факты, касающиеся ишемического генеза ПП, правомочны относительно осложнений, возникающих после ПДР. М. Т. McMillan и соавт. в 2016 г. продемонстрировали различия в частоте и тяжести ПС, возникающих после ПДР и дистальной резекции (ДР) ПЖ [96]. Авторы проанализировали результаты лечения 2000 пациентов, перенесших ПДР и ДР. Частота возникновения ПС после ДР была несколько выше, составляя 35% против 27% при ПДР. Клинически значимых ПС было также больше после ДР (15% против 11%). Однако тяжесть течения клинически значимых ПС была значительно выше у больных после ПДР, отражаясь в высоких показателях длительности пребывания в ОРИТ, частоты развития полиорганной недостаточности, продолжительности госпитализации и показателя летальности. Таким образом, было продемонстрировано, что несмотря на высокую частоту ПС после ДР, он реже был ассоциирован с развитием полиорганной недостаточности и летальным исходом. Более тяжелое течение ПС после ПДР может быть объяснено сложным патогенезом ПП, лежащим в основе возникновения специфических осложнений. Развитие ПС после ДР, по мнению авторов, связано с непосредственным поступлением панкреатического секрета из поврежденных протоков среза ПЖ, не влияя на состояние всей культы ПЖ и при адекватном дренировании зоны хирургического вмешательства не приводит к тяжелыми последствиям [96].

Диагностика ПП строится на лабораторных данных. Клинические проявления в ранние сроки после операции могут быть неспецифичны, а инструментальные методы исследования мало информативны. Ранним биохимическим показателем ПП, по мнению многих авторов, является гиперамилаземия [106, 141]. V. Palani и соавт. в 2014 г. описали 185 больных, перенесших ПДР. У 64 (35%) развился ПС, при этом в 43 наблюдениях (23%) имел место клинически значимый ПС [106]. Амилаза крови оценивалась не позднее 4 часов после формирования панкреатодигестивного анастомоза. Медианный показатель амилазы у больных без последующего клинически значимого ПС составил 92 ед/л, в то время как в группе пациентов, у которых развился клинически значимый ПС, этот показатель составил 217 ед/л ( $p < 0.001$ ). Авторы пришли к заключению, что такое раннее повышение амилазы крови является маркером ПП. J. M. Winter и соавт. в 2007 г. провели ретроспективный анализ 2323 пациентов, перенесших ПДР. Показатель амилазы более 100 ед/л в раннем послеоперационном периоде отмечен у 1142 больных (49%), при этом у 179 из них (16%) отмечено развитие в последующем ПС [141]. В качестве сравнения – из 1181 больного без повышения амилазы свищ развился лишь в 41 наблюдении (4%),  $p < 0.001$ . Показатель амилазы более 292 ед/л отмечен как независимый фактор риска возникновения ПС, внутрибрюшного абсцесса, ГС. При сочетании мягкой железы с уровнем амилазы более 400 ед/л в раннем послеоперационном периоде частота развития ПС составила 30%, а показатель отношения шансов к сочетанию плотной железы при отсутствии амилаземии составил 25.

В качестве биохимического маркера ПП возможно использование не только показателя амилаземии, но и воспалительных маркеров, в частности уровня С-реактивного пептида (СРП). В исследовании M. Niyoshi и соавт. (2013) анализу подвергнуты результаты лечения 176 пациентов, перенесших ПДР. Клинически значимый ПС в послеоперационном периоде был отмечен у 30 больных (17%). Повышение уровня СРП в 1-4 послеоперационные сутки (ПОС) и гипертермия на 2-5 ПОС были независимыми факторами риска развития ПС [76]. V. Palani и соавт. (2016), в серии из 230 больных, перенесших ПДР, отметили возникновение ПС у 54

(23%). При этом авторы определяли уровень СРП на 2 ПОС. Показатель выше 230 мг/л был наиболее ассоциирован с развитием ПС, а уровень более 180 мг/л являлся статистически значимым предиктором возникновения специфических осложнений ( $p < 0.001$ ) и необходимости инвазивных вмешательств в послеоперационном периоде [105].

Классификация ПП, как самостоятельного осложнения, предложена S. Connor (2016) [39]. Критерии диагностики, тяжести течения и характеристика различных типов ПП представлены в таблице 1. Критерием верификации ПП служит гиперамилаземия в 1 ПОС и/или повышение уровня трипсиногена 2 (ТРГ2) мочи в 1-2 ПОС. Ключевым моментом является понимание того, что превышение нормального уровня амилаземии у оперированного больного уже может трактоваться как ПП, в отличие от острого алкогольного или билиарного панкреатита, при которых лабораторным критерием диагностики является трехкратное превышение нормальных значений амилазы крови.

Тяжесть течения ПП определяется уровнем СРП на 2 ПОС. По степени тяжести ПП, как и ПС, разделен на три типа - А, В, С. При этом для клинически значимых форм ПП (В и С) характерно повышение уровня СРП выше 180 мг/л на 2 ПОС.

Таблица 1 - Классификация послеоперационного панкреатита по S. Connor (2016)

	Послеоперационный панкреатит
Верификация	
ТРГ2 мочи > 50 мкг/л ПОС 1-2	Да
Амилаза/липаза в крови выше верхней границы нормы ПОС 0-1	+ (если неизвестен ТРГ2)
Амилаза дренажа в 3 раза выше нормы амилазы крови ПОС 3	+/-
Прогнозируемая тяжесть	
С-реактивный пептид < 180 мг/л ПОС 2	А



*Продолжение таблицы 1*

С-реактивный пептид >180 мг/л ПОС 2	Клинически значимый ПП
Истинная тяжесть	
Нет симптомов, проявлений воспаления, специфической терапии	А
Наличие симптомов или терапии, связанной с ПП, включая интервенционные методы	В
Релапаротомия или летальный исход, вызванные ПП	С

ТРГ2 – трипсиноген 2, ПОС – послеоперационные сутки, ПП – послеоперационный панкреатит

Оценку результатов хирургического лечения и случаев возникновения ПП по предложенной S. Connor классификации провели в своем исследовании E. Vannone и соавт. в 2018 г. Авторами проведен проспективный анализ результатов 292 ПДР. Целью исследования было определение частоты ПП согласно критериям Connor, определение возможных предикторов ПП и связи его с частотой возникновения ПС [23].

При мультифакторном анализе было обнаружено, что независимыми факторами риска возникновения ПП были экзокринная недостаточность (ОШ 0,39), неоадьювантная терапия (ОШ 0,29), резекция культи ПЖ (ОШ 0,25), диаметр панкреатического протока менее 3 мм (ОШ 2,86), мягкая структура ПЖ (ОШ 4,38). Возможные предикторы интраоперационной ишемии культи ПЖ, такие как длительность операции, кровопотеря, интраоперационный волемический баланс оказывали влияние при монофакторном анализе [23].

Общее количество ПС составило 22,2% (65 больных). У 90,7% из этой группы (58/65) имел место ПП. При многофакторном анализе значимыми предикторами ПС оказались ИМТ >25 кг/м<sup>2</sup> (ОШ 2,33), мягкая структура ПЖ (ОШ 6,92), диаметр протока менее  $\leq$  3 мм (ОШ 2,3) и наличие ПП (ОШ 3,84) [23].

В большинстве работ, посвященных ПП, использованы Атлантические критерии острого панкреатита [23, 43, 101, 143]. Однако клинические и радиологические

критерии общепринятой классификации острого панкреатита не вполне применимы относительно ПП, так как клиническая картина зачастую стерта послеоперационной анальгезией, а изменения при лучевых методах диагностики отмечаются, как правило, не ранее 72-х часов после операции. Дефиниция, предложенная S. Connor, основана на биохимических проявлениях повреждения культуры ПЖ: гиперамилаземии в день операции или первый послеоперационный день [39]. Пороговое значение амилазы крови для верификации ПП значительно ниже такового при классическом остром панкреатите, этим объясняется тот факт, что далеко не все наблюдения ПП приводят к развитию дальнейших тяжелых осложнений.

Лечение ПП осуществляется в условиях реанимационного отделения и включает в себя весь комплекс мер, имеющихся в арсенале клиники и направленных на купирование острого панкреатита. Данная категория больных требует пристального динамического наблюдения до нормализации биохимических маркеров панкреатита.

Развитие ПП в раннем послеоперационном периоде, как было показано современными исследованиями [101, 143], тесно связано с дальнейшим возникновением ПС и других тяжелых осложнений после резекционных вмешательств на ПЖ. Выделение ПП как самостоятельного осложнения и понимание его патогенеза может существенно повлиять на своевременное начало лечения и предотвратить дальнейшее развитие жизнеугрожающих осложнений.

## **1.2 Послеоперационный панкреатический свищ**

### **1.2.1 Общие сведения**

Одним из наиболее частых осложнений после операций на ПЖ является панкреатический свищ (ПС). Частота его у оперированных больных колеблется от 10 до 60% [101, 143].

Являясь внешним проявлением продолжающихся воспалительных изменений в зоне хирургического вмешательства, ПС может быть предвестником таких тяжелых осложнений, как аррозионное кровотечение, сепсис, полиорганная недостаточность. Увеличение длительности стационарного лечения, снижение качества жизни в послеоперационном периоде, а также задержка сроков начала адъювантной химиотерапии являются закономерными атрибутами этого осложнения [53].

ПС после операций на ПЖ является следствием ПП. Возникший при хирургическом вмешательстве ПП приводит к несостоятельности швов панкреатодигестивного анастомоза, культы ПЖ при дистальной резекции или нарушению целостности протока органа после энуклеации опухоли. Отражением этих патологических процессов и является возникновение ПС. Наибольшие аутолитические процессы при ПП возникают в области культы ПЖ или ложа удаленной опухоли при ее энуклеации. В результате происходит прорезывание швов, наложенных на ПЖ, вскрытие просвета панкреатического протока, что приводит к формированию ПС. Чрезмерное использование электрокоагуляции во время энуклеации опухоли за счет термического поражения паренхимы органа увеличивает вероятность возникновения свища даже в тех случаях, когда расстояние до протока ПЖ достаточно велико [49].

До 2005 года, по данным С. Bassi и соавт., существовало около 26 различных определений термина ПС, что вызывало большое количество разногласий в оценке результатов хирургического лечения заболеваний ПЖ и, как следствие, приводило к неоднозначной их трактовке [27].

Переломным оказался 2005 год, когда Международной группой по изучению панкреатических свищей (ISGPF – International Study Group on Pancreatic Fistula), в которую вошли ведущие специалисты в области хирургической панкреатологии, было утверждено определение ПС и критерии постановки диагноза [27]. ПС, по своей сути, — это патологическое сообщение эпителиальной выстилки протока ПЖ с иной эпителиальной поверхностью. Более важное значение имеют принятые критерии постановки диагноза. Согласно этим критериям, ПС принято считать

выделение по дренажу любого, доступного измерению, количества отделяемого с уровнем амилазы, в 3 раза превышающим нормальное содержание амилазы в сыворотке крови, в течение 3-х и более суток после операции. По классификации ISGPF 2005 года ПС были разделены на 3 типа. Тип А - ПС, при котором не страдает общее состояние больного, отсутствует гипертермия, лейкоцитоз, нет рентгенологических признаков острого панкреатита и не требуется специфическая терапия. При ПС типа В отмечается ухудшение общего состояния, имеются КТ-признаки острого панкреатита (сглаженность контуров ПЖ, отек парапанкреатической клетчатки, перипанкреатические жидкостные скопления), требуется специфическое лечение (противовоспалительная терапия, применение аналогов соматостатина), исключая повторное хирургическое вмешательство. Тип С характеризуется тяжелым состоянием больного, возможным развитием тяжелого сепсиса, вплоть до септического шока, необходимостью лечения в палате интенсивной терапии и выполнения хирургического вмешательства. У пациентов с ПС типа С не исключен летальный исход. Принятые ISGPF в 2005 году определение и классификация оказались чрезвычайно актуальными, как для клинической деятельности, так и для научной оценки результатов, о чем свидетельствует более 1700 цитирований к декабрю 2015 года по данным Web of Science [29].

Очередной пересмотр классификации ПС произошел в 2016 году [29]. Несмотря на улучшение инструментальных методов диагностики, значительные достижения в материальном и техническом обеспечении хирургического вмешательства, спустя 11 лет после внедрения критериев верификации ПС частота его по-прежнему оставалась высокой, достигая, по различным данным, 3-45 % [27, 28, 144, 149]. Была доказана прямая связь ПС с такими фатальными осложнениями, как аррозионное кровотечение и сепсис. Стало очевидно, что наличие ПС типа А не отражается на общем состоянии больного, не отягощает течение послеоперационного периода, не увеличивает сроков пребывания больного в стационаре и не требует специфической терапии. В то же время свищи типов В и С заслуживают пристального внимания, поскольку требуют продолжительного

стационарного лечения, а также являются основным фактором риска развития таких жизнеугрожающих осложнений, как аррозионное кровотечение и сепсис [60, 70, 82, 97].

В 2016 году Международной группой ISGPF были внесены продиктованные временем и практическими соображениями изменения в классификацию 2005 года. Критерии верификации ПС, согласно пересмотру 2016 года, остались прежними касаясь уровня амилазы в отделяемом по дренажу, однако, появилось важное уточнение, согласно которому наличие ПС должно отражаться на общем состоянии больного и течении послеоперационного периода. Таким образом, ПС, трактованный ранее как тип А и не оказывающий влияния на состояние больного, был исключен из структуры послеоперационных осложнений. По отношению к этому состоянию предложено использовать термин «биохимическая несостоятельность» (biochemical leakage), что, по своей сути, отражает наличие у больного дренажа с высоким содержанием амилазы в отделяемом без какой-либо клинической симптоматики продолжительностью не более 3 недель после операции. ПС типов В и С отнесены к клинически значимым. В их стратификацию также внесены важные, с практической точки зрения, изменения. К ПС типа В отнесены больные с длительным бессимптомным наличием дренажа с высоким содержанием амилазы в отделяемом (более 3 недель), а также пациенты, требующие медикаментозной терапии и/или выполнения интервенционных вмешательств, непосредственно или опосредованно связанных с наличием свища. К наиболее тяжелым ПС типа С отнесены свищи, послужившие причиной выполнения релапаротомии, органной дисфункции одной или нескольких систем, летального исхода (таблица 2). В результате модификации классификации большая часть свищей перешла в тип В [29].

Таблица 2 - Классификация панкреатических свищей (ISGPF, 2016)

Критерий/тип	БН	Тип В	Тип С
Повышение активности амилазы в дренаже более чем в 3 раза, чем сыворотке крови	Да	Да	Да
Нахождение дренажа в брюшной полости более 3 недель	Нет	Да	Да
Специфическое лечение	Нет	Да	Да
Чрескожные или эндоскопические вмешательства	Нет	Да	Да
Проведение ангиографии в связи с кровотечением вызванным ПС	Нет	Да	Да
Релапаротомия по поводу ПС	Нет	Нет	Да
Признаки воспалительного процесса	Нет	Да, без органной дисфункции	Да, с органной дисфункцией
Полиорганная недостаточность, связанная с ПС	Нет	Нет	Да
Смерть, связанная с ПС	Нет	Нет	Да

БН – «биохимическая несостоятельность» (biochemical leakage)

Изменения, внесенные в классификацию ПС, потребовали критической оценки и осмысления новой трактовки этого осложнения. G. Narro и соавт. (2019) опубликовали результаты лечения 716 пациентов, перенесших ПДР и ДР ПЖ, с оценкой частоты возникновения ПС по классификации 2016 года. Оказалось, что среди больных, перенесших ПДР, исключение свищей типа А к значимым изменениям количества послеоперационных осложнений не привело [102].

L. Maggino и соавт. в 2019 году опубликовали материал, основанный на мультицентровом анализе лечения 1949 пациентов, перенесших ПДР (1236) и ДР

(713) [93]. По мнению авторов, в новой редакции классификации ПС, свищи типа В образуют гетерогенную группу, объединяющую как больных лишь с длительно (более 3 недель) персистирующим дренажом, так и тяжелых больных с септическими осложнениями и необходимостью интервенционных вмешательств. L. Maggino и соавт. (2019) предложили разделить свищи типа В на три подгруппы. К группе ПС В-1 были отнесены свищи с бессимптомным течением продолжительностью более 3 недель. В2 – ПС, при котором требовалось проведение медикаментозной терапии, непосредственно или опосредованно связанной с отрицательным воздействием ПС (антибактериальная терапия, противоязвенные препараты, синтетические аналоги соматостатина, парентеральное и энтеральное питание и др.); к группе В3 отнесены свищи, при которых требовалось выполнение интервенционных вмешательств (эндоскопических, рентгенологических, ультразвуковых). Указанное подразделение групп ПС типа В, по мнению авторов, является важной корректировкой классификации ISGPF 2016 г., имеющей прогностическое и экономическое значение [93].

### **1.2.2 Факторы риска и прогнозирование возникновения панкреатического свища**

Факторы риска возникновения ПС и его прогнозирование являются предметом дискуссий и научных исследований на протяжении длительного времени. Как было показано в многочисленных публикациях, посвященных данной проблеме, значительное влияние на возникновение ПС оказывают такие факторы, как плотность паренхимы ПЖ, диаметр протока ПЖ, структура парапанкреатической клетчатки [11, 12, 15, 16, 66, 81, 109, 140].

Одним из наиболее значимых прогностических факторов является плотность паренхимы ПЖ [16]. Широко используемый термин «мягкая» железа подразумевает нормальное морфологическое состояние органа. Паренхима ПЖ именно такой структуры наиболее чувствительна к ишемии и травматизации,

которые имеют место на мобилизационном этапе и при прорезывании швов во время формирования панкреатодигестивного анастомоза. При мягкой структуре железы проток, как правило, не расширен, что также затрудняет выполнение реконструктивного этапа. И, наконец, при неизменной паренхиме ПЖ сохранена ее экзокринная функциональная активность, что приводит к мощному выбросу протеолитических ферментов при ее травматизации во время хирургического вмешательства. Именно последний факт определяет высокую вероятность возникновения острого панкреатита в ответ даже на минимальную интраоперационную травму ткани ПЖ [8]. Присоединение к указанным факторам посттравматического отека «мягкой» железы в зоне анастомоза в совокупности с ишемическими изменениями приводит к значительному увеличению вероятности возникновения несостоятельности анастомоза и, как следствие, ПС.

Плотность паренхимы ПЖ является субъективным фактором, определяемым, как правило, интраоперационно. Учитывая прогностическую значимость этого фактора, многими исследователями предпринимались попытки дооперационного определения структуры ПЖ на основе результатов лучевых методов исследования. F. Frozanroo и соавт. в 2012 году опубликовали результаты лечения 182 пациентов, перенесших ПДР. Авторы показали зависимость между плотностью ПЖ, определенной по данным предоперационной КТ, и возникновением ПС [59]. Аналогичные результаты были получены Y. Hashimoto и соавт. в 2011 году при анализе послеоперационных осложнений у 157 пациентов, которым была выполнена ПДР [73]. Таким образом, авторами была показана возможность прогнозирования возникновения ПС на основании предоперационных инструментальных данных.

В исследовании J. N. Kang и соавт. (2017) была установлена низкая вероятность формирования ПС у больных с выраженным, по данным КТ, фиброзом ПЖ в сочетании с низким уровнем фекальной эластазы, что, по мнению авторов, может служить важным прогностическим фактором [80].

По результатам работы, проведенной на базе отделения лучевых методов диагностики ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А. В. Вишневского», «мягкая» железа



накапливает контрастное вещество активнее в артериальную фазу по сравнению с остальными фазами сканирования, а железа с большей степенью фиброза («плотная») фиксирует контраст преимущественно в венозную и выделительную фазы [3].

Диаметр протока ПЖ также является общепризнанным прогностическим фактором риска возникновения ПС [16, 140]. Состояние паренхимы и функциональная активность ПЖ тесно связаны с диаметром протока ПЖ. При сохраненной внешнесекреторной функции ПЖ, отсутствии препятствия оттоку панкреатического секрета и мягкой паренхиме диаметр протока, как правило, не превышает 1-2 мм. Такая ситуация характерна для нейроэндокринных, солидной псевдопапиллярной и кистозных опухолей ПЖ. Наличие морфологического субстрата в виде внутрипротоковой опухоли, создающей препятствие оттоку панкреатического секрета, конкрементов в его просвете приводит к угнетению внешней секреции, склерозированию и уплотнению паренхимы с расширением протока ПЖ. Описанная ситуация характерна для большинства больных протоковой аденокарциномой ПЖ. Исследование, проведенное Y. M. Yang в 2005 году, показало, что частота возникновения ПС существенно уменьшается при диаметре панкреатического протока более 3 мм [147].

С целью объединения двух признаков, характеризующих состояние паренхимы ПЖ и диаметр протока ПЖ, был предложен термин панкреатический индекс (ПИ), который определяется отношением диаметра протока ПЖ к ширине ПЖ. Чем ближе значение ПИ к 1, тем меньше вероятность возникновения ПС. При значении ПИ менее 0,2 вероятность возникновения ПС достигает 45% [15, 146]. Определение ПИ, как фактора риска развития ПС, возможно на предоперационном этапе по данным компьютерной или магнитно-резонансной томографии.

В работе M. Laaninen и соавт. (2012), результаты которой были опубликованы в 2012 г., предложен один из наиболее объективных факторов риска развития ПП и ПС. Путем определения количества функционирующих ацинарных структур (ФАС) при срочном гистологическом исследовании ткани ПЖ авторы разделяли больных на группу высокого и низкого риска развития послеоперационных

осложнений. Полученные результаты исследования показали, что вероятность возникновения ПП и ПС в послеоперационном периоде достоверно выше, когда доля ФАС превышает 40% при интраоперационной морфологической оценке структуры ПЖ [90].

С учетом того, что ПС является непосредственным отражением ПП и основным предиктором последующих угрожающих жизни больного осложнений, вопросам его прогнозирования посвящено значительное количество работ в специализированной научной литературе.

В систематическом обзоре А. Е. Vallance и соавт. (2015) проведен анализ прогностических шкал возникновения ПС после ПДР, разработанных в различные периоды [135]. При анализе базы данных Medline и Embase выявлено 6 прогностических шкал, отвечающих критериям включения в анализ. Все они опубликованы после 2009 г., и каждое исследование, включавшее от 2 до 5 факторов риска развития ПС, было основано на ретроспективном анализе данных одного центра за период 1-5 лет. Всего проанализировано 16 переменных, некоторые из которых встречались в разных прогностических шкалах. Среднее количество больных, включенных в исследование, составило 172 (62-279), а частота ПС была 31 % (22-53%). Три исследования основаны на предоперационных факторах риска, одно – на интраоперационных, в двух исследованиях прогностические шкалы основывались на послеоперационных факторах [135].

S. Gaujoux и соавт. в 2010 г. были первыми, кто предложил применение прогностической шкалы. Авторы основывались на таких факторах риска как ИМТ  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup>, отсутствие фиброза, а также степень жировой инфильтрации ткани ПЖ. [64].

Одной из наиболее значимых работ, посвященных прогнозированию возникновения ПС, является исследование M. Callery и соавт., опубликованное в 2013 году. Анализу подвергнуты ближайшие результаты лечения 445 больных, перенесших ПДР [36]. На основании полученных данных разработана 10-балльная прогностическая шкала возникновения ПС - Fistula Risk Score. В основу легли 4

фактора риска: характер заболевания, интраоперационная пальпаторная оценка ПЖ, диаметр протока ПЖ и интраоперационная кровопотеря.

Одним из важных ограничений своего исследования М. Callery и соавт. считают субъективность в оценке структуры ПЖ. «Мягкая» или «плотная» железа определялась по пальпаторным ощущениям оперирующего хирурга, характеристика не имела промежуточных вариантов и, что наиболее важно, не имела инструментального или гистологического подтверждения [36].

Как видно из анализа прогностических шкал, они основаны на тех или иных признаках, имеющихся у пациента, и не включают технические моменты выполнения хирургического вмешательства, в частности метод реконструкции при ПДР, применение интраоперационного стентирования протока ПЖ, различные виды хирургического доступа. Как было показано в многочисленных исследованиях, способ формирования панкреатодигестивного анастомоза при ПДР, стентирование протока ПЖ, различные виды реконструкций и использование малотравматичных доступов не оказывали существенного влияния на частоту ПС [40, 47, 107, 111, 125, 145, 150].

### **1.2.3 Диагностика панкреатического свища**

Диагностика ПС, как правило, значительных трудностей не представляет. В типичных случаях по дренажу, подведенному к зоне резекции ПЖ или панкреатодигестивному анастомозу, наблюдается поступление отделяемого, соответствующего критериям ISGPS. Характер отделяемого при ПС зависит от объема перенесенного хирургического вмешательства и наличия панкреатодигестивного анастомоза, что обуславливает примесь кишечного содержимого при его несостоятельности. При выполнении реконструктивного этапа ПДР на одной петле возможен рефлюкс желчи от билиодигестивного анастомоза. Отделяемое может быть как инфицированным, что наблюдается, как правило, на начальных этапах формирования ПС, так и в виде чистого панкреатического секрета [94]. В зависимости от перечисленных факторов цвет

отделяемого может варьировать от мутного бурового отделяемого до прозрачного панкреатического секрета в виде «березового сока».

Диагностические сложности могут возникать при наличии клинических признаков недренируемого ЖС на фоне ранее удаленных дренажей из брюшной полости или же при неадекватном дренировании. Клинические проявления могут быть неспецифичными в виде более различной интенсивности в верхних отделах живота, от дискомфорта до напряжения передней брюшной стенки. Возможна тошнота, угнетение моторики кишечника. Дренирование панкреатогенного отделяемого на послеоперационную рану может приводить к местным проявлениям в виде отека, гиперемии и нагноения лапаротомной раны. Характерным клиническим признаком панкреатогенного скопления является фебрильная лихорадка, как правило, возникающая в вечерние часы. В последующем может присоединиться ГС. Пальпаторно возможно определение инфильтрата в эпигастральной области или левом подреберье [94].

Большинство ПС возникают непосредственно после хирургического вмешательства, проявляясь на 3-4 ПОС. Однако нередко ПС может иметь латентный характер, когда в раннем послеоперационном периоде уровень амилазы в отделяемом по дренажу не повышен, но имеются инструментальные признаки воспалительных изменений в зоне хирургического вмешательства на ПЖ. В более поздние сроки после операции у таких больных возникает ПС, соответствующий критериям ISGPS. По данным W. V. Pratt и соавт. (2009), оценивших результаты 405 ПДР, латентный ПС возник у 20 больных (4,9%). Возраст больного и диаметр панкреатического протока были независимыми факторами риска [115].

Подтверждение ПС инструментальными методами исследования не является критерием диагностики этого осложнения по данным ISGPS. До недавнего времени некоторые авторы не рекомендовали рутинное использование лучевых методов диагностики при отсутствии клинической картины ПС в связи с частым наличием «непанкреатогенных» ЖС в зоне резекции ПЖ, не требующих дополнительных методов лечения. С другой стороны, лучевые методы диагностики, в частности КТ брюшной полости с контрастным усилением, широко применяются при

осложненном течении послеоперационного периода [14]. В исследовании S. P. Raman (2013) была продемонстрирована непосредственная связь выявления ЖС в зоне резекции ПЖ или панкреатодигестивного анастомоза с возникновением ПС [117]. По данным О. Bruno (2009) чувствительность КТ в диагностике ПС составила 63%, специфичность – 83% [34].

По данным КТ с внутривенным контрастированием возможно не только выявление ЖС, но и определение его характеристик: связи с линией пересечения ПЖ, зоной панкреатодигестивного анастомоза в случае его несостоятельности, просветом панкреатического протока; определение размеров и степени однородности [94]. Эти данные служат основой для последующих интервенционных вмешательств. Наличие включений воздуха в парапанкреатическом ЖС в значительной степени коррелирует с наличием ПС [117]. Тем не менее, далеко не каждое парапанкреатическое ЖС является панкреатогенным и способно привести к развитию ПС – с этим связаны ложноположительные результаты КТ в диагностике ПС. Как было показано в исследовании О. Bruno и соавт. (2009), ЖС, не приводящие к развитию ПС, имели при КТ меньшие размеры и регрессировали при динамическом контроле [34].

Весьма информативным исследованием при ПС является фистулография. Возможность выполнения в режиме «реального времени» позволяет получить данные о распространении водорастворимого контрастного препарата, введенного через дренаж, непосредственно во время исследования. При этом определяется положение дренажа, его отношение к просвету протока или анастомоза, сообщение с недренируемым ЖС. Контрастирование во время исследования непосредственно анастомозированной петли тонкой кишки может свидетельствовать о миграции дренажа в просвет через зону несостоятельности анастомоза. В такой ситуации подтягивание дренажа, как правило, приводит к устранению несостоятельности и «закрытию» ПС в течение нескольких дней [55].

### 1.2.4 Профилактика и лечение панкреатического свища

Несмотря на разработанные прогностические шкалы и постоянную модификацию классификации ISGPF, в настоящее время отсутствует единый алгоритм профилактических и лечебных мер, направленных на минимизацию вероятности развития ПС и, что на наш взгляд более важно, – послеоперационного панкреатита как начального этапа специфических послеоперационных осложнений.

М. Р. Callery и соавт. (2013), учитывая риск по FRS, считают обоснованными следующие профилактические меры [36]. При незначительном или низком риске (менее 2 баллов по FRS) возможно воздержаться от дренирования брюшной полости, тем самым ускорив сроки восстановления пациента. При FRS более 7 баллов рассматриваются альтернативные техники обработки культи ПЖ после ПДР: инвагинационный анастомоз, формирование панкреатогастроанастомоза или даже отсроченное выполнение реконструктивного этапа, в особенности при наличии интраоперационных признаков нестабильной гемодинамики. При риске в 9-10 баллов прибегают к дополнительному дренированию парапанкреатического пространства (суммарно до 3 дренажей). По мнению авторов, применение синтетических аналогов соматостатина целесообразно у больных среднего и высокого риска по FRS. Также целесообразным представляется интраоперационная установка назоинтестинального зонда для питания у пациентов старше 75 лет с риском по FRS, превышающим 7 баллов [36].

В последние годы появляется все больше публикаций об использовании глюкокортикоидов в периоперационном периоде при вмешательствах на ПЖ [20, 89, 134]. В частности, особого внимания заслуживает исследование М. Laaninen и соавт. (2016), посвященное применению глюкокортикоидов у пациентов с «мягкой» железой для профилактики ПС [89]. По данным проведенного исследования, при применении глюкокортикоидов частота возникновения ПС в послеоперационном периоде уменьшилась с 27% до 11%. По мнению авторов, применение глюкокортикоидов в периоперационном периоде снижает

функциональную активность ПЖ, а также обладает противовоспалительным эффектом, что благотворно влияет на окончательное формирование панкреатодигестивного анастомоза и снижает выраженность парапанкреатита. Эти два факта, по мнению авторов, приводят к снижению частоты ПС после ПДР.

Консервативное лечение ПС является основным методом, обеспечивающим успешность результата в 40-90% случаев [94].

У большинства пациентов с ПС повышен уровень катаболических процессов. Более того, выделение по дренажу значительного количества панкреатогенного отделяемого (более 200 мл/сут) сопряжено с нарушением водного и электролитного баланса, нутритивного статуса [25]. Попытки консервативного лечения ПС путем длительного голодания могут привести к дальнейшему усугублению тяжести состояния пациента в послеоперационном периоде. В рандомизированном исследовании S. Klek и соавт. (2011) при сравнении эффективности энтерального и полного парентерального питания у пациентов с клинически значимым ПС было показано, что энтеральное питание более чем в 2 раза повышало вероятность закрытия ПС, значительно сокращало длительность функционирования ПС и было ассоциировано с более быстрой нормализацией состояния пациента в послеоперационном периоде [83]. По данным ESPEN (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism), необходимый уровень нутритивной поддержки у пациентов с клинически значимым ПС составляет 20-30 ккал/кг массы тела в сутки. При отсутствии возможности обеспечения его путем энтерального питания (перорального, зондового или через еюностому), необходимо прибегать к дополнительной парентеральной поддержке [98].

Применение синтетических аналогов соматостатина в лечении ПС не показало ожидаемого эффекта [65, 75, 84]. В систематическом обзоре S. L. Gans и соавт. (2012), включавшем 297 пациентов, у 102 из которых возник ПС, показано отсутствие преимуществ от синтетических аналогов соматостатина в лечении ПС [61]. В исследовании P. Kurumboor и соавт. (2015) проведен анализ лечения 109 больных, которым выполнена ПДР при мягкой ПЖ и нерасширенном протоке ПЖ [88]. Частота клинически значимого ПС в основной и контрольной группах

составила 10,9 и 18,5%, общее количество осложнений – 18 и 30% соответственно. Несмотря на разницу в абсолютных показателях, статистической значимости разницы не было. Тем не менее, в группе больных без применения аналогов соматостатина достоверно чаще требовались дополнительные методы лечения, такие как интервенционные вмешательства, дополнительная консервативная терапия. Длительность пребывания в стационаре среди больных контрольной группы была также достоверно выше. Показатель летальности не различался [88].

Хирургическое лечение ПС направлено прежде всего на обеспечение адекватного дренирования зоны резекции ПЖ и парапанкреатических ЖС.

Интервенционные методы вмешательства являются важной составной частью лечения осложнений в хирургии ПЖ. Чрескожное дренирование парапанкреатических ЖС, сочетающихся с ПС, под контролем лучевых методов исследования (УЗИ или КТ) является наиболее частым интервенционным методом лечения осложнений у больных, перенесших операции на ПЖ [130]. Пункционно-дренирующие вмешательства, по данным различных исследований, позволяют более чем в 85% наблюдений избежать выполнения санационной релапаротомии [122].

При сохраняющихся септических проявлениях у пациента с ПС и отсутствии технической возможности или трассы для осуществления интервенционных методов лечения необходимо решение вопроса о выполнении релапаротомии. Повторная операция в таких случаях должна носить санационный характер с минимальной травматичностью вмешательства, направленной на обеспечение адекватного дренирования. При наличии локальной несостоятельности панкреатодигестивного анастомоза после ПДР ушивание его нецелесообразно [131]. Если же несостоятельность распространяется более чем на полуокружность анастомоза в сочетании с выраженными признаками парапанкреатита, необходимо решение вопроса о завершающей панкреатэктомии (ПЭ) [46]. Сторонники завершающей ПЭ после ПДР считают, что ее выполнение позволяет устранить главный септический очаг – культю ПЖ, что, ценой полной экзокринной и эндокринной недостаточности, позволяет минимизировать риск последующих



повторных операций. Тем не менее, уровень летальности после завершающей панкреатэктомии остается высоким, достигая 24 – 50% [60, 22].

### 1.3 Гастростаз

Гастростаз (ГС) является одним из характерных специфических осложнений после ПДР. Частота его, по различным данным, достигает 13,8 – 50% [52, 54]. В редких случаях развитие ГС наблюдается после ДР и энуклеации опухоли ПЖ. Не представляя собой непосредственной угрозы жизни больного, ГС в значительной степени влияет на клиническое состояние пациента, качество жизни и сроки стационарного лечения. ГС может служить провоцирующим фактором для аспирационной пневмонии, при возникновении которой значимо возрастает вероятность летального исхода [100].

В течение длительного времени единого определения ГС после операций на ПЖ не было, что вызывало значительные трудности как в клинической трактовке данного состояния, так и в оценке результатов лечения. В 2007 году Международной исследовательской группой по хирургии ПЖ (ISGPS) ГС был определен как невозможность удаления или необходимость повторной установки назогастрального зонда на 3 сутки после операции и позже, или отсутствие возможности перорального приема пищи у пациента на 7 сутки после операции и позднее [138]. Н. А. Reber и соавт. в 2007 году дополнили это определение, уточнив, что ГС должен подтверждаться замедленной эвакуацией контрастного вещества из желудка при рентгеноскопическом исследовании [118].

В 2007 году ISGPS была предложена единая классификация ГС после резекций ПЖ [138] (таблица 3). ГС был разделен на 3 типа.

Таблица 3 - Классификация гастростаза по ISGPS

Тип	Назогастральный зонд, ПОС	Повторная установка зонда, ПОС	Отсутствие перорального приема твердой пищи, ПОС	Рвота/эктазия желудка	Применение прокинетиков
А	4-7	3	7	±	±
В	8-14	7	14	+	+
С	Более 14	14	21	+	+

ПОС – послеоперационные сутки

До сих пор отсутствует единое мнение о патогенезе данного осложнения, но многие авторы сходятся во мнении, что первичный ГС после выполнения ПДР может возникать по причине снижения уровня мотилина - гормона, регулирующего моторику ЖКТ, деваскуляризации и денервации желудка во время операции. Вторичный ГС возникает на фоне несостоятельности панкреатодигестивного анастомоза, ПС и парапанкреатических ЖС [52].

В научной литературе встречается множество исследований, посвященных определению факторов риска возникновения гастростаза. Оценивалось влияние на частоту развития ГС выполнения различных модификаций ПДР (гПДР и пПДР), формирования впереди- и позадиободочного межкишечного анастомоза, ручного и аппаратного анастомозов, панкреатогастроанастомоза и панкреатоеюноанастомоза, применения панкреатического стента, формирование брауновского межкишечного анастомоза, резекция воротной вены, продолжительность операции, интраоперационная кровопотеря. Анализу подвергались такие показатели как ИМТ, сопутствующие хронические заболевания. Однако ни один из перечисленных факторов не был принят как достоверный показатель риска развития ГС [52, 86, 110, 120].

Как уже было сказано, помимо, так называемых, первичных причин ГС - деваскуляризации и денервации дистальных отделов желудка, снижения уровня

мотилина в связи с удалением 12-перстной кишки, значительную роль в развитии ГС имеют воспалительные изменения в зоне вмешательства на ПЖ.

В мультицентровое исследование А. Parmar и соавт., проведенное в 2013 г., было включено 711 пациентов, перенесших ПДР. ГС возник у 143 (20,1%). Авторы оценили влияние пред-, интра- и послеоперационных факторов на частоту возникновения ГС. У пациентов с ГС значимо чаще отмечалось наличие ПС и необходимость выполнения чрескожных пункционно-дренирующих вмешательств ( $p < 0,001$ ) [110].

При мультифакторном анализе авторами определено, что с высоким риском возникновения ГС были ассоциированы такие факторы, как ПС (ОШ 3,05, 95% ДИ 1,76-5,27), сепсис (ОШ 2,06, 95% ДИ 1,09-3,90) и необходимость повторного хирургического вмешательства (ОШ 2,54, 95% ДИ 1,05-6,18). Ни один из пред- и интраоперационных факторов не оказывал значимого влияния на частоту ГС в послеоперационном периоде [110].

При анализе интраоперационных факторов риска в работе J. R. Robinson и соавт. (2015) в группе больных с ГС длительность хирургического вмешательства более 5,5 ч зафиксирована в 72% наблюдений, против 62% среди больных без ГС ( $p = 0,05$ ). В группе больных с ГС значительно чаще встречался ПС (59% против 27%  $p < 0,001$ ). При анализе значимости факторов риска мультифакторный анализ продемонстрировал, что только два фактора были независимыми предикторами возникновения ГС: длительность операции более 5,5 часов (ОШ 2,73, 95% ДИ 1,32-5,64) и наличие ПС (ОШ 10,4, 95% ДИ 5,1 -21,4) [120].

В работах Y. S. Shan и соавт. (2005) и K. S. Gurusamy и соавт. (2013) показано значительное повышение риска возникновения ГС при применении синтетических аналогов соматостатина (91% против 25%) [68, 126]. Тем не менее, очевиден факт, что необходимость профилактического применения данной группы препаратов обоснована повышенным риском возникновения ПС, при отсутствии которого негативного влияния аналогов соматостатина на частоту возникновения ГС зафиксировано не было [120].

Таким образом, мультицентровое исследование R. Parmar и соавт. (2013) и работа J. Robinson и соавт. (2014), показали, что наиболее значимым фактором в возникновении ГС являются послеоперационные воспалительные изменения [110, 120]. В мета-анализе R. J. Ellis и соавт. (2019) проведена оценка результатов лечения 10502 пациентов, перенесших ПДР. При анализе причин возникновения ГС у пациентов без ПС, статистически значимых факторов риска выявлено не было, что в очередной раз подчеркивает непосредственную связь послеоперационных воспалительно-инфильтративных изменений с возникновением ГС [52].

Диагностика ГС основана на клинических проявлениях, включающих тошноту, рвоту, тяжесть в верхних отделах живота и изжогу. Аускультативно возможно выявление «шума плеска» в эпигастральной области. Инструментальная диагностика сводится к выполнению рентгенологического исследования верхних отделов ЖКТ, при этом определяется замедленная эвакуация из желудка или полное ее отсутствие [118]. КТ брюшной полости выполняется с целью поиска причин возникновения ГС и их последующего устранения миниинвазивными вмешательствами. Эндоскопическое исследование выполняется для исключения пептической язвы гастроэнтероанастомоза, а также с целью установки назоинтестинального зонда для питания [52].

Гастростаз тип А по классификации ISGPS не влияет на клиническое состояние пациента, не требует какого-либо специфического лечения и не удлиняет период пребывания пациента в стационаре. Лечение клинически значимого ГС, как правило, сводится к миниинвазивному устранению парапанкреатических ЖС, консервативной терапии ПП и парапанкреатического инфильтрата. Комплекс консервативных мер включает проведение противовоспалительной, антибактериальной, противоязвенной терапии, применение прокинетиков. При ГС типа В терапию необходимо дополнять парентеральным питанием. В свою очередь, при ГС типа С необходима эндоскопическая установка назоинтестинального зонда и осуществление энтерального питания [110, 138].

## 1.4 Послеоперационное кровотечение

### 1.4.1 Общие сведения

Послеоперационное кровотечение (ПКР) в хирургической панкреатологии является наиболее тяжелым и жизнеугрожающим осложнением. Частота его варьирует от 1 до 29%, а летальность, в группе больных, перенесших кровотечение, достигает, по различным данным, 11-36% [4, 21, 142].

Общепринятой считается классификация, предложенная международной исследовательской группой по хирургии ПЖ (ISGPS) в 2007 году [138]. В этой классификации учтены:

- 1) Время возникновения кровотечения (раннее/позднее).
- 2) Тяжесть кровотечения (нетяжелое/тяжелое).
- 3) Локализация кровотечения – (кишечное/ внутрибрюшное).
- 4) Необходимость применения лечебно-диагностических мероприятий.

По времени возникновения кровотечения делятся на ранние (до 24 после операции) и поздние (позже 24 часов). Ранние кровотечения, как правило, связаны с техническими дефектами хирургического вмешательства, нарушениями свертывающей системы крови, особенностями анестезиологического пособия [113, 138].

Подавляющее большинство ПКР в клинической практике (более 97%) являются поздними [142]. Патогенез позднего кровотечения связан с аррозией сосудистой стенки на фоне ПП и ПС. Дополнительным компрометирующим фактором является выполнение лимфаденэктомии при операциях по поводу злокачественных опухолей, во время которых может происходить механическая или электрокоагуляционная травма сосудистой стенки. При воздействии агрессивного панкреатогенного отделяемого на сосудистую стенку происходит ее аррозия, что приводит либо к возникновению ПКР, либо к формированию ложной аневризмы, которая при последующем нарушении целостности сосудистой стенки становится причиной кишечного или внутрибрюшного кровотечения [113]. В

случае, если панкреатический секрет воздействует на сосудистую стенку в зоне коагуляционного струпа или культю лигированной артерии, формирование ложной аневризмы может не происходить, в таком случае сразу возникает массивное кровотечение [6, 113].

По степени тяжести кровотечения делятся на 2 группы. При нетяжелом ПКР отмечается снижение гемоглобина не более, чем на 30 г/л; состояние больного значительно не страдает, гемодинамика остается стабильной. Возможна трансфузия не более 3 доз эритроцитарной массы. Инвазивные диагностические и лечебные вмешательства не требуются.

При тяжелом кровотечении отмечается снижение гемоглобина более чем на 30 г/л; состояние больного тяжелое и сопровождается клинически значимыми гемодинамическими нарушениями (тахикардия, гипотензия, олигурия, гиповолемический шок); с целью стабилизации состояния больного имеется необходимость переливания более 3 доз эритроцитарной массы и выполнения инвазивных вмешательств [138].

По локализации ПКР может быть кишечным и внутрибрюшным. Кишечное кровотечение имеет место при несостоятельности панкреатодигестивного анастомоза после ПДР. Аррозированный сосуд либо непосредственно, либо через ложную аневризму прилежит к зоне несостоятельности, в результате чего кровотечение происходит в просвет анастомозированной петли тонкой кишки. Характерной клинической особенностью кишечного кровотечения является возникновение резких болей в верхних отделах живота, порой имитирующих перфорацию полого органа. Это связано с растяжением кишечной стенки в результате заполнения просвета кишки кровью. Мелена, реже гематомезис возникают позже, спустя час и более; тогда же присоединяются общие симптомы острой кровопотери. За счет тампонирования сгустком крови просвета кишки кровотечение может остановиться, однако при дальнейшем отхождении сгустка с кишечной перистальтикой оно неминуемо рецидивирует при отсутствии своевременного и адекватного лечения [6, 113]. Кишечное кровотечение в меньшей степени отражается на общем состоянии больного, учитывая вышеперечисленные

особенности, тем не менее, при этом типе ПКР несостоятельность анастомоза усугубляется, а при ее значительных размерах кровотечение может приобретать смешанный характер [18].

Внутрибрюшное кровотечение характеризуется поступлением крови в свободную брюшную полость, что, при наличии дренажей, как правило, отражается на характере их содержимого. В типичных случаях по дренажам, в случае их адекватного функционирования, отмечается поступление геморрагического отделяемого. Далее присоединяются лабораторные и общеклинические симптомы кровопотери. Внутрибрюшное ПКР может возникать после любого хирургического вмешательства по поводу опухоли ПЖ.

На основании перечисленных выше критериев ПКР разделены на 3 типа по ISGPS (таблица 4) [138].

Таблица 4 - Классификация кровотечений после резекций поджелудочной железы

Критерий/тип	Тип А	Тип В		Тип С
		Раннее (<24ч)	Позднее (>24ч)	
Время начала	Раннее (<24ч)	Раннее (<24ч)	Позднее (>24ч)	Позднее (>24ч)
Локализация	Кишечное/ внутрибрюшное	Кишечное/ внутрибрюшное	Кишечное/ внутрибрюшное	Кишечное/ внутрибрюшное
Тяжесть кровотечения	Нетяжелое	Тяжелое	Нетяжелое	Тяжелое
Клиническое состояние	Удовлетворительное	Удовлетворительное/ средней тяжести		Тяжелое
Диагностические мероприятия	Общий анализ крови, УЗИ, компьютерная томография	Общий анализ крови, УЗИ, компьютерная томография, ангиография, эндоскопия.		Ангиография, компьютерная томография, эндоскопия

*Продолжение таблицы 4*

Лечебные мероприятия	Не требуются	Инфузионная гемостатическая терапия/гемотрансфузия, лечение в ОРИТ, эндоскопический гемостаз, эмболизация, релапаротомия при раннем кровотечении	Ангиография и эмболизация, эндоскопический гемостаз, релапаротомия
----------------------	--------------	--	--

Первым этапом при нарушении целостности аррозированного сосуда может стать возникновение, так называемого, «сторожевого» кровотечения, которое представляет собой единичный эпизод поступления крови по дренажам или в просвет кишки, не влияющий на клиническое состояние больного и не приводящий к снижению уровня гемоглобина более чем на 10 г/л. Своевременное обнаружение и верная клиническая трактовка «сторожевого» кровотечения чрезвычайно важны, так как при продолжающемся разрушении сосудистой стенки возможно возникновение тяжелого ПКР [33]. Впервые сторожевое кровотечение описано S. Shankar и соавт. в 1989 г. Они определили его как эпизод желудочно-кишечного или внутрибрюшного кровотечения, которое происходит за 6-10 часов до массивного кровотечения [127]. По данным различных исследований, за «сторожевым» кровотечением в 45-70% случаев следует развёрнутая клиника аррозионного ПКР в течение 12-72 часов [72].

#### **1.4.2 Факторы риска послеоперационного кровотечения**

Изучению факторов риска возникновения ПКР посвящено множество работ. Большинство исследователей сходятся во мнении, что наиболее значимыми послеоперационными факторами риска возникновения ПКР являются ПС, несостоятельность билиодигестивного анастомоза, наличие воспалительных



очагов в брюшной полости (инфильтрат, местный перитонит) [44, 57, 62, 63, 67, 121, 137, 148].

Изучению предоперационных факторов риска возникновения ПКР посвящена работа W. Izumo и соавт. (2019). Проанализированы результаты лечения 1169 пациентов, перенесших различные хирургические вмешательства на ПЖ с 2005 по 2018 г. При мультифакторном анализе результатов всех резекций ПЖ статистически значимыми предикторами ПКР оказались мужской пол (ОШ 2,32), ИМТ  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup> (ОШ 3,06), отсутствие сахарного диабета (ОШ 3,62) и выполнение ПДР (ОШ 3,06) [78].

Для больных, перенесших ПДР, отдельно проведен анализ факторов риска. При монофакторном анализе влияние на частоту ПКР показали такие факторы, как ИМТ  $\geq 25$ , уровень альбумина ниже 35 г/л, отсутствие сахарного диабета, ПДР по поводу рака общего желчного протока, интраоперационная кровопотеря более 1200 мл, наличие ПС. При этом независимыми предикторами возникновения ПКР после ПДР при мультифакторном анализе оказались ПС (ОШ 31,7) и отсутствие сахарного диабета (ОШ 3,45) [78].

При оценке значимости ПС в возникновении ПКР после ДР статистически достоверных данных получено не было. Частота ПС у больных после ПДР (20%) и ДР (19%) практически не различалась, при этом ПКР возникло у 2 из 78 больных с ПС, перенесших ДР, и у 3 из 328 без ПС [78].

В работе D. Ansari и соавт. (2016) проанализированы результаты лечения 500 больных, ПДР выполнена 396 (79,2%), ДР - 104 (20,8%) [18]. Из особенностей техники выполнения вмешательств следует подчеркнуть, что реконструктивный этап осуществлялся путем формирования панкреатогастроанастомоза. При многофакторном анализе независимыми предикторами ПКР типов В и С были клинически значимый ПС (ОШ 9,47, 95% ДИ 4,3-20,88;  $p < 0,001$ ) и несостоятельность билиодигестивного анастомоза (ОШ 4,83, 95% ДИ 1,32-17,71;  $p = 0,017$ ). При изолированном анализе результатов лечения больных, перенёсших ПДР, полученные данные имели схожую картину: ОШ для ПС составило 12,04 при

95% ДИ 5,12–28,28;  $p < 0,001$ ; для несостоятельности билиодигестивного анастомоза - 4.41 при 95% ДИ 1,12–17,40;  $p = 0.034$  [18].

В. Darnis и соавт. в 2013 г. опубликовали анализ результатов лечения 285 пациентов. ПДР выполнена 135 больным (47,4%) [44]. Реконструктивный этап включал формирование панкреатогастроанастомоза. Среди остальных хирургических вмешательств - ДР (71), тотальная ПЭ (46), атипичная резекция ПЖ (21), энуклеация опухоли (11), иное - 1. С целью оценки значимости были изучены пред-, интра- и послеоперационные факторы риска возникновения ПКР. Кровотечение в послеоперационном периоде возникло у 46 больных, что составило 16,1%. Тип А - 3, В - 26, С - 17. Мультифакторный анализ показал значимость таких предикторов, как объем вмешательства, соответствующий ПДР ( $p=0,03$ ), наличие ПС ( $p=0,027$ ), возраст пациента более 60 лет ( $p=0,03$ ) и предоперационные нарушения нутритивного статуса ( $p=0,048$ ) [44].

Как видно из описанных исследований, развитие ПКР имеет многофакторный генез, тем не менее, общая тенденция полученных результатов сводится к тому, что наиболее значимыми послеоперационными факторами риска являются те или иные проявления послеоперационного панкреатита. ПС, по мнению большинства исследователей, является наиболее значимым независимым предиктором позднего ПКР [18, 79, 95, 137]. По данным R. Grützmann и соавт. (2012), возникновение ПКР на фоне ПС приводит к 17-кратному увеличению показателя летальности [67].

### **1.4.3 Диагностика послеоперационного кровотечения**

С целью диагностики ПКР возможно выполнение различных инструментальных методов исследования. Эндоскопическое исследование, по данным мета-анализа А. Floortje van Oosten и соавт. (2019), оказалось неинформативным в 31% случаев кишечного кровотечения [58]. По материалам В. Darnis и соавт. (2013), U. Wellner и соавт. (2014) наибольшей эффективности эндоскопического исследования при ПКР следует ожидать при формировании

панкреатогастроанастомоза на реконструктивном этапе после ПДР, тем не менее, авторы продемонстрировали большую информативность КТ и ангиографии даже при выборе указанного метода реконструкции [44, 137]. По мнению авторов, даже при наличии клинической картины кишечного кровотечения, эндоскопическое исследование не дает достоверной информации об источнике и, практически всегда, приводит к задержке лечебных мероприятий, что, порой, может оказаться фатальным для пациента.

В мета-анализе А. Floortje van Oosten и соавт. (2019), основанном на 14 исследованиях, продемонстрировано, что чувствительность инвазивной ангиографии и КТ сопоставима и соответствует 69 и 67% соответственно [58]. Однако, учитывая неинвазивный характер исследования и возможность получить дополнительную информацию о состоянии культи ПЖ, объеме кровопотери при состоявшемся ПКР, большее количество авторов отдает предпочтение КТ как первичному методу диагностики при подозрении на ПКР [58].

Е. F. Yekebas и соавт. в 2007 году опубликовали результаты лечения 87 больных с ПКР и пришли к заключению о необходимости применения селективной ангиографии как метода первичной диагностики в условиях стабильной гемодинамики. Применение ангиографии позволяет с большей вероятностью выявить источник ПКР, прогнозировать возможный рецидив и одномоментно выполнить рентгенэндоваскулярный гемостаз [148]. При ангиографии возможно обнаружение как прямых (экстравазация контрастного препарата), так и косвенных признаков ПКР (ангиоспазм, неоднородность контуров сосудистой стенки) [116].

Сторонники ангиографии как первичного метода диагностики аргументируют свое мнение возможностью одномоментного выполнения гемостаза при обнаружении источника ПКР. Тем не менее, имеются данные, что в 25% наблюдений при ангиографии источник ПКР обнаружить не удалось [114], что, связано с отсутствием продолжающегося кровотечения на момент выполнения исследования. В этой связи КТ обеспечивает получение дополнительных данных в виде локализации гематомы, наличия тромбированной ложной аневризмы, что является признаком состоявшегося кровотечения и позволяет предположить

наиболее вероятный его источник. Обнаружение возможного источника кровотечения при КТ с внутривенным контрастированием в случае состоявшегося ПКР имеет важное значение для выполнения последующих лечебных мероприятий, в том числе рентгенэндоваскулярного лечения (РЭЛ) [58].

#### **1.4.4 Лечение послеоперационного кровотечения**

В настоящее время в мировой литературе отсутствует единая концепция в отношении тактики лечения ПКР, возникших после операций по поводу опухолей ПЖ.

При раннем ПКР, которое имеет место в первые 24 часа после операции большинство авторов рекомендует выполнение экстренной релапаротомии. При раннем ПКР (как правило, внутрибрюшном) релапаротомия позволяет исключить необоснованное затягивание лечения и обеспечить надежный гемостаз при отсутствии значимых инфильтративных изменений в зоне хирургического вмешательства и минимальных рисках повреждения окружающих структур [57, 62, 95].

Относительно позднего ПКР большинство специалистов сходятся во мнении, что к экстренной релапаротомии стоит прибегать только в случае гемодинамической нестабильности пациента [21, 41, 44, 136, 137]. Учитывая наличие у этой категории больных, как правило, ПС, парапанкреатического инфильтрата, выполнение релапаротомии может привести к генерализации воспалительной реакции вплоть до развития фатального ее характера [31, 45, 139]. Более того, обнаружение источника и остановка кровотечения в условиях воспалительного инфильтрата являются весьма непростой задачей, нередко требующей разобщения ранее сформированных анастомозов и выведения в последующем наружных дренажей. Показатель летальности у больных с ПКР, перенесших релапаротомию, значительно возрастает, достигая, по различным данным, 60% [131].

В связи с наличием ряда недостатков и технических сложностей экстренной релапаротомии при позднем ПКР за последние годы возросла значимость рентгенэндоваскулярного лечения (РЭЛ). Этот вариант остановки кровотечения обеспечивает выключение из кровотока компрометированного сосуда «на протяжении» и уменьшает вероятность рецидива [74]. Возможными вариантами вмешательства при РЭЛ являются эмболизация и имплантация покрытого стента. При краевых дефектах магистральных (печеночных или верхней брыжеечной артерии) использование покрытых стентов позволяет не только обеспечить надежный гемостаз, но и избежать стенозирования просвета сосуда, которое неизбежно возникает при ушивании во время релапаротомии [1].

РЭЛ, в сравнении с релапаротомией, носит менее инвазивный характер, способствует более быстрому восстановлению пациентов, перенесших ПКР, и уменьшению сроков госпитализации [95]. На сегодняшний день РЭЛ с применением чрескожного доступа является методом выбора во многих специализированных клиниках [21, 69, 79, 92, 95, 99, 116, 121, 123, 124, 139]. По различным данным, технический успех эндоваскулярных вмешательств (обеспечение эндоваскулярного гемостаза) достигает 82-100%; рецидив кровотечения отмечается в 7-30% наблюдений, количество осложнений колеблется в пределах 12-63%, а показатель летальности - 7-54% [38, 69, 77, 91, 99, 104, 145]. При ложных аневризмах висцеральных артерий, являющихся причиной ПКР в 1/3 наблюдений показатель летальности после РЭЛ был в 4 раза меньше по сравнению с больными, перенесшими релапаротомию [30]. Продолжительность вмешательства, кровопотеря, сроки пребывания в ОРИТ также были меньше при РЭЛ, а общий эффект достижения гемостаза составил 87% [48]. Мета-анализ 163 наблюдений позднего ПКР после ПДР не показал статистически достоверной разницы между РЭЛ и релапаротомией в таких показателях, как общая эффективность в достижении гемостаза, количество осложнений и летальность, однако тенденция показателей была в пользу РЭЛ: количество осложнений 36% против 70%, летальность 21% против 43%) [30]. В систематическом обзоре D.

Roulin и соавт. (2011) получена статистически достоверная разница в показателях летальности (22% при РЭЛ против 47% при релапаротомии) [121].

По мнению S. Asari и соавт. (2016) при нестабильных показателях гемодинамики и тяжелом кровотечении показано выполнение релапаротомии. В случае сохраняющихся в течение 12 часов гемодинамических нарушений, требующих трансфузии более 6 доз эритроцитарной массы, при отсутствии источника кровотечения по данным эндоскопического исследования и ангиографии, также показано выполнение релапаротомии. РЭЛ в качестве первичного метода гемостаза обосновано у гемодинамически стабильных больных, особенно при наличии ПС [21].

Отсутствие и техническая сложность проведения проспективных рандомизированных исследований, посвященных оценке эффективности РЭЛ и релапаротомии в лечении ПКР, не позволяет обосновать однозначное преимущество какого-либо из методов. Выбор метода лечения в большей степени определяется индивидуальными особенностями пациента, опытом и предпочтением хирурга. Однако общая тенденция последних лет склоняется к выбору РЭЛ как метода первой линии лечения гемодинамически стабильных пациентов, в то время как выполнение релапаротомии рекомендуется при нестабильных показателях гемодинамики или неэффективности РЭЛ [74, 92]. Остается актуальным вопрос выполнения санационной релапаротомии после успешного осуществления РЭЛ при внутрибрюшном кровотечении [124].

При наличии очевидных преимуществ перед релапаротомией, выполнение эндоваскулярных вмешательств само по себе сопряжено с возникновением осложнений. В исследовании N. Hassold и соавт. (2016) проанализированы результаты 27 эндоваскулярных вмешательств, выполненных по поводу ПКР [74]. Стентирование покрытым стентом выполнено 16 больным. В 14 из 16 наблюдений гемостаз был достигнут. В ближайшие сроки после стентирования умерло 3 больных. Во всех случаях имела место полиорганная недостаточность, развившаяся на фоне геморрагического шока. В отдаленные сроки наблюдения у одного больного возник тромбоз стента ВБА спустя 7 недель после вмешательства.

Несмотря на выполненную тромбэктомию, больной умер. У одного больного на 78 сутки после установки стента в общую печеночную артерию возникло повторное кровотечение в связи с возникновением ложной аневризмы, прилежащей к стенту. Кровотечение было остановлено путем смещения стента. У 6 из 11 больных, перенесших стентирование общей печеночной артерии, отмечено транзиторное повышение уровня печеночных ферментов, причем в одном наблюдении имело место абсцедирование печени, разрешившееся на фоне пункционно-дренажного лечения. Таким образом, значимые осложнения после стентирования были зафиксированы у 7 из 16 больных (44%) [74].

Эмболизация выполнена 11 пациентам. Во всех случаях был достигнут гемостаз. Бессимптомный сегментарный инфаркт селезенки имел место в одном наблюдении после эмболизации СА. Эмболизация общей печеночной артерии выполнена 3 больным, собственной печеночной артерии - также 3. Развитие клинически значимого инфаркта печени имело место во всех 3 наблюдениях эмболизации собственной печеночной артерии. Один больной умер на 6 сутки в связи с развившейся острой печеночной недостаточностью, у 2 больных имело место абсцедирование печени, разрешившееся на фоне консервативной терапии. 2 из 3 больных, перенесших эмболизацию общей печеночной артерии в связи с невозможностью ее стентирования из-за особенностей анатомии в одном случае и протяженности дефекта во втором, умерли на 2 и 3 сутки после манипуляции соответственно. У третьего больного с эмболизацией общей печеночной артерии нарушения функции печени отмечено не было в связи с наличием коллатерального кровотока из бассейна верхней брыжеечной артерии. Суммарно, значимые осложнения имели место у 54% больных, которым выполнена эмболизация [74].

По данным К. С. Ching и соавт. (2016) рецидив кровотечения был отмечен у 25% больных, перенесших РЭЛ по поводу ПКР. Провоцирующими факторами служили персистирующая несостоятельность билиодигестивного анастомоза, ПС, инфицированное ЖС [37]. По данным мета-анализа Р. Limongelli и соавт. (2008) такие осложнения, как септический шок, геморрагический шок, печеночная

недостаточность, абсцесс печени послужили причиной летальных исходов после РЭЛ, частота которых составила 20% [92].

Дискутабельным на сегодняшний день остается вопрос выполнения завершающей панкреатэктомии (ПЭ) при рецидивирующем аррозионном кровотечении в условиях воспалительного инфильтрата и измененной анатомии [142]. В специализированной научной литературе большинство публикаций посвящено выполнению завершающей ПЭ как крайней мере лечения септических осложнений после ПДР, связанных с воспалительными изменениями культи ПЖ, при этом крайне мало упоминаний о рецидивирующем ПКР. В систематическом обзоре А. К. Bressan и соавт. (2017), включившем 11 публикаций, проанализированы результаты 5566 ПДР. Завершающая ПЭ выполнена 151 больному, что составило 2,7% (0,3-6%). Наиболее частым показанием к выполнению вмешательства служили перитонит и сепсис. В 6 исследованиях из 11 показанием послужило ПКР (36% больных) [32]. Количество послеоперационных осложнений в исследовании с наибольшей серией больных (38) составило 78,9% [17]. Послеоперационная летальность среди больных, перенесших завершающую ПЭ составила, по данным мета-анализа А. Bressan и соавт. (2017), 42% (62/151) [32].

В исследование М. F. Nentwich и соавт. (2015), результаты которого были опубликованы в 2015 г., включен 521 больной, перенесший ПДР. В связи с осложненным послеоперационным периодом выполнено 20 завершающих ПЭ. ПКР послужило показанием к операции в 7 наблюдениях, при этом имели место рецидивирующие кровотечения со среза ПЖ, культи гастродуоденальной артерии (ГДА), селезеночной артерии (СА). Из 7 больных, оперированных по поводу ПКР, умерло 4 [103].

Значительная травматичность завершающей ПЭ после ПДР требуют определения строгих показаний к этому вмешательству и индивидуального подхода для конкретного пациента. По данным А. Г. Кригера и соавт. (2016), завершающая ПЭ может выступать как единственный метод спасения больного с рецидивирующим аррозионным кровотечением на фоне ПС [9]. Тем не менее,



выполнение этого вмешательства сопряжено с техническими сложностями в связи с наличием на момент операции плотного воспалительного инфильтрата.

Специфические осложнения являются неотъемлемой частью хирургии опухолей ПЖ и представляют собой основную причину удлинения сроков госпитализации, возникновения летальных исходов и позднего начала адъювантной химиотерапии при злокачественных опухолях ПЖ. Учитывая высокую частоту специфических осложнений и значительное их влияние на течение послеоперационного периода, вопросы прогнозирования, диагностики и выбора своевременной и адекватной тактики лечения являются чрезвычайно актуальными. Приведенные литературные данные демонстрируют отсутствие единого профилактического и лечебно-диагностического алгоритмов при возникновении специфических осложнений. Тактические схемы основаны, как правило, на опыте и техническом обеспечении конкретного лечебного учреждения, что в значительной степени затрудняет применение унифицированных алгоритмов и дальнейшую адекватную оценку результатов лечения. Применение единого подхода к ведению больных с резекционными вмешательствами на ПЖ при возникающих специфических осложнениях позволит в значительной степени улучшить результаты лечения данной категории больных.

ГЛАВА 2  
МАТЕРИАЛ  
И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В отделении абдоминальной хирургии ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А. В. Вишневского» Минздрава России за период с 2016 по 2020 год выполнено 539 хирургических вмешательств на ПЖ. По поводу опухолей ПЖ и смежных органов оперирован 391 больной, по поводу осложненных форм хронического панкреатита - 148. При опухолях ПЖ выполнены следующие хирургические вмешательства: панкреатодуоденальная резекция (ПДР) – 211, дистальная резекция (ДР) ПЖ – 102, энуклеация опухоли - 51, панкреатэктомия – 12, алкоголизация опухоли -3, субтотальная резекция головки ПЖ – 4, срединная резекция – 3, операция Бегера – 1, экстирпация головки ПЖ – 3, экстирпация культи после ПДР при рецидиве рака - 1.

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).

### **2.1 Общая характеристика клинических наблюдений**

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.

Периоперационное ведение больных, включающее предоперационную подготовку, технические аспекты хирургического вмешательства и послеоперационное лечение, осуществлялось по единой схеме, основанной на принципах ERAS (Enhanced Recovery After Surgery), и принятой в отделении с 2016 года.

Предоперационное обследование больных проводилось, как правило, на догоспитальном этапе и включало обязательное выполнение КТ органов брюшной полости с внутривенным контрастным усилением (при отсутствии противопоказаний к исследованию). УЗИ в качестве скринингового метода исследования выполнялось пациентам на амбулаторном этапе и определяющим в тактике лечения не являлось. При сомнительных диагностических случаях прибегали к выполнению МРТ брюшной полости, ЭндоУЗИ. В случае обнаружения на основании предоперационного инструментального обследования резектабельной опухоли диагностическую пункцию не осуществляли.

Госпитализацию больных в типичных случаях осуществляли за 1 - 2 дня до операции. Механические методы подготовки кишечника не применялись. Последний прием твердой пищи допускался за 18 часов до подачи в операционную, прием жидкости накануне операции не ограничивали; за 2 часа до начала анестезиологического пособия рекомендовали прием 200 мл жидкости с добавлением углеводов.

Профилактика тромбоэмболических осложнений включала введение низкомолекулярного гепарина (НМГ) за 12 ч до начала операции в сочетании с эластической компрессией нижних конечностей. При отсутствии лабораторных данных о нарушении свертывающей системы крови введение НМГ возобновляли спустя 6 часов после окончания хирургического вмешательства и продолжали в течение всего периода стационарного лечения.

Антибиотикопрофилактика в типичных случаях проводилась в течение одних суток препаратами широкого спектра действия. Первое введение осуществляли за 45-60 минут до кожного разреза. У больных, перенесших декомпрессионные вмешательства на желчных протоках (дренирование, стентирование), профилактику продолжали в течение 3 суток с учетом данных пред/интраоперационного посева желчи. В случае развития гнойно-септических осложнений проводили специфическую антибактериальную терапию.

С целью профилактики послеоперационного панкреатита применяли синтетические аналоги соматостатина в профилактической дозировке и нестероидные противовоспалительные препараты в течение 5 ПОС. Для профилактики эрозивно-язвенных изменений культи желудка/12-перстной кишки, а также для исключения явлений анастомозита применяли ингибиторы протонной помпы в дозировке 40 мг/сут в течение 7 ПОС. В группе высокого риска послеоперационных осложнений в рамках рандомизированного исследования для профилактики послеоперационного панкреатита дополнительно применяли препараты группы глюкокортикоидов (Солу-кортеф). Внутривенное введение глюкокортикоидов в дозировке 100 мг осуществлялось интраоперационно и далее каждые 8 часов до вечера вторых ПОС.

В случае наличия симптомов механической желтухи при уровне общего билирубина менее 200 мкмоль/л и отсутствии клинико-лабораторных признаков печеночной недостаточности выполняли хирургическое вмешательство без предварительной декомпрессии желчных протоков. При необходимости дренирования желчных протоков перед ПДР отдавали предпочтение антеградной холангиостомии, что обеспечивало возможность декомпрессии желчных протоков после формирования билиодигестивного анастомоза.

Все этапы хирургического вмешательства выполнялись по единой методике, принятой в отделении, и с использованием идентичного шовного материала. Послеоперационное ведение больных также осуществлялось по унифицированной схеме совместно с сотрудниками отделения реанимации и интенсивной терапии.

### 2.1.1 Панкреатодуоденальная резекция

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.

В качестве доступа при ПДР применялась двухподреберная лапаротомия. При наличии злокачественной опухоли по данным предварительных методов исследования и интраоперационной картины мобилизационный этап выполняли с лимфаденэктомией в объеме D2. Структура железы определялась на основании визуальной оценки дольчатости органа и пальпации. Пересечение ПЖ в 191 наблюдении осуществляли с использованием монополярной коагуляции, в 20 случаях железа пересечена острым путем на 10-15 мм левее края мезентерикопортального ствола. После предварительной мобилизации проксимальной культи от воротной вены отсекали пластину ткани толщиной 3-5 мм для срочного гистологического исследования.

При резекции мезентерикопортального ствола и отсутствии технической возможности формирования вено-венозного анастомоза протезирование выполнялось протезом «Экофлон» соответствующего диаметра. Резекция мезентерикопортального ствола потребовалась 15 больным. При этом в 2 случаях выполнена резекция воротной вены, в 7 – верхней брыжеечной вены, 6 – конfluence верхней брыжеечной и селезеночной вен. Реконструкция путем протезирования выполнена 8 больным. В остальных случаях сформирован вено-венозный анастомоз (4) и осуществлено ушивание дефекта без сужения просвета (3). Больные данной группы были оперированы в период 2016 – 2018 гг. В более поздние сроки при наличии предоперационных признаков инвазии рака ПЖ в

мезентерикопортальный ствол пациенты направлялись на неоадьювантную химиотерапию.

После неоадьювантной химиотерапии, которая была проведена в связи с наличием КТ-признаков инвазии ПАК в воротную/верхнюю брыжеечную вены (4) и опухолевой инфильтрация общей печеночной артерии (1), оперировано 5 больных. Во всех случаях выполнена ПДР без резекции сосудов.

Реконструктивный этап выполнялся по методике Child с последовательным формированием 3 анастомозов на одной петле тонкой кишки. При диаметре протока ПЖ более 2 мм формировали двухрядный прецизионный панкреатоеюноанастомоз отдельными узловыми швами на наружную и внутреннюю губу монофиламентной рассасывающейся нитью 5/0. В случае, когда диаметр протока не превышал 2 мм, у 16 больных сформировали двухрядный инвагинационный панкреатоеюноанастомоз отдельными швами на наружную губу и непрерывным швом на внутреннюю губу анастомоза. На 20-25 см дистальнее панкреатодигестивного анастомоза формировали однорядный гепатоеюноанастомоз непрерывным швом на переднюю и заднюю губу монофиламентной нитью 4/0 или 5/0 в зависимости от диаметра протока. При наличии в просвете протока наружного или наружно-внутреннего дренажа последний пересекался так, чтобы дистальный его конец располагался проксимальнее анастомоза и осуществлял декомпрессию желчного дерева. В 50 см от билиодигестивного анастомоза формировали впередиободочный однорядный дуодено- или гастроэнтероанастомоз монофиламентной рассасывающейся нитью 3/0. С целью декомпрессии конец назогастрального зонда располагали проксимальнее анастомоза. Операцию завершали дренированием правого подпеченочного пространства, располагая дренаж позади гепатоеюноанастомоза, и левого подпеченочного пространства с позиционированием дренажа по верхнему краю панкреатодигестивного анастомоза.

По результатам морфологического исследования осуществлялось стадирование карцином головки ПЖ и периампулярной зоны по системе TNM

согласно классификации ВОЗ 2019 г. В случае с ПАК головки ПЖ: T1- опухоль размерами не более 2см, T2 – опухоль размерами 2-4см, T3 – опухоль размерами более 4 см в максимальном измерении, T4 – инвазия опухоли в ЧС, ВБА, ОПА. Радикальность операции по данным морфологического исследования в 139 случаях соответствовала R0, в объеме R1 оперировано 60 больных, R2 – 12. Все больные с подтвержденной карциномой (ПАК, рак БДС и терминального отдела общего желчного протока; внутрипротоковая папиллярная муцинозная опухоль, ассоциированная с карциномой) направлялись на адъювантную химиотерапию.

При нормальном течении послеоперационного периода назогастральный зонд подлежал удалению на следующий после хирургического вмешательства день. Дренаж от зоны гепатикоюноанастомоза удаляли на 3-4 сутки при отсутствии признаков несостоятельности или лимфорей. Дренаж от панкреатодигестивного анастомоза подлежал удалению на 4-5 сутки после получения лабораторных данных о нормальном уровне амилазы в отделяемом.

Активизацию больных и пероральный прием жидкости начинали с 2 ПОС. При отсутствии признаков гастростаза в виде тяжести в верхних отделах живота, изжоги, тошноты, рвоты на 3 ПОС разрешали прием пищи.

С первых часов после операции в условиях реанимационного отделения проводили контроль амилаземии. По уровню амилазы крови на утро первых ПОС определяли наличие послеоперационного панкреатита (ПП), который верифицировали при амилаземии более 125 ед/л.

### **2.1.2 Дистальная резекция поджелудочной железы**

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%). У пациентов, оперированных по поводу эктопированной в хвост ПЖ ткани селезенки, изначально предполагалось наличие НЭО, по доступным

диагностическим методам исследования (КТ, МРТ) исключить наличие опухоли не представлялось возможным, а выполнение диагностической пункции было сопряжено с высоким риском повреждения селезеночных сосудов в связи с расположением очага в воротах селезенки. 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.

КТ брюшной полости с внутривенным контрастным усилением выполнено всем больным. МРТ брюшной полости с целью уточнения диагноза выполнено в 54 наблюдениях (53%), ЭндоУЗИ — 3 (3%). Оценивалась локализация опухоли, ее структура, предположительный морфологический характер, отношение к селезеночным сосудам и смежным органам. В 48 наблюдениях из 102 (63,5%) КТ брюшной полости дало исчерпывающие данные как для определения показаний к хирургическому вмешательству, так и для планирования хода оперативного вмешательства. У 54 больных для дифференциальной диагностики кистозных опухолей ПЖ помимо КТ брюшной полости потребовалось выполнение МРТ, у 3 – ЭндоУЗИ.

Диагностическая пункция с целью верификации диагноза выполнена 4 больным. При этом в одном наблюдении подтверждена ПАК ПЖ, у 3 больных выявлены морфологические признаки НЭО. Во всех остальных случаях совокупность выполненных инструментальных методов исследования позволила установить показание к хирургическому вмешательству в виде наличия злокачественной или потенциально злокачественной опухоли. В таких ситуациях, когда инструментальные методы исследования подтверждают наличие опухоли, выполнение диагностической пункции, по нашему мнению, нецелесообразно. Необходимость в нем возникает для верификации диагноза при нерезектабельных опухолях с целью дальнейшего проведения химиотерапии.

Лечебная тактика и объем оперативного вмешательства определялся предположительным морфологическим вариантом опухоли. В частности, при



наличии инструментальных признаков злокачественной или потенциально злокачественной опухоли ДР сочеталась с лимфодиссекцией и спленэктомией. При кистозных опухолях и НЭО G1, G2 допускалось выполнение операции с сохранением селезенки.

При традиционном доступе у 63 больных использовали двухподреберный разрез с продлением левой бранши в латеральном направлении. Миниинвазивные вмешательства (39) осуществляли с помощью роботического комплекса DaVinci (31) и лапароскопически (8).

Независимо от операционного доступа после ревизии органов брюшной полости выполняли мобилизацию дистальных отделов ПЖ. При выполнении ДР со спленэктомией мобилизационный этап начинали с выделения устья СА. При ПАК и нейроэндокринной карциноме осуществляли лимфодиссекцию в бассейне чревного ствола и по левой полуокружности верхней брыжеечной артерии.

При кистозных опухолях и НЭО G1-G2 стремились к выполнению операции с сохранением селезенки. В случае тесного прилегания опухоли к селезеночным сосудам, последние резецировали, спленэктомию не выполняли. Культю пересеченной железы при наличии кровотечения со среза ушивали гемостатическим швом по типу «рыбьего рта» или отдельными 8-образными швами рассасывающейся нитью. При отсутствии кровоточивости ушивание культи не производили. Операцию завершали дренированием области культи ПЖ и ложа селезенки при выполнении спленэктомии. В типичных случаях назогастральный зонд удаляли в конце операции.

В послеоперационном периоде оценивали количество и характер отделяемого по дренажам. При отсутствии отделяемого или количестве серозного отделяемого не более 100-150 мл удаляли дренаж из ложа селезенки. На 4-е ПОС в отделяемом по дренажу от культи ПЖ определяли уровень амилазы. При отсутствии отделяемого по дренажу от культи ПЖ последний удаляли только после контрольного ультразвукового исследования или КТ брюшной полости.

### 2.1.3 Энуклеация опухоли

ЭО 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.

При открытых операциях по поводу интрапаренхиматозной опухоли головки ПЖ производили мобилизацию передней поверхности головки железы через сальниковую сумку. При расположении опухоли ближе к задней поверхности головки ПЖ применяли маневр Кохера. В тяжелых диагностических ситуациях, когда требовалось определение оптимального доступа к опухолевому узлу, 10 больным выполнено интраоперационное ультразвуковое исследование (ИОУЗИ), под контролем которого осуществляли рассечение ткани железы точно в проекции опухоли. При расположении опухоли в дистальных отделах железы обнажали переднюю ее поверхность для полной визуализации соответствующего участка ПЖ. Традиционным доступом выполнено 32 энуклеации.

Ткань железы над опухолью рассекали острым путем или с использованием коагуляции в щадящем режиме. Этот прием позволял визуализировать опухолевую капсулу, которая служила ориентиром для дальнейшего осуществления энуклеации.

Собственно энуклеацию, подразумевающую поэтапное отделение опухолевой капсулы от окружающей паренхимы ПЖ, стремились выполнять без применения коагуляции, что минимизировало вероятность электротравмы протока ПЖ и дальнейшего развития ПС. Мануальная фиксация головки ПЖ позволяла снизить интенсивность кровотечения из ложа опухоли. К использованию точечной коагуляции прибегали под визуальным контролем в условиях «сухого» операционного поля. После удаления опухоли проводили контрольный осмотр ложа с прицельным точечным гемостазом электрокоагуляцией или поверхностным прошиванием. Дренирование области ложа удаленной опухоли одной или двумя трубками было обязательным условием завершения операции.

Выполнение энуклеации при наличии экстраорганных компонентов опухоли представляло собой более простую задачу. Изначальное наличие ориентира в виде опухолевой капсулы нивелировало травматичный этап ее поиска. Дальнейшее вмешательство заключалось в прецизионном ее выделении без нарушения целостности капсулы. При наличии экстраорганных компонентов опухоли по данным предоперационных инструментальных методов исследования, операции выполняли миниинвазивными способами: робот-ассистированно (17) и лапароскопически (2).

После удаления опухоли препарат отправляли на срочное гистологическое исследование. Операцию завершали только при получении морфологического подтверждения опухолевого характера удаленного образования. К зоне энуклеации подвели силиконовый дренаж.

#### **2.1.4 Специфические осложнения**

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).

##### **2.1.4.1 Панкреатический свищ**

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. Указанные критерии соответствуют определению клинически значимого ПС (типы В и С) по современным критериям ISGPS. Бессимптомное поступление

по дренажу содержимого с высоким уровнем амилазы продолжительностью не более 21 ПОС к осложнениям не относили (таблица 2).

С целью определения эффективности глюкокортикоидов и синтетических аналогов соматостатина в профилактике ПС проведено проспективное рандомизированное исследование, в которое включены 78 больных, перенесших ПДР с декабря 2018 по март 2020 года.

По данным срочного гистологического исследования определяли количество функционирующих ацинарных структур (ФАС). При показателе более 40% больных относили к группе высокого риска развития ПС, менее 40% - к группе низкого риска. Путем рандомизации методом конвертов группа высокого риска была разделена на основную и контрольную подгруппы в зависимости от профилактического применения глюкокортикоидов (Солу-кортеф). Аналогичным образом произведена рандомизация в группе низкого риска в зависимости от профилактического применения синтетических аналогов соматостатина. Аналоги соматостатина вводились всем больным высокого риска и пациентам основной подгруппы группы низкого риска в дозировке 100 мкг 3 раза в сутки в течение 5 ПОС.

В группе из 185 больных, перенесших ПДР, 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, отступя 10-15 мм от левого края мезентерикопортального ствола. Критерием адекватного кровоснабжения культи было возникновение пульсирующего кровотечения со среза железы. У 42 пациентов контрольной группы железа пересечена по стандартной методике над средней частью конfluence верхней брыжеечной и селезеночной вен с использованием монополярной коагуляции. Анализ результатов лечения контрольной группы носил ретроспективный характер, пациенты основной группы включены в проспективную часть исследования.

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.

### 2.1.4.2 Гастростаз

ГС диагностировали при необходимости назогастральной декомпрессии более 3 ПОС или повторной установке зонда позже 3 ПОС. Клиническими проявлениями ГС служили: отсутствие аппетита, боль и тяжесть в верхних отделах живота, тошнота, изжога, рвота застойным содержимым или съеденной пищей. При рентгенологическом исследовании отсутствовала эвакуация водорастворимого контрастного препарата из желудка или 12-перстной кишки (в зависимости от объема вмешательства). При отсутствии клинических проявлений ГС диагностировали по отклонению биохимических показателей, в частности по гипокалиемии. При верификации у больного ГС выполняли КТ брюшной полости с контрастным усилением для оценки состояния культи ПЖ, наличия недренируемых жидкостных скоплений. Классифицировали ГС согласно критериям ISGPS (таблица 3).

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. Предикторы, показавшие статистическую значимость при однофакторном анализе, были включены в многофакторный регрессионный анализ.

### 2.1.4.3 Послеоперационное кровотечение

Послеоперационным кровотечением (ПКР) считали любой эпизод поступления крови по дренажам из брюшной полости, назогастральному зонду, при его наличии, рвоты кровью/кофейной гущей, наличие мелены. При отсутствии перечисленных внешних клинических проявлений изменения гемодинамических показателей в виде снижения АД, тахикардии, а также нарастания лактатацидоза служили показанием к исключению ПКР. При поступлении по дренажу или

назогастральному зонду незначительного количества крови, а также при однократном эпизоде рвоты «кофейной гущей» или мелены, не вызывающих изменений в общем состоянии больного, показателях гемодинамики и не приводящих к снижению уровня гемоглобина более чем на 10 г/л, кровотечение характеризовали как «сторожевое».

Классифицировали ПКР, в том числе и «сторожевое», по принятым международным критериям ISGPS (таблицы 4, 5), определяя такие параметры, как время возникновения (раннее/позднее), локализацию (внутрибрюшное/ кишечное), тяжесть (нетяжелое/тяжелое).

Таблица 5 - Классификация послеоперационных кровотечений по степени тяжести (ISGPS)

	Нетяжелое кровотечение		Тяжелое кровотечение	
	Раннее	Позднее	Раннее	Позднее
Снижение гемоглобина	< 30 г/л		> 30 г/л	
Состояние больного	Удовлетворительное		Средней тяжести/ тяжелое (тахикардия, гипотензия, олигурия, гиповолемический шок)	
Необходимость лечебных манипуляция	Консервативная терапия	Консервативная терапия/ хирургический гемостаз на фоне удовлетворительного состояния	Необходим хирургический гемостаз	
Гемотрансфузия	< 3 доз ЭрМ		> 3 доз ЭрМ	

ЭрМ – эритроцитарная масса

Лечебная тактика включала выполнение ангиографии с последующим РЭЛ (эмболизация, стентирование), релапаротомию или сочетание указанных методов лечения.

## 2.2 Методы исследования

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. Изъятие органов осуществлялось по методу Шора. Экстраорганные артериальные сосуды, кровоснабжающие цефалоцервикальный сегмент ПЖ, исследованы путем препарирования после предварительного заполнения массами Тейхмана — Тихонова или Р. М. Рагимова и С. Г. Гусейнова [13].

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 интраоперационной топической диагностике опухолей в случаях, когда предполагалась энуклеация и пальпаторное определение опухоли было затруднено, применяли интраоперационное ультразвуковое исследование (ИОУЗИ). Исследование выполнялось аппаратом Vc medical модель flex focus 800 интраоперационным датчиком типа 8824 в В-режиме. Оценивали размеры опухоли, толщину слоя паренхимы ПЖ над опухолью, расстояние от опухоли до протока ПЖ.

КТ брюшной полости с внутривенным контрастным усилением, при выполнении исследования в ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А. В. Вишневского» осуществлялось на мультidetекторном компьютерном томографе Ingenuity фирмы



Philips с 64 рядами детекторов. Положение пациента на спине, головой по направлению от гентри с поднятыми за голову руками. Начало сканирования размечалось с помощью лазерного навигационного устройства. Планировочные сканы выполнялись от уровня линии сосков до малого таза. Нативное сканирование выполнялось от уровня купола диафрагмы до гребней подвздошных костей. Напряжение на трубке варьировало от 80 кВ до 140 кВ, экспозицией– 120 мАс. Коллимация  $128 \times 0,625$  мм, толщина реконструируемого среза 1,5 мм. После выполнялось динамическое болюсное сканирование. Задержка от начала инъекции контрастного препарата до начала сканирования составляла 10 с. для артериальной фазы, 40 с. для венозной фазы и 360 с. для отсроченной.

Болюсное контрастное усиление выполнялось с помощью двухколбового инжектора фирмы Mallinckrodt, скорость введения 4 мл/с, объем контрастного препарата рассчитывался индивидуально в зависимости от типа контрастного препарата и веса пациента.

Постпроцессорная обработка изображений проводилась на рабочей станции Brilliance Workspace Portal.

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.

При возникновении специфических осложнений в послеоперационном периоде КТ брюшной полости являлось основным методом диагностики. В случае наличия ПС и ГС исследование выполняли с целью оценки состояния культи ПЖ и определения недренируемых жидкостных скоплений. При наличии признаков

кровотечения КТ выполнялось с целью выявления источника кровотечения, определения признаков состоявшегося ПКР, состояния ПЖ и парапанкреатической клетчатки.

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.

Артериостимулированный забор крови (АСЗК) выполняли при необходимости топической диагностики функционально активной НЭО 13 больным. Из эндоваскулярного доступа осуществляли стимуляцию артерий, кровоснабжающих поджелудочную железу, препаратами кальция (кальция хлорид, кальция глюконат) с последующей фиксацией уровня инсулина и с-пептида в момент стимуляции, а также на 30, 60 и 120 секунде. Уровень гликемии при этом являлся непоказательным и поддерживался в нормальном диапазоне врачом-анестезиологом в течение всей процедуры. Осуществлялась стимуляция из 6 точек: чревный ствол (ЧС), ГДА, проксимальный и дистальный отдел СА, собственная печеночная и нижняя панкреатодуоденальная артерии.

При срочном гистологическом исследовании ткани ПЖ помимо наличия атипических клеток определяли количество функционирующих ацинарных структур. Для этого изготавливали криостатные срезы, окрашенные гематоксилином и эозином по стандартной методике. В срезе ткани ПЖ визуально определяли занимаемую функционирующими ацинарными структурами площадь, а результат выражали в процентах от общей площади среза. Часть ткани, занимаемую протоками ПЖ и островками Лангерганса, при итоговом подсчете не учитывали.

При необходимости ранней экстракорпоральной детоксикации проводилась высокообъемная продленная вено-венозная гемофильтрация с использованием гемофильтра с полиметилметакрилатной мембраной. Параметры процедуры были

стандартны для всех пациентов: объемная скорость замещения превышала 35 мл/кг/час, объемная скорость кровотока более 200 мл/час, скорость ультрафильтрации 1 мл/кг/час. Системная антикоагулянтная терапия нефракционированным гепарином проводилась для достижения целевых цифр активированного времени свертывания крови в пределах 140-160 секунд. При продолжительности процедуры свыше 24 часов производилась смена магистралей и гемофильтра.

### **Методы статистической обработки**

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).

Для оценки диагностических характеристик использовали чувствительность, специфичность, предсказательную ценность положительного результата, предсказательную ценность отрицательного результата, отношение правдоподобия для положительного результата и отношение правдоподобия для отрицательного результата, для указанных показателей оценивались 95% точные 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.

Статистическая обработка данных анатомического исследования проводилась в программе Microsoft Excel лицензионного пакета программного обеспечения Microsoft Office с расчетом описательных показателей: среднее значение, среднеквадратичное отклонение. Связи между переменными выявлялись с помощью коэффициентов корреляции Пирсона и шкалы Чеддока. Для определения типа распределения количественных признаков в исследовании использовали критерий Шапиро-Уилка ( $n < 50$ ), позволивший отнести полученные данные к нормальному типу. Для описания качественных данных использовали относительные частоты и 95% ДИ для доли. Уровень статистической значимости  $p$  принимался за 0,05.

## ГЛАВА 3

### ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЙ ПАНКРЕАТИЧЕСКИЙ СВИЩ

ПС является одним из наиболее частых и значимых специфических осложнений после хирургического лечения опухолей ПЖ. Частота его, по различным данным, может достигать 60% после резекций ПЖ. Не представляя непосредственной угрозы жизни пациента, ПС является важнейшим предиктором более тяжелых осложнений, в частности аррозионного послеоперационного кровотечения. Наличие ПС может значимо удлинять сроки стационарного лечения пациента и приводить к снижению качества жизни. Являясь, по своей сути, внешним проявлением воспалительных изменений в зоне резекции ПЖ, ПС служит индикатором осложненного течения послеоперационного периода. Из 376 больных, включенных в диссертационное исследование, 364 перенесли различные резекционные вмешательства по поводу опухолей ПЖ. ПС возник у 105 пациентов (28,8%).

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

##### **3.1.1 Общая характеристика выполненных операций**

ПДР является одной из наиболее сложных операций в хирургической панкреатологии. Наиболее часто встречаются такие специфические осложнения, как панкреатический свищ, гастростаз и аррозионное кровотечение. Эти осложнения являются звеньями единой патогенетической цепи, началом которой можно считать послеоперационный панкреатит – воспалительно-инфильтративные изменения в зоне резекции ПЖ и панкреатодигестивного анастомоза. Специфические осложнения возникли у 93 из 211 больных, перенесших ПДР (44,1%). ПС был зафиксирован у 48 пациентов (22,7%), ГС имел место в 61

наблюдении (28,9%), ПКР – 43 (17,5%). Наиболее важное прогностическое значение среди них, безусловно, имеет ПС. Именно на фоне ПС, как внешнего индикатора воспалительного процесса в зоне резекции ПЖ, развивается подавляющее большинство ГС. Помимо этого, аррозионные ПКР возникают, как правило на фоне ПС. Вероятность его возникновения, как было показано научными исследованиями, зависит от исходного морфофункционального состояния поджелудочной железы.

Послеоперационная летальность составила 3,8% (8 больных). В 6 случаях из 8 причиной смерти послужил тяжелый ПП с ПС и аррозионным ПКР. В двух наблюдениях смерть наступила в результате полиорганной недостаточности, возникшей на фоне тромбоза верхней брыжеечной вены.

### **3.1.2 Прогнозирование панкреатического свища 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 T1-T2 ПС развился в 19 случаях (19,7%), T3 – 2 (7,7%). При сравнительном анализе двух групп с учетом фактора риска в виде опухоли T1-T2 (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.

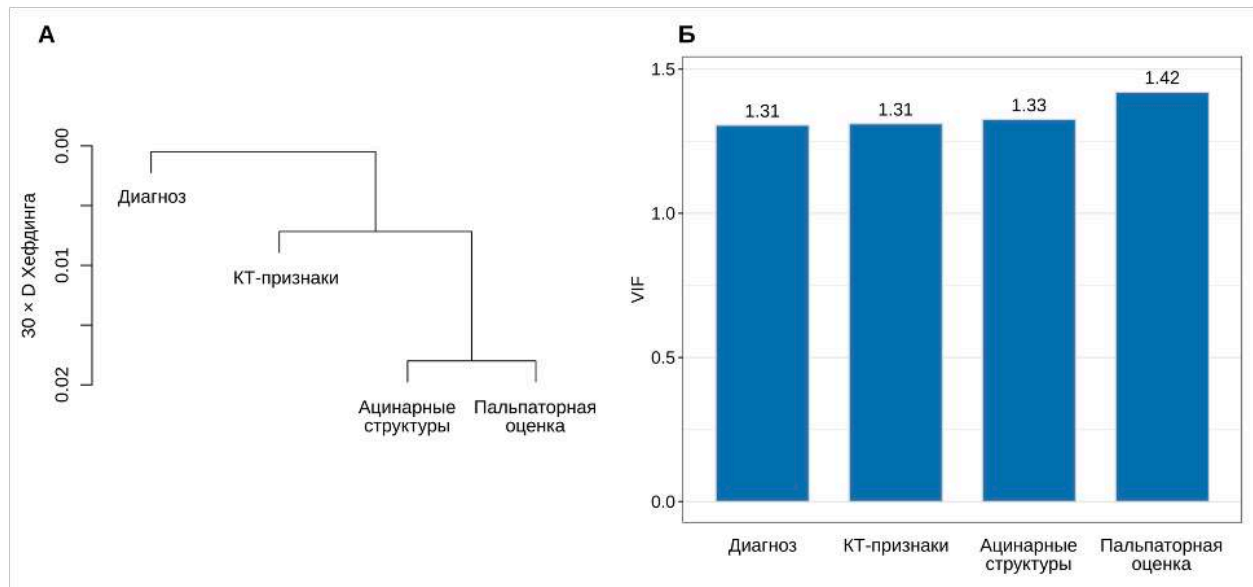
С целью оценки значимости таких факторов как предоперационный диагноз, дооперационная КТ-характеристика ПЖ, интраоперационная оценка ПЖ, количество ФАС при срочном гистологическом исследовании, и определения вероятности возникновения ПС были проанализированы результаты лечения 177 больных, перенесших 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 (рак терминального отдела общего желчного протока, большого сосочка или самой двенадцатиперстной кишки – 38 (21,5%), кистозная опухоль ПЖ – 20 (11,3%), нейроэндокринная опухоль – 16 (9,0%)). 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.

На рисунке 2 представлены результаты исследования коллинеарности отобранных переменных. Как видно из рисунка, наиболее ассоциированными

предикторами являлись доля ФАС и пальпаторная оценка ПЖ, при этом не обнаружено переменных с фактором инфляции дисперсии, превышающим 5 (установленное пороговое значение). Таким образом, оценка коллинеарности показала отсутствие значимой корреляции факторов риска между собой, что позволило включить каждый из них в прогностическую модель вероятности возникновения ПС.



А. Кладограмма переменных, полученная в результате иерархической кластеризации матрицы попарных расстояний Хефдинга. Б. Значения фактора инфляции дисперсии для факторов риска

Рисунок 2 - Результаты исследования коллинеарности переменных

Проведен однофакторный и многофакторный анализ влияния выбранных факторов риска на вероятность возникновения ПС. В таблице 6 и на рисунке 3 отражены эффекты факторов риска, полученные в однофакторных и многофакторной моделях прогнозирования вероятности ПС. В однофакторных моделях была обнаружена однонаправленная ассоциация значений предикторов и шансов развития ПС. Многофакторная модель свидетельствовала о том, что характер ассоциации сохранился для таких предикторов, как пальпаторная оценка ПЖ, количество ФАС и КТ-признаки. Следовательно, в клинической практике



хирурги имеют возможность, ориентируясь на эти факторы, прогнозировать возникновение ПС.

Таблица 6 - Оценка эффекта факторов риска при одно- и многофакторном анализе

Предиктор	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОШ (95% ДИ)	p	ОШ (95% ДИ)	p
Диагноз	1,67 (0,85–3,29)	0,1350	0,68 (0,28–1,55)	0,3758
КТ-признаки	5,37 (2,51–11,75)	<0,0001	2,62 (1,06–6,57)	0,0371
Ацинарные структуры (>40%)	5,08 (2,36–11,98)	<0,0001	2,45 (0,96–6,52)	0,0630
Пальпаторная оценка	4,91 (2,44–10,15)	<0,0001	2,71 (1,13–6,59)	0,0260

ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал

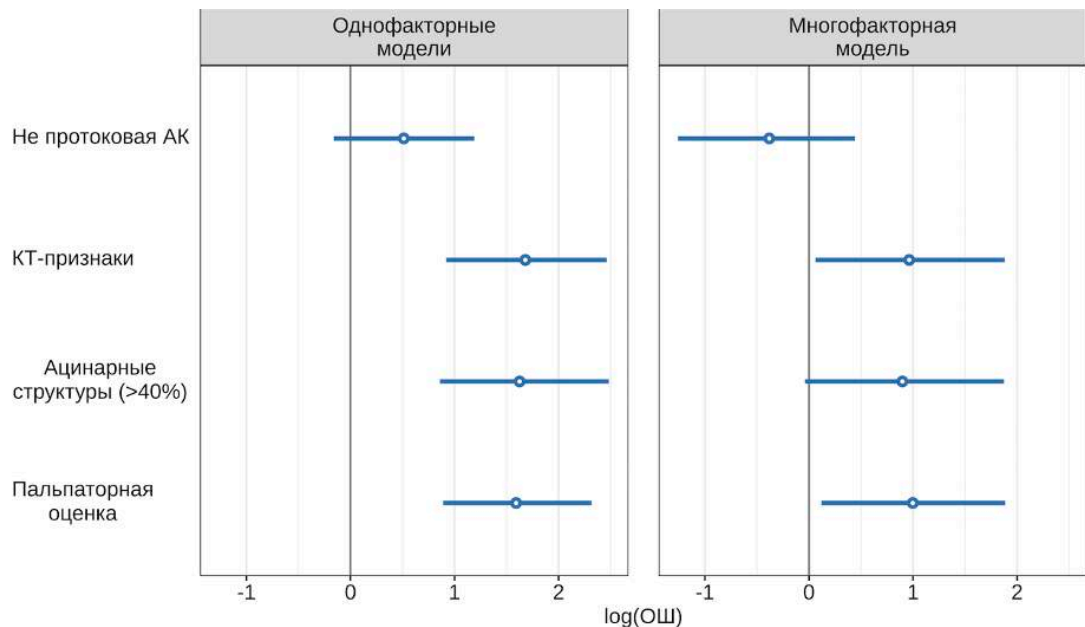


Рисунок 3 - Оценки коэффициентов, полученные в одно- и многофакторных логистических регрессионных моделях прогнозирования панкреатического свища в зависимости от значения предикторов

Характер исходного заболевания как фактор риска при многофакторном анализе терял прогностическую ценность и показатель отношения шансов (ОШ) для данного предиктора оказался менее 1. Мы связываем данный факт с тем, что изолированное наличие одного фактора риска (не протоковая аденокарцинома) при отсутствии всех остальных предикторов имелось у 13 больных из 177. У данной группы больных морфологическая структура опухоли была представлена внутрипротоковой папиллярной муцинозной опухолью (6), нейроэндокринной опухолью (2), раком терминального отдела общего желчного протока (3), раком большого сосочка двенадцатиперстной кишки (2). При наличии морфологического диагноза, отличного от протоковой аденокарциномы, все остальные факторы риска отсутствовали, ПС в послеоперационном периоде у больных данной группы не отмечен ни в одном наблюдении, что и оказало влияние на полученный результат отношения шансов (ОШ). Несмотря на показатель ОШ меньше 1, фактор риска по исходному заболеванию не исключен из исследования, так как для логистической регрессионной модели прогнозирования, на которой основано наше исследование, данный показатель ОШ не является критерием исключения.

По результатам проведенного анализа для каждого из 16 сочетаний 4 факторов риска определена вероятность возникновения ПС. Данные представлены в таблице 7. Пошаговое определение наличия или отсутствия каждого из 4 факторов риска, позволяет получить показатель вероятности возникновения ПС.

Таблица 7 - 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

Приведем пример определения вероятности возникновения ПС по данным, отраженным в таблице 7.

Пациент с диагнозом ПАК головки ПЖ. КТ-признаки «мягкой» ПЖ отсутствуют, пальпаторно железа плотная, функционирующих ацинарных структур 60%.

Первым фактором риска в таблице 7 указан «не протоковая аденокарцинома» (крайний левый столбец), учитывая диагноз больного выбираем «нет» (у больного протоковая аденокарцинома). Во втором столбце слева, фактор риска «доля функционирующих ацинарных структур >40%», выбираем вариант из двух верхних строк, которые соответствуют отсутствующему первому фактору риска. Учитывая, что у больного 60 % ацинарных структур, по данному фактору выбираем «да». Соответственно, возможные варианты показателя вероятности возникновения ПС - значения 23, 44, 45, 68. С учетом наличия «плотной» железы при пальпации выбираем вариант «-» по фактору риска пальпаторная оценка. Возможными вариантами остаются 23 и 44. В связи с отсутствием КТ-признаков «мягкой железы» выбираем «нет» под фактором риска КТ-признаки и получаем вероятность возникновения ПС у данного больного 23%.

С учетом частоты ПС в исследуемой группе из 177 больных, которая составила 26,6% (47 ПС у 177 больных), показатели вероятности возникновения ПС, представленные в таблице 2, можно разбить на 2 группы: менее 26,6 % и более 26,6%. Учитывая отсутствие среди показателей варианта 26,6%, за пороговое значение примем 30%. Вероятность возникновения ПС при отсутствии всех факторов риска составила 11%. Наличие в таблице 2 показателя вероятности 8% при наличии только фактора риска по исходному заболеванию, объясняется группой из 13 больных, о которой было сказано выше.

Очевидно, что наибольшего внимания заслуживают показатели, превышающие вероятность исхода 30%. Их можно разбить на три группы значений: 35-37%, 44-47%, 60-68%. Оценки диагностических характеристик полученной модели прогнозирования риска возникновения ПС для трех пороговых значений 30, 40 и 60% представлены в таблице 8.

Таблица 8 - Диагностические характеристики полученной модели прогнозирования возникновения ПС (точные 95% ДИ для соответствующих характеристик)

Показатель	Пороговое значение		
	30 %	40 %	60 %
Чувствительность	0,66 (0,51–0,79)	0,47 (0,32–0,62)	0,09 (0,02–0,20)
Специфичность	0,77 (0,69–0,84)	0,82 (0,75–0,88)	1,00 (0,97–1,00)
PPV	0,51 (0,38–0,64)	0,49 (0,34–0,64)	1,00 (0,40–1,00)
NPV	0,86 (0,79–0,92)	0,81 (0,73–0,87)	0,75 (0,68–0,81)
LR (+)	2,86 (1,96–4,16)	2,65 (1,64–4,28)	–
LR (–)	0,44 (0,29–0,67)	0,65 (0,49–0,85)	0,91 (0,84–1,00)

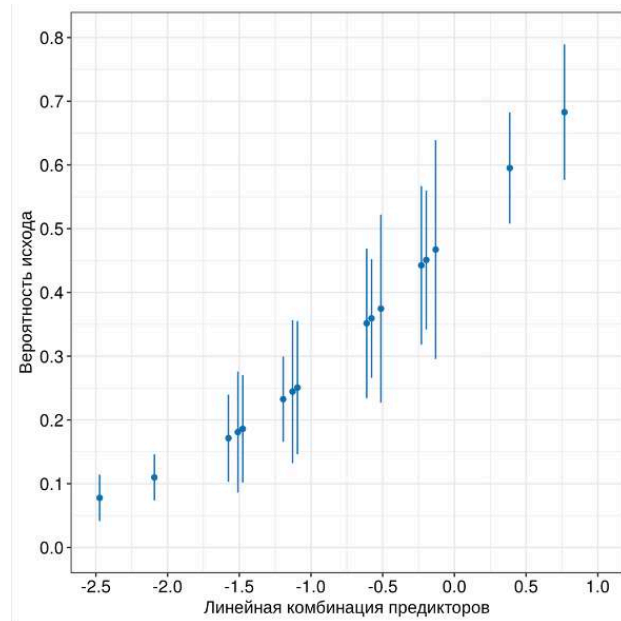
PPV – предсказательная ценность положительного результата; NPV – предсказательная ценность отрицательного результата; LR (+) – отношение правдоподобия для положительного результата; LR (–) – отношение правдоподобия для отрицательного результата

Данные чувствительности и специфичности, отраженные в таблице 8, демонстрируют, что для больных с показателем вероятности ПС 30 и 40%

чувствительность метода составляет 66 и 47 % соответственно. Иными словами, на практике, определив по факторам риска вероятность возникновения ПС 30% мы выявим таким образом 66% больных данной группы, что отражает чувствительность метода. Показатель же специфичности, в данном случае, свидетельствует о том, что у 77% пациентов данной группы разовьется ПС. Несколько отличается, но в целом схожая ситуация для значения вероятности 40%.

Отдельного внимания заслуживает группа больных с показателем вероятности развития ПС 60% и более. Чувствительность метода для данной группы больных низка – 0,09. Иными словами, используя показатель прогноза, мы выявим 9% больных данной группы, рискуя упустить 91% больных, у которых вероятность развития ПС идентична. Однако, с учетом 100% специфичности, мы можем утверждать, что у всех больных данной группы разовьется ПС, в связи с чем необходимо своевременно принять профилактические и лечебные меры.

На рисунке 4 в виде графиков представлены 16 показателей прогноза возникновения ПС, которые формируются при различных сочетаниях 4 предикторов. Точками представлены средние значения (идентичные значениям в таблице 2), а вертикальные линии обозначают диапазон стандартной ошибки показателя. Как видно из рисунка 4, наибольшая точность предсказания (наименьший диапазон стандартной ошибки), наблюдалась при полном отсутствии факторов риска и наличии всех факторов риска.



Точки соответствуют оценкам вероятности возникновения ПС в зависимости от комбинации предикторов, вертикальные линии – стандартным ошибкам предсказаний

Рисунок 4 - Оценка точности предсказаний, полученных в множественной логистической регрессионной модели

Полученная в работе прогностическая модель может быть представлена номограммой (рисунок 5). В номограмме имеется шкала баллов (0-100). Наличие или отсутствие каждого из предикторов определяет итоговую сумму баллов. Каждому значению суммы баллов соответствует определенное значение логистической функции и вероятности возникновения, которые определяются путем проведения вертикальной линии (нормали) от шкалы с суммой баллов к соответствующим шкалам логистической функции и вероятности.

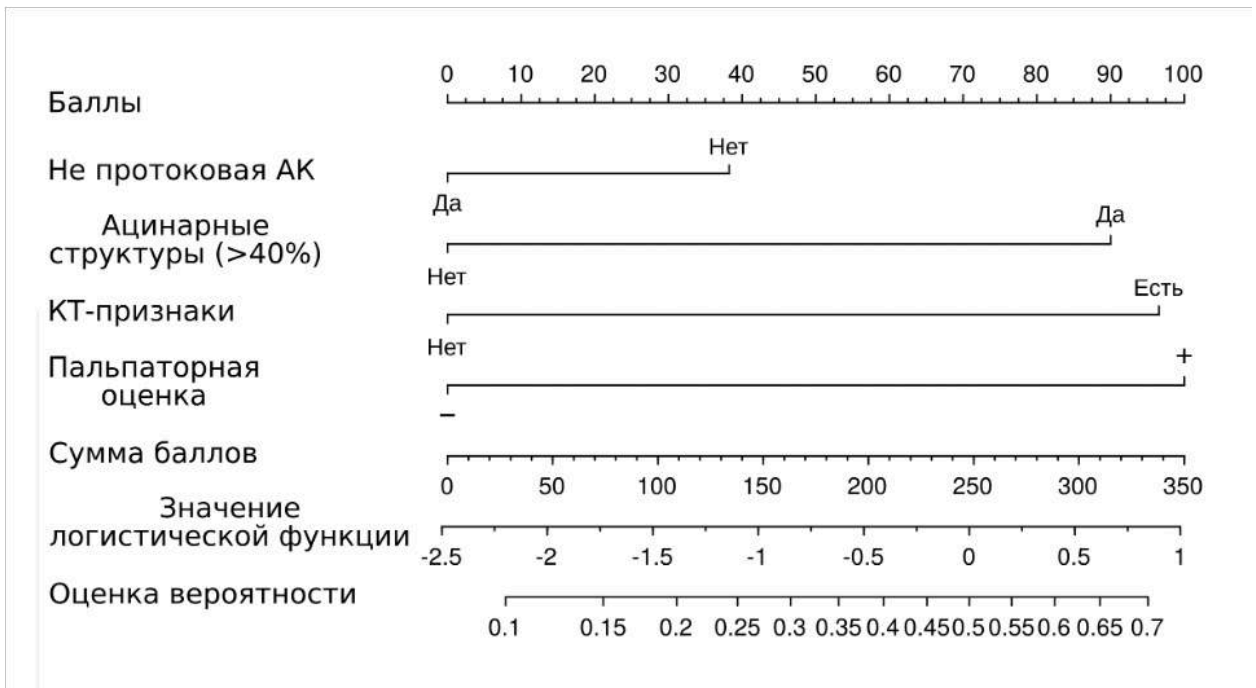


Рисунок 5 - Номограмма для оценки риска развития панкреатического свища

По номограмме фактору риска «не протоковая аденокарцинома» баллы присваиваются при отсутствии предиктора, то есть при наличии протоковой аденокарциномы. Данная ситуация обусловлена упомянутой выше группой из 13 больных, у которых имелся фактор риска по исходному заболеванию при отсутствии всех остальных и не было отмечено ПС в послеоперационном периоде.

Приведем пример определения вероятности ПС по номограмме.

Пациент с диагнозом НЭО головки ПЖ. КТ-признаки и пальпаторная оценка свидетельствуют о наличии «мягкой» железы. Доля ФАС в срезе железы при срочном морфологическом исследовании – 80%. Обратившись к номограмме по шкале «не протоковая аденокарцинома» получаем 0 баллов, по шкале «ацинарные структуры» - 90 баллов, «КТ-признаки» – 97 баллов, «пальпаторная оценка» - 100 баллов. Сумма баллов – 287. Отмечаем данную сумму баллов на шкале «сумма баллов» и проводим от этого значения вертикальную линию к шкале вероятности. Получаем значение 0,6. Вероятность развития ПС у данного больного составляет 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.

Говоря о профилактических и лечебных мерах, необходимо понимать, что они направлены прежде всего на борьбу с послеоперационным панкреатитом, который является патогенетической причиной возникновения ПС.

На наш взгляд, у больных с низким риском возникновения ПС, менее 30%, необходимости в применении синтетических аналогов соматостатина 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.

В наиболее тяжелой группе больных с риском возникновения ПС, приближающимся к 100%, помимо всех вышеперечисленных мер, необходимо своевременное решение вопроса о выполнении завершающей панкреатэктомии. Показанием к ней служит тяжелый ПП с исходом в ПС, не поддающийся консервативной терапии, а также рецидивирующее аррозионное ПКР.

### **3.1.3 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 9).

Таблица 9 - 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.

Положительная прогностическая ценность (PPV) выявления ПП в развитии ПС составила 57,1% (24:42). Отрицательная прогностическая ценность (NPV) — 86,0% (123:143). Иными словами, вероятность развития ПС у больного с ПП составляет 57,1%. При нормальных показателях амилазы крови в первые сутки и отсутствии ПП с 86% вероятностью возможно исключить возникновение у пациента ПС в послеоперационном периоде.

Применение четких терминологических и диагностических критериев, предложенных S. Connor в 2016 г. [39], позволяет верифицировать ПП после ПДР в раннем послеоперационном периоде и выделить наиболее тревожную группу

больных, у которых высока вероятность развития ПС. Эти больные требуют динамического наблюдения в условиях палаты интенсивной терапии с осуществлением полного комплекса диагностических и лечебных мероприятий, направленных на лечение ПП.

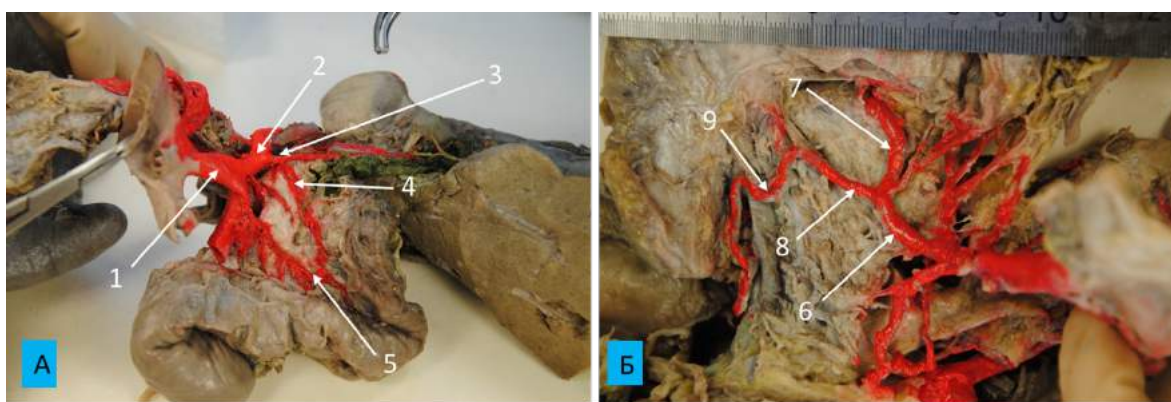
### **3.1.4 Роль артериальной анатомии поджелудочной железы в развитии специфических осложнений после панкреатодуоденальной резекции**

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

Анатомическое исследование 42 трупных органокомплексов, проведенное на базе Рязанского государственного университета им. академика И. П. Павлова, показало, что в кровоснабжении цефалоцервикального сегмента ПЖ участвуют четыре панкреатодуоденальные артерии. Передняя верхняя панкреатодуоденальная артерия (ПВПДА) имела во всех препаратах. Ее источником являлась ГДА. ПВПДА начиналась у верхнего края передней поверхности головки ПЖ на расстоянии  $3,4 \pm 0,8$  см от устья ГДА. Диаметр артерии составлял в среднем  $0,3 \pm 0,06$  см. Артерия направлялась вниз и вправо по передней поверхности головки ПЖ, анастомозируя с передней ветвью нижней панкреатодуоденальной артерии (НПДА) в проекции нижней трети нисходящего отдела двенадцатиперстной кишки. Сформированная таким образом передняя панкреатодуоденальная артериальная дуга в большинстве случаев (72%) направлялась дугообразно вправо в борозду между головкой ПЖ и двенадцатиперстной кишкой, далее в нижней трети головки отклонялась влево и переходила по нижнему краю головки ПЖ на ее заднюю поверхность. Кроме того, передняя артериальная дуга в 28% случаев могла залегать на расстоянии  $1,1 \pm 0,31$  см от внутреннего края ДПК на передней поверхности головки ПЖ (рисунок 6А).

Задняя верхняя панкреатодуоденальная артерия (ЗВПДА) также наблюдалась во всех препаратах и была ветвью ГДА, начинаясь проксимальнее ПВПДА, в

среднем в  $1,5 \pm 0,5$  см от ее устья. Диаметр сосуда составлял  $0,4 \pm 0,05$  см. ЗВПДА отходила от правой полуокружности ГДА по верхнему краю задней поверхности головки ПЖ на расстоянии  $0,8 \pm 0,29$  см от внутреннего края двенадцатиперстной кишки. Далее артерия направлялась вниз и вправо по задней поверхности головки ПЖ вдоль медиальной стенки двенадцатиперстной кишки. ЗВПДА дугообразно пересекала сзади общий желчный проток и на границе средней и нижней трети нисходящей части кишки анастомозировала с задней ветвью НПДА, образуя заднюю панкреатодуоденальную артериальную дугу (рисунок 6Б).



А. Передняя панкреатодуоденальная артериальная дуга. Б. Задняя панкреатодуоденальная артериальная дуга. 1. Верхняя брыжеечная артерия 2. Общая печеночная артерия 3. Гастродуоденальная артерия 4. Передняя верхняя панкреатодуоденальная артерия 5. Передняя панкреатодуоденальная дуга 6. Нижняя панкреатодуоденальная артерия 7. Передняя ветвь нижней панкреатодуоденальной артерии 8. Задняя ветвь нижней панкреатодуоденальной артерии 9. Задняя панкреатодуоденальная дуга.

Рисунок 6 – Артериальная анатомия передней и задней поверхности головки поджелудочной железы

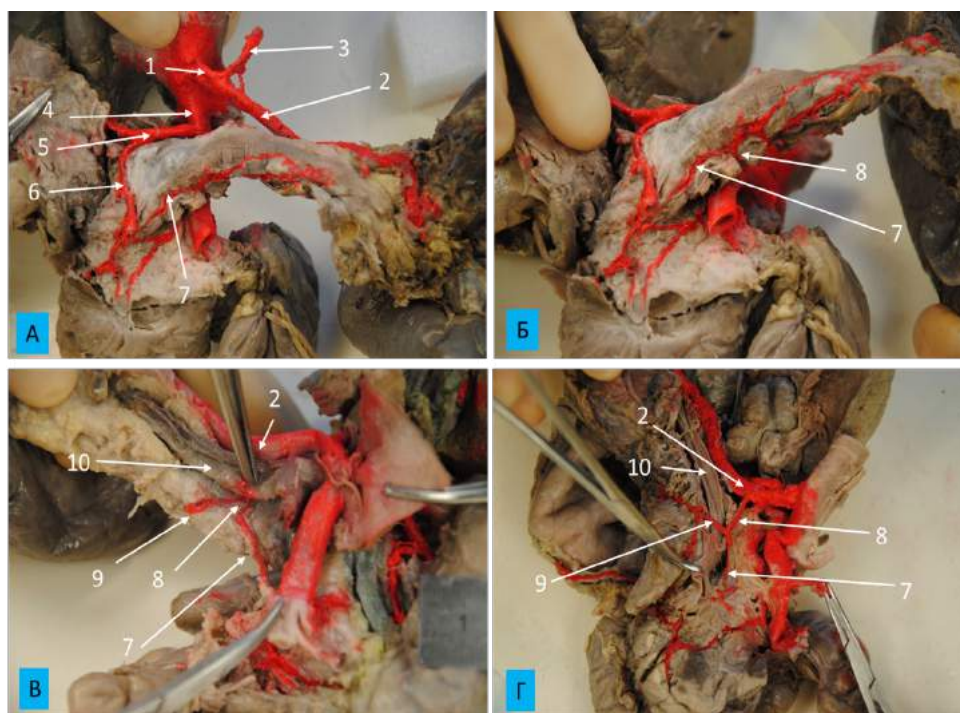
НПДА при анатомическом исследовании обнаружена в 100% случаев и брала начало от верхней брыжеечной артерии (ВБА) в среднем в  $4,0 \pm 0,25$  см от устья или являлась ветвью первой тощекишечной артерии. Длина основного ствола НПДА колебалась от 0,1 до 2,5 см (в среднем  $1,3 \pm 0,6$  см). Артерия направлялась по

нижнему краю головки ПЖ вправо и делилась на переднюю и заднюю ветви, либо разделялась непосредственно после отхождения от верхней брыжеечной артерии.

Передняя ветвь НПДА продолжалась косо-продольно вниз и кнаружи, залегала между передне-нижней поверхностью головки ПЖ и верхней стенкой горизонтальной части двенадцатиперстной кишки (ДПК) на расстоянии  $0,67 \pm 0,35$  см от нее. Далее артерия огибала головку ПЖ, пересекала крючковидный отросток, разворачивалась вверх и анастомозировала с ПВПДА.

Задняя ветвь НПДА продолжалась проксимально по нижнему краю головки ПЖ дугообразно или по ее задней стенке вдоль верхнего края горизонтальной части двенадцатиперстной кишки. На границе нижней и средней трети нисходящей части кишки задняя ветвь НПДА анастомозировала с ЗВПДА. От передней и задней ветвей НПДА отходили ветви к головке ПЖ и ДПК. От передней ветви к железе отходило в среднем 3 ветви, к ДПК – 4 ветви, от задней ветви - 3 и 7 сосудов соответственно.

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 7 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 7 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

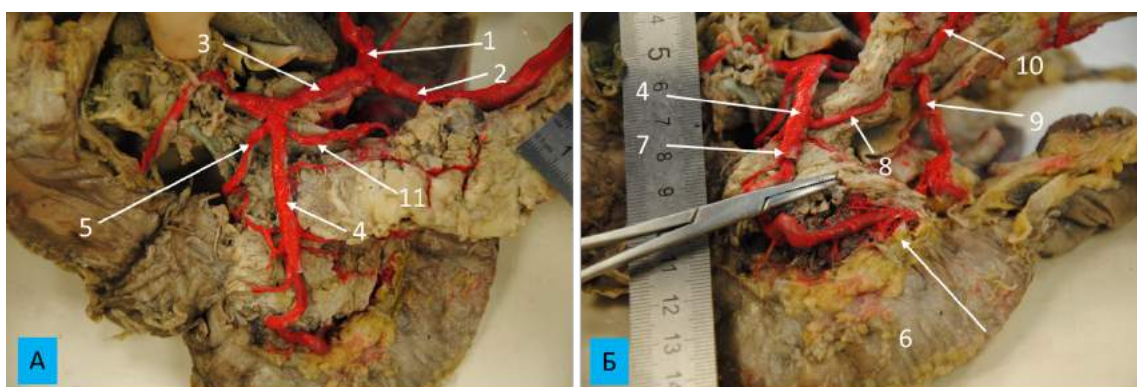
### Рисунок 7 – Варианты ангиоархитектоники общей печеночной и дорсальной панкреатической артерии

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.

Правая ветвь ДПА — предпанкреатическая артерия — являлась основным, а в 40% случаев и единственным, крупным сосудом, соединяющим бассейны цефалоцервикального и корпорокаудального сегментов ПЖ и обеспечивающим кровоснабжение шейки органа. Артерия начиналась от ДПА на уровне нижнего края тела, либо в нижней трети задней поверхности тела ПЖ. Далее направлялась



слева направо по нижнему краю или по задней поверхности шейки ПЖ к ее головке (рисунок 8Б). В 75% случаев предпанкреатическая артерия анастомозировала с передней панкреатодуоденальной артериальной дугой спереди или сзади от крючковидного отростка. В 25% наблюдений предпанкреатическая артерия анастомозировала непосредственно с ГДА. В 9,6% подобных препаратов образовывалась трифуркация (по типу «гусиной лапки») конечного отдела гастродуоденальной артерии на переднюю верхнюю панкреатодуоденальную артерию, правую желудочносальниковую и предпанкреатическую артерии (рисунок 8А).



А – вид передней поверхности поджелудочной железы. Б – вид передней поверхности головки, нижнего края и задней поверхности тела поджелудочной железы. 1. Чревный ствол 2. Селезеночная артерия 3. Общая печеночная артерия 4. Гастродуоденальная артерия 5. Задняя верхняя панкреатодуоденальная артерия. 6. Передняя верхняя панкреатодуоденальная артерия 7. Культия правой желудочносальниковой артерии 8. Предпанкреатическая артерия 9. Дорсальная панкреатическая артерия. 10. Нижняя панкреатическая артерия 11. Незазванные артерии.

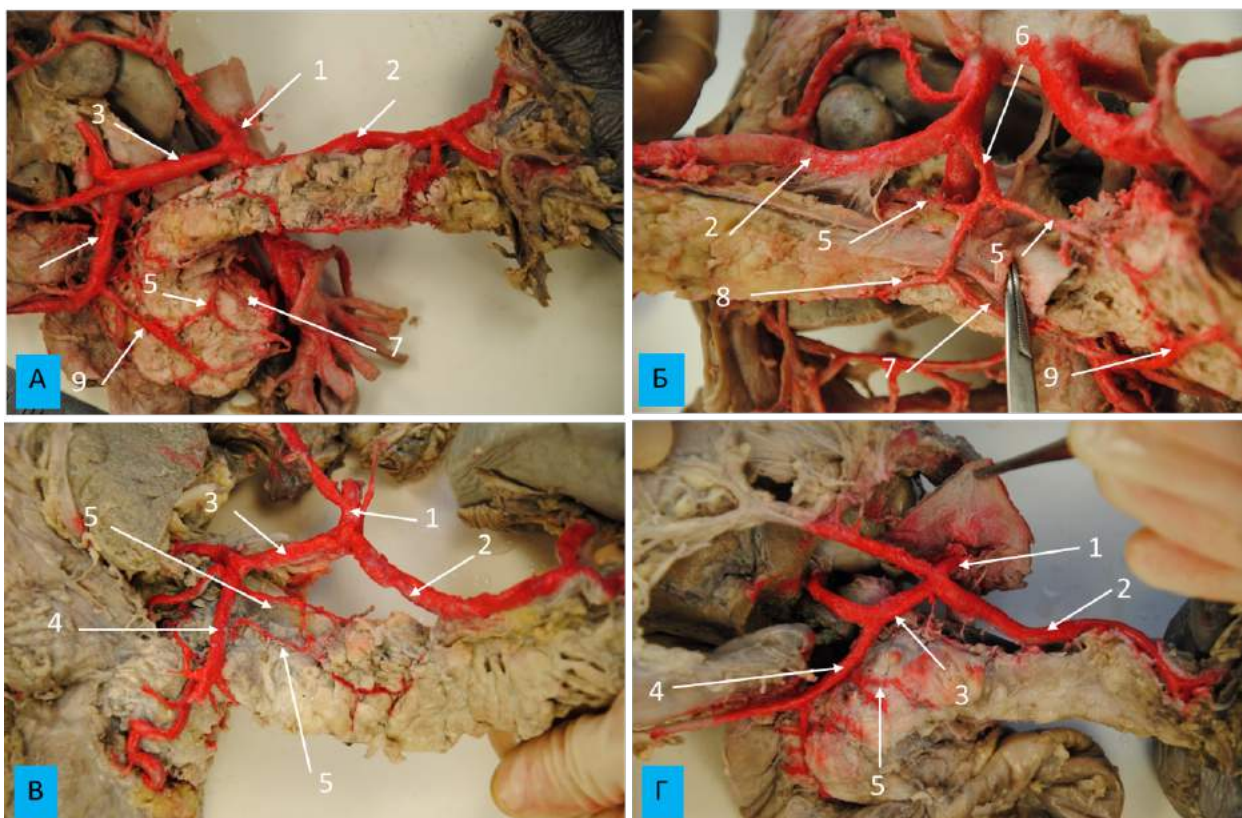
Рисунок 8 – Вариант хода гастродуоденальной артерии с образованием проксимальной и дистальной «гусиных лапок»

В 25 случаях исследованных препаратов (60%) нами выявлен ряд дополнительных артерий, выполняющих роль межсосудистых анастомозов правого и левого сегментов ПЖ, однако не описанных в Международной анатомической номенклатуре. В частности, в 17 препаратах (40%) выявлены

безымянные артерии (неназванная артерия - *arteria innominata*), берущие начало в бассейне ГДА, и направляющиеся далее влево по передней поверхности или верхнему краю головки ПЖ в дистальном направлении. При этом в данных препаратах ГДА, помимо дистальной «гусиной лапки», описанной выше, в области своего устья образовывала «проксимальную гусиную лапку»: центральную часть ее занимал основной ствол гастродуоденальной артерии, вправо направлялась задняя верхняя панкреатодуоденальная артерия, влево – «*arteria innominata I*». Последняя проходила непосредственно по верхнему краю головки и тела ПЖ. В 8 случаях (19%), на уровне ее средней трети, артерия анастомозировала с *arteria innominata II* (рисунок 9В). *Arteria innominata II* начиналась от основного ствола ГДА в средней его трети, далее направлялась справа налево сначала на границе верхней и средней трети передней поверхности головки ПЖ, давая короткую анастомотическую ветвь к *arteria innominata I*, далее направлялась влево и вниз, теряясь в паренхиме тела ПЖ в центральных отделах передней поверхности в проекции протока ПЖ (рисунок 9 В, Г).

Достаточно крупная *arteria innominata* в 9 случаях (21%) отходила от ДПА, на уровне верхнего края тела ПЖ над СВ, далее направлялась вправо, где на уровне головки ПЖ анастомозировала с ГДА (рисунок 9 А, Б). Средний диаметр описанных артерий составлял  $2,3 \pm 0,7$  мм.

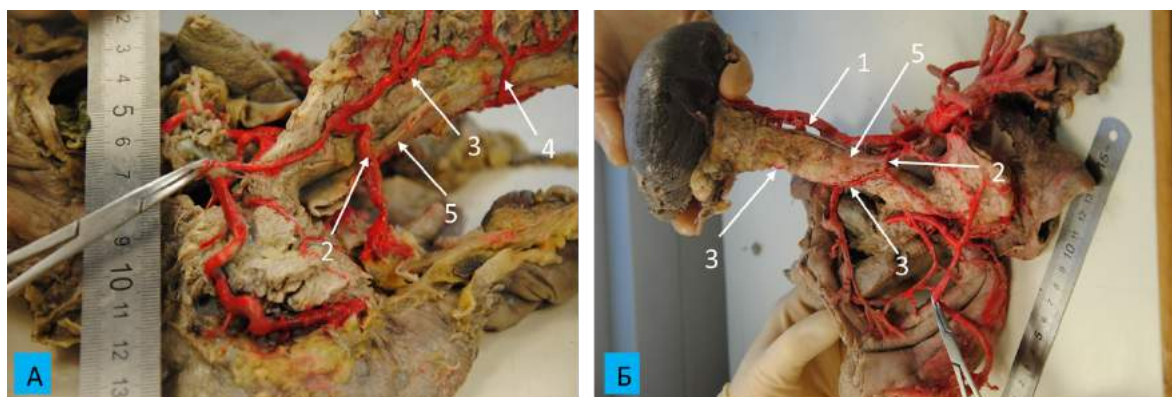




А, В, Г – передняя поверхность поджелудочной железы. Б – задняя поверхность поджелудочной железы. 1. Чревный ствол 2. Селезеночная артерия 3. Общая печеночная артерия 4. Гастродуоденальная артерия 5. Незванные артерии 6. ДПА 7. Предпанкреатическая артерия 8. Нижняя панкреатическая артерия 9. Передняя панкреатодуоденальная артериальная дуга

Рисунок 9 – Ангиоархитектоника безымянных артерий (незванные артерии - *arteriae innominae*)

Топография левой ветви ДПА — нижней панкреатической артерии — была представлена 2 вариантами. В 30 препаратах (71%) нижняя панкреатическая артерия направлялась в дистальном направлении по задней поверхности ПЖ, анастомозируя с большой панкреатической артерией на задней поверхности органа (рисунок 10А). В 12 комплексах (29%), там, где отсутствовала большая панкреатическая артерия, нижняя панкреатическая артерия устремлялась влево к хвосту ПЖ по нижнему краю ближе к передней поверхности, перегибалась частично на переднюю поверхность железы, сливаясь дистально с артерией хвоста ПЖ в глубине паренхимы органа (рисунок 10Б).

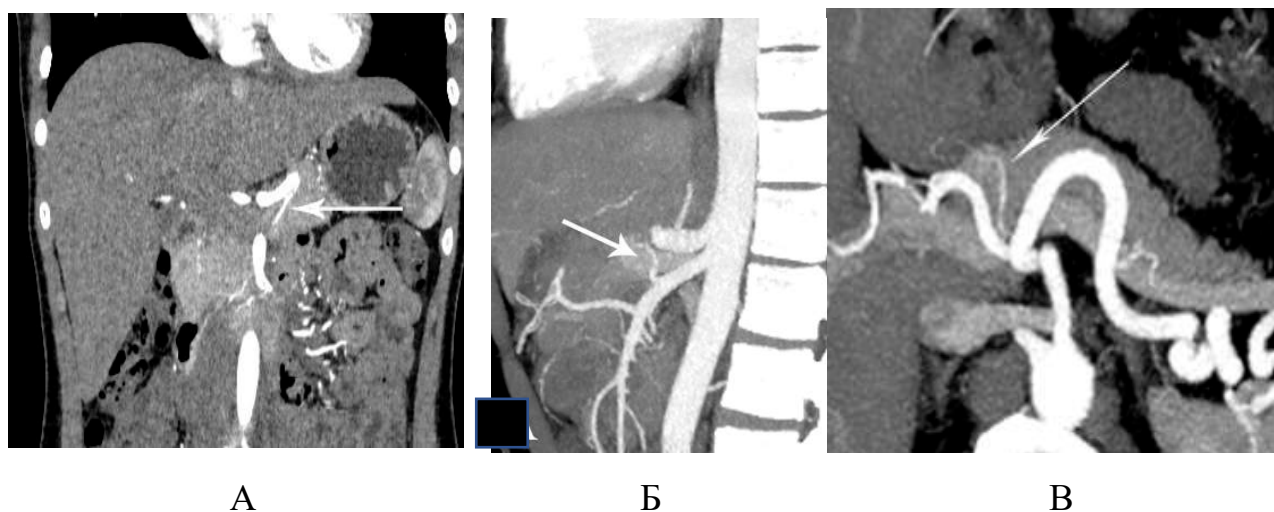


А. Анастомоз нижней и большой панкреатической артерии. Б. Большая панкреатическая артерия отсутствует. 1. Селезеночная артерия 2. Дорсальная панкреатическая артерия. 3. Нижняя панкреатическая артерия 4. Большая панкреатическая артерия 5. Селезеночная вена.

#### Рисунок 10 – Артериальная анатомия задней поверхности тела и хвоста поджелудочной железы

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 11 А). В остальных наблюдениях ДПА брала начало от верхней брыжеечной, общей печеночной, гастродуоденальной, средней ободочной артерий (рисунок 11 Б, В), (таблица 10).



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 11 -Варианты отхождения дорсальной панкреатической артерии (указана стрелкой)

Таблица 10 - Варианты отхождения дорсальной панкреатической артерии при анатомическом и клиническом исследованиях

Источник ДПА	Анатомическое исследование, %	Клиническое исследование, %
Селезеночная артерия	72 %	64.8%
Верхняя брыжеечная артерия	28 %	18,5 %
Чревный ствол	0	7.4%
Общая печеночная артерия	0	5,5 %
Гастродуоденальная артерия	0	1,85 %
Средняя ободочная артерия	0	1.85%

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. В связи с отсутствием интенсивного кровотечения из дистальной культы ПЖ у 4 больных произведена ее резекция на протяжении 1 — 1,5 см, после чего отмечено пульсирующее кровотечение по нижнему и верхнему краю культы железы, которое свидетельствовало об адекватном кровоснабжении культы. При резекции ПЖ учитывали расположение устья ДПА для исключения возможности ее травматизации. Из 20 больных ПС возник в 4 случаях (20%). При этом ДПА являлась ветвью СА у 2 больных, общей печеночной - 1, ВБА - 1. В одном из этих наблюдений ПС сопровождался гастростазом и аррозионным кровотечением. Летальных исходов не было.

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 11).

Таблица 11 - 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.

При анализе случаев возникновения ПС в зависимости от расположения устья ДПА было получено, что из 22 наблюдений, когда ДПА отходила от селезеночной артерии, ПС возник в 4. При отхождении ДПА от ВБА (6) - 5; от общей печеночной артерии или чревного ствола (5) - 2. В случаях отхождения ДПА от ГДА (1) и средней ободочной артерии (1) ПС возник в каждом из них. При неустановленном источнике ДПА ПС был у одного больного.

Частота возникновения ПС была оценена в обеих группах с помощью корреляционных отношений. В случае отхождения ДПА от СА отмечена отрицательная корреляционная динамика с меньшей частотой развития ПС: коэффициент Стьюдента составил  $-0,327$ , с достоверной статистической значимостью  $p < 0,05$ . Вариант отхождения ДПА от ВБА артерии предрасполагал к развитию ПС в послеоперационном периоде – коэффициент Стьюдента  $-0,339$  ( $p < 0,05$ ). При других вариантах отхождения ДПА прослеживается минимальная положительная корреляция относительно частоты возникновения ПС, однако достоверной статистической значимости получено не было.

Таким образом, по результатам нашего исследования отхождение ДПА от СА более благоприятно сказывается на сохранении адекватного артериального кровоснабжения дистальной культы ПЖ при ПДР. При пересечении железы во время операции следует ориентироваться на удаленность основного ствола ДПА от линии пересечения и наличие пульсирующего кровотечения из дистальной культы ПЖ. При его отсутствии следует выполнять резекцию культы. Минимизация

протяженности ишемизированного участка культи с высокой долей вероятности позволит избежать возникновения несостоятельности анастомоза и ПС. В ситуациях, когда ДПА является ветвью ВБА, общей печеночной артерии, ГДА или других артерий, что, по нашим данным, отмечено в 35,2% случаев, ее пересечение в процессе мобилизации панкреатодуоденального комплекса и лимфодиссекции является неизбежным. Это закономерно ухудшает кровоснабжение культи ПЖ и может приводить к увеличению частоты ПС. Для снижения вероятности возникновения этого осложнения, по нашему мнению, при отхождении ДПА от верхней брыжеечной, общей печеночной артерий и других редких вариантах анатомии на этапе первичного пересечения ПЖ следует расширять объем резекции влево на 1,5 - 2 см, тем самым сокращая протяженность ишемизированного участка культи ПЖ в условиях пересеченной ДПА.

### **3.1.5 Медикаментозная профилактика панкреатического свища**

Применение синтетических аналогов соматостатина с профилактической целью остается предметом изучения многих исследователей [61, 88]. Помимо этого, имеются данные об эффективности препаратов из группы глюкокортикоидов в профилактике развития ПС [89].

Эффективность медикаментозной профилактики послеоперационных осложнений, в частности клинически значимого ПС, оценена при проспективном рандомизированном исследовании 78 больных, перенесших ПДР. Мужчин было 40 (51,3%), женщин – 38 (48,7%); средний возраст пациентов составил 59 (47;80) лет. ПАК ПЖ была у 44 (56,5%) больных, рак дистального отдела общего желчного протока и большого сосочка двенадцатиперстной кишки — у 25 (32%); кистозные опухоли (внутрипротоковая папиллярная муцинозная опухоль, ассоциированная с карциной, микрокистозная серозная цистаденома) — у 7 (8,9%), нейроэндокринная опухоль — у 2 (2,6%). Пилоросохраняющая ПДР выполнена в 70 (89,7%) случаях, гастропанкреатодуоденальная резекция — в 8 (10,3%). Количество удаленных лимфатических узлов варьировало от 13 до 48, составляя в среднем 25.



Риск специфических послеоперационных осложнений определяли по результатам срочного гистологического исследования среза ПЖ. В группу высокого риска было включено 38 больных с долей ФАС более 40%. Группу низкого риска составили 40 пациентов с количеством ФАС менее 40%. В каждой из групп проведено рандомизированное исследование по оценке влияния медикаментозной профилактики на развитие ПС: в группе высокого риска оценена эффективность применения глюкокортикоидов, в группе низкого риска - синтетических аналогов соматостатина.

В группе высокого риска (38) глюкокортикоиды получали 25 больных - основная подгруппа, 13 больным проводилась стандартная профилактика синтетическими аналогами соматостатина и НПВС. Из 25 пациентов ПС возник у 14 (56%), один больной умер. Из 13 больных контрольной подгруппы (без применения глюкокортикоидов) ПС развился у 5 (38%), летальных исходов не было (таблица 12).

Таблица 12 - Частота панкреатического свища в группе высокого риска послеоперационных осложнений

Подгруппа/ тип панкреатического свища	Основная подгруппа (n=25)	Контрольная подгруппа (n=13)
В (%)	14 (56%)	5 (38%)
С (%)	-	-
Летальные исходы	1	-

Отношение шансов (ОШ) в двух подгруппах группы высокого риска составило 2,0 при 95% (ДИ 0,5-8),  $p=0,3$ . Различия между группами не были статистически значимыми, тем не менее наметившаяся тенденция исследования свидетельствовала о более высоком шансе развития ПС у больных, которым применялись глюкокортикоиды, что привело к исключению дальнейшего применения данной категории препаратов с профилактической целью.

В группе низкого риска (40) синтетические аналоги соматостатина получали 18 больных – основная подгруппа, ПС возник у 3 (16%). Без специфической медикаментозной профилактики проведены 22 больных – контрольная подгруппа, ПС зафиксировано не было. Отмечен 1 летальный исход в связи с тяжелым рецидивирующим аррозийным кровотечением без предшествующего патологического отделяемого по дренажам (таблица 13).

Таблица 13 - Частота панкреатического свища в группе низкого риска послеоперационных осложнений

Подгруппа/ тип панкреатического свища	Основная подгруппа (n=18)	Контрольная подгруппа (n=22)
В (%)	3 (16%)	-
С (%)	-	-
Летальные исходы	-	1

Использование синтетических аналогов соматостатина в группе низкого риска не привело к ожидаемому эффекту и даже показало тенденцию к более высокому шансу развития ПС: ОШ = 1,9 (95% ДИ: 0,3–10,0). Различия между основной и контрольной подгруппами не были статистически значимыми ( $p=0,46$ ). Полученные результаты позволяют рассмотреть исключение аналогов соматостатина из профилактического спектра у больных с низким риском развития послеоперационных осложнений, что позволит нивелировать их отрицательное влияние в виде снижения уровня висцерального кровотока в исходно атрофичной склерозированной паренхиме ПЖ.



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

### **3.2.1 Общая характеристика выполненных операций**

ДР выполнена 102 больным по поводу различных опухолей, локализованных в теле и хвосте ПЖ.

По данным КТ структура цефалоцервикального сегмента ПЖ вне зоны опухолевого поражения во всех 102 наблюдениях соответствовала мягкой (отношение плотности контрастирования в артериальную фазу к плотности контрастирования в венозную фазу исследования более 1) и не зависела от характера заболевания.

Из 102 хирургических вмешательств миниинвазивные операции выполнены в 39 наблюдениях, конверсия потребовалась у 11 больных. Традиционным доступом оперировано 63 пациента. ДР со спленэктомией выполнена 55 больным, с сохранением селезенки - 47 (в том числе с резекцией селезеночных сосудов - 3).

По поводу ПАК ПЖ оперировано 23 больных. Во всех случаях выполнена ДР со спленэктомией и лимфодиссекцией в объеме D2. Традиционным доступом оперирован 21 больной. В 2 случаях предпринята попытка миниинвазивного (робот-ассистированного) вмешательства, однако в обоих наблюдениях произведена конверсия на открытое вмешательство в связи с признаками инвазии опухоли в магистральные сосуды и высоким риском кровотечения. Средняя продолжительность операций по поводу ПАК составила 207 мин (120;325), интраоперационная кровопотеря — 460 мл (50;1600), среднее количество удаленных лимфатических узлов – 27 (4;75), длительность госпитализации - 23 суток (9;43).

По поводу доброкачественных и погранично злокачественных опухолей оперировано 79 больных. При размерах опухоли менее 8-10 см предпочтение отдавали миниинвазивным методам в виде лапароскопического или робот-ассистированного вмешательств. В 47 наблюдениях выполнена ДР с сохранением

селезенки, 32 больным выполнена ДР со спленэктомией. Традиционным доступом оперировано 42 больных, миниинвазивно – 37 (лапароскопически – 8, робот-ассистированно – 29).

Из 42 больных, оперированных традиционным доступом, в 22 случаях выполнена ДР с сохранением селезенки. При миниинвазивных вмешательствах у 37 пациентов в 27 случаях выполнены операции с сохранением селезенки. Выполнение спленэктомии требовалось при необходимости резекции селезеночных сосудов при их тесном прилегании к опухоли и появлении интраоперационных признаков ишемии селезенки в виде изменения окраски, а также при расположении опухоли непосредственно в воротах селезенки. Характеристика открытых и миниинвазивных ДР при погранично злокачественных опухолях представлена в таблице 14.

Таблица 14 - Сравнительная характеристика открытых и миниинвазивных дистальных резекций при погранично злокачественных опухолях

Показатель/ доступ	Традиционный (42)	Лапароскопический/ Робот- ассистированный (37)	Р
Длительность операции, мин. М (min;max)	157,5 (70;270)	180,0 (50;300)	0,99
Кровопотеря, мл. М (min;max)	200 (50;6000)	150 (50;1500)	0,92
Длительность госпитализации, сут. М (min;max)	16 (9;51)	14,0 (8;35)	0,99
Сохранение селезенки n (%)	22 (52,4%)	30 (73,0%)	0,02 ОШ 2,9
Конверсия n (%)	-	9 (24,3%)	

При анализе таких параметров, как продолжительность хирургического вмешательства, интраоперационная кровопотеря, длительность пребывания в стационаре у больных опухолями с низким потенциалом злокачественности статистически достоверной разницы между группами открытых и миниинвазивных операций не получено. В то же время при миниинвазивных вмешательствах значимо больше операций выполнено с сохранением селезенки (ОШ 2,9 при  $p=0,02$ ), что, очевидно, обусловлено критериями отбора больных (потенциал злокачественности, размер опухоли, отношение к селезеночным сосудам) для миниинвазивных операций.

Переход на открытое оперативное вмешательство потребовался у 9 больных из 37 (24,3%). Причиной конверсии в 7 наблюдениях послужили сложности мобилизации опухоли в связи с тесным прилеганием селезеночных сосудов и высоким риском кровотечения. У 2 больных конверсия выполнена в связи с возникшим интраоперационным кровотечением и невозможностью достигнуть адекватного гемостаза.

В 3 наблюдениях выполнена ДР с резекцией селезеночных сосудов и сохранением селезенки (операция Warshaw). Традиционным доступом оперировано 2 больных, лапароскопически – 1. При этом в послеоперационном периоде кровоснабжение селезенки было адекватным у всех больных за счет коллатерального кровотока через короткие желудочные и желудочносальниковые сосуды.

### **3.2.2 Факторы риска развития панкреатического свища 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.

Клиническим проявлением ПС служило поступление по интраоперационному или установленному под контролем УЗИ дренажу бурого панкреатогенного или гнойного отделяемого с высоким содержанием амилазы спустя 4 ПОС. При длительном течении ПС во всех случаях наблюдали изменение характера отделяемого с поступлением чистого панкреатического секрета.

Несмотря на значительное количество ПС после ДР, большая часть их носила бессимптомный характер. В 25 случаях из 42 (59,5%) ПС протекал бессимптомно, но длительность его функционирования превысила 3 недели, что, по классификации ISGPS, следует относить к клинически значимому ПС. Дополнительного лечения эти больные не потребовали, дренажи удалены после полного прекращения выделения панкреатогенного отделяемого в сроки от 22 до 63 суток после перенесенной операции.

ПС типа В, потребовавший дополнительного лечения, был у 17 из 102 (16,6%) пациентов, перенесших ДР. Медикаментозное лечение в виде антибактериальной и противовоспалительной терапии оказалось достаточным у 5 больных. Пункционное дренирование жидкостных скоплений под контролем УЗИ потребовалось 12 пациентам. На фоне жидкостного скопления у одного из этих пациентов развился гастростаз. Проведенное лечение обеспечило устранение свищей у всех пациентов.

ПС типа С, послужившего причиной возникновения органной дисфункции, выполнения релапаротомии, а также послужившего причиной летального исхода, в исследуемой группе больных отмечено не было.

С целью оценки значимости факторов риска возникновения ПС после ДР проанализированы такие предикторы как диагноз (заболевание отличное от ПАК), индекс массы тела более  $25 \text{ кг/м}^2$ , лапаротомный доступ, длительность операции более 180 минут, интраоперационная кровопотеря более 700 мл, отсутствие швов на культе ПЖ. В группе больных с лапаротомным доступом учтены как пациенты,

исходно оперированные традиционным доступом, так и больные, которым выполнена конверсия на открытое вмешательство (таблица 15). Пересечение ПЖ при открытых операциях осуществлялось монополярной коагуляцией, при миниинвазивных – аппаратом LigaSure (при лапароскопии) и гармоническим скальпелем (при робот-ассистированных вмешательствах). Учитывая единую методику пересечения ПЖ при соответствующих вмешательствах, влияние данного фактора на частоту развития ПС не оценивалось.

Таблица 15 - 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 культя железы	1,9767	0,7368; 5,3031	0,1653

При монофакторном анализе единственным фактором, статистически достоверно влияющим на развитие ПС, оказался индекс массы тела, превышающий 25 кг/м<sup>2</sup>. Показатель отношения шансов составил 3,11 при p=0,0080. Такие факторы, как хирургический доступ, отсутствие швов на культе ПЖ, длительность операции и интраоперационная кровопотеря продемонстрировали показатели ОШ

1,70, 1,98, 1,63, 1,79 соответственно, однако, статистической достоверных различий в группах не выявлено. Наименее значимым оказался фактор диагноза, что объясняется неизменной структурой проксимальных отделов ПЖ вне опухолевого поражения независимо от морфологической принадлежности опухоли.

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 кг/м<sup>2</sup>, 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.

Наличие ПС у больных, перенесших ДР, является значимым прогностическим фактором развития аррозионного кровотечения, которое возникло в последующем у 5 пациентов.

### **3.3 Панкреатический свищ после энуклеации опухоли поджелудочной железы**

#### **3.3.1 Общая характеристика выполненных операций**

За период с 2016 по 2020 гг. выполнена 51 энуклеации опухоли (ЭО) ПЖ. При кажущейся технической простоте выполнение энуклеации может быть сопряжено со значительными техническими трудностями, обусловленными

интрапаренхиматозным расположением опухоли и близостью панкреатического протока. Тяжесть течения послеоперационного периода зависит от травматичности вмешательства и возможности повреждения протока непосредственно при энуклеации, либо после отхождения коагуляционного струпа в ближайшем послеоперационном периоде.

По поводу НЭО ПЖ оперировано 44 больных; в 7 случаях ЭО выполнена при кистозных опухолях. Из 44 больных НЭО в 33 наблюдениях на основании предварительных клинических данных и окончательного гистологического заключения верифицирована инсулинома ПЖ, у 11 больных — нефункционирующая НЭО. КО у 5 человек были представлены солидной псевдопапиллярной опухолью, у 2 верифицирована муцинозная цистаденома (таблица 16).

Таблица 16 - Морфология и локализация опухолей, удаленных путем энуклеации

Вид опухоли	Количество	Локализация в поджелудочной железе	
		Проксимальные отделы	Дистальные отделы
Нейроэндокринная опухоль <i>Инсулинома (33)</i> <i>Нефункционирующая (11)</i>	44	26	18
Кистозная опухоль <i>СППО (5)</i> <i>Муцинозная цистаденома (2)</i>	7	4	3
Всего	51	30	21

СППО – солидная псевдопапиллярная опухоль

### **3.3.2 Специфические клинические проявления, особенности периоперационного ведения и технические аспекты энуклеации опухолей поджелудочной железы**

Клинические проявления опухолей, подлежащих энуклеации, имели специфический характер лишь при инсулиномах ПЖ. Характерными клиническими признаками у этих больных было наличие симптомов в рамках гипогликемического синдрома: положительная проба с голоданием, снижение уровня глюкозы ниже 2,5 ммоль/л натощак, купирование приступов гипогликемии введением 40% раствора глюкозы. Сами приступы могли проявляться сонливостью, потерей сознания, дезориентацией, эпизодами агрессии. В связи с вынужденным приемом пищи богатой углеводами для больных инсулиномами характерно повышение массы тела, что было отмечено у 28 из 33 больных. Избыточный вес значительно усложнял доступ и мобилизационные действия в области ПЖ, а также повышал риск тяжелых послеоперационных осложнений при возникновении панкреатита в связи с обилием парапанкреатической клетчатки.

Периоперационное ведение пациентов с инсулиномами имеет некоторые особенности. На догоспитальном этапе обращали внимание на спектр лекарственных препаратов, принимаемых пациентом. Нередко больным инсулиномами амбулаторно назначали глюкокортикоиды для коррекции гипогликемии. Выполнение хирургического вмешательства на фоне длительного приема глюкокортикоидов не рекомендуется, в связи с чем прием препаратов требует постепенной контролируемой отмены. В этой связи 13 пациентам произведена поэтапная отмена гормонотерапии.

При госпитализации в стационар проводили объективную оценку состояния пациентов, как правило, совместно с реаниматологом. В связи с наличием анамнестических данных об эпизодах гипогликемии ниже 2,5 ммоль/л 23 больным при поступлении установлен центральный венозный катетер и осуществлялась инфузия раствора 10% глюкозы на протяжении ночного периода суток. Дневные эпизоды гипогликемии, как правило, корригировали пероральным приемом пищи



или жидкости, содержащей быстрые углеводы. При показателях гликемии ниже 2 ммоль/л прибегали к болюсному введению 40% раствора глюкозы внутривенно.

На протяжении всего периода госпитализации осуществляли контроль гликемии. Помимо стандартного времени контроля ( $9^{00}$ ,  $13^{00}$ ,  $17^{00}$ ,  $22^{00}$ ) у данной группы пациентов выполняли контроль в  $6^{00}$ ,  $00^{00}$ , в некоторых ситуациях и в  $3^{00}$ .

КТ брюшной полости выполнено 50 больным из 51. При НЭО определялись опухоли с характерным контрастированием в различные фазы исследования. С целью уточнения диагноза 30 больным выполнена МРТ брюшной полости. Для топической диагностики инсулином в 13 случаях потребовалось выполнение АСЗК, что позволило в 11 наблюдениях определить зону ПЖ с наибольшей ответной продукцией инсулина.

ЭО – органосберегающая операция, выполнение которой допустимо при высокодифференцированных НЭО G1, G2 размером не более 2 см (в основном, инсулиномах), а также некоторых КО с целью максимального сохранения функционирующей паренхимы ПЖ [58]. Вылущивание опухоли из окружающей ткани ПЖ неизбежно сопряжено с ее травматизацией и повреждением протоков железы различного калибра. Степень этого повреждения варьирует в зависимости от локализации опухоли. При поверхностном экстраорганным расположении опухолевого узла, повреждение паренхимы и протоков ПЖ минимально, что не приводит к тяжелому ПП. При интрапаренхиматозном расположении опухоли в непосредственной близости от протока ПЖ, риск его повреждения при выполнении ЭО значительно возрастает, что может привести к тяжелому ПП и развитию ПС.

В головке и шейке ПЖ опухоль располагалась у 30 больных, в дистальных отделах – 21. Интрапаренхиматозное расположение опухоли имелось у 23 пациентов, экстраорганным – 28.

Традиционным лапаротомным доступом выполнено 32 хирургических вмешательства, лапароскопическим или робот-ассистированным доступами – 19 (2/17). Размеры опухоли в случае НЭО колебались в пределах 10-20 мм, при КО - 25-55 мм. Выбор доступа определялся локализацией опухоли и расположением ее относительно протока ПЖ: при экстраорганным расположении и расстоянии до

протока ПЖ более 2 мм предпочтение отдавали миниинвазивному доступу. Тем не менее, в 4 случаях из 19 выполнен переход на открытое оперативное вмешательство в связи со сложностями визуализации опухоли (3) и интраоперационным кровотечением (1). ИОУЗИ, выполненное 10 пациентам при открытых операциях, позволило уточнить расположение опухоли и осуществить прецизионный поиск опухолевой капсулы без повреждения протока.

### **3.3.3 Факторы риска развития панкреатического свища после энуклеации опухоли поджелудочной железы**

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.

Из 15 больных ПС тип В был отмечен у 11. Лишь в одном наблюдении ПС протекал бессимптомно и был обусловлен поступлением панкреатического секрета по дренажу в течение 26 суток. В 10 наблюдениях пациенты потребовали дополнительного лечения. Медикаментозная терапия оказалась достаточной у 4 больных. Выполнение интервенционных вмешательств потребовалось 6 больным: в 3 наблюдениях выполнялась пункция и дренирование под контролем УЗИ (2) и КТ (1), 3 больным выполнялись эндоскопические вмешательства в объеме ЭРПХГ и стентирования панкреатического протока. Все ПС типа В закрылись на фоне терапии в различные сроки после оперативного вмешательства. В одном наблюдении потребовалось этапное рестентирование протока ПЖ с положительным эффектом.

Наиболее тяжелый тип ПС – тип С – возник у 4 больных. В 3 наблюдениях потребовалось выполнение релапаротомии на фоне тяжелого ПП и ПС на 4-7 сутки после первичного вмешательства. Дальнейшее течение послеоперационного периода у этих больных было крайне тяжелым, потребовавшим неоднократного выполнения санационных релапаротомий. Один больной умер на фоне прогрессирования полиорганной недостаточности. В одном наблюдении наличие ПС типа С потребовало выполнения повторной операции с формированием панкреатоеюноанастомоза спустя 10 месяцев после выполнения ЭО по поводу нефункционирующей НЭО.

С целью определения наиболее значимых факторов риска возникновения ПС проанализированы такие предикторы как: интрапаренхиматозное расположение опухоли, локализация опухоли в головке ПЖ, ИМТ  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup>, лапаротомный доступ (таблица 17).

Таблица 17 - Монофакторный анализ предикторов панкреатического свища после энуклеации опухоли

Фактор/влияние	Отношение шансов	95% ДИ	p
Интрапаренхиматозное расположение	5,5	1,44; 20,96	<b>0,0082</b>
Локализация опухоли в головке и шейке ПЖ	17,5	2,07; 147,64	<b>0,0005</b>
ИМТ $\geq 25$ кг/м <sup>2</sup>	1,3	0,36; 4,68	0,6863
Лапаротомный доступ	8,9	1,05; 75,46	<b>0,0119</b>

При монофакторном анализе статистическую значимость продемонстрировали следующие предикторы: интрапаренхиматозное расположение опухоли, локализация опухоли в головке ПЖ и хирургическое вмешательство лапаротомным доступом. При выполнении энуклеации опухоли проксимальных отделов ПЖ показатель ОШ был максимальным и составил 17,5,

при  $p=0,0005$ , что можно объяснить наибольшей травматичностью вмешательства при указанной локализации, а также тяжелыми последствиями повреждения протока в указанных отделах ПЖ. В этом случае воспалительные изменения затрагивают не только непосредственно зону энуклеации, но и всю дистальную часть ПЖ, в которой происходит нарушение оттока панкреатического секрета. Высокий показатель ОШ при выполнении операции лапаротомным доступом с одной стороны свидетельствует об общей травматичности открытого вмешательства, с другой стороны связан с выполнением лапаротомии по большей части при интрапаренхиматозном расположении опухолей.

Результаты, полученные при включении предикторов, показавших статистическую значимость в монофакторном анализе, в многофакторную регрессионную модель, отражены в таблице 18.

Таблица 18 - 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

ДИ – доверительный интервал; ПЖ – поджелудочная железа

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.

Таким образом, исходя из нашего опыта, интрапаренхиматозное расположение опухоли является показанием к выполнению хирургического вмешательства традиционным доступом, при котором есть возможность мануального контроля диссекции и минимального повреждения ПЖ. При наличии экстраорганный компонента, независимо от локализации опухоли в проксимальных или дистальных отделах ПЖ, возможно выполнение миниинвазивных вмешательств.

Несмотря на небольшой объем вмешательства пациенты со специфическими осложнениями после ЭО представляют собой достаточно тяжелую группу больных. Как видно из представленных данных, тяжесть течения ПС значительно отличалась по сравнению с больными, перенесшими ДР и даже ПДР. Большинство ПС требовали проведения дополнительной терапии, интервенционных методов лечения и даже релапаротомии.

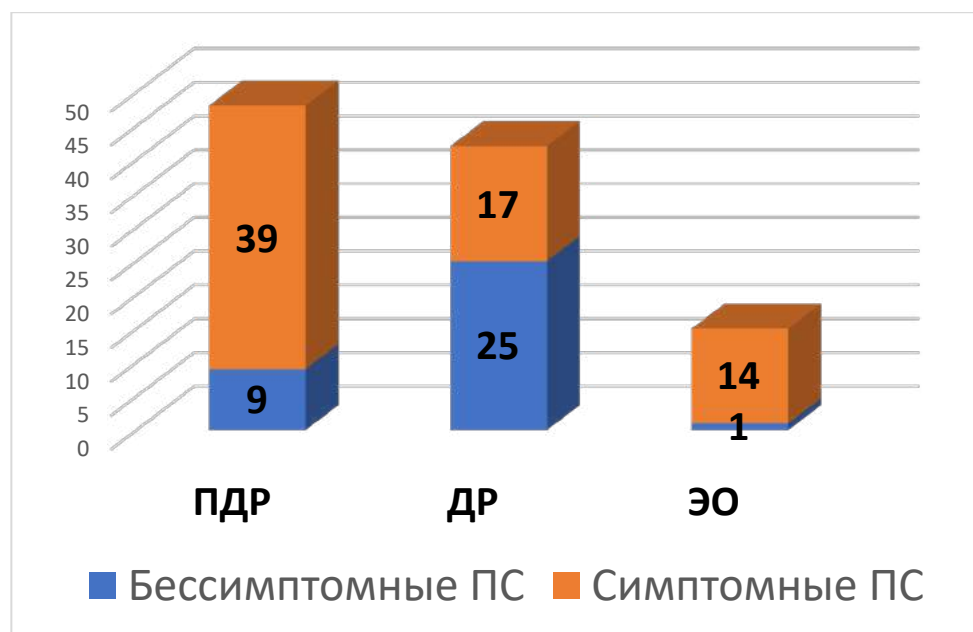
Лечебная тактика у больных, перенесших энуклеацию опухоли головки ПЖ, должна быть направлена на раннее лечение ПП в условиях ОРИТ с применением комплексной терапии, включающей, при необходимости, экстракорпоральные методы детоксикации. При наличии недренированных скоплений, выявляемых при КТ и УЗИ, показано выполнение пункционно-дренирующих вмешательств или релапаротомии для санации и дополнительного дренирования брюшной полости. При формировании в дальнейшем стойкого ПС без тенденции к закрытию эффективным методом лечения является ЭРПХГ со стентированием протока ПЖ, что было нами применено с положительным эффектом у 3 больных.

Раннее начало терапии позволило у 19 из 22 больных добиться abortивного течения ПП. Методы ранней экстракорпоральной детоксикации были применены у 5 больных с положительным клиническим и лабораторным эффектом. Санационная релапаротомия потребовалась 3 больным с клинико-инструментальной картиной прогрессирования тяжелых воспалительных изменений в зоне энуклеации. Один больной умер в связи с прогрессированием тяжелого панкреатита, возникшим на его фоне аррозионным кровотечением и полиорганной недостаточностью.

### 3.4 Лечебно-диагностический алгоритм при послеоперационном панкреатическом свище

Среди 364 больных, перенесших резекционные вмешательства на ПЖ по поводу опухоли, ПС возник в 105 наблюдениях (28,8%). Тип В отмечен у 98 больных, тип С – 7.

Независимо от перенесенного хирургического вмешательства принципы диагностики и лечения пациентов с ПС значительных различий не имеют. При адекватном дренировании зоны резекции ПЖ и послеоперационных воспалительных изменений клинические проявления, как правило, отсутствуют. ПС в таких случаях протекает бессимптомно, проявляясь лишь поступлением патологического отделяемого по дренажу. Соотношение бессимптомных и сопровождающихся клинической симптоматикой ПС представлено на рисунке 12.



ПДР – панкреатодуоденальная резекция; ДР – дистальная резекция; ЭО – энуклеация опухоли; ПС – панкреатический свищ.

Рисунок 12 - Соотношение симптомных и бессимптомных панкреатических свищей после хирургических вмешательств различного объема

В случае возникновения клинических проявлений неадекватного дренирования в виде гипертермии, болей, лабораторных признаков воспалительной реакции показано проведение диагностического поиска.

Наиболее характерным проявлением ПС является поступление по дренажу, так называемого, панкреатогенного отделяемого. Характер его может меняться, в зависимости от стадии воспалительно-инфильтративных изменений в зоне резекции ПЖ: в первые 3-4 суток, как правило, отмечается поступление бурого отделяемого цвета «чая» с высоким содержанием амилазы. Настороженность должно вызывать изменение характера отделяемого на гнойное, что свидетельствует о гнойно-некротических изменениях в зоне резекции ПЖ и о высоком риске аррозийного кровотечения, особенно после ПДР (рисунок 13).



А

Б

А. Бурое отделяемое цвета «чая». Б. Гнойное отделяемое.

Рисунок 13 - Панкреатогенное отделяемое в дренажном мешке

При стихании воспалительных процессов отделяемое приобретает однородную структуру, становится прозрачным. В отдельных случаях отмечается

поступление чистого панкреатического секрета, что требует выполнения эндоскопического стентирования протока ПЖ или хирургического вмешательства в отдаленные сроки после полного формирования ПС.

### 3.4.1 Гастростаз

Одним из возможных проявлений воспалительно-инфильтративных изменений в зоне резекции ПЖ, в частности после ПДР, является гастростаз, который в большинстве случаев сочетается с ПС.

ГС в послеоперационном периоде возник у 61 больного (28,9%). Из 211 больных, перенесших ПДР, ГС тип А отмечен в 27 наблюдениях, тип В - 27, тип С - 7. Тяжесть в верхних отделах живота, изжога, тошнота, рвота имелись у 52 больных. В 9 наблюдениях ГС не сопровождался клиническими проявлениями и был заподозрен на основании электролитных нарушений, в частности, гипокалиемии. Отсутствие пассажа водорастворимого контраста во время рентгенологического исследования верхних отделов желудочно-кишечного тракта служило инструментальным подтверждением ГС в 57 наблюдениях.

В качестве предикторов ГС проанализированы такие факторы риска, как возраст больного старше 50 лет, ИМТ  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup>, длительность хирургического вмешательства  $\geq 300$  мин, вариант ПДР (пПДР или гПДР), интраоперационная кровопотеря  $\geq 700$  мл, наличие ПП в раннем послеоперационном периоде, наличие ПС. Результаты однофакторного анализа отражены в таблице 19.

Таблица 19 - Значимость факторов риска в развитии гастростаза

Фактор	ОШ (95% ДИ) для ГС А, В, С.	р	ОШ (95% ДИ) для ГС В, С.	р
Возраст $\geq 50$ лет	1,4 (0,59-3,33)	0,4482	0,80 (0,30-2,16)	0,6627
ИМТ $\geq 25$ кг/м <sup>2</sup>	1,28 (0,68-2,40)	0,4498	0,65 (0,29-1,46)	0,2992



*Продолжение таблицы 19*

Длительность операции $\geq 300$ мин	1,91 (0,91-3,98)	0,0852	1,89 (0,78-4,56)	0,1571
Вариант ПДР с сохранением привратника	0,77 (0,30-1,93)	0,5759	0,86 (0,27-2,76)	0,8090
Интраоперационная кровопотеря $\geq 700$ мл	1,66 (0,72-3,83)	0,2330	0,37 (0,08-1,65)	0,1934
Послеоперационный панкреатит	1,71 (0,84-3,48)	0,1411	2,28 (0,98-5,29)	0,0556
Панкреатический свищ	2,46 (1,20-5,02)	0,0139	3,56 (1,54- 8,21)	0,0029

ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал, ИМТ – индекс массы тела, ПДР – панкреатодуоденальная резекция

По данным однофакторного анализа лишь один из исследованных предикторов оказывал статистически значимое влияние на развитие всех типов ГС. При наличии ПС шанс развития ГС был в 2,46 раз выше, при  $p=0,0139$ . Такие факторы риска как длительность хирургического вмешательства более 5 часов, интраоперационная кровопотеря более 700 мл, а также ПП, продемонстрировали тенденцию к увеличению шанса развития ГС, однако, результат не имел статистической достоверности.

При оценке влияния указанных факторов на развитие тяжелых форм ГС (тип В и С) наибольшую значимость продемонстрировали такие предикторы, как ПП и ПС. В случае наличия ПП в раннем послеоперационном периоде показатель ОШ составил 2,28 при 95% ДИ 0,98 - 5,29,  $p=0,0556$ . Влияние ПС на развитие тяжелых форм ГС (В и С) оказалось более значимым по сравнению с показателем для больных со всеми типами ГС. ОШ составило 3,56 при 95% ДИ 1,5428 - 8,2062,  $p=0,0029$ . Из 61 больного с развившимся ГС в послеоперационном периоде пункционно-дренирующие вмешательства под контролем УЗИ выполнены 22

(36%), при этом у 19 больных ГС разрешился в ближайшие дни после дренирования панкреатогенного жидкостного скопления.

подавляющему большинству больных (87,6%) была выполнена ПДР с сохранением привратника, в связи с чем сравнение по данному фактору является не вполне корректным. Тем не менее, частота развития ГС в группе больных с пПДР составила 29,01%, при гПДР - 34,78%, что демонстрирует сопоставимую вероятность развития ГС независимо от способа выполнения ПДР.

Как видно из полученных результатов, наибольшее влияние на развитие ГС, особенно его тяжелых форм В и С, оказывали ПП и ПС. Это факт подтверждает гипотезу, излагаемую большинством исследователей, что наиболее значимым фактором в нарушении эвакуации из верхних отделов желудочно-кишечного тракта является развитие послеоперационных инфильтративно-воспалительных изменений в зоне резекции ПЖ, внешним проявлением которых служит наличие ПС. В связи с этим, возникновение ГС после ПДР должно, в первую очередь, быть поводом к диагностическому поиску инфильтративно-воспалительных изменений в области культи ПЖ, недренированных жидкостных скоплений с последующей противовоспалительной, антибактериальной терапией и пункционно-дренирующими вмешательствами под контролем УЗИ.

Лечебная тактика при ГС типа А включала коррекцию выявленных воспалительных изменений в зоне резекции ПЖ. Специфическая терапия не требовалась. Всем больным (27) с ГС типа В проводилась инфузионная терапия, включая парентеральное питание с динамическим контролем биохимических показателей. 13 наблюдениях выполнена диагностическая ЭГДС с целью оценки состояния дуоденеюно- или гастроэнтероанастомоза. При этом пептическая язва анастомоза обнаружена у 4 больных, двое из которых перенесли пПДР, двое - гПДР. У данной группы дозировка противоязвенных препаратов (ингибиторы протонной помпы) была увеличена до 80 мг/сут, что привело к положительному клиническому эффекту в виде разрешения ГС. Установка назоинтестинального зонда для питания выполнена 7 больным с ГС типа В на 8-14 ПОС.

Наиболее тяжелая форма ГС - тип С - имела место у 7 больных. Ни в одном из этих наблюдений ГС не был изолированным осложнением и сочетался с другими пострезекционными осложнениями, такими как ПС (5), аррозионное кровотечение (2), несостоятельность билиодигестивного анастомоза (3). Лечебная тактика у всех больных включала проведение инфузионной терапии, парентерального питания. Установка назоинтестинального зонда для питания выполнена в 5 наблюдениях. Длительность назогастральной декомпрессии варьировала от 14 до 30 суток.

### **3.4.2 Жидкостные скопления**

Жидкостные скопления являются объективным ранним проявлением ПП и предвестником ПС. Наиболее информативным методом исследования в раннем послеоперационном периоде, позволяющим оценить как состояние самой ПЖ после хирургического вмешательства, так и определить наличие недренируемых жидкостных скоплений, является КТ брюшной полости. Предпочтительно выполнение исследования с внутривенным контрастным усилением, что позволяет оценить структуру окружающих магистральных артериальных сосудов и определить риски возможного аррозионного кровотечения.

Из 105 оперированных больных, у которых возник ПС, КТ брюшной полости с внутривенным контрастированием выполнено в 74 случаях (70,4%). Исследование выполнялось как пациентам с бессимптомным свищом, при наличии гнойного отделяемого по дренажу, так и пациентам с клиническими проявлениями. По данным КТ у 46 пациентов выявлено ограниченное жидкостное скопление неоднородной структуры, располагающееся в зоне хирургического вмешательства. В 4 наблюдениях при КТ выявлены множественные парапанкреатические жидкостные скопления на фоне острого отечного панкреатита.

### 3.4.3 Лечение панкреатического свища

Лечебная тактика при ПС включала консервативные методы лечения, интервенционные вмешательства и выполнение повторной операции у наиболее тяжелых больных.

Консервативная терапия, включающая антибактериальную, противовоспалительную, инфузионную терапию, оказалась эффективна у 27 больных с симптоматическими ПС. В течение 7 суток после операции применялись синтетические аналоги соматостатина, нестероидные противовоспалительные препараты. После купирования клинических проявлений системной воспалительной реакции ПС закрывался самостоятельно в различные сроки после хирургического вмешательства.

Попытка пункционно-дренирующего вмешательства под контролем УЗИ предпринята 46 больным, у которых по данным КТ выявлено недренируемое ограниченное жидкостное скопление. В 45 наблюдениях попытка оказалась успешной и по вновь установленному дренажу отмечалось поступление панкреатогенного отделяемого, характерного для ПС. На фоне пункционно-дренажного лечения под контролем УЗИ ПС закрылись у всех 45 больных. В одном наблюдении оно оказалось неэффективно и пациенту потребовалось выполнение повторной операции, направленной на дренирование инфицированного жидкостного скопления. В 2 наблюдениях после энуклеации НЭО наличие ПС потребовало выполнения этапных эндоскопических вмешательств и стентирования панкреатического протока пластиковым стентом, перекрывающим дефект протока ПЖ. В обоих случаях ПС закрылся через 3 и 8 месяцев соответственно.

Выполнение релапаротомии в связи с развившимся тяжелым послеоперационным панкреатитом и ПС типа С потребовалось 4 больным. Все вмешательства носили санационный характер с обеспечением адекватного дренирования брюшной полости. В одном наблюдении, у пациентки после энуклеации инсулиномы в связи с продолжающимся тяжелым панкреатитом наступил летальный исход. В отдаленные сроки после хирургического

вмешательства в одном наблюдении потребовалось выполнение повторной операции. Через 8 месяцев после энуклеации НЭО в связи с сформировавшимся ПС выполнено иссечение свища с формированием продольного панкреатоеюноанастомоза на Ру-петле.

Таким образом, независимо от объема перенесенного хирургического вмешательства лечебная тактика при ПС должна быть направлена на лечение послеоперационного панкреатита и обеспечение адекватного дренирования. Обязательно проведение динамического лабораторного и инструментального контроля, даже при отсутствии общей клинической симптоматики. При наличии недренируемых жидкостных скоплений и дефекта протока ПЖ предпочтительны интервенционные методы вмешательства, однако, в случае их неэффективности и прогрессировании клинической симптоматики, необходимо выполнение релапаротомии с целью санации и адекватного дренирования брюшной полости. При сформировавшемся ПС выполняются повторные хирургические вмешательства в отдаленные сроки, подразумевающие формирование продольного панкреатоеюноанастомоза. Лечебно-диагностический алгоритм при ПС представлен на рисунке 14.



Рисунок 14 - Лечебно-диагностический алгоритм при панкреатическом свище после операций по поводу опухолей поджелудочной железы

## ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЕ КРОВОТЕЧЕНИЕ

Наиболее тяжелым специфическим осложнением в хирургической панкреатологии и, в частности, хирургии опухолей ПЖ, является послеоперационное кровотечение (ПКР). Ранние его формы, возникающие в течение 24 после окончания хирургического вмешательства, как правило, связаны с гипокоагуляционными нарушениями и дефектами интраоперационного гемостаза. Раннее ПКР, с учетом сроков его возникновения, происходит в отсутствие тяжелого послеоперационного панкреатита и воспалительного инфильтрата, в связи с чем основным, наиболее эффективным и относительно безопасным методом его лечения является релапаротомия. Значительно большие трудности представляет собой позднее кровотечение. Оно, как правило, носит аррозионный характер, возникает на фоне инфильтративно-воспалительных изменений в зоне операции, внешним проявлением которых служит ПС. Открытое хирургическое вмешательство в таких ситуациях несет в себе угрозу повреждения или разобщения ранее сформированных анастомозов при возникновении кровотечения после ПДР, дополнительного повреждения окружающих структур при разделении инфильтрата в поисках источника кровотечения. Ангиография, все чаще используемая в настоящее время, представляет собой миниинвазивный диагностический и лечебный метод, позволяющий избежать релапаротомии. Тем не менее, каждый из лечебных методов требует определения четких показаний, которые в условиях экстренной ситуации позволят избежать излишних временных затрат и усугубления тяжести состояния больного.

В исследуемой группе из 364 больных ПКР возникло у 63 (17,3%). Раннее кровотечение имело место у 13 пациентов (3,6%), позднее аррозионное 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.

#### **4.1 Кровотечение после панкреатодуоденальной резекции**

Послеоперационное кровотечение (ПКР) у больных, которым выполнена ПДР, является наиболее грозным осложнением. Трудности заключаются не только в своевременной диагностике и оценке тяжести, но и в выборе адекватной тактики лечения. Развитие рентгенэндоваскулярных методов лечения (РЭЛ) дало возможность бороться с этим тяжелейшим осложнением, не прибегая к выполнению релапаротомии. Однако РЭЛ не всегда способно решить поставленные задачи и само по себе сопряжено с осложнениями, порой фатальными, поэтому применение его требует взвешенного подхода. Несмотря на неопровержимые доказательства преимуществ РЭЛ, продемонстрированных в некоторых научных исследованиях, в том числе и из нашего отделения, выполнение релапаротомии по поводу ПКР не должно сбрасываться со счетов и требует четкого определения показаний.

В литературе опубликовано значительное количество лечебно-диагностических алгоритмов при ПКР после ПДР, однако, на наш взгляд, каждый из этих алгоритмов подлежит безоговорочному применению лишь в том учреждении, где он разрабатывался с учетом материально-технического и кадрового обеспечения.

С 2016 по 2020 гг. в отделении абдоминальной хирургии выполнено 211 ПДР. ПКР отмечено у 43 больных (20,3%). Внешним признаком ПКР служило поступление крови по дренажам из брюшной полости или назогастральному зонду, рвота кровью или кофейной гущей, мелена. При тяжелом кровотечении в последующем присоединялись системные проявления кровопотери в виде тахикардии, снижения артериального давления, спутанности сознания. При лабораторных исследованиях, как правило, определялся лактатацидоз и снижение уровня гемоглобина.



Одним из принципиальных моментов, определяющих лечебную тактику, являются сроки возникновения кровотечения после ПДР.

#### **4.1.1 Раннее кровотечение после панкреатодуоденальной резекции**

Раннее ПКР, возникающее в первые 24 ч после операции, обусловлено, как было сказано выше, техническими погрешностями гемостаза во время операции, а также гипокоагуляционными нарушениями, в том числе, связанными с проведением ранней экстракорпоральной детоксикации по поводу тяжелого ПП.

Кровотечения типа А по классификации ISGPS (ранние кровотечения, при которых лечебные мероприятия не требуются) отсутствовали. Это свидетельствует о сложности регистрации данной категории больных, у которых, как правило, ПКР проявляется единичным незначительным поступлением крови по дренажу, что крайне редко находит отражение в медицинской документации. Геморрагическое отделяемое по дренажу при отсутствии прочих клинических проявлений закономерно трактуется как нормальное проявление раннего послеоперационного периода. Иными словами, единичные эпизоды поступления крови по дренажу в раннем послеоперационном периоде, не переходящие в тяжелое ПКР, крайне сложно подлежат учету при ретроспективном анализе.

Раннее кровотечение может быть как артериальным, так и венозным. Возможность возникновения венозного кровотечения является важной отличительной чертой ранних ПКР. 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. Клиническими признаками раннего внутрибрюшного ПКР у 5 из 6 больных служило поступление крови по дренажам из брюшной полости, в 3 наблюдениях отмечена тахикардия до 120 уд/мин, сопровождающаяся снижением артериального давления до 60-80 мм.рт.ст. У одной больной гемодинамические нарушения сопровождались коллаптоидным состоянием. Снижение гемоглобина на 15-40 г/л зафиксировано в 4 наблюдениях из 6. У 2 больных значение гемоглобина не изменилось. При кишечном

кровотечении у 2 больных клиническими проявлениями послужило поступление крови по назогастральному зонду (НГЗ) (1) и рвота кровью (1).

Стабильное состояние больных при клинико-лабораторных признаках раннего внутрибрюшного ПКР позволило в 2 случаях выполнить КТ брюшной полости с контрастным усилением. В одном из этих наблюдений исследование выполнялась с целью контроля проходимости венозного протеза, клинические признаки кровотечения отсутствовали, но обращала на себя внимание незначительная гиперлактатемия до 2,2 ммоль/л. КТ-признаки кровотечения в виде наличия свежей крови в брюшной полости были обнаружены в обоих наблюдениях, источником являлась тощекишечная артерия.

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 выполненной релапаротомии. Учитывая стабильные показатели гемодинамики, выполнена ангиография, РЭЛ путем эмболизации

ветвей левой желудочной и нижней панкреатодуоденальной артерии. Спустя сутки выполнена 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 не потребовались, пункции жидкостных скоплений под контролем УЗИ также не выполнялись, рецидивов ПКР не было.

Как видно из приведенных данных, как ангиография с РЭЛ (4), так и выполнение релапаротомии (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.

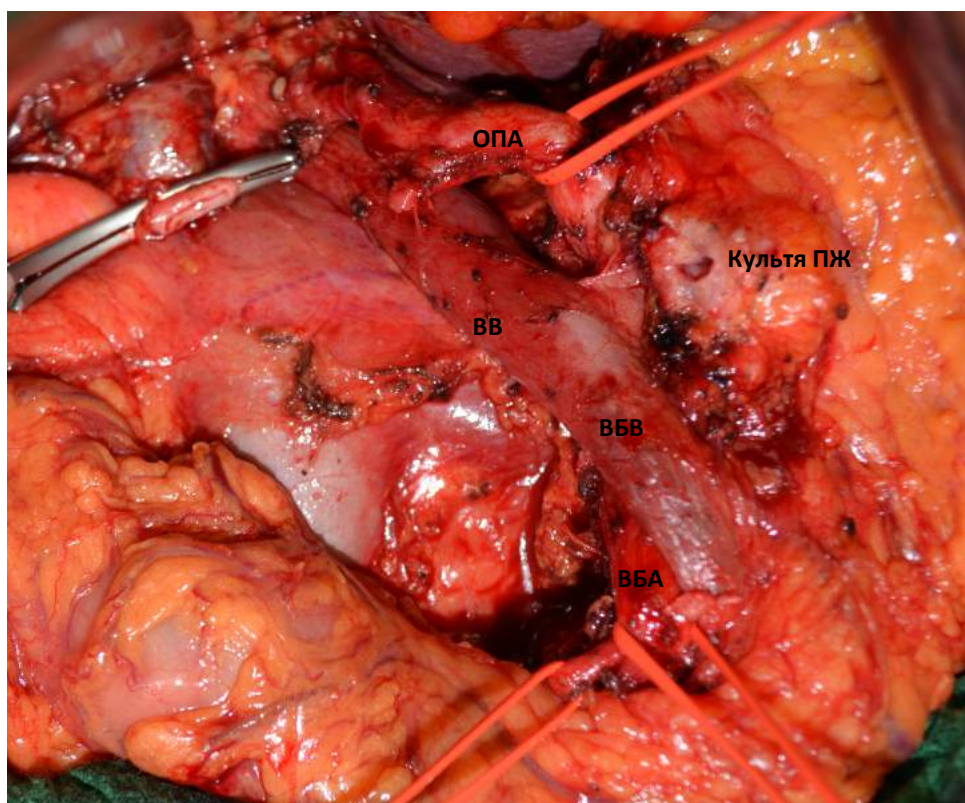
Ни в одном из наблюдений у больных с ранними ПКР методы ранней экстракорпоральной детоксикации применены не были.

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

#### **4.1.2 Позднее кровотечение после панкреатодуоденальной резекции**

Позднее ПКР является наиболее тяжелым осложнением после ПДР и основной причиной летальных исходов. По своему характеру позднее ПКР в подавляющем большинстве случаев является аррозионным. Патогенетической основой его является, как правило, возникновение ПП и ПС, что влечет за собой

непосредственный контакт агрессивного панкреатогенного отделяемого со стенкой артериального сосуда. Онкологический характер заболевания и необходимость выполнения лимфаденэктомии при ПДР влекут за собой необходимость прецизионного выделения магистральных сосудов гепатодуоденальной связки, ветвей чревного ствола и верхней брыжеечной артерии, стенка которых может подвергнуться аррозии с дальнейшим возникновением кровотечения (рисунок 15).



ОПА – общая печеночная артерия; ВВ – воротная вена; ВБВ – верхняя брыжеечная вена; ВБА – верхняя брыжеечная артерия.

Рисунок 15 - Панкреатодуоденальная резекция. Интраоперационная картина после удаления комплекса

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.

Сроки возникновения позднего ПКР варьировали от 2 до 35 ПОС, составляя в среднем 8,6 суток. Внутрибрюшное кровотечение имело место в 24 наблюдениях, кишечное – в 8, ПКР смешанного характера - 3. По степени тяжести у 30 больных (85,7%) отмечено ПКР тяжелой степени, которое потребовало выполнения инвазивных вмешательств с целью гемостаза. В 5 наблюдениях позднее кровотечение было не тяжелым, проводилась консервативная терапия с положительным эффектом, рецидивов кровотечения в данной группе больных отмечено не было.

#### 4.1.2.1 Факторы риска позднего кровотечения после панкреатодуоденальной резекции

Проведен анализ факторов риска, способных оказать влияние на возникновение позднего ПКР при выполнении ПДР. Проанализированы такие предикторы, как ИМТ более 25 кг/м<sup>2</sup>, возраст старше 60 лет, ПДР не по поводу протоковой аденокарциномы, наличие ПП в раннем послеоперационном периоде, наличие ПС и несостоятельности билиодигестивного анастомоза. Результаты монофакторного анализа указанных предикторов отражены в таблице 20.

Таблица 20 - Значимость факторов риска при монофакторном анализе

Фактор риска	Отношение шансов	95% ДИ	p
ИМТ больше 25 кг/м <sup>2</sup>	1,46	0,67; 3,18	0,3405
Возраст старше 60 лет	0,7610	0,35;1,65	0,4884
не ПАК	1,5	0,71; 3,30	0,2739
Послеоперационный панкреатит	5,7	2,51; 12,97	<0,0001
Панкреатический свищ	7,5	3,25; 17,30	<0,0001
Несостоятельность билиодигестивного анастомоза	3,45	1,24; 9,64	0,0245

Продолжение таблицы 20

Экстракорпоральная детоксикация	4,2	1,46; 12,10	0,0114
Интраоперационная кровопотеря более 700 мл	2,9	1,17; 7,24	0,0277
Длительность операции более 300 мин	2,05	0,87; 4,82	0,1085

ДИ – доверительный интервал; ИМТ – индекс массы тела; ПАК – протоковая аденокарцинома

Наиболее значимыми предикторами возникновения позднего ПКР при монофакторном анализе оказались ПП, ПС, несостоятельность БДА, проведение ранней экстракорпоральной детоксикации, интраоперационная кровопотеря при ПДР более 700 мл. В то же время такие показатели, как ИМТ больше 25 кг/м<sup>2</sup>, возраст больного более 60 лет, исходное заболевание, длительность хирургического вмешательства более 300 мин, не оказывали существенного влияния на частоту поздних кровотечений после ПДР. Отношение шансов возникновения позднего ПКР при наличии ПП в раннем послеоперационном периоде и ПС составило 5,7 и 7,5 соответственно, что свидетельствует о высоком прогностическом значении послеоперационных воспалительных изменений культи ПЖ в развитии позднего ПКР. В то же время несостоятельность гепатикоеюноанастомоза также оказывала значимое влияние на возникновение позднего ПКР, ОШ 3,45 при  $p=0,0245$ , что можно объяснить агрессивным воздействием компонентов желчи на сосудистую стенку и усугублением несостоятельности панкреатодигестивного анастомоза.

Заслуживает внимания фактор ранней экстракорпоральной детоксикации у больных тяжелым ПП. Показатель ОШ составил 4,2 при  $p=0,0114$ , иными словами, шанс возникновения позднего ПКР у больных после экстракорпоральной детоксикации (или во время процедуры) в 4,2 раза выше по сравнению с больными со стандартным лечением в послеоперационном периоде. Столь агрессивное лечение ПП позволяет в большинстве случаев обеспечить его abortивное течение.

В то же время из 17 больных, которым проводилась ранняя экстракорпоральная детоксикация, позднее ПКР возникло у 7, при этом сроки кровотечения варьировали от 2 до 6 ПОС, составляя в среднем 3,4 суток. Столь небольшие сроки возникновения позднего ПКР свидетельствуют о значимом влиянии в патогенезе кровотечения антикоагулянтной терапии, являющейся обязательным компонентом при экстракорпоральных методах детоксикации. Несмотря на проводимое лечение, из 17 больных, перенесших ПДР и подвергшихся ранней экстракорпоральной детоксикации, умерло 2 больных от последствий тяжелого панкреатита и прогрессирующей полиорганной недостаточности.

Влияние значимой интраоперационной кровопотери (более 700 мл) на возникновение позднего ПКР также оказалось статистически значимым. Показатель ОШ составил 2,9 при  $p=0,0277$ . Мы склонны связывать влияние данного фактора с общей концепцией ишемического генеза панкреатита, возникающего в культе ПЖ в послеоперационном периоде.

Предикторы, продемонстрировавшие наибольшую значимость при монофакторном анализе, включены в многофакторный анализ, результаты которого отражены в таблице 21.

Таблица 21 - 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. В то же время фактор проведения ранней экстракорпоральной детоксикации при многофакторном анализе утратил свою значимость в возникновении позднего ПКР. Таким образом, возникновение ПП и связанного с ним ПС, несостоятельность БДА и значимая интраоперационная кровопотеря оказались независимыми факторами риска возникновения позднего ПКР после ПДР. Больные с наличием указанных факторов риска как по отдельности, так и в сочетании, подлежат наиболее пристальному наблюдению в послеоперационном периоде и требуют проведения незамедлительных диагностических и лечебных мероприятий при подозрении на позднее ПКР.

#### **4.1.2.2 Клиническая картина позднего кровотечения после панкреатодуоденальной резекции**

Клинические проявления позднего ПКР зависели от его характера и различались при внутрибрюшном, кишечном и смешанном типе кровотечения.

При позднем внутрибрюшном кровотечении, возникшем у 24 больных, наиболее частым клиническим проявлением служило поступление крови по дренажу из брюшной полости, которое было отмечено в 18 наблюдениях (75%). В одном наблюдении ПКР манифестировало возникновением резкой боли в животе. У 5 больных клинические проявления кровотечения в виде поступления крови по дренажам или боли в животе отсутствовали. При этом в 4 наблюдениях ПКР было заподозрено на основании изменения гемодинамических показателей (тахикардия до 110-120 уд/мин, снижение АД до 85-90 мм.рт.ст.) и снижения уровня гемоглобина на 15-40 г/л. У одного больного ПКР выявлено при выполнении контрольной КТ брюшной полости.

Кишечное кровотечение, возникшее у 8 больных, характеризовалось возникновением мелены или стула с мало измененной кровью. Рвота кровью или появление крови в отделяемом по назогастральному зонду отмечены у 3 больных.



Резкими болями в животе кишечное ПКР манифестировало в одном наблюдении. Изменения гемодинамических показателей зафиксированы у 4 больных. Снижение уровня гемоглобина от 30 до 50 г/л отмечено у 7 больных. Тяжесть кишечного кровотечения, как правило, ниже, по сравнению с внутрибрюшным. Это обусловлено поступлением крови в ограниченное пространство анастомозированной петли кишки, что приводит к тампонаде сгустком и временной остановке кровотечения. Это дает возможность стабилизировать состояние больного путем консервативной терапии и выполнить необходимые инструментальные исследования.

Смешанный тип кровотечения, сочетающий признаки внутрибрюшного и кишечного, отмечен у 3 больных. Из клинических проявлений у больных имело место поступление крови по дренажу (3), возникновение мелены (1), рвоты кровью (1), поступление крови по назогастральному зонду (1). Изменение гемодинамических показателей, сопровождающееся снижением уровня гемоглобина более 30 г/л отмечено во всех наблюдениях. По степени тяжести кровотечения носило тяжелый характер во всех 3 случаях.

Таким образом, наиболее частым клиническим проявлением внутрибрюшного ПКР служило поступление крови по дренажам из брюшной полости, в то время как кишечное кровотечение характеризовалось, в большинстве случаев, меленой либо стулом с примесью мало измененной крови. При смешанном типе кровотечения имело место сочетание указанных признаков. Поступление крови по дренажам из брюшной полости хоть и является характерным симптомом внутрибрюшного ПКР, тем не менее, при тяжелом кровотечении просвет дренажа достаточно быстро может заполниться сгустком крови, что создает ложное впечатление о прекращении ПКР. В таких ситуациях обязательно выполнение дальнейших диагностических и лечебных мероприятий для выявления возможного источника кровотечения и его устранения.

#### **4.1.2.3 Инструментальная диагностика позднего кровотечения после панкреатодуоденальной резекции**

Инструментальная диагностика поздних ПКР представляет собой непростую задачу и сопряжена с необходимостью не только выявить факт кровотечения, но и определить его предположительный источник, оценить состояние культи ПЖ и парапанкреатической клетчатки, выявить несостоятельность анастомозов и панкреатогенные жидкостные скопления. Наиболее полно указанным критериям отвечает КТ с внутривенным контрастным усилением (КУ).

УЗИ брюшной полости в диагностике продолжающегося ПКР не применяется. Необходимость его возникает при состоявшемся кровотечении или после осуществления эндоваскулярного гемостаза для определения количества свободной жидкости в брюшной полости и решения вопроса о необходимости выполнении санационной релапаротомии или пункционно-дренирующих вмешательств.

Эндоскопическое исследование при наличии клинических признаков кишечного ПКР обнаруживает поступление крови в приводящую к дуоденоюноанастомозу петлю кишки, не обеспечивая полную визуализацию источника кровотечения. Помимо этого, в первые 7-14 суток после операции оно сопряжено с высоким риском несостоятельности анастомозов, связанной с инсuffляцией воздуха. Тем не менее, в редких случаях, когда источником ПКР является язва дуоденоюноанастомоза, эндоскопия дает возможность не только полноценной визуализации зоны анастомоза, но и осуществления эндоскопического гемостаза. В одном наблюдении из 35 источником ПКР явилась язва дуоденоюноанастомоза, при этом наличие кровотечения и его источник были установлены при предварительно выполненной КТ брюшной полости с КУ.

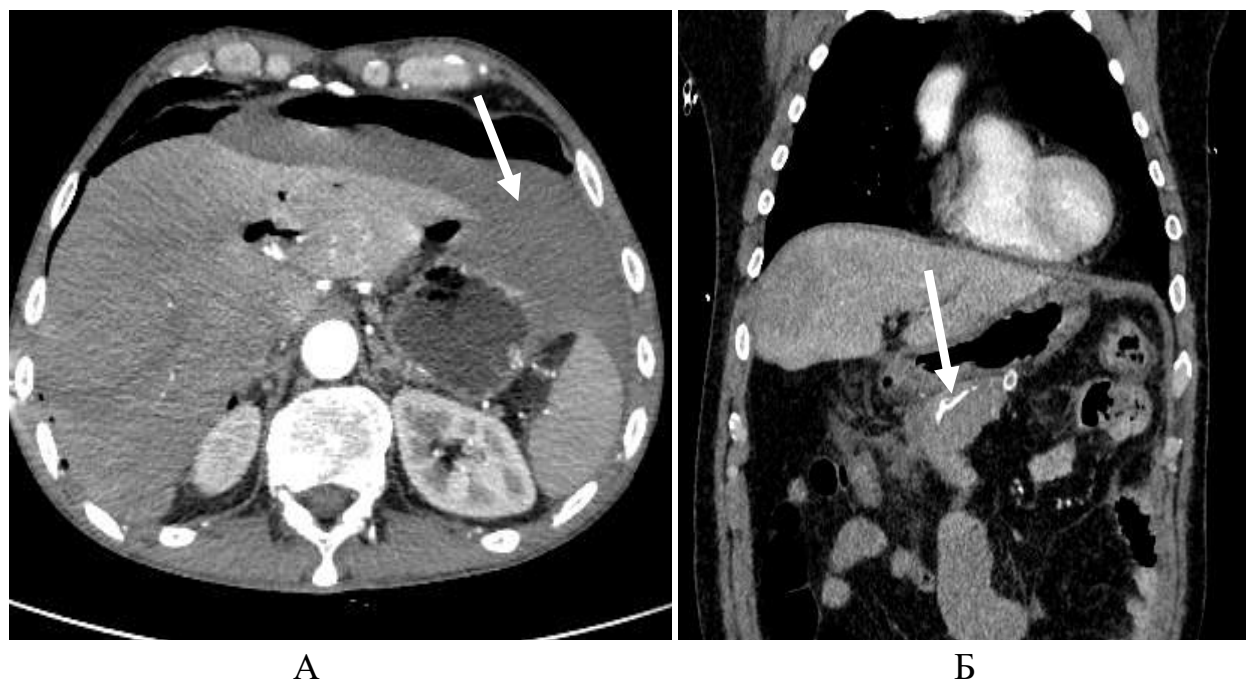
С целью диагностики позднего ПКР КТ брюшной полости с КУ выполнено 23 больным из 35 (65%). Нативная фаза сканирования позволяет оценить объем и локализацию гематомы, наличие свободной крови в брюшной полости, просвете анастомозированной кишки. Геморрагические сгустки имеют высокую плотность

(55-75 HU), неоднородную структуру; плотностные показатели жидкостной фракции составляют 30-35 HU.

Патогномоничным признаком продолжающегося кровотечения, по данным КТ, служила экстрavasация контрастного препарата в артериальную и венозную фазы исследования, в зависимости от характера кровотечения, в свободную брюшную полость непосредственно из дефекта сосуда, через полость ложной аневризмы или в просвет анастомозированной кишки. В случае продолжающегося кишечного кровотечения отмечалось значительное растяжение анастомозированной петли кровью. При наличии несостоятельности панкреатодигестивного анастомоза ПКР носило смешанный характер: внутрибрюшное и кишечное. Признаками состоявшегося внутрибрюшного или кишечного кровотечения служило наличие крови/гематомы в свободной брюшной полости и растяжение анастомозированной петли тонкой кишки.

Спазм сосуда, неровность контуров сосудистой стенки или визуализация ложных аневризм, при отсутствии активной экстрavasации контрастного препарата, позволяют предположить источник и являются косвенными признаками состоявшегося кровотечения.

В 19 наблюдениях из 23 (82,6%) по результатам КТ выявлены признаки ПКР (рисунок 16). Признаки продолжающегося или состоявшегося артериального кровотечения обнаружены у 17 больных, что послужило показанием для выполнения ангиографии. В 14 наблюдениях из 17 при ангиографии подтверждено наличие кровотечения.



А. КТ брюшной полости, артериальная фаза, аксиальный срез. Внутривнутрибрюшное 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 16 – Признаки послеоперационного кровотечения, определяемые при компьютерной томографии

У 3 больных с признаками состоявшегося кровотечения, обнаруженными при КТ, источник кровотечения при ангиографии не выявлен, им проводилась консервативная терапия с положительным эффектом. У 2 больных из 19 выявлены признаки венозного кровотечения в одном наблюдении и кровотечения из язвы дуоденоэюноанастомоза во втором. В обоих случаях КТ-данные о наличии кровотечения подтверждены при релапаротомии и эндоскопическом исследовании соответственно.

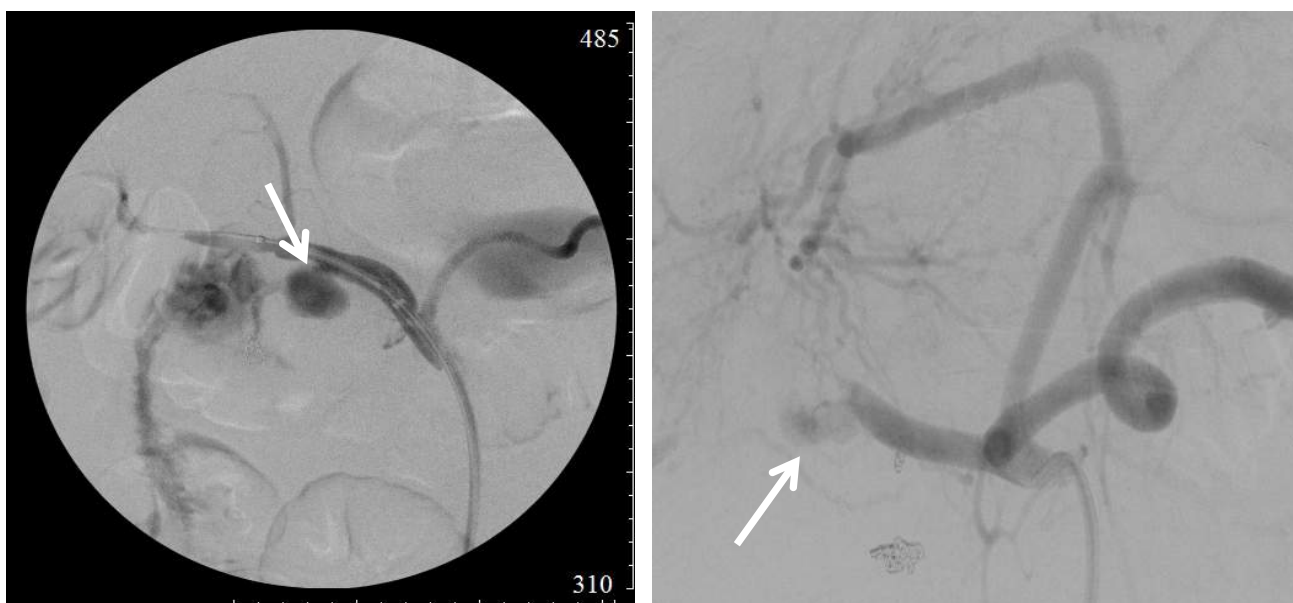
В 4 наблюдениях из 23 признаков кровотечения, по данным КТ, не выявлено. При этом сохраняющаяся клиническая картина в виде нарушения гемодинамических показателей и снижения уровня гемоглобина не позволяла полностью исключить продолжающегося кровотечения у 3 больных. Им

выполнена ангиография, при которой выявлен источник ПКР и осуществлен эндоваскулярный гемостаз. В одном случае проводилась консервативная терапия с положительным эффектом.

Таким образом, количество истинно положительных результатов исследования при выполнении КТ брюшной полости с КУ по поводу ПКР составило 16, ложноположительных - 3. Количество истинно отрицательных результатов - 1, ложноотрицательных - 3.

Чувствительность КТ брюшной полости с 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.

Ангиографическое исследование с целью диагностики ПКР без предварительной КТ выполнено 7 больным (рисунок 17). В 6 наблюдениях обнаружен источник кровотечения и осуществлен эндоваскулярный гемостаз. Характерным ангиографическим признаком ПКР считали экстравазацию контрастного препарата во время исследования. Выраженный спазм поврежденного сосуда, неровность его контуров или «обрыв» аррозированного сосуда даже при отсутствии активной экстравазации служили косвенными признаками кровотечения.



А

Б

А. Ангиография. Кровотечение из дефекта общей печеночной артерии (указано стрелкой) в просвет анастомозированной кишки через ложную аневризму. Б. Ангиография. Внутрибрюшное кровотечение из культи гастродуоденальной артерии (указано стрелкой).

#### Рисунок 17 – Ангиографические признаки продолжающегося кровотечения

У одного больного источник продолжающегося кровотечения при ангиографии не обнаружен, на фоне консервативной терапии в дальнейшем рецидивов кровотечения не было, возникший эпизод ПКР признан гипокоагуляционным кровотечением на фоне экстракорпоральной детоксикации.

На наш взгляд, КТ является первичным методом диагностики ПКР даже в случае клинической картины кишечного кровотечения. Осуществление иных методов инструментальной диагностики, таких как УЗИ и эндоскопическое исследование, сопряжено с временными затратами, которые необходимо минимизировать в условиях продолжающегося или состоявшегося ПКР и тяжелого состояния больного. Выполнение КТ перед ангиографией не только выявляет патогномичный признак кровотечения - экстравазацию контрастного препарата, но и позволяет определить предположительный источник кровотечения. Это служит ориентиром для эндоваскулярного хирурга при выполнении ангиографии,

когда возникающий ангиоспазм может затруднить поиск источника продолжающегося кровотечения. К диагностической ангиографии следует прибегать при отсутствии технической возможности выполнения КТ.

#### **4.1.2.4 Лечение позднего кровотечения после панкреатодуоденальной резекции**

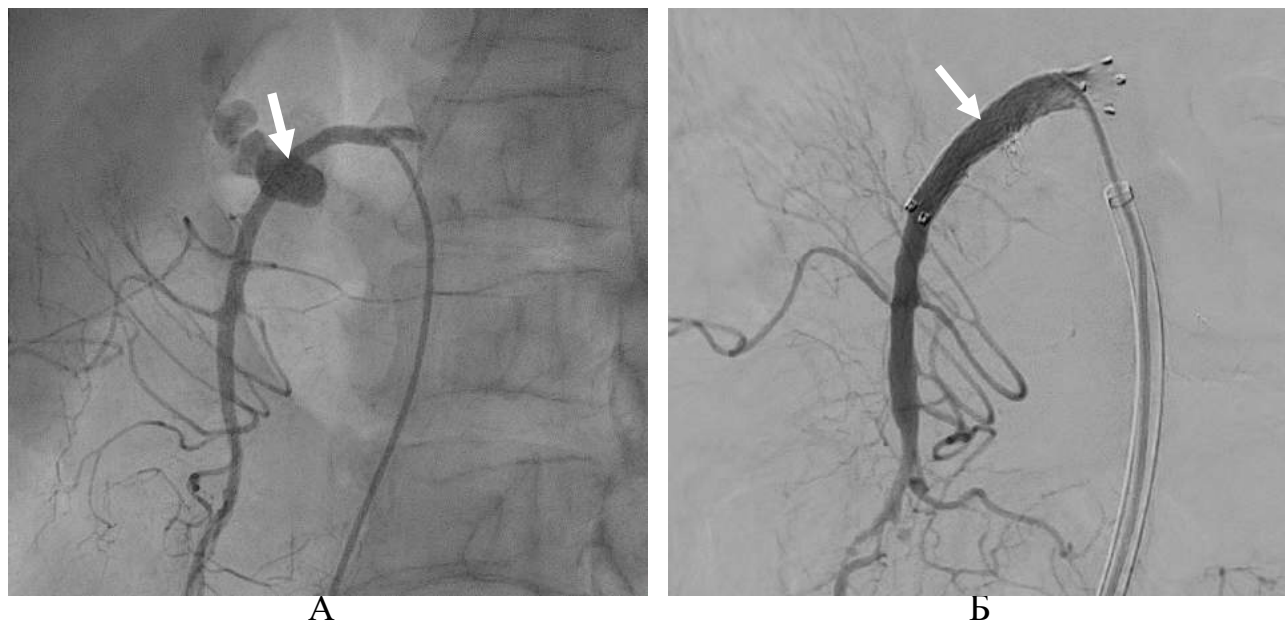
Определение лечебной тактики при позднем ПКР является непростой задачей, от своевременного решения которой, порой, зависит спасение жизни больного. Предметом дискуссий в зарубежной и отечественной литературе является сравнение эффективности эндоваскулярных и открытых вмешательств при осуществлении гемостаза. Каждый из них обладает преимуществами и недостатками. Определение четкого алгоритма применения РЭЛ и релапаротомии, а также их сочетания позволит улучшить результаты лечения данной категории больных, летальность среди которых достигает, по данным литературы, 11-36% [21, 142].

Из 35 больных с поздним ПКР ангиография с попыткой РЭЛ выполнена 27, релапаротомия -7, в одном наблюдении осуществлен эндоскопический гемостаз при кровотечении из язвы дуоденоюноанастомоза. Летальность в группе больных с поздним ПКР составила 20% (7/35).

#### **Ангиография и рентгенэндоваскулярное лечение при позднем кровотечении после панкреатодуоденальной резекции**

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) (рисунки 18, 19). 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 18 – Ангиография. Рентгенэндоваскулярное лечение при кровотечении из верхней брыжеечной артерии





А

Б

А. Продолжающееся внутрибрюшное кровотечение из культы гастродуоденальной артерии. 1–экстравазация контрастного препарата; 2 – спазм общей печеночной артерии. Б. Стент в просвете общей печеночной и собственной печеночной артерии (указан стрелкой).

#### Рисунок 19 – Ангиография. Рентгенэндоваскулярное лечение при кровотечении из культы гастродуоденальной артерии

В 4 случаях из 27 при ангиографии признаков продолжающегося кровотечения не выявлено, больным проводилась консервативная терапия с положительным эффектом, рецидивов ПКР в дальнейшем отмечено не было.

Рецидив кровотечения возник у 9 из 22 больных (40,9%). В 4 наблюдениях рецидив ПКР отмечен на следующие сутки после эндоваскулярного гемостаза. При этом в одном наблюдении рецидивное кровотечение возникло из ранее эмболизированного сосуда - ветви селезеночной артерии. В трех наблюдениях источник имел иную локализацию, при этом при первичном эндоваскулярном гемостазе выполнена эмболизация ветви общей печеночной артерии, ветви селезеночной артерии, стентирование верхней брыжеечной артерии. Источником кровотечения при рецидиве во всех случаях послужила общая печеночная артерия в области культы ГДА. Повторная ангиография выполнена 3 больным из данной

группы, во всех случаях достигнут гемостаз, у 2 больных путем эмболизации сосуда, 1 - стентирования правой печеночной артерии. Релапаротомия потребовалась одному больному с рецидивом ПКР после эндоваскулярного гемостаза. Интраоперационно выполнено прошивание общей печеночной артерии, артериальный кровоток компенсировался за счет коллатерального кровотока.

В 5 случаях рецидивы ПКР возникли в сроки от 3 до 18 суток после осуществления эндоваскулярного гемостаза. Источник кровотечения в 4 наблюдениях отличался от первичного и был представлен общей печеночной артерией у 3 больных и ветвью нижней брыжеечной артерии у одного больного. Источник рецидивного ПКР был идентичным первичному источнику в одном случае (тощекишечная артерия). Повторная ангиография с эндоваскулярным гемостазом выполнена 3 больным, выполнение релапаротомии потребовалось 2 больным. Рецидивирующее ПКР послужило показанием для выполнения завершающей панкреатэктомии у 2 больных, однако, несмотря на выполнение экстирпации культи ПЖ, оба больных умерли от последствий рецидивирующего ПКР и полиорганной недостаточности.

Ангиография с РЭЛ, также как и любое хирургическое вмешательство, сопряжена с возможными осложнениями. Осложнения РЭЛ имели место у 4 больных из 22 (18%). В 3 случаях они возникли при первичном эндоваскулярном гемостазе, в одном наблюдении - при рецидиве ПКР.

При осуществлении РЭЛ из плечевого доступа у больного отмечено возникновение пульсирующей гематомы плечевой артерии. В связи с напряженным характером гематомы потребовалось ее вскрытие. В последующем возникло массивное кровотечение из плечевой артерии (кровопотеря 2000 мл), что потребовало выполнения плечелучевого шунтирования. Больной умер от последствий рецидивирующего кровотечения, геморрагического шока.

Нецелевая эмболизация общей печеночной и правой печеночной артерий в одном наблюдении привели к инфаркту правой доли печени с последующим ее некрозом и абсцедированием. Артериальный кровоток в левой доле печени не пострадал, так как левая печеночная артерия отходила от левой желудочной

артерии. Больному дважды выполнялись релапаротомии с некрэктомией из правой доли печени. Несмотря на тяжелые последствия ПКР и осложнения РЭЛ, больной выздоровел и был выписан из стационара.

Осуществление эндоваскулярного гемостаза у больного с ПКР из культуры ГДА осложнилось формированием дефекта в области устья общей печеночной артерии, что привело к возникновению профузного кровотечения во время ангиографии. С целью гемостаза выполнена эмболизация чревного ствола. Непосредственно после окончания эндоваскулярного вмешательства больному выполнена релапаротомия, разобщение панкреатикоюно- и гепатикоюноанастомозов, подзвдошно-бигепатикошунтирование аутовеной, наружная панкреатикостомия, гепатикостомия. Возникший тромбоз шунта и дефицит артериального кровотока в печени привели к летальному исходу.

Диссекция интимы общей печеночной артерии при попытке ее стентирования привела к окклюзии сосуда у больной с ПКР из культуры ГДА. Развития острой печеночной недостаточности удалось избежать за счет наличия коллатерального кровотока. Больная выписана из стационара после продолжительного послеоперационного периода.

Летальность в группе больных с первичным эндоваскулярным гемостазом составила 18% (4 из 22). Из умерших 4 больных в 2 наблюдениях непосредственной причиной летального исхода послужили осложнения РЭЛ - кровотечение из плечевой артерии в месте эндоваскулярного доступа и профузное кровотечение из дефекта общей печеночной артерии, потребовавшее эмболизации чревного ствола с дальнейшим развитием острой печеночной недостаточности. В 2 случаях смерть больных была обусловлена последствиями кровотечения и развитием полиорганной недостаточности.

Выполнение ангиографии с РЭЛ является методом выбора при позднем ПКР у больных, находящихся в стабильном состоянии, без значимых изменений гемодинамических показателей. РЭЛ дает возможность избежать выполнения релапаротомии на фоне продолжающегося кровотечения, что сопряжено с необходимостью разделения воспалительного инфильтрата, риском возникновения

профузного неконтролируемого кровотечения и последующей несостоятельностью анастомозов. Значительным преимуществом ангиографии перед релапаротомией является возможность прецизионной эмболизации сосудов, калибр которых не позволяет осуществить точечный гемостаз при релапаротомии. В случае кровотечения из магистральных сосудов стентирование стент-графтом обеспечивает перекрытие дефекта с сохранением кровотока по сосуду, в то время как даже прецизионно наложенный боковой сосудистый шов во время релапаротомии в условиях воспалительного инфильтрата склонен к прорезыванию с одной стороны, и к тромбозу сосуда с другой. В такой ситуации следует рассмотреть целесообразность эндоваскулярного стентирования на уровне наложенного сосудистого шва.

Отдельного внимания заслуживают ситуации, когда в брюшной полости определяется значительное количество крови. Даже в таком случае, при стабильном состоянии больного, предпочтительно выполнение РЭЛ с последующей санационной релапаротомией. Осуществление санации брюшной полости в условиях достигнутого эндоваскулярного гемостаза является более простой задачей, нежели при продолжающемся кровотечении. При санационной релапаротомии отсутствует необходимость разделения инфильтрата в подпеченочном пространстве, а риск возникновения неконтролируемого профузного кровотечения и несостоятельности анастомозов, практически, отсутствует.

Тем не менее, несмотря на наличие очевидных преимуществ перед открытым хирургическим вмешательством, ангиография с РЭЛ несет в себе угрозу возникновения весьма специфических осложнений, которые, порой оказываются фатальными. Наиболее тяжелыми из них являются нецелевая эмболизация печеночных артерий с развитием инфаркта печени с последующим некрозом и абсцедированием, диссекция интимы крупных сосудов, которая может привести к их окклюзии и последующей ишемии органа. Возможны тяжелые осложнения в месте эндоваскулярного доступа.

### **Релапаротомия при позднем кровотечении**

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.

Релапаротомия при позднем ПКР осуществлялась, как правило, в условиях воспалительного инфильтрата, и само ее выполнение было сопряжено с техническими трудностями. Вследствие воспалительной инфильтрации тканей и послеоперационного изменения анатомических ориентиров, визуализация магистральных сосудов представляла сложную задачу. Идентификация источника кровотечения нередко происходила после удаления сгустка крови и возникновения профузного кровотечения. Осуществление гемостаза при релапаротомии обеспечивали несколькими путями: при кровотечении из небольших артериальных ветвей или паренхимы ПЖ выполняли прошивание сосуда с прилежащей тканью; при кровотечении из магистрального сосуда (общая печеночная артерия, верхняя брыжеечная артерия) прибегали к накладыванию бокового шва или прошиванию сосуда в массе. И тот и другой вариант гемостаза является вынужденной мерой. Боковой сосудистый шов в условиях воспалительного инфильтрата, как правило, прорезается, что приводит к возникновению рецидива ПКР, или приводит к стенозированию артерии. Прошивание сосуда (как правило печеночной артерии) «в массе» может привести к инфаркту печени с последующим некрозом и абсцедированием. У 3 больных для визуализации источника кровотечения и осуществления полноценного гемостаза потребовалось разобщение панкреато- и гепатикоеюноанастомозов с формированием наружных свищей.

Из 7 больных, которым выполнена релапаротомия с целью гемостаза, в одном случае источник кровотечения локализовался в культе ПЖ. Для осуществления гемостаза выполнено разобщение ПЕА, прошивание среза ПЖ, формирование наружной панкреатикостомы. Рецидивов кровотечения отмечено не было. Больной

выписан. Реконструктивное вмешательство по поводу наружной панкреатикостомы выполнено спустя 8 месяцев.

Прошивание сосуда без сужения основного венозного ствола выполнено больному с кровотечением из притока воротной вены на 2 сутки после ПДР с резекцией и протезированием мезентерикопортального ствола. Тем не менее, в связи с развитием тромбоза венозного протеза, печеночной недостаточности и мезентериального венозного тромбоза наступила смерть больного.

Прошивание магистральных печеночных сосудов выполнено 3 больным. В первом наблюдении дефект общей печеночной артерии проксимальнее культи ГДА был ушит боковым сосудистым швом. На 11-е сутки после осуществления гемостаза возник рецидив кровотечения из ранее ушитого дефекта артерии. Повторная релапаротомия, прошивание сосуда. Больная умерла от последствий геморрагического шока непосредственно после релапаротомии по поводу рецидивного ПКР.

Прошивание общей печеночной артерии с ее полной окклюзией было выполнено в одном наблюдении на 7 сутки после ПДР. После разобщения гепатикоеюноанастомоза выполнена резекция и протезирование артерии аутовеной. В связи с несостоятельностью панкреатоеюноанастомоза и краевым некрозом ПЖ операция завершена панкреатэктомией. Перфузионных нарушений в печени и возникновения рецидива кровотечения в дальнейшем отмечено не было. Больная выписана из стационара с наружной гепатикостомой. Реконструктивное вмешательство выполнено через 6 месяцев.

Кровотечение из дефекта в области культи ГДА, распространяющегося на правую печеночную артерию, было остановлено на 4 сутки после ПДР прошиванием правой печеночной артерии «в массе ткани». Гепатикоеюноанастомоз при этом был разобщен. Учитывая наличие aberrантной левой печеночной артерии, отходящей от чревного ствола, предполагалась компенсация печеночного кровотока. Однако больная умерла от последствий геморрагического шока и развития печеночной недостаточности.

Кровотечение из устья ветви ВБА, возникшее у больного на 8 сутки после ПДР, было остановлено боковым сосудистым швом ВБА. В связи с выраженными воспалительными изменениями культи ПЖ выполнена завершающая панкреатэктомия, что позволило избежать возникновения рецидива ПКР. Пациент выписан из стационара.

В одном наблюдении применено комбинированное лечение, сочетающее релапаротомию и РЭЛ. На 8 сутки после ПДР в связи с клиникой профузного кровотечения пациенту выполнена релапаротомия. Источник кровотечения – дефект общей печеночной артерии проксимальнее культи ГДА. Гемостаз достигнут ушиванием дефекта нитью Prolene 5\0, после чего выявлено, что пульсация на печеночных артериях значительно ослаблена. Лигатура на общей печеночной артерии маркирована металлической клипсой. В связи с высоким риском тромбоза общей печеночной артерии после санации, дренирования брюшной полости и ушивания лапаротомной раны пациент переведен в эндоваскулярную операционную. При ангиографии визуализирована ушитая зона дефекта общей печеночной артерии, при этом ориентиром служила фиксированная во время релапаротомии металлическая клипса. Признаков продолжающегося кровотечения во время ангиографии не выявлено, однако имелось значительное сужение просвета ОПА. В области ранее ушитого дефекта артерии установлен стент-графт, что позволило восстановить адекватный печеночный кровоток и минимизировать риск рецидива ПКР. Дальнейшее течение послеоперационного периода – без значимых отклонений, пациент выписан из стационара.

В группе больных, перенесших релапаротомию при позднем ПКР, умерло 3 пациента. 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. Общая характеристика больных, перенесших релапаротомию при позднем ПКР, представлена в таблице 22.

Таблица 22 - Пациенты, перенесшие релапаротомию по поводу позднего кровотечения после панкреатодуоденальной резекции

Сроки кровотечения, ПОС	Источник кровотечения	Метод лечения	Рецидив кровотечения	Исход
7	Срез ПЖ	Прошивание среза ПЖ, наружная панкреатикостома	Не было	Выписка
2	Приток воротной вены	Прошивание	Не было	Смерть (тромбоз воротной вены)
8	ОПА, проксимальнее культи ГДА	Боковой шов ОПА	На 11-е сутки. Источник – ушитый дефект ОПА	Смерть (геморрагический шок)
7	ОПА в области культи ГДА	Прошивание ОПА. Резекция и протезирование аутовеной, наружная гепатикостомия, завершающая панкреатэктомия	Не было	Выписка



## Продолжение таблицы 22

4	ОПА в области культи ГДА с распространением дефекта на правую печеночную артерию	Прошивание правой печеночной артерии (при наличии аберрантной левой печеночной артерии)	Не было	Смерть (печеночная недостаточность, геморрагический шок)
8	ВБА	Боковой шов ВБА, завершающая панкреатэктомия	Не было	Выписка
8	ОПА, проксимальнее культи ГДА	Боковой шов ОПА, РЭЛ (стентирование ОПА)	Не было	Выписка

ОПА – общая печеночная артерия, ГДА – гастродуоденальная артерия, ВБА – верхняя брыжеечная артерия

### Завершающая панкреатэктомия

Экстирпация культи ПЖ при возникновении аррозийного кровотечения, по мнению ряда авторов, является единственным надежным методом снижения риска рецидива ПКР. Культи железы с явлениями послеоперационного панкреатита является основой патогенеза развития аррозийного кровотечения в условиях ранее выполненной ПДР с лимфаденэктомией.

Завершающая ПЭ выполнена 4 больным из 35 с поздним ПКР. В 2 наблюдениях экстирпация культи выполнялась больным при первом эпизоде ПКР на 6 и 7 сутки после ПДР соответственно. В обоих случаях имелись признаки тяжелого ПП с множественными бляшками стеатонекроза и некротическим парапанкреатитом. Операции проходили на фоне имеющегося ПС. В одном случае источником кровотечения служила общая печеночная артерия, для осуществления

гемостаза выполнено ее прошивание с последующей резекцией и протезированием сосуда, экстирпацией культи ПЖ со спленэктомией. Во втором случае источником ПКР была ВБА, выполнен гемостаз боковым швом. Однако в связи с высокой угрозой рецидива ПКР, связанной с тяжелым панкреатитом и несостоятельностью панкреатодигестивного анастомоза, решено было выполнить экстирпацию культи ПЖ со спленэктомией (рисунок 20). В дальнейшем послеоперационном периоде в обоих случаях рецидивов ПКР отмечено не было, больные выписаны из стационара в удовлетворительном состоянии.



Рисунок 20 - Экстирпация культи поджелудочной железы, спленэктомия (завершающая панкреатэктомия). Вид удаленного препарата

В 2 случаях завершающая ПЭ выполнена при рецидиве ПКР. В первом наблюдении ПКР возникло на 7 сутки после ПДР и проявилось в виде тяжелого кишечного кровотечения. Выполнена ангиография с эндоваскулярным гемостазом путем эмболизации ветви общей печеночной артерии. Тяжелое течение послеоперационного периода с наличием ПС. Рецидив кровотечения возник на 23 сутки после ПДР и на 16 сутки после РЭЛ. Рецидивирующее ПКР имело смешанный характер с преобладанием внутрибрюшного компонента. Больному выполнена повторная ангиография и стентирование общей печеночной артерии,

явившейся источником кровотечения. После непродолжительной стабилизации состояния на 24 сутки после ПДР выполнена релапаротомия с экстирпацией культи ПЖ. Несмотря на проводимое лечение, больной умер от прогрессирующей полиорганной недостаточности.

Во втором случае рецидив ПКР возник на 8 сутки после ПДР и спустя 4 суток после первично выполненного РЭЛ - эмболизации ДПА. Рецидив ПКР проявился в виде тяжелого внутрибрюшного кровотечения, потребовавшего выполнения экстренной релапаротомии. Источником кровотечения явилась общая печеночная артерия на участке проксимальнее культи ГДА. Выполнено ушивание дефекта ОПА без окклюзии сосуда, что подтверждено ультразвуковым исследованием. В связи с признаками тяжелого панкреатита и несостоятельности панкреатоеюноанастомоза выполнена экстирпация культи ПЖ со спленэктомией. На 16 сутки после ПДР и 8 сутки после панкреатэктомии у больного вновь возник рецидив ПКР, обусловленный несостоятельностью билиодигестивного анастомоза. При релапаротомии источник кровотечения - культя ГДА, достаточная протяженность которой позволила осуществить гемостаз лигированием. Дальнейших эпизодов кровотечения отмечено не было, однако на фоне тяжелого сепсиса и декомпенсации сопутствующих заболеваний наступила смерть больного.

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

Послеоперационное кровотечение (ПКР) возникло у 13 больных из 102 (12,7%). 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.

#### **4.2.1 Неаррозионное кровотечение после дистальной резекции поджелудочной железы**

После традиционных открытых вмешательств в объеме ДР со спленэктомией неаррозионные ПКР возникли у 6 больных в 1-2 ПОС. В 2 случаях ПКР возникло после лапароскопических ДР с сохранением селезенки.

В 5 случаях из 8 неаррозионное ПКР проявилось поступлением крови по дренажу из брюшной полости с дальнейшим снижением уровня гемоглобина. У 3 больных на фоне ухудшения общего состояния и снижения уровня гемоглобина поступления по дренажу крови не было.

КТ брюшной полости с внутривенным контрастным усилением выполнено 7 больным из 8, при этом во всех случаях имелись признаки продолжающегося (5) или состоявшегося (2) внутрибрюшного кровотечения.

Консервативная гемостатическая терапия оказалась эффективной у 2 больных с признаками ПКР, перенесших ДР со спленэктомией из традиционного доступа. По данным КТ в обоих случаях выявлены признаки состоявшегося кровотечения в виде внутрибрюшной гематомы. Рецидивов ПКР в дальнейшем отмечено не было.

Ангиография с целью остановки кровотечения выполнена 2 больным, перенесшим открытую ДР со спленэктомией. РЭЛ осуществлено лишь в одном случае, при этом выполнена эмболизация нижней панкреатодуоденальной артерии. Рецидива ПКР не было. Во втором наблюдении источник кровотечения при ангиографии обнаружен не был, что потребовало выполнения экстренной релапаротомии.

Релапаротомия с целью остановки кровотечения выполнена 5 больным. ДР со спленэктомией из традиционного доступа ранее выполнена 3 из них, двое больных перенесли лапароскопическую ДР с сохранением селезенки (конверсия –

1). Источником кровотечения у 3 больных послужили сосуды ложа удаленной опухоли большого размера (открытые ДР -2, лап – 1). ПКР из притока селезеночной вены отмечено в одном наблюдении. Опорожнение гематомы передней брюшной стенки в брюшную полость был в одном случае.

Рецидив ПКР отмечен у одного больного, перенесшего ранее открытую ДР со спленэктомией и релапаротомию на первые ПОС в связи с кровотечением из ложа опухоли. Рецидив отмечен дважды - на 13 и 14 ПОС на фоне имеющегося ПС. В обоих случаях рецидивного ПКР потребовалось выполнение релапаротомии. При первом рецидиве источником кровотечения послужил срез ПЖ, при повторном – сосуды большой кривизны желудка. Патогенетически рецидивные ПКР носили аррозионный характер и не имели связи с первичным эпизодом неаррозионного кровотечения.

Характеристика больных, перенесших неаррозионные ПКР, представлена в таблице 23.

Таблица 23 - Пациенты, перенесшие неаррозионное кровотечение после дистальной резекции поджелудочной железы

Первичная операция	Сроки кровотечения, ПОС	Источник кровотечения	Метод лечения
ДР, спленэктомия	2	Не установлен	Консервативно
ДР, спленэктомия	2	Не установлен	Консервативно
ДР, спленэктомия	1	Ложе опухоли	Релапаротомия
ДР, спленэктомия	2	Ложе опухоли	Релапаротомия
ДР, спленэктомия	1	Нижняя панкреатодуоденальная артерия	РЭЛ (эмболизация)

*Продолжение таблицы 23*

Лапароскопия, ДР	1	селезеночная вена, срез железы	Релапаротомия
Лапароскопия, ДР (конверсия)	2	Ложе опухоли	Релапаротомия
ДР, спленэктомия	2	передняя брюшная стенка, прорыв гематомы в брюшную полость	Релапаротомия

ДР – дистальная резекция, ПОС – послеоперационные сутки, РЭЛ – рентгенэндоваскулярное лечение

Как видно из представленных данных, неаррозионные ПКР возникали как после ДР со спленэктомией - 6, так и после операций с сохранением селезенки. Соответственно, сохранение селезеночных сосудов не являлось определяющим фактором в возникновении раннего ПКР.

Кровотечение из забрюшинного пространства наблюдалось у 3 больных после ДР по поводу опухоли больших размеров (более 8 см). В таких ситуациях возникновение ПКР связано с послеоперационным расширением сдавленных сосудов ложа опухоли после ее удаления.

В одном случае источником кровотечения послужил приток селезеночной вены после лапароскопической ДР с сохранением селезенки. ПКР возникло в связи с отхождением коагуляционного струпа после применения аппарата LigaSure. Диаметр сосуда не превышал 1 мм.

Артериальное кровотечение, при котором было возможно выполнение эндоваскулярного гемостаза отмечено также в одном наблюдении. ПКР возникло на первые сутки после ДР со спленэктомии по поводу муцинозной цистаденомы хвоста ПЖ. Выполнена ангиография, эмболизация нижней панкреатодуоденальной артерии. Гемостаз был достигнут, санационная релапаротомия не потребовалась. Рецидива ПКР не отмечено.

С учетом малого количества неаррозионных ПКР, определить статистически значимые факторы риска их возникновения не представляется возможным. Тем не

менее, следует учитывать, что раннее ПКР после ДР ПЖ, может возникать независимо от наличия или отсутствия селезеночных сосудов. Весьма важным фактором представляется удаление опухоли больших размеров, что может спровоцировать раннее ПКР из сосудов забрюшинного пространства. Дополнительный интраоперационный гемостаз ложа опухоли позволит снизить риск ПКР указанного генеза.

#### **4.2.2 Аррозионное кровотечение после дистальной резекции поджелудочной железы**

Аррозионное внутрибрюшное ПКР отмечено у 5 больных. Сроки его возникновения варьировали от 7 до 10 ПОС. Патогенез аррозионного кровотечения связан с наличием воспалительных изменений в области культи ПЖ и парапанкреатической клетчатки. При наличии ПС и неадекватном дренировании воздействие агрессивного панкреатогенного отделяемого ведет к аррозии прилежащего к этой зоне сосуда.

Во всех 5 случаях позднее аррозионное ПКР возникло на фоне ПС. Всем больным первичная операция выполнена традиционным доступом. ДР со спленэктомией выполнена 3 больным, у 2 пациентов аррозионное ПКР возникло после ДР с сохранением селезенки, в том числе с резекцией селезеночных сосудов в одном наблюдении (операция Warshaw). Иными словами, в 4 из 5 наблюдений аррозионное ПКР возникло при отсутствии селезеночных сосудов.

Клиническим проявлением служило поступление крови по дренажу из брюшной полости, которое было отмечено в 4 из 5 случаев. Снижение гемоглобина варьировало от 30 до 45 г/л. В одном наблюдении имело место лишь незначительное снижение уровня гемоглобина (на 15 г/л), сопровождающееся поступлением по дренажу лизированной крови.

Инструментальная диагностика позднего ПКР при наличии клинических проявлений направлена на верификацию источника кровотечения. В случае отсутствия внешних признаков кровотечения и резком ухудшении состояния

больного, особенно при наличии ПС, первым этапом необходимо исключение ПКР. Наиболее информативным методом диагностики является КТ брюшной полости, которая дает сведения не только о возможном источнике кровотечения, но и о состоянии культи ПЖ, парапанкреатической клетчатки. Тем не менее, в исследуемой группе больных КТ выполнена лишь одному больному, при этом выявлены признаки состоявшегося ПКР в виде наличия гематомы в зоне резекции ПЖ. Во всех остальных случаях лечебные мероприятия были начаты без предварительной КТ, что заметно усложняло поиск источника кровотечения при ангиографии.

Консервативная гемостатическая терапия оказалась эффективной у больного с состоявшимся внутрибрюшным кровотечением. Рецидивов ПКР в дальнейшем отмечено не было. При выполнении контрольной КТ брюшной полости риска рецидива ПКР и показаний к ангиографии не выявлено. Дополнительного дренирования не понадобилось. Лизированная кровь эвакуирована по интраоперационному дренажу.

Ангиография выполнена 3 больным при стабильных показателях гемодинамики. Источником кровотечения в 2 случаях была дорсальная ДПА, в одном – ветвь ГДА. Выполнение РЭЛ в объеме селективной эмболизации кровоточащего сосуда оказалось эффективным способом гемостаза во всех наблюдениях. Санационная релапаротомия потребовалась в одном наблюдении.

Осложнение эндоваскулярного вмешательства отмечено у одного больного. При эмболизации ДПА произошла нецелевая окклюзия общей печеночной артерии, через которую осуществлялся доступ к источнику кровотечения. Потребовалось выполнение стентирования общей печеночной артерии для восстановления адекватного печеночного кровотока. После эндоваскулярного вмешательства больному выполнена санационная релапаротомия. На фоне ПС возник рецидив кровотечения на 19 ПОС. Выполнена повторная ангиография, эмболизации ветви ГДА с последующей санацией брюшной полости.

Релапаротомия с целью гемостаза выполнена одному больному на 10 сутки после первичного вмешательства в связи с тяжелым ПКР и нестабильными



показателями гемодинамики (ЧСС 140, АД 70/40, ЧДД 28). Источником кровотечения послужил срез ПЖ (поперечная панкреатическая артерия). Выполнено прошивание культи железы 8-образными швами. Последующих рецидивов отмечено не было.

Характеристика больных, перенесших аррозионное ПКР после ДР, представлена в таблице 24.

Таблица 24 - 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

ДР – дистальная резекция поджелудочной железы, ПОС – послеоперационные сутки, ДПА – дорсальная панкреатическая артерия, ГДА – гастродуоденальная артерия, РЭЛ – рентгенэндоваскулярное лечение

#### 4.3 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. Клиническими проявлениями служило возникновение боли в верхних отделах живота и

поступление крови по дренажу. В одном наблюдении ПКР носило характер сторожевого и не потребовало дополнительной терапии.

КТ брюшной полости выполнено одному больному и при исследовании обнаружены признаки продолжающегося кровотечения. Во втором случае по данным УЗИ выявлена гематома в зоне энуклеации, что в совокупности со снижением уровня гемоглобина на 20 г/л свидетельствовало о состоявшемся внутрибрюшном кровотечении.

Лечение раннего ПКР после ЭО заключалось в консервативной терапии в одном наблюдении, при этом последующих рецидивов ПКР не отмечено. Дополнительного дренирования также не потребовалось. Гематома эвакуировалась по интраоперационно установленному дренажу.

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. Экстракорпоральная детоксикация, проводимая одному больному, не послужила причиной ПКР.

Клиническими проявлениями служили поступление крови по дренажу, что было отмечено у 4 из 5 больных. По данным лабораторных методов исследования во всех случаях имело место снижением уровня гемоглобина на 25-40 г/л.

С целью верификации источника кровотечения КТ брюшной полости с КУ выполнена 2 больным, признаки ПКР выявлены в одном наблюдении. При УЗИ брюшной полости у 2 пациентов обнаружена гематома ложа опухоли.

Лечебная тактика при позднем ПКР после ЭО принципиально не отличалась от таковой после других резекционных вмешательств на ПЖ.

В одном наблюдении консервативная терапия имела положительный эффект и позволила избежать дальнейших рецидивов ПКР. Стабильное состояние

больного и нормальные гемодинамические показатели позволили в одном случае выполнить ангиографию с РЭЛ в объеме эмболизации гастродуоденальной артерии (рисунок 21). Санационная релапаротомия не потребовалась. Осложнений эндоваскулярного вмешательства не было. Рецидивов ПКР также не отмечено.



А

Б

А. Продолжающееся внутрибрюшное кровотечение из ветвей гастродуоденальной артерии (указано стрелкой). Б. Эмболизация гастродуоденальной артерии спиралью Гиантурко

Рисунок 21 – Ангиография. Рентгенэндоваскулярное лечение в объеме эмболизации гастродуоденальной артерии

Релапаротомия по поводу позднего ПКР потребовалась 3 пациентам. В 2 случаях интраоперационных признаков продолжающегося кровотечения не выявлено, эвакуирована гематома ложа опухоли (объем 300 и 1500 мл соответственно) и осуществлен превентивный гемостаз. Дальнейшее течение послеоперационного периода – без рецидивов ПКР. У обоих больных сформировался ПС тип В, который закрылся на фоне лечения.

Одному больному релапаротомия выполнялась при аррозионном ПКР на фоне тяжелого ПП и ПС. Источником ПКР служила ветвь ГДА, кровопотеря

составила 1000 мл. Выполнен гемостаз прошиванием. В связи с тяжелым ПП и нарастанием полиорганной недостаточности наступила смерть пациента.

#### **4.4 Лечебно-диагностический алгоритм при послеоперационном кровотечении**

Независимо от объема хирургического вмешательства по поводу опухоли ПЖ при раннем внутрибрюшном кровотечении целесообразно выполнение релапаротомии. Учитывая отсутствие воспалительного инфильтрата в ранние сроки после операции, релапаротомия дает возможность выполнения гемостаза, в том числе при венозном кровотечении, и санации брюшной полости с минимальным риском повреждения окружающих структур, в том числе сформированных ранее анастомозов при ПДР.

Выполнение ангиографии и РЭЛ при раннем ПКР показано в случае раннего кишечного кровотечения после ПДР при стабильном состоянии больного и нормальных гемодинамических показателях. В данном случае РЭЛ позволяет избежать разобщения и повторного формирования панкреатодигестивного анастомоза, что значительно увеличивает риск его несостоятельности в последующем.

Лечебная тактика при позднем ПКР основывается на степени тяжести кровотечения и состоянии больного. При стабильном состоянии больного и отсутствии грубых отклонений в гемодинамических показателях в виде гипотонии, требующей поддержки кардиотониками, показано выполнение КТ брюшной полости с внутривенным контрастированием с последующей ангиографией и РЭЛ в зависимости от результатов КТ. При кровотечении из магистральных артерий – правой и левой печеночных, собственной и общей печеночной, ВБА показано стентирование покрытым стент-графтом. В иных случаях возможна эмболизация кровоточащего сосуда.

При профузном характере ПКР и нестабильных показателях гемодинамики показано выполнение экстренной релапаротомии. При дефекте печеночных

артерий или ВБА, выявленном во время релапаротомии после ПДР, необходимо стремиться к выполнению гемостаза боковым сосудистым швом. При этом лигатура маркируется металлической клипсой. При отсутствии технической возможности формирования бокового шва кровотечение следует остановить тугой тампонадой. В условиях гемостаза, достигнутого боковым сосудистым швом или временной тампонадой, возможен перевод пациента в эндоваскулярную операционную. В связи с высоким риском тромбоза магистральной артерии при формировании бокового шва предпочтительно выполнить ее стентирование. В случае временного гемостаза тампонадой и стабилизации состояния пациента установка стента также представляется более предпочтительным методом гемостаза. Ранее наложенная «маркировочная» клипса служит ориентиром для более быстрой визуализации источника кровотечения и обеспечения эндоваскулярного гемостаза или восстановления проходимости сосуда при его окклюзии боковым швом. При успешном эндоваскулярном гемостазе операцию следует завершить санацией и дренированием брюшной полости. При неэффективности РЭЛ и продолжающемся кровотечении, при отсутствии технической возможности прецизионного ушивания сосудистого дефекта необходимо прошивание сосуда в «массе». Такой подход в лечении позволит на фоне временного гемостаза открытым доступом осуществить окончательный эндоваскулярный гемостаз с меньшей вероятностью окклюзии магистральных сосудов.

Выполнение завершающей ПЭ при релапаротомии по поводу первого эпизода ПКР, как видно из представленных данных, привело к стабилизации дальнейшего течения послеоперационного периода и позволило избежать рецидивов ПКР. В ситуациях, когда ПЭ выполнялась при возникновении рецидива кровотечения или позже, дальнейшее тяжелое течение послеоперационного периода привело к смерти 2 больных. Решение вопроса о выполнении завершающей ПЭ необходимо при первой релапаротомии по поводу ПКР, показанием к ней служит наличие выраженных воспалительных изменений в

культе ПЖ, парапанкреатической клетчатке, а также несостоятельности панкреатодигестивного анастомоза.

В отличие от релапаротомии после ПДР, повторная операция после ДР может представляться более простым вмешательством. Однако релапаротомия, осуществляемая в условиях ПС и, как следствие, воспалительного инфильтрата, сопряжена с риском дополнительной интраоперационной кровопотери и травматизации культуры ПЖ. Отсутствие, как правило, в зоне интереса общей печеночной и верхней брыжеечной артерий позволяет осуществлять гемостаз ушиванием сосуда *ad mass* без риска нарушения магистрального кровотока. При первично выполненной ДР с сохранением селезенки и кровотечении из селезеночных сосудов целесообразно их лигирование максимально близко к устью для снижения риска рецидива ПКР, выполнение спленэктомии. В случае продолжающегося кровотечения из среза железы необходимо ушивание культуры рассасывающимся шовным материалом.

При релапаротомии по поводу позднего ПКР после энуклеации наиболее сложной задачей представляется визуализация ложа опухоли в условиях воспалительного инфильтрата. Сохранение перисосудистых лимфатических футляров при первичном хирургическом вмешательстве по поводу опухоли с низким потенциалом злокачественности снижает риск возникновения дефекта магистральных артерий. Гемостаз ложа опухоли прошиванием *ad mass* чреват усугублением тяжести ПП, в связи с чем предпочтительно осуществление точечного гемостаза коагуляцией или непосредственного прошивания кровоточащего сосуда. Лечебно-диагностический алгоритм при ПКР представлен на рисунке 22.



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хирургическое вмешательство является методом выбора при лечении опухолей ПЖ с низким потенциалом злокачественности и необходимым компонентом в комплексном лечении злокачественных опухолей. Современные возможности лекарственной противоопухолевой терапии позволяют выполнить удаление погранично резектабельных опухолей после проведения неoadъювантной химиотерапии, а достижения в инструментальной диагностике дают возможность с высокой точностью спланировать объем хирургического вмешательства. Операции на ПЖ, несмотря на их техническую сложность, надежно вошли в обиход многих лечебных учреждений. Тем не менее, высокая частота специфических послеоперационных осложнений и необходимость своевременной и адекватной их коррекции обуславливают наибольшую эффективность лечения данной категории больных в условиях высокоспециализированных многопрофильных учреждений.

В различные периоды становления хирургической панкреатологии проблема специфических послеоперационных осложнений и связанной с ними летальности была камнем преткновения на пути к достижению успеха в лечении больных опухолями ПЖ. Вопросам прогнозирования, диагностики, профилактики и лечения этих осложнений посвящено значительное количество научных исследований как в зарубежной, так и в отечественной литературе. Тем не менее, проблема специфических осложнений была и остается одной из наиболее актуальных в хирургии опухолей ПЖ.

Послеоперационные осложнения при хирургических вмешательствах по поводу опухолей ПЖ чаще всего представлены в виде ПС, гастростаза, аррозионного кровотечения. На момент их возникновения, как правило, патогенетический механизм, приводящий к их развитию, уже запущен, а диагностические и лечебные мероприятия направлены на борьбу с развившимися осложнениями. Пусковым моментом в развитии специфических осложнений



является послеоперационный панкреатит – воспалительные изменения в зоне вмешательства на ПЖ, возникающие независимо объема операции.

ПП, возникающий после ПДР, как было показано в недавнем исследовании Connor S., имеет сложный патогенетический механизм, обусловленный не только непосредственной травматизацией ПЖ, но и возникающими в культуре ишемическими изменениями, обусловленными особенностями артериального кровоснабжения соответствующих сегментов ПЖ. При выполнении ДР и ЭО решающее значение имеет повреждение железы в зоне вмешательства. Учитывая технические особенности операции, одним из определяющих факторов в течении послеоперационного периода при выполнении ПДР является исходное функциональное состояние ПЖ. При расположении опухоли в головке ПЖ дистальные ее отделы претерпевают структурные изменения по мере развития заболевания. Это явление наиболее характерно для опухолей, исходящих из протокового эпителия железы – протоковой аденокарциномы, внутрипротоковой папиллярно-муцинозной опухоли. Паренхима дистальных отделов железы, как правило, становится атрофичной, а диаметр протока ПЖ увеличивается. В то же время при раке ТОХ, БДС, НЭО, СППО структура дистальных отделов ПЖ остается, в большинстве случаев, неизменной. Тем не менее, с учетом выполнения хирургического вмешательства на различных сроках заболевания, в прогнозировании течения послеоперационного периода нельзя ориентироваться только лишь на характер исходного заболевания. При выполнении ДР и ЭО структура железы во всех случаях остается неизменной, и при отсутствии панкреатодигестивного анастомоза данный фактор не имеет определяющей роли в прогнозировании специфических осложнений.

Прогнозирование течения послеоперационного периода является одним из актуальных вопросов в хирургии опухолей ПЖ. Для пациентов, которым планируется ПДР, оно сводится, по сути, к максимально объективному определению структуры ПЖ по совокупности пред- и интраоперационных признаков. Значительное количество разработанных и опубликованных в научной литературе прогностических шкал посвящено оценке пред- и интраоперационных

факторов риска, позволяющих оценить вероятность возникновения специфических осложнений, в частности ПС. Одной из наиболее распространенных систем прогнозирования является шкала FRS, разработанная М. Р. Callery и соавт. (2013), и широко применяемая в работе панкреатологических отделений [36]. Тем не менее, сами авторы, отмечают значительную субъективность своей шкалы, что может повлиять на своевременность принятия лечебных и профилактических мер.

В нашем исследовании с целью прогнозирования течения послеоперационного периода мы основывались на таких предикторах, как предоперационный диагноз, данные КТ брюшной полости с контрастным усилением, интраоперационная пальпаторная и визуальная оценка структуры ПЖ и количество функционирующих ацинарных структур, определяемое при срочном гистологическом исследовании. Все эти факторы показали свое статистически значимое влияние на частоту развития ПС. Возможности современного диагностического оборудования при наличии высококвалифицированных врачей-рентгенологов позволяют с высокой точностью определить морфологический вариант опухоли головки ПЖ на дооперационном этапе. Разработанная и применяемая в НМИЦ хирургии им. А. В. Вишневского методика определения плотности ПЖ по данным КТ с внутривенным контрастированием, основанная на вычислении коэффициента накопления, продемонстрировала свою эффективность [3]. Это позволяет по данным предоперационного инструментального обследования выявить пациентов с «мягкой» ПЖ, основываясь на показателе коэффициента накопления, превышающем 1. Пальпаторная и визуальная интраоперационная оценка структуры ПЖ хоть и является субъективным фактором, определяемым оперирующим хирургом, тем не менее, остается одним из наиболее значимых факторов прогнозирования, что доказано статистическими данными.

Попытки объективизации определения интраоперационной структуры ПЖ, предпринимаемые в отделении абдоминальной хирургии НМИЦ хирургии им. А. В. Вишневского в различные периоды и основанные на аппаратном определении плотности ПЖ и ее васкуляризации, не показали желаемого эффекта. С

дальнейшим поиском наиболее объективного показателя, демонстрирующего функциональную активность ПЖ, мы применили определение количества функционирующих ацинарных структур в срезе железы при срочном гистологическом исследовании. Этот показатель на морфологическом уровне объективно отражает функциональный статус ПЖ и продемонстрировал свою прогностическую значимость в более ранних исследованиях зарубежных авторов [90].

Разработанная нами шкала прогнозирования ПС, учитывающая выше перечисленные 4 предиктора, с учетом статистической значимости их влияния на частоту развития ПС у больных, перенесших ПДР, позволяет определить вероятность развития ПС и распределить пациентов на 3 группы риска: низкого (вероятность менее 30%), среднего (вероятность развития ПС 30-60%) и высокого риска (вероятность развития ПС более 60%). Это позволяет выделить наиболее тревожную группу пациентов и своевременно начать профилактические и лечебные мероприятия, включающие комплексную консервативную терапию в ОРИТ, применение НПВС, синтетических аналогов соматостатина, а также экстракорпоральных методов детоксикации.

Для пациентов с ПАК головки ПЖ, перенесших ПДР, нами было проанализировано влияние критерия Т на частоту развития ПС. По результатам анализа при сравнении групп пациентов с опухолями Т1-Т2 и Т3 было получено, что статистически достоверного влияния на развитие ПС этот фактор не оказывал. Тем не менее, показатель ОШ 2,96 ( $p=0,1187$ ) свидетельствует о явной тенденции к снижению частоты ПС с увеличением размера опухоли, что для пациентов с ПАК коррелирует с длительностью заболевания и нарастанием атрофических изменений в дистальных отделах ПЖ.

Объективная оценка состояния больных, перенесших хирургические вмешательства по поводу опухолей ПЖ, в первые послеоперационные сутки затруднена в связи с применением в ранние сроки после операции мультимодальной аналгезии и ограниченными возможностями использования объективных методов инструментальной диагностики, в частности, КТ. В этой

связи мы использовали предложенные S. Connor (2016) критерии верификации ПП, основанные на определении гипермилаземии в первые ПОС у больных, перенесших ПДР [39]. В условиях стертой клинической картины, обусловленной ранним послеоперационным периодом, лабораторное определение уровня амилазы имело высокое прогностическое значение, что было продемонстрировано при ретроспективном анализе. При оценке частоты развития ПС у пациентов с ПП и без него показатель относительного риска составил 4,3, ОШ – 8,2 при  $p < 0,0001$ . Отрицательная прогностическая ценность выявления ПП составила 86,0%, что дает возможность с высокой вероятностью исключить возникновение ПС у больных без лабораторных признаков ПП.

Одним из ключевых моментов, влияющим на течение послеоперационного периода у больных, перенесших ПДР, является артериальное кровоснабжение ПЖ. Влияние ангиоархитектоники на частоту развития специфических послеоперационных осложнений было продемонстрировано в ряде недавних научных публикаций [23, 24, 39]. Как было показано, ишемические изменения в культе ПЖ, возникающие уже по окончании мобилизационного этапа, могут приводить к развитию краевого некроза ПЖ с последующей несостоятельностью панкреатодигестивного анастомоза и формированием ПС. Анатомическое исследование, проведенное нами совместно с сотрудниками кафедры анатомии Рязанского Государственного университета им. академика И. П. Павлова, продемонстрировало, что основная роль в кровоснабжении шейки ПЖ, на уровне которой происходит пересечение железы при ПДР, принадлежит ДПА. При типичном ее отхождении от СА пересечение ПЖ максимально близко к стволу ДПА минимизирует вероятность развития ишемии культы. Вариантная же анатомия этого сосуда, подразумевающая необходимость пересечения ДПА при мобилизационном этапе, способствует расширению зоны ишемии культы ПЖ, что значительно увеличивает риск возникновения несостоятельности анастомоза и ПС. В проведенном нами проспективном исследовании, в котором при 20 ПДР, с учетом данных предоперационной КТ, пересечение железы осуществлялось в 10-15мм от левого края мезентерикопортального ствола, было продемонстрировано

положительное влияние смещения линии пересечения ПЖ влево на течение послеоперационного периода. Адекватность кровоснабжения культи оценивалась по наличию пульсирующего кровотечения со среза ПЖ при остром ее пересечении. При статистическом анализе было показано, что шанс возникновения ПС при стандартном пересечении ПЖ, в 2 раза превышал данный показатель при смещении линии пересечения ( $p=0,2846$ ). Для аррозийного кровотечения показатель ОШ составил 3,33 ( $p=0,3020$ ). Отсутствие статистической достоверности не позволяет делать однозначных суждений, тем не менее, полученные результаты, требующие дальнейшего изучения, свидетельствуют об эффективности смещения линии пересечения ПЖ при ПДР влево в качестве хирургического метода профилактики послеоперационных осложнений.

Попытка модификации схемы медикаментозной профилактики, основанная на применении препаратов группы глюкокортикоидов у пациентов с высоким риском послеоперационных осложнений в рамках рандомизированного исследования, не принесла ожидаемых положительных результатов, в связи с чем от применения данной группы лекарственных препаратов мы приняли решение отказаться. В то же время, анализ результатов применения синтетических аналогов соматостатина у пациентов с низким риском послеоперационных осложнений также не показал их положительного влияния на частоту развития ПС, что позволяет отказаться от рутинного их применения у данной категории больных.

Среди проанализированных факторов риска развития ПС после ДР (исходное заболевание, ИМТ  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup>, лапаротомный доступ, Длительность операции более 180 мин, интраоперационная кровопотеря более 500 мл, не ушитая культя железы) единственным предиктором, продемонстрировавшим статистическую значимость, оказался ИМТ  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup>. Показатель ОШ составил 3,11 при  $p=0,008$ . Очевидно, что столь неспецифичный критерий не может служить однозначным предиктором послеоперационных осложнений при выполнении ДР, тем не менее, конституционные особенности пациента, следует учитывать, а дальнейшие поиски

специфических предикторов ПС вести среди технических особенностей выполнения самого хирургического вмешательства.

Энуклеация опухоли надежно вошла в арсенал специализированных панкреатологических отделений как органосберегающее хирургическое вмешательство, выполняемое при опухолях ПЖ с низким потенциалом злокачественности. При кажущейся технической простоте эта операция сопряжена с высоким риском возникновения специфических послеоперационных осложнений. Как показал проведенный нами анализ, наиболее значимыми факторами риска возникновения ПС после ЭО были интрапаренхиматозное расположение опухоли (ОШ 5,5,  $p=0,0083$ ), локализация опухоли в проксимальных отделах ПЖ (ОШ 17,5,  $p=0,0005$ ), выполнение операции из лапаротомного доступа (ОШ 8,9,  $p=0,0119$ ). Многофакторный анализ показал, что единственным независимым предиктором ПС служило расположение опухоли в головке и шейке ПЖ. Проведение профилактических и ранних лечебных мероприятий у пациентов с опухолями в проксимальных отделах ПЖ, в том числе с применением экстракорпоральных методов детоксикации, позволило у 19 из 22 больных добиться положительного результата.

Возникновение ПС после хирургических вмешательств по поводу опухолей ПЖ и периампулярной зоны само по себе не несет угрозы жизни больного. Подавляющее большинство ПС закрываются самостоятельно при адекватном дренировании зоны хирургического вмешательства, медикаментозном лечении и своевременно примененных интервенционных методах лечения. Однако ПС служит внешним проявлением воспалительно-инфильтративных изменений в зоне операции и наличие его значительно увеличивает риск развития других специфических осложнений, в частности ГС и аррозионного кровотечения. Именно этим диктуется важность определения наиболее значимых прогностических факторов при хирургических вмешательствах различного объема на ПЖ.

Проведенный нами анализ частоты развития различных типов ГС у больных, перенесших ПДР, показал, что ПС среди других факторов оказывал наибольшее влияние на возникновение ГС, что совпадает с данными мировой литературы [52].

Показатель ОШ при оценке влияния ПС на развитие ГС типов А, В и С составил 2,46 при  $p=0,0139$ , для наиболее тяжелых форм ГС (тип В и С) показатель ОШ составил 3,56 при  $p=0,0029$ . Такие факторы как возраст больного, ИМТ, длительность операции более 300 мин., вариант ПДР с сохранением привратника, интраоперационная кровопотеря не оказывали существенного внимания на частоту возникновения ГС. Соответственно, лечебные мероприятия при возникновении этого осложнения должны быть направлены прежде всего на выявление недренируемых жидкостных скоплений и купирование воспалительно-инфильтративных изменений в зоне резекции ПЖ путем своевременной медикаментозной терапии и обеспечения адекватного дренирования.

Разработанный нами лечебно-диагностический алгоритм ведения больных с послеоперационным ПС основан на определении риска его возникновения, выявлении ранних признаков ПП, своевременном применении профилактических мер, консервативных, интервенционных и хирургических методов лечения. Наиболее информативным методом инструментальной диагностики, позволяющим полноценно оценить изменения как в паренхиме ПЖ, так и парапанкреатической клетчатке, мы считаем КТ брюшной полости с внутривенным контрастным усилением.

Наиболее тяжелым специфическим осложнением в хирургии опухолей ПЖ является послеоперационное кровотечение. При относительно небольшой частоте его возникновения, летальность в группе больных, перенесших ПКР, достигает, по данным литературы, 11-36% [21, 142]. Среди 364 больных, подвергшихся анализу в диссертационной работе, частота ПКР составила 17,3% (63 пациента), при этом ранние кровотечения отмечены у 13 пациентов (3,6%), поздние – у 50 (13,7%). Летальность в группе больных, перенесших ПКР, составила 12,7% (8/63), при общей послеоперационной летальности 2,4% (9/364). Специфический характер этого осложнения обусловлен поздними кровотечениями, патогенетической основой которых является аррозионное повреждение сосудистой стенки на фоне ПП и ПС. Предрасполагающим фактором к возникновению поздних аррозионных кровотечений является необходимость выполнения лимфаденэктомии при

злокачественных опухолях ПЖ, что нередко сопровождается травматизацией сосудистой стенки, при воздействии на которую агрессивного панкреатогенного отделяемого реализуется аррозионный характер ее повреждения.

Раннее ПКР, происходящее в течение 24 после окончания хирургического вмешательства, как правило, обусловлено неадекватным интраоперационным гемостазом или нарушениями в свертывающей системе крови. При отсутствии инфильтративных изменений в зоне операции в ранние сроки наиболее адекватным методом лечения раннего кровотечения, по нашему мнению, и по данным зарубежных исследователей [21, 58], является выполнение релапаротомии. Выполнение ангиографии и РЭЛ целесообразно, на наш взгляд, при раннем кишечном кровотечении после ПДР. Эндovasкулярное вмешательство в данной ситуации позволяет избежать разобщения панкреатодигестивного анастомоза, обеспечивая адекватный гемостаз, а отсутствие крови в брюшной полости исключает необходимость санационных мероприятий.

Более сложной проблемой как с диагностической, так и с тактической точки зрения, являются поздние кровотечения. Развиваются они, как правило, на 7-12 ПОС на фоне воспалительных изменений в зоне оперативного вмешательства. Проведенный нами анализ факторов риска возникновения позднего ПКР у больных, перенесших ПДР, показал, что независимыми предикторами позднего кровотечения были ПП (ОШ 4,43,  $p=0,0073$ ), ПС (ОШ 5,98,  $p=0,0005$ ), несостоятельность билиодигестивного анастомоза (ОШ 3,56,  $p=0,0462$ ), интраоперационная кровопотеря более 700 мл (ОШ 4,7,  $p=0,0103$ ). Больные с перечисленными факторами риска требуют пристального динамического наблюдения в послеоперационном периоде с регулярным выполнением КТ брюшной полости.

Наиболее информативным методом инструментальной диагностики при подозрении позднего ПКР является КТ с внутривенным контрастированием. По нашим данным, чувствительность КТ брюшной полости с 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). Помимо



экстравазации контрастного вещества, являющегося патогномоничным признаком продолжающегося кровотечения, КТ позволяет выявить косвенные признаки ПКР в виде «изъеденности» сосудистой стенки, вазоконстрикции, ложной аневризмы, что также служит показанием к выполнению последующих лечебных мероприятий, направленных на осуществление гемостаза.

Лечебная тактика при поздних ПКР основана на состоянии больного, степени изменения гемодинамических показателей. Возможность выполнения ангиографии и РЭЛ, на наш взгляд, является обязательной составляющей многопрофильного центра, в котором выполняются операции по поводу опухолей ПЖ. Эндovasкулярное лечение в условиях стабильного состояния больного и контролируемых показателей гемодинамики позволяет избежать выполнения релапаротомии в условиях воспалительного инфильтрата. При кровотечении из дефекта магистрального сосуда выполняется его стентирование, при ПКР из немагистральных артерий осуществляется их эмболизация. Однако, как и любое хирургическое вмешательство, РЭЛ само по себе сопряжено с осложнениями, порой весьма специфичными, вероятность возникновения которых должна учитываться при планировании эндovasкулярного вмешательства.

Релапаротомия выполняется пациентам с признаками профузного кровотечения, когда состояние больного значительно страдает, а гемодинамические показатели нестабильны. В такой ситуации попытка осуществления РЭЛ, при ее безуспешности, может привести к дополнительной кровопотере и временным затратам, что в условиях тяжелого состояния больного может иметь фатальные последствия. Целью релапаротомии является достижение постоянного или временного гемостаза. У больных, перенесших ПДР, нередко требуется разобщение ранее сформированных анастомозов, восстановление которых в условиях воспалительного инфильтрата и значительной кровопотери нецелесообразно. При кровотечении из печеночных или верхней брыжеечной артерии необходимо стремиться к гемостазу путем формирования бокового сосудистого шва или тугой тампонады. В обоих случаях целесообразно последующее выполнение ангиографии для стентирования стенозированной

артерии и осуществления окончательного гемостаза соответственно. Комбинированное применение методов лечения позднего ПКР дает возможность осуществления гемостаза с одной стороны, и сохранения проходимости магистрального сосуда с другой.

При выполнении релапаротомии по поводу позднего ПКР после ПДР проводится оценка состояния культи ПЖ. При выраженных воспалительно-некротических изменениях и продолжающемся ПП необходимо решение вопроса о завершающей панкреатэктомии. По мнению многих экспертов [17, 32, 142], экстирпация культи ПЖ является единственным надежным методом лечения при тяжелом ПП. На наш взгляд, выполнение завершающей ПЭ целесообразно при первом эпизоде кровотечения в случае выявления тяжелых воспалительных изменений культи ПЖ в сочетании с несостоятельностью панкреатодигестивного анастомоза. При тяжелом состоянии пациента, связанном со значительной кровопотерей, решение об экстирпации культи должно быть принято после стабилизации состояния больного в ближайшие часы после остановки кровотечения для исключения возможности его рецидива.

Разработанный нами лечебно-диагностический алгоритм при послеоперационном кровотечении у больных, оперированных по поводу опухолей ПЖ, основан на оценке состояния больного в момент возникновения кровотечения, возможности выполнения КТ, ангиографии и релапаротомии как отдельных методов лечения, так и в комбинированном варианте. В этой связи, наличие в штате квалифицированного рентгенолога и эндоваскулярного хирурга является, на наш взгляд, обязательным условием работы панкреатологического отделения.

Специфические осложнения в хирургии опухолей ПЖ являются основной причиной неблагоприятного течения послеоперационного периода и летальных исходов. Вопросы их прогнозирования, профилактики и лечения требуют постоянного осмысления и усовершенствования на основе накопленного опыта лечения столь непростой категории больных. Разработанные алгоритмы ведения больных со специфическими осложнениями должны подвергаться регулярной критической оценке и, при необходимости, корректировке с учетом появления

новых лечебно-диагностических методов и материально-технического обеспечения конкретного стационара. Хирургическое лечение больных опухолями ПЖ должно осуществляться в условиях многопрофильного центра мультидисциплинарной командой специалистов, включающей хирурга, анестезиолога, реаниматолога, рентгенолога и эндоваскулярного хирурга.

## 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  $25 \text{ кг/м}^2$  (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 СОКРАЩЕНИЙ

БДС	большой сосочек двенадцатиперстной кишки
ВБА	верхняя брыжеечная артерия
ВПМО	внутрипротоковая папиллярно-муцинозная опухоль
ГДА	гастродуоденальная артерия
гПДР	гастропанкреатодуоденальная резекция
ГС	гастростаз
ДИ	доверительный интервал
ДПА	дорсальная панкреатическая артерия
ДПК	двенадцатиперстная кишка
ДР	дистальная резекция поджелудочной железы
ЖС	жидкостное скопление
ЗВПДА	задняя верхняя панкреатодуоденальная артерия
ИМТ	индекс массы тела
ИОУЗИ	интраоперационное ультразвуковое исследование
КО	кистозная опухоль
КУ	контрастное усиление
НПДА	нижняя панкреатодуоденальная артерия
НЭО	нейроэндокринная опухоль
ОР	относительный риск
ОШ	отношение шансов
ПАК	протоковая аденокарцинома
ПВПДА	передняя верхняя панкреатодуоденальная артерия
ПДР	панкреатодуоденальная резекция
ПЖ	поджелудочная железа
ПКР	послеоперационное кровотечение
ПОС	послеоперационные сутки



ПП	послеоперационный панкреатит
пПДР	пилоросохраняющая панкреатодуоденальная резекция
ПС	панкреатический свищ
ПЭ	панкреатэктомия
РЭЛ	рентгенэндоваскулярное лечение
СА	селезеночная артерия
СППО	солидная псевдопапиллярная опухоль
ТОХ	терминальный отдел общего желчного протока
ФАС	функционирующие ацинарные структуры
ЧС	чревный ствол
ЭО	энуклеация опухоли
ISGPF – International Study Group on Pancreatic Fistula	

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алекян, Б. Г. Опыт использования стент-графтов в лечении пациентов с аррозионным кровотечением после операций на поджелудочной железе / Б. Г. Алекян, А. Б. Варава, Д. С. Горин, В. П. Лусников // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2022. - Т. 21, № 5. - С. 29-37.
2. Восканян, С. Э. Прогнозирование развития острого панкреатита как осложнения после оперативных вмешательств на поджелудочной железе / С. Э. Восканян, К. В. Котенко, И. Н. Корсаков, Е. В. Найденов // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - 2014. – Т. 109, № 9. - С. 61-68.
3. Гальчина, Ю. С. Критерии диагностики «мягкой» поджелудочной железы и их влияние на возникновение панкреатического свища после панкреатодуоденальной резекции / Ю. С. Гальчина, Г. Г. Кармазановский, Д. В. Калинин [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. - 2020. - Т. 25, № 6. – С. 113-123.
4. Коваленко, З. А. Геморрагические осложнения резекционной хирургии поджелудочной железы: классификация, эпидемиология, факторы риска / З. А. Коваленко, М. Г. Ефанов // Анналы хирургической гепатологии. - 2021. - Т. 26, № 3. - С. 135-141.
5. Кригер, А. Г. Методологические аспекты и результаты панкреатодуоденальной резекции / А. Г. Кригер, Д. С. Горин, А. Р. Калдаров [и др.] // Онкология. Журнал им. П. А. Герцена. – 2016. - Т. 5, № 5. – С. 15-21.
6. Кригер, А. Г. Послеоперационное кровотечение в хирургии поджелудочной железы / А. Г. Кригер, Д. С. Горин, А. А. Гоев [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. - 2017. – Т. 22, № 2. - С. 36-44.
7. Кригер, А. Г. Послеоперационный панкреатит при хирургических вмешательствах на поджелудочной железе / А. Г. Кригер, В. А. Кубышкин, Г. Г.

Кармазановский [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. - 2012. - № 4. – С. 14-19.

8. Кригер, А. Г. Технические аспекты и результаты робот-ассистированной дистальной резекции поджелудочной железы / А. Г. Кригер, А. Р. Калдаров, С. В. Берелавичус [и др.] // Онкология. Журнал им. П. А. Герцена. – 2016. - Т. 5, № 4. – С. 5-10.

9. Кригер, А. Г. Факторы риска и профилактика послеоперационного панкреатита при резекционных вмешательствах на поджелудочной железе / А. Г. Кригер, Е. А. Ахтанин, В. М. Земсков [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. - 2016. - № 7. – С. 4-10.

10. Кубышкин, В. А. Рак поджелудочной железы / В. А. Кубышкин, В. А. Вишневский. – Москва: Медпрактика-М, 2003. – 375 с.

11. Патютко, Ю. И. Сравнительный анализ прогностических факторов у больных раком головки поджелудочной железы, умерших в разные сроки после операции / Ю. И. Патютко, Е. В. Ястребова, А. Г. Котельников [и др.] // Вестник хирургической гастроэнтерологии. - 2019. - № 4. - С. 19-25.

12. Попов, А. Ю. Ближайшие результаты панкреатодуоденальной резекции после различных вариантов реконструкции пищеварительной системы / А. Ю. Попов, В. Я. Лицишин, А. Н. Петровский [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. - 2021. - № 2. - С. 14-19.

13. Пронин, Н. А. Значение вариантов кровоснабжения панкреатодуоденальной области при оперативном лечении хронического панкреатита / Н. А. Пронин, А. В. Павлов // Российский медико-биологический вестник им. академика И. П. Павлова. – 2015. – Т. 23, № 3. – С. 27-31.

14. Шрайнер, И. В. Роль КТ в планировании лечебных мероприятий при осложнениях резекционных вмешательств на поджелудочной железе / И. В. Шрайнер, Е. С. Першина, К. Д. Далгатова, М. В. Козодаева // Анналы хирургической гепатологии. - 2021. - Т. 26, № 1. - С. 48-58.

15. Akamatsu, N. Risk factors for postoperative pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy: the significance of the ratio of the main pancreatic duct to the

pancreas body as a predictor of leakage / N. Akamatsu, Y. Sugawara, M. Komagome [et al.] // *J. Hepatobiliary Pancreat. Sci.* – 2010. - Vol. 17, N. 3. – P. 322–328.

16. Akgul, O. Postoperative Pancreatic Fistula Following Pancreaticoduodenectomy-Stratification of Patient Risk / O. Akgul, K. Merath, R. Mehta [et al.] // *J. Gastrointest. Surg.* - 2019. – Vol. 23, N. 9. – P. 1817–1824.

17. Almond, M. Changing indications for a total pancreatectomy: perspectives over a quarter of a century / M. Almond, K. J. Roberts, J. Hodson [et al.] // *HPB (Oxford)*. - 2015. – Vol. 17, N. 5. – P. 416–421.

18. Ansari, D. Hemorrhage after Major Pancreatic Resection: Incidence, Risk Factors, Management, and Outcome / D. Ansari, B. Tingstedt, G. Lindell [et al.] // *Scand. J. Surg.* - 2016. – Vol. 106, N. 1. – P. 47-53.

19. Ansorge, C. Early intraperitoneal metabolic changes and protease activation as indicators of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy / C. Ansorge, S. Regner, R. Segersvärd, L. Strömmer // *Br. J. Surg.* - 2012. – Vol. 99, N. 1. – P. 104–111.

20. Antila, A. Perioperative hydrocortisone treatment reduces postoperative pancreatic fistula rate after open distal pancreatectomy. A randomized placebo-controlled trial / A. Antila, A. Siiki, J. Sand, J. Laukkarinen // *Pancreatology.* - 2019. – Vol. 19, N. 5. – P. 786-792.

21. Asari, S. Recommendation of treatment strategy for postpancreatectomy hemorrhage: lessons from a single-center experience in 35 patients / S. Asari, I. Matsumoto, H. Toyama [et al.] // *Pancreatology.* - 2016. – Vol. 16, N. 3. – P. 454-463.

22. Balzano, G. Relaparotomy for a pancreatic fistula after a pancreaticoduodenectomy: a comparison of different surgical strategies / G. Balzano, N. Pecorelli, L. Piemonti [et al.] // *HPB (Oxford)*. – 2014. - Vol. 16, N. 1. – P. 40–45.

23. Bannone, E. Postoperative Acute Pancreatitis Following Pancreaticoduodenectomy. A Determinant of fistula potentially driven by the intraoperative fluid management / E. Bannone, S. Andrianello, G. Marchegiani [et al.] // *Ann. Surg.* - 2018. - Vol. 268, N. 5. – P. 815-822.

24. Bardol, T. Neck transection level and postoperative pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy: A retrospective cohort study of 195 patients / T. Bardol, J. Delicque, M. Hermida [et al.] // *Int. J. Surg.* - 2020. – Vol. 82. – P. 43–50.
25. Bassi, C. Pancreas: postoperative pancreatic fistula: use of enteral nutrition / C. Bassi, G. Malleo // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* - 2011. – Vol. 8, N. 8. – P. 427–428.
26. Bassi, C. Pancreatic fistula rate after pancreatic resection. The importance of definitions / C. Bassi, G. Butturini, E. Molinari [et al.] // *Dig. Surg.* - 2004. – Vol. 21, N. 1. – P. 54-59.
27. Bassi, C. Postoperative pancreatic fistula: an international study group (ISGPF) definition / C. Bassi, C. Dervenis, G. Butturini [et al.]; International Study Group on Pancreatic Fistula Definition // *Surgery.* - 2005. – Vol. 138, N. 1. – P. 8-13.
28. Bassi, C. Predictive factors for postoperative pancreatic fistula / C. Bassi, M. W. Buchler, A. Fingerhut, M. Sarr // *Ann. Surg.* - 2015. – Vol. 261, N. 4. – P. e99.
29. Bassi, C. The 2016 update of the International Study Group (ISGPS) definition and grading of postoperative pancreatic fistula: 11 years after / C. Bassi, G. Marchegiani, C. Dervenis [et al.] // *Surgery.* - 2017. – Vol. 161, N. 3. – P. 584–591.
30. Biondetti, P. Bleeding complications after pancreatic surgery: interventional radiology management / P. Biondetti, E. M. Fumarola, A. M. Ierardi, G. Carrafiello // *Gland. Surg.* - 2019. – Vol. 8, N. 2. – P. 150–163.
31. Blanc, T. Hemorrhage after pancreaticoduodenectomy: when is surgery still indicated? / T. Blanc, A. Cortes, D. Goere [et al.] // *Am. J. Surg.* - 2007. – Vol. 194, N. 1. – P. 3–9.
32. Bressan, A. K. Completion pancreatectomy in the acute management of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy: a systematic review and qualitative synthesis of the literature / A. K. Bressan, M. Wahba, E. Dixon, C. G. Ball // *HPB (Oxford).* – 2018. - Vol. 20, N. 1. – P. 20-27.
33. Brodsky, J. T. Arterial Hemorrhage After Pancreatoduodenectomy / J. T. Brodsky, A. D. M. Turnbull // *Arch. Surg.* - 1991. – Vol. 126, N. 8. – P. 1037–1040.

34. Bruno, O. Utility of CT in the diagnosis of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy in patients with soft pancreas / O. Bruno, G. Brancatelli, A. Sauvanet [et al.] // *AJR Am. J. Roentgenol.* - 2009. – Vol. 193, N. 3. – P. W175–W180.
35. Busnardo, A. C. Anatomicosurgical segments of the human pancreas / A. C. Busnardo, L. J. DiDio, N. R. Thomford // *Surg. Radiol. Anat.* - 1988. – Vol. 10, N. 1. – P. 77–82.
36. Callery, M. P. A prospectively validated clinical risk score accurately predicts pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy / M. P. Callery, W. B. Pratt, T. S. Kent [et al.] // *J. Am. Coll. Surg.* - 2013. – Vol. 216, N. 1. – P. 1–14.
37. Ching, K. C. Covered Stents and Coil Embolization for Treatment of Postpancreatectomy Arterial Hemorrhage / K. C. Ching, E. Santos, K. M. McCluskey [et al.] // *J. Vasc. Int. Radiol.* - 2016. – Vol. 27, N. 1. – P. 73–79.
38. Choi, S. H. Delayed hemorrhage after pancreaticoduodenectomy / S. H. Choi, H. J. Moon, J. S. Heo [et al.] // *J. Am. Coll. Surg.* - 2004. – Vol. 199, N. 2. – P. 186-191.
39. Connor, S. Defining post-operative pancreatitis as a new pancreatic specific complication following pancreatic resection / S. Connor // *HPB (Oxford)*. - 2016. – Vol. 18, N. 8. – P. 642–651.
40. Conzo, G. Pancreatic fistula following pancreatoduodenectomy. Evaluation of different surgical approaches in the management of pancreatic stump. Literature review / G. Conzo, C. Gambardella, E. Tartaglia [et al.] // *Int. J. Surg.* -2015. – Vol. 21, Suppl. 1. – S4-S9.
41. Correa-Gallego, C. Contemporary experience with postpancreatectomy hemorrhage: results of 1,122 patients resected between 2006 and 2011 / C. Correa-Gallego, M. F. Brennan, M. I. D'Angelica [et al.] // *J. Am. Coll. Surg.* - 2012. – Vol. 215, N. 5. – P. 616–621.
42. Crist, D. W. Improved hospital morbidity, mortality, and survival after the Whipple procedure / D. W. Crist, J. V. Sitzmann, J. L. Cameron // *Ann. Surg.* - 1987. – Vol. 206, N. 3. – P. 358-365.

43. Cuthbertson, C. M. Disturbances of the microcirculation in acute pancreatitis / C. M. Cuthbertson, C. Christophi // *Br. J. Surg.* - 2006. – Vol. 93, N. 5. – P. 518–530.
44. Darnis, B. Postpancreatectomy hemorrhage (PPH): predictors and management from a prospective database / B. Darnis, R. Lebeau, X. Chopin-Laly, M. Adham // *Langenbeck's Arch. Surg.* - 2013. – Vol. 398, N. 3. – P. 441–448.
45. de Castro S. M. M., Delayed massive hemorrhage after pancreatic and biliary surgery / de S. M. M. Castro, K. F. D. Kuhlmann, O. R. C. Busch [et al.] // *Ann. Surg.* - 2005. – Vol. 241, N. 1. – P. 85–91.
46. Dellaportas, D. An ongoing dispute in the management of severe pancreatic fistula: pancreateosplenectomy or not? / D. Dellaportas, A. Tympa, C. Nastos [et al.] // *World J. Gastrointest. Surg.* - 2010. – Vol. 2, N. 11. – P. 381–384.
47. Deng, L. H. Isolated Roux-en-Y pancreaticojejunostomy versus conventional pancreaticojejunostomy after pancreaticoduodenectomy: a systematic review and meta-analysis / L. H. Deng, J. J. Xiong, Q. Xia // *J. Evid. Based. Med.* - 2017. – Vol. 10, N. 1. – P. 37-45.
48. Ding, X. Therapeutic Management of hemorrhage from visceral artery pseudoaneurysms after pancreatic surgery / X. Ding, J. Zhu, M. Zhu [et al.] // *J. Gastrointest. Surg.* - 2011. – Vol. 15, N. 8. – P. 1417-1425.
49. Duconseil, P. A pancreatic zone at higher risk of fistula after enucleation / P. Duconseil, U. Marchese, J. Ewald [et al.] // *World J. Surg. Oncol.* - 2018. – Vol. 16, N. 1. – P. 177.
50. Dusch, N. International Study Group of pancreatic surgery definitions for postpancreatectomy complications: applicability at a high-volume center / N. Dusch, A. Lietzmann, F. Barthels [et al.] // *Scand. J. Surg.* - 2017. – Vol. 106, N. 3. – P. 216-223.
51. Ecker, B. L. Risk Factors and Mitigation Strategies for Pancreatic Fistula After Distal Pancreatectomy / B. L. Ecker, M.T. McMillan, V. Allegrini [et al.] // *Ann. Surg.* – 2019. - Vol. 269, N. 1. - P. 143-149.
52. Ellis, R. J. Risk factors for post-pancreaticoduodenectomy delayed gastric emptying in the absence of pancreatic fistula or intra-abdominal infection / R. J. Ellis, A. R. Gupta, D. B. Hewitt [et al.] // *J. Surg. Oncol.* - 2019. – Vol. 119, N. 7. – P. 925–931.

53. Enestvedt, C. K. Complications nearly double the cost of care after pancreaticoduodenectomy / C. K. Enestvedt, B. S. Diggs, M. A. Cassera [et al.] // *Am. J. Surg.* - 2012. – Vol. 204, N. 3. – P. 332–338.

54. Eshuis, W. J. Antecolic versus retrocolic route of the gastroenteric anastomosis after pancreatoduodenectomy: a randomized controlled trial / W. J. Eshuis, C. H. van Eijck, M. F. Gerhards [et al.] // *Ann. Surg.* - 2014. – Vol. 259, N. 1. – P. 45–51.

55. Faccioli, N. Role of fistulography in evaluating pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy / N. Faccioli, G. Foti, E. Molinari [et al.] // *Br. J. Radiol.* - 2012. – Vol. 85, N. 1011. – P. 219–224.

56. Falconi, M. ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Patients with Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors and Non-Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors / M. Falconi, B. Eriksson, G. Kaltsas [et al.] // *Neuroendocrinology.* – 2016. – Vol. 103, N. 2. – P. 153-171.

57. Feng, J. Post-pancreaticoduodenectomy hemorrhage: risk factors, managements and outcomes / J. Feng, Y. L. Chen, J. H. Dong [et al.] // *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.* - 2014. – Vol. 13, N. 5. – P. 513–522.

58. Floortje van Oosten, A. Diagnosis and management of postpancreatectomy hemorrhage: a systematic review and meta-analysis / A. Floortje van Oosten, F. J. Smits, D. A. F. van den Heuvel [et al.] // *HPB (Oxford).* - 2019. – Vol. 21, N. 8. – P. 953-961.

59. Frozanpor, F. Preoperative pancreas CT/MRI characteristics predict fistula rate after pancreaticoduodenectomy / F. Frozanpor, L. Loizou, C. Ansorge [et al.] // *World J. Surg.* - 2012. – Vol. 36, N. 8. – P. 1858–1865.

60. Fuks, D. Life-threatening postoperative pancreatic fistula (grade C) after pancreaticoduodenectomy: incidence, prognosis, and risk factors / D. Fuks, G. Piessen, E. Huet [et al.] // *Am. J. Surg.* - 2009. – Vol. 197, N. 6. – P. 702–709.

61. Gans, S. L. Systematic review and meta-analysis of somatostatin analogues for the treatment of pancreatic fistula / S. L. Gans, H. L. van Westreenen, J. J. S. Kiewiet [et al.] // *Br. J. Surg.* - 2012. – Vol. 99, N. 6. – P. 754–760.



62. Gao, F. Risk factors and treatment for hemorrhage after pancreaticoduodenectomy: a case series of 423 patients / F. Gao, J. Li, S. Quan [et al.] // *Biomed. Res. Int.* 2016. – Vol. 2016. – P. 2815693.
63. Gao, Q. X. Factors associated with post-pancreaticoduodenectomy hemorrhage: 303 consecutive cases analysis / Q. X. Gao, H. Y. Lee, W. H. Wu [et al.] // *Chin. Med. J.* - 2012. – Vol. 125, N. 9. – P. 1571–1575.
64. Gaujoux, S. Fatty pancreas and increased body mass index are risk factors of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy / S. Gaujoux, A. Cortes, A. Couvelard [et al.] // *Surgery.* - 2010. – Vol. 148, N. 1. – P. 15–23.
65. Gouillat, C. Randomized controlled multicentre trial of somatostatin infusion after pancreaticoduodenectomy / C. Gouillat, J. Chipponi, J. Baulieux [et al.] // *Br. J. Surg.* - 2001. – Vol. 88, N. 11. – P. 1456–1462.
66. Greenblatt, D. Preoperative factors predict perioperative morbidity and mortality after pancreaticoduodenectomy / D. Greenblatt, K. Kelly, V. Rajamanickam [et al.] // *Ann. Surg. Oncol.* - 2011. – Vol. 18, N. 8. – P. 2126–2135.
67. Grützmann, R. Evaluation of the International Study Group of Pancreatic Surgery definition of post-pancreatectomy hemorrhage in a high-volume center / R. Grützmann, F. Rückert, N. Hippe-Davies [et al.] // *Surgery.* - 2012. – Vol. 151, N. 4. – P. 612-620.
68. Gurusamy, K. S. Somatostatin analogues for pancreatic surgery / K. S. Gurusamy, R. Koti, G. Fusai, B. R. Davidson // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2013. – Vol. 2013, N. 4. - CD008370.
69. Gwon, D. I. Endovascular management of extrahepatic artery hemorrhage after pancreatobiliary surgery: clinical features and outcomes of transcatheter arterial embolization and stent-graft placement / D. I. Gwon, G. Y. Ko, K. B. Sung [et al.] // *AJR Am. J. Roentgenol.* - 2011. – Vol. 196, N. 5. – P. W627-634.
70. Hackert, T. Postoperative pancreatic fistula / T. Hackert, J. Werner, M. W. Büchler // *Surgeon.* - 2011. – Vol. 9, N. 4. – P. 211–217.

71. Hackert, T. Postoperative pancreatic fistula: we need to redefine grades B and C / T. Hackert, U. Hinz, T. Pausch [et al.] // *Surgery*. - 2016. – Vol. 159, N. 3. – P. 872–877.
72. Han, G. J. Prediction of Late Postoperative Hemorrhage after Whipple Procedure Using Computed Tomography Performed During Early Postoperative Period / G. J. Han, S. Kim, N. K. Lee [et al.] // *Korean J. Radiol.* - 2018. – Vol. 19, N. 2. – P. 284–291.
73. Hashimoto, Y. Dual-phase computed tomography for assessment of pancreatic fibrosis and anastomotic failure risk following pancreato-duodenectomy / Y. Hashimoto, G. M. Sclabas, N. Takahashi [et al.] // *J. Gastrointest. Surg.* - 2011. – Vol. 15, N. 12. – P. 2193-2204.
74. Hassold, N. Effectiveness and outcome of endovascular therapy for late-onset postpancreatectomy hemorrhage using covered stents and embolization / N. Hassold, F. Wolfschmidt, A. Dierks [et al.] // *J. Vasc. Surg.* – 2016. – Vol. 64, N. 5. – P. 1373-1383.
75. Hesse, U. J. Prospectively randomized trial using perioperative low-dose octreotide to prevent organ related and general complications after pancreatic surgery and pancreaticojejunostomy / U. J. Hesse, C. De Decker, P. Houtmeyers [et al.] // *World J. Surg.* - 2005. – Vol. 29, N. 10. – P. 1325–1328.
76. Hiyoshi, M. Usefulness of drain amylase, serum C-reactive protein levels and body temperature to predict postoperative pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy / M. Hiyoshi, K. Chijiwa, Y. Fujii [et al.] // *World J. Surg.* - 2013. – Vol. 37, N. 10. – P. 2436–2442.
77. Hur, S. Transcatheter arterial embolization of gastroduodenal artery stump pseudoaneurysms after pancreaticoduodenectomy: Safety and efficacy of two embolization techniques / S. Hur, C. J. Yoon, S. G. Kang [et al.] // *J. Vasc. Interv. Radiol.* - 2011. – Vol. 22, N. 3. – P. 294-301.
78. Izumo, W. Evaluation of preoperative risk factors for postpancreatectomy hemorrhage / W. Izumo, R. Higuchi, T. Yazawa [et al.] // *Langenbeck's Arch. Surg.* - 2019. – Vol.404, N.8. – P. 967-974.

79. Jilesen, A. P. Emergency management in patients with late hemorrhage after pancreatoduodenectomy for a periampullary tumor / A. P. Jilesen, J. A. Tol, O. R. Busch [et al.] // *World J. Surg.* - 2014. – Vol. 38, N. 9. – P. 2438-2447.

80. Kang, J. H. Prediction of pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy by preoperative dynamic CT and fecal elastase-1 levels / J. H. Kang, J. S. Park, J. S. Yu [et al.] // *PloS One.* - 2017. – Vol. 12, N. 5. – P. e0177052.

81. Kawai, M. Predictive risk factors for clinically relevant pancreatic fistula analyzed in 1,239 patients with pancreaticoduodenectomy: multicenter data collection as a project study of pancreatic surgery by the Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery / M. Kawai, S. Kondo, H. Yamaue [et al.] // *J. Hepatobiliary Pancreat. Sci.* - 2011. – Vol. 18, N. 4. – P. 601–608.

82. Kim, W. S. Clinical validation of the ISGPF classification and the risk factors of pancreatic fistula formation following duct-to-mucosa pancreaticojejunostomy by one surgeon at a single center / W. S. Kim, D. W. Choi, S. H. Choi [et al.] // *J. Gastrointest. Surg.* - 2011. – Vol. 15, N. 12. – P. 2187–2192.

83. Klek, S. Enteral and parenteral nutrition in the conservative treatment of pancreatic fistula: a randomized clinical trial / S. Klek, M. Sierzega, L. Turczynowski [et al.] // *Gastroenterology.* - 2011. – Vol. 141, N. 1. – P. 157–163, 163.e1.

84. Kollmar, O. Prophylactic octreotide and delayed gastric emptying after pancreaticoduodenectomy: results of a prospective randomized double-blinded placebo controlled trial / O. Kollmar, M. R. Moussavian, S. Richter [et al.] // *Eur. J. Surg. Oncol.* - 2008. – Vol. 34, N. 8. – P. 868–875.

85. Koti, R. S. Metaanalysis of randomized controlled trials on the effectiveness of somatostatin analogues for pancreatic surgery: A Cochrane review / R. S. Koti, K. S. Gurusamy, G. Fusai, B. R. Davidson // *HPB (Oxford).* - 2010. – Vol. 12, N. 3. – P. 155–165.

86. Kunstman, J. Comprehensive Analysis of Variables Affecting Delayed Gastric Emptying Following Pancreaticoduodenectomy / J. Kunstman, A. L. Fonseca, M. M. Ciarleglio [et al.] // *J. Gastrointest. Surg.* - 2012. – Vol. 16, N. 7. – P. 1354–1361.

87. Kunstman, J. W. Evaluation of a recently described risk classification scheme for pancreatic fistulae development after pancreaticoduodenectomy without routine post-operative drainage / J. W. Kunstman, E. Kuo, A. L. Fonseca, R. R. Salem // HPB (Oxford). - 2014. – Vol. 16, N. 11. – P. 987–993.
88. Kurumboor, P. Octreotide Does Not Prevent Pancreatic Fistula Following Pancreatoduodenectomy in Patients with Soft Pancreas and Non-dilated Duct: A Prospective Randomized Controlled Trial / P. Kurumboor, K. N. Palaniswami, K. Pramila [et al.] // J. Gastrointest. Surg. - 2015. – Vol. 19, N. 11. – P. 2038–2044.
89. Laaninen, M. Perioperative Hydrocortisone Reduces Major Complications After Pancreaticoduodenectomy: A Randomized Controlled Trial / M. Laaninen, J. Sand, I. Nordback [et al.] // Ann. Surg. - 2016. – Vol. 264, N. 5. – P. 696-702.
90. Laaninen, M. The risk for immediate postoperative complications after pancreaticoduodenectomy is increased by high frequency of acinar cells and decreased by prevalent fibrosis of the cut edge of pancreas / M. Laaninen, M. Bläuer, K. Vasama [et al.] // Pancreas. - 2012. – Vol. 41, N. 6. – P. 957-961.
91. Lee, H. G. Management of bleeding from pseudoaneurysms following pancreaticoduodenectomy / H. G. Lee, J. S. Heo, S. H. Choi // World J. Gastroenterol. - 2010. – Vol. 16, N. 10. – P. 1239-1244.
92. Limongelli, P. Management of delayed postoperative hemorrhage after pancreaticoduodenectomy: a meta-analysis / P. Limongelli, S. E. Khorsandi, M. Pai [et al.] // Arch. Surg. - 2008. – Vol. 143, N. 10. – P. 1001-1007.
93. Maggino, L. Decoding grade B pancreatic fistula. A clinical and economical analysis and subclassification proposal / L. Maggino, G. Malleo, C. Bassi [et al.] // Ann. Surg. - 2019. – Vol. 269, N. 6. – P. 1146-1153.
94. Malleo, G. Diagnosis and management of postoperative pancreatic fistula / G. Malleo, A. Pulvirenti, G. Marchegiani [et al.] // Langenbeck's Arch. Surg. - 2014. – Vol. 399, N. 7. – P. 801–810.
95. Mañas Gómez, M. J. Post-pancreaticoduodenectomy hemorrhage. Incidence, diagnosis, and treatment / M. J. Mañas Gómez, R. Rodríguez-Revuelto, J. Balsells-Valls [et al.] // World J. Surg. - 2011. – Vol. 35, N. 11. – P. 2543–2548.

96. McMillan, M. T. Comparing the burden of pancreatic fistulas after pancreaticoduodenectomy and distal pancreatectomy / M. T. McMillan, J. D. Christein, M. P. Callery [et al.] // *Surgery*. - 2016. – Vol. 159, N. 4. – P. 1013–1022.
97. McMillan, M. T. The characterization and prediction of ISGPF grade C fistulas following pancreatoduodenectomy / M. T. McMillan, C. M. Vollmer, H. J. Asbun [et al.] // *J. Gastrointest. Surg.* - 2015. – Vol. 20, N. 2. – P. 262–276.
98. Meier, R. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: pancreas / R. Meier, J. Ockenga, M. Pertkiewicz [et al.] // *Clin. Nutr.* - 2006. – Vol. 25, N. 2. – P. 275–284.
99. Miura, F. Management of postoperative arterial hemorrhage after pancreatobiliary surgery according to the site of bleeding: re-laparotomy or interventional radiology / F. Miura, T. Asano, H. Amano [et al.] // *J. Hepatobiliary Pancreat. Surg.* - 2009. – Vol. 16, N. 1. – P. 56-63.
100. Nagle, R. T. Pneumonia is associated with a high risk of mortality after pancreaticoduodenectomy / R. T. Nagle, B. E. Leiby, H. Lavu [et al.] // *Surgery*. - 2017. – Vol. 161, N. 4. – P. 959-967.
101. Nahm, C. B. Postoperative pancreatic fistula: a review of traditional and emerging concepts / C. B. Nahm, S. J. Connor, J. S. Samra, A. Mittal // *Clin. Exp. Gastroenterol.* – 2018. - Vo. 11. – P. 105–118.
102. Nappo, G. The evolution of post-operative pancreatic fistula (POPF) classification: A single-center experience / G. Nappo, G. L. Capretti, T. Petitti [et al.] // *Pancreatology*. - 2019. – Vol. 19, N. 3. – P. 449-455.
103. Nentwich, M. F. Salvage completion pancreatectomies as damage control for post-pancreatic surgery complications: a single-center retrospective analysis / M. F. Nentwich, A. T. El Gammal, T. Lemcke [et al.] // *World J. Surg.* - 2015. – Vol. 39, N. 6. – P. 1550–1556.
104. Okuno, A. Nonsurgical management of ruptured pseudoaneurysm in patients with hepatobiliary pancreatic diseases / A. Okuno, M. Miyazaki, H. Ito [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* - 2001. – Vol. 96, N. 4. – P. 1067-1071.

105. Palani Velu, L. K. Serum amylase and C-reactive protein in risk stratification of pancreas-specific complications after pancreaticoduodenectomy / L. K. Palani Velu, C. J. McKay, C. R. Carter [et al.] // *Br. J. Surg.* - 2016. – Vol. 103, N. 5. – P. 553-563.
106. Palani Velu, L. K. Serum amylase on the night of surgery predicts clinically significant pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy / L. K. Palani Velu, V. V. Chandrabalan, S. Jabbar [et al.] // *HPB (Oxford)*. - 2014. – Vol. 16, N. 7. – P. 610–619.
107. Pang, L. Laparoscopic versus open pylorus-preserving pancreatoduodenectomy. The first meta-analysis of retrospective matched cases / L. Pang, J. Kong, Y. Wang, Y. Zhang // *Acta. Cir. Bras.* - 2018. – Vol. 33, N. 1. – P. 40-48.
108. Panwar, R. The International Study Group of Pancreatic Surgery definition of delayed gastric emptying and the effects of various surgical modifications on the occurrence of delayed gastric emptying after pancreatoduodenectomy / R. Panwar, S. Pal // *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.* - 2017. – Vol. 16, N. 4. – P. 353–363.
109. Parikh, P. Pancreatectomy risk calculator: an ACS-NSQIP resource / P. Parikh, M. Shiloach, M. E. Cohen [et al.] // *HPB (Oxford)*. - 2010. – Vol. 12, N. 7. – P. 488–497.
110. Parmar, A. D. Factors associated with delayed gastric emptying after pancreaticoduodenectomy / A. D. Parmar, K. M. Sheffield, G. M. Vargas [et al.] // *HPB (Oxford)*. - 2013. – Vol. 15, N. 10. – P. 763–772.
111. Pędziwiatr, M. Minimally invasive versus open pancreatoduodenectomy-systematic review and meta-analysis / M. Pędziwiatr, P. Małczak, M. Pisarska [et al.] // *Langenbecks Arch. Surg.* - 2017. – Vol. 402, N. 5. – P. 841-851.
112. Peng, Y. P. Risk factors of postoperative pancreatic fistula in patients after distal pancreatectomy: a systematic review and meta-analysis / Y. P. Peng, X. L. Zhu, L. D. Yin [et al.] // *Sci Rep.* - 2017. – Vol. 7, N. 1. – P. 185.
113. Penumadu, P. Pancreatoduodenectomy - Preventing Complications / P. Penumadu, S. G. Barreto, M. Goel, S. V. Shrikhande // *Indian J. Surg. Oncol.* - 2015. – Vol. 6, N. 1. – P. 6–15.

114. Pottier, E. Endovascular management of delayed post-pancreatectomy haemorrhage / E. Pottier, M. Ronot, S. Gaujoux [et al.] // *Eur. Radiol.* - 2016. – Vol. 26, N. 10. – P. 3456–3465.
115. Pratt, W. B. The latent presentation of pancreatic fistulas / W. B. Pratt, M. P. Callery, C. M. Vollmer Jr // *Br. J. Surg.* - 2009. – Vol. 96, N. 6. – P. 641–649.
116. Puppala, S. Hemorrhagic complications after whipple surgery: Imaging and radiologic intervention / S. Puppala, J. Patel, S. McPherson [et al.] // *AJR Am. J. Roentgenol.* - 2011. – Vol. 196, N. 1. – P. 192-197.
117. Raman, S. P. CT after pancreaticoduodenectomy: spectrum of normal findings and complications / S. P. Raman, K. M. Horton, J. L. Cameron, E. K. Fishman // *AJR Am. J. Roentgenol.* - 2013. – Vol. 201, N. 1. – P. 2–13.
118. Reber, H. A. Delayed gastric emptying—what should be required for diagnosis? / H. A. Reber // *Surgery.* - 2007. – Vol. 142, N. 5. – P. 769–770.
119. Roberts, K. J. A preoperative predictive score of pancreatic fistula following pancreatoduodenectomy / K. J. Roberts, J. Hodson, H. Mehrzad [et al.] // *HPB (Oxford).* - 2014. – Vol. 16, N. 7. – P. 620-628.
120. Robinson, J. R. Peri-operative risk factors for delayed gastric emptying after a pancreaticoduodenectomy / J. R. Robinson, P. Marincola, J. Shelton [et al.] // *HPB (Oxford).* - 2015. – Vol. 17, N. 6. – P. 495–501.
121. Roulin, D. Systematic Review of Delayed Postoperative Hemorrhage after Pancreatic Resection / D. Roulin, Y. Cerantola, N. Demartines [et al.] // *J. Gastrointest. Surg.* - 2011. – Vol. 15, N. 6. – P. 1055-1062.
122. Sanjay, P. The role of interventional radiology in the management of surgical complications after pancreatoduodenectomy / P. Sanjay, M. Kellner, I. S. Tait // *HPB (Oxford).* - 2012. – Vol. 14, N. 12. – P. 812–817.
123. Sato, N. Coil embolization of bleeding visceral pseudoaneurysms following pancreatectomy. The importance of early angiography / N. Sato, K. Yamaguchi, S. Shimizu [et al.] // *Arch. Surg.* - 1998. – Vol. 133, N. 10. – P. 1099-1102.

124. Schäfer, M. Management of delayed major visceral arterial bleeding after pancreatic surgery / M. Schäfer, S. Heinrich, T. Pfammatter, P. A. Clavien // HPB (Oxford). - 2011. – Vol. 13, N. 2. – P. 132-138.
125. Seetharam, P. Postoperative Pancreatic Fistula: A Surgeon's Nightmare! An Insight with a Detailed Literature Review / P. Seetharam, G. S. Rodrigues // JOP. - 2015. – Vol. 16, N. 2. – P. 115-124.
126. Shan, Y. S. Effects of somatostatin prophylaxis after pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy: increased delayed gastric emptying and reduced plasma motilin / Y. S. Shan, E. D. Sy, M. L. Tsai [et al.] // World J. Surg. - 2005. – Vol. 29, N. 10. – P. 1319–1324.
127. Shankar, S. Haemorrhage in pancreatic disease / S. Shankar, R. C. Russell // Br. J. Surg. - 1989. – Vol. 76, N. 8. – P. 863-866.
128. Shen, X. Comparison of Outcomes of Enucleation vs. Standard Surgical Resection for Pancreatic Neoplasms: A Systematic Review and Meta-Analysis / X. Shen, X. Yang // Front. Surg. -2022. – Vol. 8. – P. 744316. eCollection 2021.
129. Skandalakis, L. J. Surgical embryology and anatomy of the pancreas / L. J. Skandalakis, J. S. Rowe, S. W. Gray, J. E. Skandalakis // Surg. Clin. North Am. - 1993. – Vol. 73, N. 4. – P. 661–697.
130. Sohn, T. A. Pancreaticoduodenectomy: role of interventional radiologists in managing patients and complications / T. A. Sohn, C. J. Yeo, J. L. Cameron [et al.] // J. Gastrointest. Surg. - 2003. – Vol. 7, N. 2. – P. 209–219.
131. Standop, J. Operative reintervention following pancreatic head resection: indications and outcome / J. Standop, T. Glowka, V. Schmitz [et al.] // J. Gastrointest. Surg. - 2009. – Vol. 13, N. 8. – P. 1503–1509.
132. Strasberg, S. M. Prospective trial of a blood supply-based technique of pancreaticojejunostomy: effect on anastomotic failure in the Whipple procedure / S. M. Strasberg, J. A. Drebin, N. A. Mokadam [et al.] // J. Am. Coll. Surg. - 2002. – Vol. 194, N. 6. – P. 746–758.



133. Strasberg, S. Results of a technique of pancreaticojejunostomy that optimizes blood supply to the pancreas / S. Strasberg, M. S. McNevin // *J. Am. Coll. Surg.* - 1998. – Vol. 187, N. 6. – P. 591–596.

134. Tarvainen, T. Effect of Hydrocortisone vs Pasireotide on Pancreatic Surgery Complications in Patients with High Risk of Pancreatic Fistula: A Randomized Clinical Trial / T. Tarvainen, J. Sirén, A. Kokkola, V. Sallinen // *JAMA Surg.* - 2020. – Vol. 155, N. 4. – P. 291-298.

135. Vallance, A. E. Calculating the risk of a pancreatic fistula after a pancreaticoduodenectomy: a systematic review / A. E. Vallance, A. L. Young, C. Macutkiewicz [et al.] // *HPB (Oxford)*. – 2015. – Vol. 17, N. 11. – P. 1040-1048.

136. Wang, W. G. Incidence of and risk factors and reinterventions for post-pancreatoduodenectomy hemorrhage: retrospective analysis / W. G. Wang, L. Fu, S. R. Babu [et al.] // *Dig. Surg.* - 2018. – Vol. 35, N. 1. – P. 19–27.

137. Wellner, U. F. Postpancreatectomy hemorrhage--incidence, treatment, and risk factors in over 1,000 pancreatic resections / U. F. Wellner, B. Kulemann, H. Lapshyn [et al.] // *J. Gastrointest. Surg.* - 2014. – Vol. 18, N. 3. – P. 464-475.

138. Wente, M. N. Delayed gastric emptying (DGE) after pancreatic surgery: a suggested definition by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS) / M. N. Wente, C. Bassi, C. Dervenis [et al.] // *Surgery.* - 2007. – Vol. 142, N. 5. – P. 761–768.

139. Wente, M. N. Postpancreatectomy hemorrhage (PPH): an international study group of pancreatic surgery (ISGPS) definition / M. N. Wente, J. A. Veit, C. Bassi [et al.] // *Surgery.* - 2007. – Vol. 142, N. 1. – P. 20–25.

140. Williamsson, C. Predictive Factors for Postoperative Pancreatic Fistula - A Swedish Nationwide Register-Based Study / C. Williamsson, K. Stenvall, J. Wennerblom [et al.] // *World J. Surg.* – 2020. – Vol. 44, N. 12. – P. 4207-4213.

141. Winter, J. M. Biochemical markers predict morbidity and mortality after pancreaticoduodenectomy / J. M. Winter, J. L. Cameron, C. J. Yeo [et al.] // *J. Am. Coll. Surg.* - 2007. – Vol. 204, N. 5. – P. 1029–1036.

142. Wu, X. Management of late hemorrhage after pancreatic surgery: treatment strategy and prognosis / X. Wu, G. Chen, W. Wu [et al.] // *J. Int. Med. Res.* – 2020. – Vol. 48, N. 6. – P. 0300060520929127.
143. Xia, W. A Predictive Risk Scoring System for Clinically Relevant Pancreatic Fistula After Pancreaticoduodenectomy / W. Xia, Y. Zhou, Y. Lin [et al.] // *Med. Sci. Monit.* - 2018. – Vol. 24. – P. 5719–5728.
144. Xiong, J. J. Meta-analysis of pancreaticogastrostomy versus pancreaticojejunostomy after pancreaticoduodenectomy / J. J. Xiong, C. L. Tan, P. Szatmary [et al.] // *Br. J. Surg.* – 2014. – Vol. 101, N. 10. – P. 1196-1208.
145. Yamamoto, T. Clinical effect of pancreaticojejunostomy with a long-internal stent during pancreaticoduodenectomy in patients with a main pancreatic duct of small diameter / T. Yamamoto, S. Satoi, H. Yanagimoto [et al.] // *Int. J. Surg.* - 2017. - Vol. 42. – P. 158-163.
146. Yamamoto, Y. A preoperative predictive scoring system for postoperative pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy / Y. Yamamoto, Y. Sakamoto, S. Nara [et al.] // *World J. Surg.* – 2011. – Vol. 35, N. 12. – P. 2747– 2755.
147. Yang, Y. M. Risk factors of pancreatic leakage after pancreaticoduodenectomy / Y. M. Yang, X. D. Tian, Y. Zhuang [et al.] // *World J. Gastroenterol.* - 2005. – Vol. 11, N. 16. – P. 2456–2461.
148. Yekebas, E. F. Postpancreatectomy hemorrhage: diagnosis and treatment: an analysis in 1669 consecutive pancreatic resections / E. F. Yekebas, L. Wolfram, G. Cataldegirmen [et al.] // *Ann. Surg.* – 2007. – Vol. 246, N. 2. – P. 269–280.
149. Zhang, H. Systematic review and metaanalysis comparing three techniques for pancreatic remnant closure following distal pancreatectomy / H. Zhang, F. Zhu, M. Shen [et al.] // *Br. J. Surg.* – 2015. – Vol. 102, N. 1. – P. 4-15.
150. Zhao, Y. Are Internal or External Pancreatic Duct Stents the Preferred Choice for Patients Undergoing Pancreaticoduodenectomy? A Meta-Analysis / Y. Zhao, J. Zhang, Z. Lan [et al.] // *Biomed. Res. Int.* – 2017. – Vol. 2017. – P. 1367238.