

НОВОКУЗНЕЦКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ИНСТИТУТ
УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ВРАЧЕЙ – ФИЛИАЛ ФЕДЕРАЛЬНОГО
ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО
УЧРЕЖДЕНИЯ ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО
ОБРАЗОВАНИЯ «РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
НЕПРЕРЫВНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Дроздов Евгений Сергеевич

**ОПТИМИЗАЦИЯ ПЕРИОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА ПРИ
ХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ НА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ
ЖЕЛЕЗЕ**

3.1.9 Хирургия

Диссертация на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:
доктор медицинских наук, профессор
Короткевич Алексей Григорьевич

Новокузнецк – 2024

*Светлой памяти моих учителей: профессора Кошеля Андрея Петровича
и профессора Баранова Андрея Игоревича посвящаю данную работу*

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.	6
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.	17
1.1 Послеоперационные результаты в хирургической панкреатологии. Основные нерешенные проблемы. Влияние хирургического стресса на послеоперационные результаты.	17
1.2 Концепция ускоренной послеоперационной реабилитации в хирургической панкреатологии – современный взгляд на проблему.	21
1.3 Основные компоненты протоколов ускоренной реабилитации после операции.	23
1.4 Прогнозирование рисков развития послеоперационных осложнений в хирургической панкреатологии и их значение в клинической практике.	40
1.5 Способы профилактики послеоперационных осложнений при операциях на поджелудочной железе.	48
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.	55
2.1 Дизайн исследования.	55
2.2 Клиническая характеристика больных.	57
2.3 Описание оперативных вмешательств и методов предоперационного обследования.	61
2.4 Методология и структура программ ускоренного послеоперационного восстановления.	74
2.5 Статистическая обработка полученных результатов.	79
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ВНЕДРЕНИЯ ПРОГРАММ УСКОРЕННОГО ВОССТАНОВЛЕНИЯ, ПРЕАБИЛИТАЦИИ И СПОСОБА ПРОФИЛАКТИКИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ ПАНКРЕАТИЧЕСКОЙ ФИСТУЛЫ.	81
3.1 Результаты внедрения программ ускоренного послеоперационного восстановления.	81
3.2. Результаты внедрения программ предоперационной подготовки (преабилитации).	93

3.3. Анализ факторов риска неудачи программ ускоренного восстановления при операциях на поджелудочной железе.	101
3.4. Способ профилактики послеоперационной панкреатической фистулы. ...	111
ГЛАВА 4 ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ ОЦЕНКИ РИСКА ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ ПЕРЕНЕСШИХ ХИРУРГИЧЕСКИЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА НА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЕ.	118
4.1 Прогнозирование риска развития послеоперационной панкреатической фистулы после панкреатодуоденальной резекции.	118
4.2 Прогнозирование риска развития послеоперационной панкреатической фистулы после дистальной резекции поджелудочной железы.	126
4.3 Влияние саркопении на послеоперационные результаты при резекционных вмешательствах на поджелудочной железе.	136
4.4 Прогнозирование развития послеоперационной панкреатической фистулы при планировании резекционных вмешательств на поджелудочной железе с применением эндосонографической эластографии.	143
4.5 Послеоперационная лабораторная диагностика клинически значимой панкреатической фистулы при панкреатодуоденальной резекции.	149
ГЛАВА 5 КОМПЛЕКСНАЯ ПЕРИОПЕРАЦИОННАЯ ПРОГРАММА УСКОРЕННОГО ВОССТАНОВЛЕНИЯ ПРИ ОПЕРАЦИЯХ НА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЕ И ОЦЕНКА КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОГРАММ УСКОРЕННОГО ВОССТАНОВЛЕНИЯ. ...	158
5.1 Оценка эффективности комплексной периоперационной программы ускоренного восстановления.	158
5.2 Оценка экономической эффективности программ ускоренного восстановления.	165
ОБСУЖДЕНИЕ.	170
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.	185
ВЫВОДЫ.	187
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.	189

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.	191
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.	192
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА.	236

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность избранной темы

Операции на поджелудочной железе традиционно относятся к наиболее сложным вмешательствам в абдоминальной хирургии как с позиции технического выполнения, так и с позиции выработки оптимальной стратегии и тактики периоперационного ведения [85, 162]. По данным различных авторов, в настоящее время частота послеоперационных осложнений даже в специализированных высокопоточных центрах может составлять от 32,6 до 63,7 %, а летальность от 3,7 % до 10,1 % [1, 44, 227, 241, 252, 253, 329]. Средняя длительность послеоперационного койко-дня, по данным исследований, колеблется от 14 до 20 и более дней [70, 121].

Основным фактором, лежащим в основе тяжести течения послеоперационного периода, длительности реабилитации, а также частоты послеоперационных осложнений, является операционный стресс [9, 226]. Активация симпатической системы и воспалительной реакции, связанные с уровнем операционного стресса, зависят от типа хирургического доступа, степени болевого синдрома, объема кровопотери и длительности голодания. В совокупности эти факторы приводят к инсулинорезистентности, которая является одним из ключевых патогенетических факторов, влияющих на периоперационные результаты [35, 78]. Одним из возможных решений борьбы с операционным стрессом и, как следствие, улучшения послеоперационных результатов, является концепция ускоренного восстановления после операции (Fasttrack хирургия, ERAS). Протоколы ERAS показали свою эффективность в виде снижения длительности послеоперационного койко-дня, уменьшения частоты осложнений, а также ускорения восстановления пациентов при колопроктологических, гинекологических, а также ортопедических операциях [33, 71, 164, 218, 314]. Большинство работ, посвященных концепции ERAS в хирургической панкреатологии, оценивает их эффективность у пациентов, перенесших только панкреатодуоденальную резекцию, и существуют лишь

отдельные работы, посвященные концепции ускоренной реабилитации после других хирургических вмешательств на поджелудочной железе [60, 93, 165, 209, 309]. Открытыми и малоизученными остаются вопросы об «универсальности» данных программ и о возможном наличии когорты пациентов с хирургической патологией поджелудочной железы и периампулярной области, для которых протоколы будут неэффективными, что может потребовать их персонификации.

Также в хирургической панкреатологии серьезной проблемой является потеря массы тела и скелетной мускулатуры (саркопения), что, по данным литературы, коррелирует с ухудшением послеоперационных результатов, удлинением койко-дня, а также уменьшением общей выживаемости при операциях по поводу злокачественных образований поджелудочной железы [15, 265, 267, 311]. В связи с этим актуальным становится вопрос изучения программ предоперационной подготовки (преабилитации), которые показали свою эффективность в торакальной и колоректальной хирургии, а именно: позволили снизить частоту послеоперационных осложнений и длительности госпитализации [154, 289, 356].

Учитывая высокую частоту послеоперационных осложнений, возможность точной периоперационной стратификации пациентов по степени риска возникновения данных осложнений является крайне актуальным и не до конца решенным вопросом. К настоящему времени предложено множество способов прогнозирования послеоперационных осложнений при операциях на поджелудочной железе [22, 94, 254, 305, 359]. Однако, при оценке данных способов было установлено, что они обладают рядом недостатков, а именно: использованием субъективных критериев (пальпаторная оценка жесткости паренхимы поджелудочной железы), сложностью применения в рутинной клинической практике, невозможностью предоперационного прогнозирования. Стратификация пациентов по степени риска позволит персонифицировать периоперационное сопровождение для отдельных пациентов путем корректировки факторов риска, а также применения методик и способов

профилактики осложнений, что позволит улучшить послеоперационные результаты [51, 52].

Одним из актуальных вопросов хирургической панкреатологии является профилактика несостоятельности панкреатодигестивного соустья, а также культи поджелудочной железы и, как следствие, развитие послеоперационной панкреатической фистулы. С целью профилактики данного осложнения к настоящему времени предложено большое количество модификаций панкреатодигестивных соустьев, применение имплантов с памятью формы, а также использование различных материалов (синтетических и биологических) для герметизации области анастомоза или культи поджелудочной железы, медикаментозная профилактика [48, 50, 194, 222, 297, 347]. Однако, универсальных методик не существует и, как следствие, данный вопрос далек от своего окончательного решения.

Таким образом, в решении проблемы оптимизации периоперационного ведения пациентов при операциях на поджелудочной железе, остается большое количество вопросов, комплексный подход к решению которых может способствовать улучшению как непосредственных, так и отдаленных послеоперационных результатов. В связи с этим представляется актуальным изучение данной проблемы с поиском путей совершенствования амбулаторного, пред- интра- и послеоперационного периода, что позволит снизить частоту послеоперационных осложнений, летальности, улучшить качество жизни, а также уменьшить длительность пребывания пациентов в стационаре.

Степень разработанности темы диссертации

Несмотря на большой интерес к программам ускоренного восстановления в большинстве хирургических разделов, проблема внедрения данных протоколов в хирургической панкреатологии раскрыта не полностью. Большинство работ посвящено только пациентам, перенесшим панкреатодуоденальную резекцию, и при этом не оцениваются группы пациентов, перенесших другие варианты оперативных вмешательств на поджелудочной железе. В проведенных работах

отсутствуют данные о комплексном подходе к периоперационному ведению пациентов, начиная с подготовки на догоспитальном этапе. Также отсутствуют данные о возможности индивидуализации программ ускоренного восстановления, основанного на степени предоперационного риска возможных послеоперационных осложнений и, в частности, панкреатической фистулы. Недостаточно изучены вопросы прогнозирования риска послеоперационных осложнений, а также возможные способы их профилактики.

Цель исследования

Улучшение непосредственных послеоперационных результатов при хирургических вмешательствах на поджелудочной железе путем оптимизации периоперационного ведения, способов прогнозирования послеоперационных осложнений, а также их профилактики.

Задачи исследования:

1. Изучить влияние на послеоперационные результаты программы ускоренного восстановления при операциях на поджелудочной железе, а также проведение анализа возможных факторов неудачи данной программы.
2. Изучить влияние программ предоперационной подготовки (преабилитации) на непосредственные послеоперационные результаты при панкреатодуоденальной резекции.
3. Разработать и внедрить в клиническую практику новый способ периоперационной профилактики развития панкреатической фистулы при резекционных операциях на поджелудочной железе и изучить его влияние на послеоперационные результаты.
4. Разработать способы стратификации пациентов по степени риска развития послеоперационных осложнений после различных вариантов хирургических вмешательств на поджелудочной железе.

5. Изучить значение эндоскопической ультразвуковой эластометрии в прогнозировании риска развития послеоперационных осложнений у пациентов при резекционных операциях на поджелудочной железе.

6. Разработать способ прогнозирования развития клинически значимой панкреатической фистулы при панкреатодуоденальной резекции.

7. Разработать и оценить влияние на послеоперационные результаты комплексной периоперационной программы ускоренного восстановления, а также оценить экономическую эффективность программ ускоренного восстановления.

Научная новизна

Впервые разработаны способы прогнозирования послеоперационной панкреатической фистулы при панкреатодуоденальной и дистальной резекции поджелудочной железы (патент РФ № 2741222 от 22.01.2021, патент РФ № 2742217 от 03.02.2021).

Впервые предложен способ оценки риска послеоперационных осложнений при панкреатодуоденальной резекции. Данный способ позволяет стратифицировать пациентов по степени риска на основании значения индекса большой поясничной мышцы (патент РФ № 2745878 от 02.04.2021).

Впервые заявлен способ оценки риска послеоперационной панкреатической фистулы при планировании резекционных вмешательств на поджелудочной железе. Способ основан на данных, полученных при проведении эндоскопической ультразвуковой эластометрии (патент РФ № 2793521 от 04.04.2023).

Впервые разработан периоперационный способ профилактики послеоперационной панкреатической фистулы. Доказана его клиническая эффективность у когорты пациентов с высоким риском данного осложнения (патент РФ № 2798721 от 23.06.2023).

Впервые апробирована и внедрена в клиническую практику комплексная периоперационная программа ускоренного восстановления, позволяющая не

только сократить сроки пребывания пациентов в стационаре, но и снизить частоту послеоперационных осложнений.

Теоретическая и практическая значимость работы

На основании выполненного исследования сделаны выводы об эффективности программ ускоренного восстановления после операций на поджелудочной железе. Кроме того, разработана модель, которая позволяет прогнозировать риски неудачи данных протоколов. Произведена оценка эффективности программ предоперационной подготовки (преабилитации) при панкреатодуоденальной резекции. Разработан периоперационный способ профилактики послеоперационной панкреатической фистулы и подтверждена эффективность данного метода у пациентов с высоким риском возникновения указанного осложнения. Разработана методика эндосонографической эластографии для предоперационной стратификации пациентов с высоким риском возникновения клинически значимой панкреатической фистулы.

На основании результатов исследования создана комплексная программа периоперационного ускоренного восстановления, успешно внедренная в клиническую практику. Проведена оценка экономической эффективности программ ускоренного восстановления при операциях на поджелудочной железе.

Методология и методы диссертационного исследования

Для достижения цели был проведен ретроспективный и проспективный анализ историй болезни пациентов, которым выполнены хирургические вмешательства на поджелудочной железе, а также проведено рандомизированное двухцентровое клиническое исследование. Все этапы проведенной научной работы выполнены с соблюдением принципов современной доказательной медицины. Объектом исследования были послеоперационные осложнения, функциональное восстановление пациентов, длительность госпитализации, а также особенности периоперационного ведения

пациентов, факторы риска послеоперационных осложнений и способы их профилактики. Предметом исследования являлись 320 пациентов, прооперированных по поводу различной патологии, как самой поджелудочной железы, так и смежных органов. На основе полученных данных были разработаны методы прогнозирования возможных осложнений после операции, а также комплексная периоперационная программа ускоренного восстановления.

Положения, выносимые на защиту

1. Применение отдельных протоколов ускоренного восстановления при хирургических вмешательствах на поджелудочной железе является эффективным и безопасным, позволяет сократить продолжительность послеоперационной длительности пребывания в стационаре, а также позволяет ускорить послеоперационное восстановление пациентов.

2. Внедрение программ предоперационной подготовки пациентов (перабилитация) при панкреатодуоденальной резекции в сочетании с протоколом ускоренного восстановления позволяет уменьшить частоту послеоперационных гастростазов, а также сократить длительность послеоперационного койко-дня.

3. Применение разработанного периоперационного способа профилактики послеоперационной панкреатической фистулы позволяет снизить частоту «больших» послеоперационных осложнений, а также клинически значимых панкреатических фистул у пациентов с «мягкой» паренхимой поджелудочной железы, а также промежуточного и высокого риска по FRS.

4. Разработанные способы прогнозирования послеоперационных панкреатических фистул и осложнений позволяют стратифицировать пациентов по степени риска развития осложнений.

5. Эндоскопическая ультрасонографическая эластометрия является применимой и достаточно точной методикой предоперационного прогнозирования клинически значимой панкреатической фистулы. Использование показателей С-реактивного белка, прокальцитонина, а также их

отношения являются ценными послеоперационными диагностическими маркерами развития панкреатических фистул типа В и С.

6. Комплексная периоперационная программа ускоренного восстановления при операциях на поджелудочной железе позволяет уменьшить частоту тяжелых послеоперационных осложнений, ускорить процесс функционального восстановления пациента и сократить продолжительность послеоперационного пребывания в стационаре. Внедрение программ ускоренного восстановления является экономически выгодным и позволяет сократить расходы медицинского учреждения.

Степень достоверности и апробация работы

Степень достоверности полученных в ходе исследования результатов обусловлена детальным анализом научной литературы по изучаемым вопросам, достаточным количеством пациентов включенных в исследование, однородностью сравниваемых групп на всех этапах исследования, а также использованием классических и современных методов статистического анализа. Для анализа полученных результатов использовались программы Statsoft Statistica 10.0 и StatTech v. 4.0.4. Для описания количественных данных были использованы среднее значение (M) с указанием стандартного отклонения (σ), а также медиана (Me) с указанием первого ($Q1$) и третьего ($Q3$) квартилей. Качественные данные описывали как абсолютные значения и проценты – n (%). Для сопоставления двух групп по количественному показателю использовались тест Стьюдента (в случае нормального распределения) или критерий Манна – Уитни. Для сравнения двух независимых групп по качественному признаку был применен критерий χ^2 . Для оценки направления и силы корреляционной связи между двумя количественными показателями использовался коэффициент корреляции Пирсона. Создание прогностических моделей осуществляли с использованием методики логистического регрессионного анализа.

Для выявления оптимальных точек отсечения был использован ROC-анализ, который позволил построить характеристическую кривую. Определение разделяющего значения количественного признака в точке отсечения (cut-off) производилось на основе наивысшего значения индекса Юдена.

Статистически значимые различия между переменными были определены на уровне значимости $p < 0,05$.

Основные положения и результаты исследований доложены и обсуждены на: 27-й объединенной Европейской гастроэнтерологической неделе (Барселона, Испания, 2019); 51-м, 52-м и 53-м съездах Европейского панкреатологического клуба (Берген, Норвегия, 2019; Париж, Франция, 2020; Верона, Италия, 2021); 46-й, 47-й и 50-й научных сессиях Центрального научно-исследовательского института гастроэнтерологии (Москва, 2020, 2021, 2024); 3-м Мировом панкреатологическом форуме (Берн, Швейцария, 2020); межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы панкреатобилиарной хирургии» (Кемерово, 2021); 14-м конгрессе Европейско-Африканской гепатопанкреатобилиарной ассоциации (Бильбао, Испания, 2021); 26-м Российском онкологическом конгрессе (Москва, 2022); 29-м Международном конгрессе Ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ (Москва, 2022); 9-м Международном фестивале эндоскопии и хирургии (Москва, 2022); 8-м съезде хирургов Сибирского Федерального округа (Кемерово, 2023); 9-м съезде медицинских работников онкологической службы Томской области (Томск, 2023).

Диссертационная работа апробирована на совместном заседании кафедры хирургии, урологии, эндоскопии и детской хирургии, кафедры анестезиологии и реаниматологии и кафедры онкологии Новокузнецкого государственного института усовершенствования врачей – филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Новокузнецк, 2024).

Внедрение результатов исследования

Результаты проведенных исследований внедрены в клиническую практику в отделении общей хирургии ОГАУЗ «Томская областная клиническая больница» (г. Томск), отделении абдоминальной и торакальной онкологии ОГАУЗ «Томский областной онкологический диспансер».

Результаты диссертации внедрены в учебный процесс кафедр хирургии с курсом мобилизационной подготовки и медицины катастроф, факультетской хирургии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск).

Публикации

По теме диссертации опубликованы 37 научных работ, в том числе 1 свидетельство о государственной регистрации базы данных, 6 патентов на изобретения и 16 статей в научных журналах и изданиях, включённых в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, из них 4 статьи в журналах категории К1 и 1 статья в журнале категории К2, входящих в список изданий, распределённых по категориям К1, К2, К3, а также 9 статей в журналах, входящих в международные реферативные базы данных и систем цитирования Scopus.

Структура и объем работы

Диссертация изложена на 243 страницах машинописного текста включающих в себя введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, три главы, посвященные собственным результатам исследования, заключение, выводы и практические рекомендации. Список литературы представлен 365 источниками, из которых 267 – в зарубежных изданиях. Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 51 таблицы и 39 рисунков.

Личный вклад автора

Автор лично участвовал в разработке дизайна исследования, формулировке цели и задач, формировании методологических принципов, планировании, сборе и анализе первичной медицинской документации. Участвовал в написании всех разделов диссертации, научных статей и патентов. Автор занимался амбулаторной подготовкой пациентов, лично выполнял хирургические вмешательства и осуществлял периоперационное ведение пациентов. Также автор самостоятельно осуществлял динамическое наблюдение за прооперированными пациентами и провел обобщение полученных данных.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Послеоперационные результаты в хирургической панкреатологии: основные нерешенные проблемы. Влияние хирургического стресса на послеоперационные результаты

Первое описанное хирургическое вмешательство на поджелудочной железе (ПЖ) выполнено немецким хирургом Фридрихом Вильгельмом Вандеслебенем (1800–1868), который в 1841 году выполнил наружное дренирование посттравматической панкреатической псевдокисты [316]. Первая панкреатодуоденальная резекция (ПДР) была выполнена А. Whipple в 1940 году [8]. Летальность после операций на поджелудочной железе достигала 40 % [86, 87]. Постепенно с набором специалистами опыта летальность несколько снижалась, и к концу 70-х началу 80-х годов 20-го века данный показатель составлял от 16 до 25 % [176, 235, 330].

По данным различных авторов, в настоящее время частота послеоперационных осложнений даже в специализированных высокопоточных центрах может составлять от 32,6 до 63,7 % [1, 44, 113, 184, 227, 253, 329, 355, 361]. Высоким также остается и уровень летальности. По данным работы Nimptsch U. с соавторами, в которой проведен анализ национального регистра Германии, включающего 58 003 пациента, перенесших хирургические вмешательства на ПЖ в период с 2009 по 2013 годы, установлено, что периоперационная летальность составила 10,1 % [241]. При оценке 30- и 90-дневной летальности после ПДР (2010–2011 гг., 4 739 пациентов), основанной на анализе национального онкологического регистра США, установлено, что данные показатели составляли 3,7 % и 8,7 % соответственно [252]. При анализе базы данных здравоохранения Франции, установлено, что летальность после резекционных вмешательств на ПЖ (2007–2012 гг., 22 366 пациентов), составила 8,1 % [351]. Средняя длительность

послеоперационного койко-дня, по данным исследований, колеблется от 14 до 20 и более дней [70, 101, 121, 242, 346].

Операции на ПЖ традиционно относятся к наиболее сложным вмешательствам в абдоминальной хирургии как с позиции технического выполнения, так и с позиции выработки оптимальной стратегии и тактики периоперационного ведения [85, 162].

Одним из основных элементов, которые лежат в основе тяжести течения послеоперационного периода, длительности реабилитации, а также частоты послеоперационных осложнений, является выраженность операционной стресс-реакции [9, 226]. Активация симпатической системы и воспалительной реакции, связанная с выраженностью операционного стресса, зависящего от хирургического доступа, выраженности болевого синдрома, объема кровопотери и длительности голодания, что в совокупности приводит к состоянию инсулинорезистентности, представляющему собой наиболее важный патогенетический фактор, влияющий на периоперационные результаты. Также происходит влияние на все виды обмена веществ [35, 79].

В основе послеоперационной инсулинорезистентности лежат несколько механизмов. Под действием хирургического стресса происходит высвобождение катехоламинов, глюкагона, кортизола, гормона роста и провоспалительных цитокинов – фактор некроза опухоли-альфа [TNF- α], интерлейкины IL-1, IL-6 [7, 342]. Развивается клеточная инсулинорезистентность, характеризующаяся аномальной биологической реакцией на нормальную концентрацию инсулина, и, как следствие, влияние на метаболизм глюкозы, жиров и белков. Высвобождение медиаторов, индуцированное стрессом, с одной стороны ингибирует экспрессию инсулинозависимого мембранного переносчика глюкозы GLUT 4, в основном располагающегося в миокарде и скелетных мышцах, а с другой стороны стимулирует экспрессию инсулин независимых мембранных переносчиков глюкозы GLUT 1, 2 и 3, расположенных в клетках крови, эндотелии и головном мозге [79, 210]. Происходит изменение интенсивности метаболизма глюкозы с подавлением синтеза гликогена в печени и снижением утилизации глюкозы

периферическими тканями (жировой тканью, скелетной мускулатурой), приводящее к гипергликемии [127]. Большая часть циркулирующей глюкозы поступает в инсулин независимые клетки, что приводит к клеточной перегрузке глюкозой. Оказавшись внутри клетки глюкоза либо неферментативно гликозилирует белки, такие как иммуноглобулины, и делает их дисфункциональными, либо переходит в гликолиз. Этот путь генерирует избыток супероксидных радикалов, которые при связывании с оксидом азота (NO) способствуют образованию пероксинитрата, что в конечном итоге приводит к дисфункции митохондрий и апоптозу клеток [210].

Имеющиеся данные указывают на то, что даже умеренное повышение уровня глюкозы в крови связано с возможным неблагоприятным исходом после операции. Пациенты с сердечно-сосудистыми, инфекционными и неврологическими заболеваниями относятся к группе высокого риска. В хирургических отделениях у пациентов при концентрации глюкозы в крови натошак выше 7 ммоль/л или случайным уровнем глюкозы в крови $> 11,1$ ммоль/л показатель летальности, длительности пребывания в стационаре, инфекционных осложнений был в 18 раз выше, чем у пациентов с нормогликемией [74, 198]. Острая гипергликемия ассоциирована с увеличением частоты послеоперационных инфекционных осложнений после кардиологических и ортопедических операций, а также с отторжением аллотрансплантата после трансплантации почки. Острая гипергликемия посредством активации синтеза оксида азота и ангиотензина II ограничивает сосудистую реактивность, подавляя иммунную систему за счет инактивации иммуноглобулинов и ингибирования хемотаксиса/фагоцитоза нейтрофилов [106].

Кроме того, за счет активации симпатической нервной системы происходит усиление катаболизма белков, основной целью которого является высвобождение аминокислот [328]. У ряда пациентов происходит значительное снижение уровня альбумина в крови, что по данным работы, проведенной Hübner M. с соавторами, является прогностически неблагоприятным признаком в плане развития возможных послеоперационных осложнений и удлинения времени

госпитализации [269]. Поскольку белок представляет собой структурный и функциональный компонент, потеря мышечной массы в послеоперационном периоде замедляет заживление ран, снижает иммунный ответ и мышечную силу [45, 199]. Мышечная слабость может являться одним из основных факторов вынужденной дыхательной недостаточности и, как следствие, длительной искусственной вентиляции легких, а также препятствует ранней мобилизации пациентов [6]. Продолжительность времени до восстановления нормального физиологического состояния после выписки из стационара также связана со степенью потери мышечной массы во время госпитализации [126].

Особенно актуально влияние операционного стресса при лечении пациентов со злокачественными образованиями, в том числе ПЖ. Для онкологических пациентов характерным является нарушение белкового и углеводного обмена, коагулопатии [81, 357]. Стоит также учитывать, что часть пациентов подвергается оперативному лечению после ранее перенесенного неoadьювантного лечения с использованием в ряде случаев интенсивных курсов химиотерапии (FOLFOXIRI), что также является дополнительным фактором стрессового воздействия [105, 231]. Успехи химиотерапии, совершенствование хирургической техники, а также анестезиологического обеспечения позволили внедрить в клиническую практику ангиопластические операции при резекционных вмешательствах на ПЖ, что сделало хирургическую панкреатологию еще более агрессивным хирургическим разделом [27, 34]. Также стоит отметить, что произошло увеличение количества пациентов старшей возрастной категории, а также пациентов с выраженным морбидным фоном. Согласно исследованию, проведенному Eaton A. A. с соавторами, период восстановления качества жизни после резекционных вмешательств на ПЖ до предоперационного уровня в среднем составляет 6 месяцев [195]. Исходя из вышесказанного, нерешенными остаются вопросы борьбы с операционным стрессом, предотвращения потери мышечной массы, коррекции нутритивного дефицита, вносящие существенную неопределенность в исход хирургического пособия. Указанные сведения позволяют предположить,

что улучшение периоперационного ведения пациентов в борьбе с операционным стрессом может являться одним из ключевых элементов успеха лечения.

1.2 Концепция ускоренной послеоперационной реабилитации в хирургической панкреатологии – современный взгляд на проблему

Одним из возможных решений борьбы с операционным стрессом и, как следствие, улучшения послеоперационных результатов, является концепция Fasttrack хирургии, предложенная в 1994 году группой датских исследователей под руководством профессора Henrik Kehlet. Они описали мультидисциплинарный подход к ведению пациентов при операциях на ободочной кишке [303]. К 2000 году было создано общество ускоренного восстановления после операции (ERAS® Society), и с тех пор в этой области наблюдается экспоненциальное увеличение количества публикаций, к 2021 году в PubMed насчитывается 870 публикаций, касающихся принципов ERAS. Общество ERAS разработало программы ускоренного восстановления (ПУВ) для различных хирургических разделов. К настоящему времени ПУВ – стандартизированные, мультимодальные, мультидисциплинарные программы, которые объединяют применение различных принципов доказательной медицины в периоперационном периоде, направленные на оптимальное восстановление пациента после оперативного вмешательства. Протоколы ERAS показали свою эффективность в колопроктологии, гинекологии, ортопедии, гепатобилиарной хирургии [56, 33, 71, 79, 164, 180, 218, 314]. Согласно данным метаанализа, проведенного Nicholson A. с соавторами и включающего 38 исследований и 5 099 хирургических пациентов из различных хирургических разделов, ПУВ позволяет снизить частоту послеоперационных осложнений, а также уменьшить длительность госпитализации [332].

В 2012 году обществом ERAS были разработаны ПУВ для пациентов, перенесших панкреатодуоденальную резекцию (ПДР), в 2019 году данные протоколы были пересмотрены [193].

К настоящему времени имеется множество исследований как рандомизированных, так и нерандомизированных, посвященных вопросу эффективности ПУВ после ПДР [111, 163, 191, 202, 205, 208]. Так, согласно данным метаанализа, проведенного Wang X. Y. с соавторами и включающего 22 исследования и 4 147 пациентов, показано, что внедрение данных протоколов позволяет снизить общую частоту, а также частоту малых послеоперационных осложнений (относительный риск (ОР) 0,80, 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,72–0,88, $p < 0,001$; ОР 0,78, 95 % ДИ 0,69–0,88, $p < 0,001$ соответственно), тогда как влияния на большие осложнения не выявлено (ОР 0,97, 95 % ДИ 0,84–1,13, $p = 0,72$) [204].

В другом метаанализе показано влияние ПУВ на снижение частоты общих и «малых» осложнений (Clavien – Dindo I-II), снижение частоты нарушений эвакуации из желудка (отношение шансов (ОШ) = 0,70; 95 % ДИ 0,58–0,86; $p = 0,0005$), а также уменьшение длительности послеоперационного койко-дня (взвешенная разность средних равна 4,27; 95 % ДИ –4,81–3,73; $p < 0,00001$), по сравнению со стандартным периоперационным ведением [350]. Однако стоит отметить, что в большинстве исследований авторы не отмечают снижения частоты «больших» послеоперационных осложнений (Clavien – Dindo III-IV), послеоперационных панкреатических фистул (ППФ), повторных операций, а также повторных госпитализаций при внедрении в клинику ПУВ [162, 167, 350].

Как отмечалось выше, большинство работ, посвященных концепции ERAS в хирургической панкреатологии, оценивает их эффективность у пациентов, перенесших только ПДР, и существуют лишь отдельные работы, посвященные концепции ускоренной реабилитации после других хирургических вмешательств на ПЖ [60, 93, 165, 219, 209, 309].

При оценке экономической обоснованности ПУВ, в большинстве исследований, оценивающих финансовую составляющую, показано статистически значимое снижение средних затрат на законченный случай при

внедрении ПУВ по сравнению со стандартным периоперационным протоколом [123, 168].

При оценке нежелательных явлений у пациентов при внедрении ПУВ наряду с «неспецифическими» осложнениями, связанными с хирургическим вмешательством на ПЖ, существуют работы, описывающие нежелательные явления, ассоциированные с внедрением ERAS протоколов. Так в работе, проведенной Peng H. с соавторами, установлено, что у пациентов из группы ERAS в послеоперационном периоде выше риск развития гипокалиемии, в сравнении с пациентами из группы с традиционным периоперационным ведением (28,77 % против 8,97 %, $p < 0,001$, соответственно), авторы связывают этот факт с меньшей по объему послеоперационной инфузией электролитов. По результатам исследования сделан вывод, что пероральный прием препаратов калия в послеоперационном периоде является эффективной методикой борьбы с гипокалиемией [160].

Таким образом, концепция ERAS, очевидно, является перспективным направлением хирургической панкреатологии. Однако при анализе имеющейся литературы возникает ряд актуальных вопросов, ответы на которые мы не обнаружили. Будут ли ПУВ эффективны и безопасны не только при ПДР, но и при других вариантах хирургических вмешательств на ПЖ (операции типа Вегер, Фреу, дистальная резекция)? Будут ли эти протоколы эффективны у всех пациентов с хирургической патологией ПЖ, или существует группа пациентов, у которых они будут неэффективны, и необходима ли персонализация протоколов у этих пациентов или необходим полный отказ от ПУВ?

1.3 Основные компоненты протоколов ускоренной реабилитации после операции

Соответственно времени их применения элементы ПУВ разделяются на предоперационные, интраоперационные и послеоперационные. До сих пор непонятно существует ли идеальное сочетание элементов ПУВ, которые следует

внедрить [61, 166]. Какое влияние на послеоперационные результаты оказывает приверженность пациента сочетанию элементов ПУВ, и каков относительный вклад каждого включенного элемента в эти результаты? Исследования, оценивающие результаты в колоректальной хирургии, показали, что существует корреляция между послеоперационными результатами и приверженностью пациента набору элементов, включенных в ПУВ [104].

1. Предоперационные элементы ПУВ.

Предоперационное консультирование

Одной из фундаментальных концепций ускоренного восстановления после операции является предоперационная подготовка больных [331]. Важной составляющей данного этапа является комплексное предоперационное консультирование и обучение пациентов, включающее психологическую поддержку и предоставление подробной информации о предстоящем оперативном вмешательстве, возможных особенностях течения послеоперационного периода. Одной из ключевых задач этапа консультирования является вовлечение пациента в процесс собственного выздоровления [100]. Согласно данным литературы, основными преимуществами, которых удается добиться благодаря комплексному консультированию, являются снижение беспокойства, уменьшение болевого синдрома, снижение частоты послеоперационных осложнений, повышение удовлетворенности пациента от проводимого лечения, уменьшение длительности послеоперационного койко-дня [152, 230].

Предоперационное голодание и углеводная нагрузка

Голод за сутки до операции является старой хирургической традицией, основанной на возможном риске аспирации во время анестезии [182]. Тем не менее, согласно имеющимся работам, длительное предоперационное голодание является одним из факторов, влияющим на инсулинорезистентность, что в свою очередь может сказаться на ухудшении послеоперационных результатов [10, 250]. Согласно рекомендациям Европейского общества клинической нутрициологии и метаболизма (ESPEN), допускается прием прозрачных жидкостей не позднее чем

за 2 часа, а прием твердой пищи не позднее чем за 6 часов до начала анестезии [174]. Исключением являются пациенты с факторами риска аспирации, например, со стенозом выходного отдела желудка или пациенты, страдающие сахарным диабетом, осложненным тяжелой невропатией.

Предоперационная углеводная нагрузка направлена на предотвращение истощения запасов гликогена в печени, вызванного ночным голоданием непосредственно перед операцией, что достигается пероральным приемом раствора богатого углеводами вечером и за 2 часа до операции [29, 125]. Согласно данным имеющихся работ, применение предоперационной углеводной нагрузки является безопасной, позволяет уменьшить инсулинорезистентность, жажду и тревогу [41, 157]. Тем не менее, вопрос влияния углеводной нагрузки на уменьшение послеоперационных осложнений остается открытым [287]. Согласно данным систематического обзора и метаанализа, проведенного Ricci C. с соавторами, предоперационная углеводная нагрузка и прием прозрачных жидкостей в сравнении с голоданием перед плановыми абдоминальными операциями позволяет снизить частоту послеоперационных осложнений (62,4 % против 64,7 %), послеоперационной тошноты и рвоты, длительности госпитализации [286].

Дренирование желчевыводящих протоков

Механическая желтуха является частым проявлением патологии ПЖ и наиболее часто встречаемым симптомом у больных раком головки ПЖ и может приводить к нарушению функции печени, гемостазу [244]. Продолжительный и прогрессирующий холестаз увеличивает риск холангита, печеночной недостаточности, послеоперационных осложнений [16, 282]. В связи с изменением парадигмы в сторону более частого применения неoadьювантного химиотерапевтического лечения при резектабельных и погранично резектабельных опухолях ПЖ, все большему количеству пациентов требуется предоперационное билиарное дренирование (ПБД) [244]. В настоящее время существует ряд метаанализов, оценивающих возможные осложнения, связанные с ПБД [91, 233, 284, 285, 288, 363]. По данным одних из них, существует риск

повышения частоты послеоперационных осложнений, в том числе раневых, без влияния на летальность [285, 288, 363]. Эти результаты подтверждаются обзором базы данных национальной программы повышения качества хирургии (NSQIP) Американского колледжа хирургии, который выявил повышенный риск развития сепсиса и раневых инфекций после дренирования без влияния на летальность, тогда как в метаанализе, проведенном Saleh M. M. с соавторами, не было установлено повышения частоты послеоперационных осложнений [283, 288]. В исследовании, проведенном Moole H. с соавторами, показано уменьшение частоты нежелательных явлений в послеоперационном периоде после ПБД [233]. Согласно имеющимся работам, хирургическое вмешательство на ПЖ может проводиться без предварительного ПБД у бессимптомных пациентов с уровнем билирубина в сыворотке крови ниже 250 мкмоль/л (15 мг/дл) [282]. Что касается выбора способа ПБД, то к настоящему времени эндоскопическое ретроградное стентирование рекомендуется в качестве предпочтительного способа, однако, если оно является технически невыполнимым (анатомические особенности, отсутствие подготовленных специалистов), альтернативными методиками ПБД являются эндоскопическое ультрасонографическое или чрескожное чреспеченочное дренирование [116, 236]. Согласно существующим работам, использование саморасправляющихся металлических стентов при ПБД является более предпочтительным, поскольку частота повторных вмешательств при их использовании вследствие миграции или окклюзии составляет от 7 до 35 %, тогда как при использовании пластиковых стентов данный показатель составляет от 45 до 93 % [31, 89]. Очевидно, не смотря на согласованные позиции предоперационного ведения, остаются разночтения в оценке их эффективности, что требует более детального изучения комплекса используемых мер предоперационной профилактики осложнений на исходах хирургического лечения.

2. Интраоперационные элементы ПУВ

Мультимодальное обезболивание (МО)

Мультимодальный подход к обезболиванию является лучшей стратегией

для получения оптимального контроля над болью и обеспечения выздоровления пациента [109]. Ключевым элементом МО является нейроаксиальная блокада – эпидуральная блокада в среднегрудном отделе, которая обеспечивает превосходную анальгезию и связана со снижением ответа на хирургический стресс [188]. Эпидуральная анестезия при больших открытых хирургических вмешательствах снижает частоту осложнений, особенно респираторных, и способствует восстановлению функции кишечника по сравнению с системными опиоидами [58, 206, 310]. Согласно данным ретроспективного исследования, проведенного Pratt с соавторами, показано, что эпидуральная анестезия при операциях на ПЖ может быть связана с увеличением серьезных послеоперационных осложнений, обусловленных послеоперационной гипотензией, которая может привести к несостоятельности анастомозов [171]. Однако ни одно другое исследование не подтвердило эти выводы, а эпидуральная анестезия до сих пор считается «золотым стандартом». В случае возникновения гипотензии на фоне эпидуральной анальгезии вследствие вазодилатации вазопрессоры следует рассматривать как методику выбора в сравнении с избыточной внутривенной инфузией [200, 220]. Назначение ацетаминофена (парацетамола) и нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) должны применяться рутинно с целью потенцирования эффекта эпидуральной анальгезии, что позволяет в большинстве случаев отказаться от применения опиоидных анальгетиков, а также способствует более ранней активизации пациента [172]. Согласно данным Кокрановского обзора, ацетаминофен эффективен при регулярном приеме каждые 4–6 ч. до 4 г в сутки, доза препарата должна быть снижена у пациентов с подтвержденной печеночной дисфункцией [319]. Назначение опиоидных анальгетиков считается обоснованным только при отсутствии адекватного обезболивания (визуальная аналоговая шкала боли < 4/10) при использовании вышеперечисленных методик [313].

Сбалансированная инфузионная терапия

В настоящее время издано множество работ, показывающих увеличение частоты послеоперационных осложнений, связанных с интра- и/или

периоперационной внутривенной перегрузкой жидкостью при операциях на ПЖ [160, 192, 214]. Чрезмерная периоперационная гидратация вызывает пропотевание жидкости в интерстициальное пространство с последующим развитием отека стенки кишки, развитием воспалительной реакции и, как следствие, повышением риска несостоятельности анастомоза [120]. Имеются работы, по результатам которых сделаны выводы о повышенном риске послеоперационных панкреатических фистул (ППФ) при либеральном типе инфузионной терапии [122, 339].

По мнению многих авторов, рестриктивный тип и цель-ориентированная инфузионная терапия являются более предпочтительными режимами терапии. По результатам работы, проведенной Park J. с соавторами и включающей 214 пациентов, перенесших ПДР, частота больших осложнений (19,0 % против 18,7 %; $p > 0,999$), клинически значимых ППФ (15,5 % против 15,1 %; $p > 0,999$) и длительности госпитализации ($p = 0,514$) при сравнении группы пациентов с рестриктивным типом инфузии и контрольной группой являются сопоставимыми [151]. Согласно метаанализу, рестриктивная инфузионная терапия не вызывает негативных последствий у пациентов после ПДР [335]. В рандомизированном исследовании показано, что цель-ориентированная инфузионная терапия в сочетании с ПУВ позволяет значительно уменьшить длительность послеоперационного пребывания в стационаре и количество осложнений [304]. Эти данные подтверждаются результатами более поздних исследований [83, 211, 262, 334].

Послеоперационная декомпрессия желудка

По результатам имеющихся рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) и метаанализов рутинная назогастральная интубация после абдоминальных операций связана со значительным дискомфортом для пациентов и с повышенным риском респираторных осложнений [161, 302, 349]. С другой стороны, отказ от рутинной назогастральной интубации позволяет снизить длительность послеоперационного пребывания в стационаре, быстрее восстановить функцию кишечника и начать энтеральное питание [41, 143, 216, 217].

Согласно данным рандомизированного исследования (IPOD Trial), проведенного Bergeat D. с соавторами, включающем 111 пациентов, перенесших ПДР, статистически значимых различий в частоте возникновения послеоперационных осложнений (Clavien – Dindo II степени или выше) между группами пациентов, которым проводилась и не проводилась рутинная установка назогастрального зонда, не выявлено. По результатам исследования авторами сделан вывод, что отказ от рутинной установки назогастрального зонда является безопасным [239]. В исследовании, проведенном Kunstman J. W. с соавторами и включающем 250 пациентов, перенесших ПДР, рутинная назогастральная интубация была связана с увеличением длительности госпитализации, более поздним началом энтерального питания как твердой, так и жидкой пищей, а также более частым нарушением эвакуации из желудка [240]. Однако имеются работы, показывающие, что установка назогастрального зонда может способствовать снижению риска нарушения эвакуации из желудка [187].

Основываясь на рекомендациях общества ERAS, назогастральный зонд необходимо удалить по окончании хирургического вмешательства [193].

Дренирование брюшной полости

Дренирование брюшной полости является одним из «краеугольных камней» хирургической панкреатологии [132]. В настоящее время существует несколько РКИ, изучающих вопрос дренирования или не дренирования брюшной полости, а также раннее удаление дренажей после операций на ПЖ. В исследовании, проведенном Conlon K. C. с соавторами, и включающем 179 пациентов, перенесших резекционные вмешательства на ПЖ (139- ПДР, 40 – дистальная резекция) показано, что дренирование брюшной полости не способствует снижению частоты послеоперационных осложнений, летальности или повторных хирургических вмешательств. Авторами сделан вывод, что дренирование брюшной полости не считается обязательным после резекционных вмешательств [296]. В работе Witzigmann H. с соавторами, включающей 395 пациентов, перенесших ПДР, в группе пациентов без дренирования выявлено значительное снижение частоты возникновения ППФ и осложнений, ассоциированных со

свищами [327]. В Кокрановском обзоре показано, что внутрибрюшное дренирование может снизить 90-дневную летальность, по сравнению с пассивным дренированием. Данные о влиянии активного дренирования на 30-дневную летальность или послеоперационные осложнения очень неопределенны, а раннее удаление дренажа может снизить частоту интраабдоминальных инфекционных осложнений и длительность пребывания в стационаре у пациентов с низким риском ППФ, но доказательства очень сомнительны [293].

Раннему удалению внутрибрюшных дренажей посвящено мультицентровое РКИ, проведенное Dembinski J. с соавторами (141 пациент, перенесший ПДР). Сделан вывод, что раннее удаление дренажей не увеличивает частоту инфекционных осложнений при отсутствии к третьему послеоперационному дню признаков ППФ [145].

Имеются работы, показывающие преимущества персонифицированного подхода к дренированию брюшной полости после хирургических вмешательств на ПЖ. Так в работе, проведенной McMillan M. T. с соавторами, для выбора тактики ведения пациентов использовали показатели шкалы риска фистулы (Fistula Risk Score, разработана ранее Callery M. P. с соавторами). У пациентов низкого риска (FRS 0–2 балла) возможно завершение оперативного вмешательства без дренирования брюшной полости, тогда как у пациентов среднего и высокого риска (FRS 3–10 баллов) показано дренирование с ранним удалением дренажа на 3-й послеоперационный день при низком уровне амилазы в отделяемом из дренажа ($\leq 5\,000$ ЕД/л в 1-й послеоперационный день) или позже по усмотрению хирурга (при уровне амилазы $> 5\,000$ ЕД/л в день). Использование разработанной стратегии позволяет значительно снизить частоту осложнений (общих и ассоциированных с ППФ), а также уменьшить длительность госпитализации [94, 237]. Как видно приемы интраоперационного воздействия на профилактику возможных осложнений являются перспективной стратегией улучшения исходов операции, однако единая оценка их эффективности и применимости отсутствует.

3. Послеоперационные элементы ПУВ

Раннее энтеральное питание

Мальнутриция является распространенным состоянием среди пациентов, которым показаны хирургические вмешательства на ПЖ, и ассоциирована с высокой частотой послеоперационных осложнений (40 %) [88, 115, 270]. Раннее энтеральное питание после операций на ПЖ, в том числе и ангиопластических, является безопасным и осуществимым, в соответствии с данными ряда исследований, в том числе нескольких РКИ и систематических обзоров [103, 141, 142, 149, 247], даже при наличии нарушения эвакуации из желудка и ППФ [146, 212]. По возможности необходимо начинать как можно более раннее энтеральное питание, учитывая его переносимость. При энтеральном потреблении пациентом менее 60 % от нормы калорий необходимо применение стратегии искусственной послеоперационной нутритивной поддержки [221]. Однако способ нутритивной поддержки остается обсуждаемым вопросом [140, 343]. Ряд исследователей показывают преимущества раннего энтерального зондового питания, особенно за счет его способности стимуляции желудочно-кишечного тракта [32, 169]. Другие исследования доказывают преимущества комбинированного парентерального питания, либо полного парентерального питания как альтернативного метода нутритивной поддержки, особенно в ситуациях невозможности проведения энтерального питания [170, 268]. У ослабленных пациентов, получающих периоперационное химиотерапевтическое лечение и нуждающихся в длительной послеоперационной нутритивной поддержке, возможной опцией может являться питающая еюностомия [243]. Учитывая мультифакторный характер причин, которые могут вызывать мальнутрицию, стратегия нутритивной поддержки должна иметь индивидуальный подход, основанный на состоянии пациента, клинической картине заболевания и возможных послеоперационных нежелательных явлениях [318].

По данным проспективного рандомизированного исследования, проведенного Воробей А. В. с соавторами, раннее энтеральное питание при хирургическом лечении хронического панкреатита увеличивает уровень

трансферрина, альбумина, лимфоцитов на 5-е и 10-е сутки ($p < 0,001$), ускоряет восстановление функции кишечника ($p = 0,002$), уменьшает длительность госпитализации ($p = 0,001$) [42]. Shen J. с соавторами в метаанализе оценивали эффективность иммунного энтерального питания при операциях по поводу гастроинтестинальных злокачественных опухолей. В анализ включено 20 рандомизированных исследований и 3 692 пациента. По результатам авторами сделан вывод, что иммунное энтеральное питание является безопасным и эффективным, позволяя снизить частоту осложнений (общих и инфекционных), а также длительность пребывания в стационаре [150].

Аналоги соматостатина

Применение аналогов соматостатина в хирургической панкреатологии является одним из самых спорных вопросов. В настоящее время существует множество РКИ, оценивающих влияние данной группы препаратов на послеоперационные результаты [333]. По результатам исследований аналоги соматостатина не влияют на частоту развития ППФ после дистальной резекции ПЖ, но позволяют уменьшить частоту клинически значимых ППФ после ПДР [131, 320]. По результатам метаанализа, проведенного Adiamah A. с соавторами и включающего 12 РКИ, аналоги соматостатина не улучшают течение послеоперационного периода, в том числе не уменьшают частоту ППФ после ПДР [352].

В последнее время большие надежды возлагали на пасиреотид – аналог соматостатина с высоким сродством к рецепторам соматостатина (4 из 5 рецепторов), в то время как октреотид связывается только с рецепторами соматостатина [315]. Так, по результатам метаанализа, включающего 5 исследований и 1 571 пациента, пасиреотид не снижает частоту ППФ после дистальных резекций ПЖ, но снижает частоту ППФ и повторных госпитализаций при ПДР [232]. Однако по результатам систематического обзора и метаанализа, проведенного Liu X. с соавторами, применение пасиреотида при операциях на ПЖ не снижает частоту клинически значимых ППФ, а также существенно не улучшает течение послеоперационного периода [158].

Имеются работы, доказывающие эффективность аналогов соматостатина в плане профилактики ППФ только у пациентов высокого риска в плане развития данного осложнения («мягкая» текстура поджелудочной железы, узкий ГПП) [317, 321].

По результатам РКИ, проведенного Cao Z. с соавторами, сделан вывод, что профилактическое применение соматостатина позволяет уменьшить частоту клинически значимых ППФ у пациентов с промежуточным риском после ПДР [95].

Согласно последней редакции рекомендаций общества ERAS, рутинное использование аналогов соматостатина для снижения клинически значимых ППФ не может быть рекомендовано, необходимы дальнейшие исследования [193].

Ранняя активизация пациентов в послеоперационном периоде

В настоящее время хорошо известно, что длительный постельный режим в послеоперационном периоде связан с рядом нежелательных эффектов, таких, как атрофия мышц, тромбоэмболические осложнения, инсулинорезистентность, которые могут отсрочить выздоровление пациента [36, 358].

Существует ряд работ, оценивающих результаты ранней активизации после операции в различных хирургических разделах. Согласно этим работам, ранняя мобилизация обеспечивает сокращение сроков госпитализации, а также уменьшение частоты осложнений и улучшение функционального состояния к моменту выписки [11, 77, 147, 197, 365].

В РКИ, включающем 83 пациента после открытых операций на ПЖ, показано, что активизация пациентов в день операции (при условии стабильной гемодинамики), по сравнению с активизацией в первый послеоперационный день, позволяет в большей степени улучшить оксигенацию, что потенциально способствует уменьшению осложнений и ускорению функционального восстановления [179].

Согласно данным РКИ, проведенного Weyhe D. с соавторами, сделан вывод, что контролируемая физиотерапия или предписанные домашние упражнения после резекции по поводу рака ПЖ безопасны и выполнимы, их следует

предложить, и начать выполнять как можно скорее для улучшения качества жизни пациентов [155].

Профилактика послеоперационной тошноты и рвоты

Наряду с выраженным субъективным дискомфортом, который вызывает послеоперационная тошнота и рвота (ПОТР), наиболее важными нежелательными эффектами, влияющими на послеоперационные результаты, также являются следующие: обезвоживание, электролитный дисбаланс, расхождение швов раны и увеличение длительности пребывания в стационаре [40]. По данным имеющихся научных статей, частота послеоперационной рвоты в среднем составляет около 20 %, а тошноты – около 40 %, однако у пациентов с высоким риском частота ПОТР может достигать 80 % [324]. Наиболее часто для оценки риска развития ПОТР используется прогностическая система, разработанная Apfel С. С. с соавторами, включающая четыре фактора риска, а именно: женский пол, эпизоды укачивания или ПОТР в анамнезе, некурящий статус и периоперационное использование опиоидов [98]. Имеются исследования, в которых факторами риска ПОТР определены следующие: длительная анестезия, тип хирургического вмешательства (лапароскопическая хирургия), а также использование летучих анестетиков и опиоидов (как интра-, так и послеоперационных) [201].

Что касается ПОТР в хирургической панкреатологии, по данным сравнительного исследования, включающего пациентов, перенесших ПДР, показано, что ранняя мобилизация, метоклопрамид и удаление назогастрального зонда в 1-й или на 2-й послеоперационный день позволяют снизить частоту развития ПОТР [181]. В целом количество исследований, оценивающих проблему ПОТР в хирургической панкреатологии, является небольшим, однако по мнению большинства авторов, имплементация данных, полученных из других разделов хирургии, касающихся данного вопроса, является допустимой [306].

По данным научных статей, сочетание дексаметазона с мидазоламом значительно снижает частоту ПОТР по сравнению с плацебо после лапароскопических вмешательств [273]. В Кокрановском обзоре показано, что дексаметазон лучше, чем ондансетрон предотвращает тошноту и рвоту в раннем

послеоперационном периоде (4–6 ч.), тогда как оба препарата одинаково эффективны в предотвращении рвоты до 24 ч. [137]. Согласно данным международного консенсуса (4-я редакция), применение антагонистов серотониновых рецепторов 5-HT₃ (ондансетрон) в сочетании с дексаметазоном является более эффективной комбинацией по сравнению с только антагонистами рецепторов 5-HT₃ в профилактике ПОТР [186].

Существуют работы, показывающие эффективность акупунктуры в профилактике ПОТР. Наиболее часто описываемой точкой является акупунктурная точка «перикард 6», расположенная на ладонной стороне предплечья между сухожилием длинной ладонной мышцы и сухожилием лучевого сгибателя запястья примерно на 6 см проксимальнее запястья. Согласно данным Кокрановского обзора, стимуляция данной точки при помощи различных методик и инструментов (в т. ч. иглоукалывание, нейростимуляторы, иглы для электростимуляции, лазер) эффективна в снижении риска ПОТР и потребности в противорвотных средствах [323].

Стимуляция желудочно-кишечного тракта

По результатам РКИ и метаанализа, применение жевательной резинки без сахара в послеоперационном периоде способствует более раннему восстановлению функции кишечника в среднем на 18 часов в колоректальной хирургии и на 20 часов – в абдоминальной хирургии [139, 238]. Существует лишь одно РКИ, посвященное применению жевательной резинки при панкреатодуоденальной резекции, однако данное исследование не выявило статистически значимых различий в улучшении послеоперационных результатов, в частности, кишечной непроходимости, тем не менее, авторами отмечена положительная тенденция в стимуляции ЖКТ [153].

В метаанализе, проведенном Zhang S. с соавторами и включающем 7 РКИ показано, что применение чрескожной электрической акупунктурной стимуляции может способствовать более быстрому восстановлению функции ЖКТ. При сравнении основной и контрольной групп показаны статистически значимые различия в частоте послеоперационного вздутия живота (относительный риск

(OR) = 0,53; 95 % ДИ 0,40–0,72, $p < 0,0001$), уменьшение времени до отхождения первых газов (средняя разница = $-7,31$; 95 % ДИ от $-11,33$ до $-3,30$; $p = 0,0004$) и уменьшение времени до первого послеоперационного стула (средняя разница = $-5,28$; 95 % ДИ от $-7,23$ до $-3,33$; $p < 0,0001$) [337]. Имеется также ряд работ, в которых показана эффективность резонансной электростимуляции как способа лечения моторно-эвакуаторных нарушений [82].

Кроме того, два метаанализа оценивают использование различных фармакологических средств в послеоперационной стимуляции кишечника. По данным анализа не показано улучшение результатов при применении дигидроэрготамина (два исследования), метоклопрамида и бромоприда (четыре исследования), эритромицина (три РКИ), неостигмина (два исследования) [92, 338]. В метаанализе, проведенном Tang G., установлено, что периоперационное назначение пробиотиков или синбиотиков может эффективно способствовать восстановлению функции ЖКТ после онкологических абдоминальных операций [294]. Имеются также работы, показывающие, что послеоперационное употребление кофе или кофеина улучшает перистальтику кишечника и уменьшает длительность госпитализации у пациентов, перенесших плановые колоректальные операции [340].

Как видно, послеоперационный период остается наиболее уязвимым и малопредсказуемым в связи с возникновением осложнений. Предложенные и используемые в практике элементы воздействия в рамках ПУВ неоднозначны и требуют уточнения.

Несмотря на большое количество существующих элементов и их вариаций, до сих пор остается открытым вопрос, что является критерием эффективности ПУВ? Необходимо ли пациенту выполнить все элементы ПУВ, чтобы он считался эффективным, или существуют элементы, или комбинация элементов, при невыполнении которых произойдет ухудшение послеоперационных результатов, а невыполнение других элементов не скажется на результатах?

Влияние предоперационной подготовки (преабилитации) на послеоперационные результаты в хирургической панкреатологии

По данным литературы, частыми состояниями, характерными для пациентов с патологией ПЖ, которым необходимо оперативное лечение, являются потеря массы тела и скелетной мускулатуры, а также мальнутриция (состояние, возникающее в результате недостаточного употребления или усвоения пищи, что приводит к изменению состава тела и клеточной массы тела и уменьшению физической и психической функции, а также к ухудшению клинического исхода болезни) [26, 173]. Низкое значение прогностического нутриционного индекса (рассчитывается на основе концентрации сывороточного альбумина и общего количества лимфоцитов) является независимым прогностическим признаком развития послеоперационных осложнений (в том числе и ППФ) у пациентов, оперированных по поводу рака ПЖ (ОР 2,52; 95 % ДИ 1,37–4,63) [249]. В работе, проведенной LaTorre с соавторами и включающей 143 пациента с протоковой аденокарциномой, обнаружена корреляция между мальнутрицией и частотой послеоперационных осложнений (ОР 2,66; 95% ДИ 1,36–8,57; $p = 0,001$) [228].

Кроме того, атрофия паренхимы ПЖ и/или обструкция главного панкреатического протока могут влиять как на продукцию ферментов, так и на их секрецию в двенадцатиперстную кишку, что приводит к нарушению пищеварения и/или мальабсорбции питательных веществ [66, 177]. Более 80 % пациентов с хирургической патологией ПЖ предъявляют жалобы на снижение массы тела, а у трети пациентов этот показатель составляет более 10 % от их обычной массы тела [248].

В 1989 году I. Rosenberg предложил термин «саркопения – прогрессирующее и генерализованное снижение массы скелетной мускулатура (СКМ) и качественное изменение ее функции [75]. Имеется множество работ, показывающих корреляцию между наличием саркопении и ухудшением послеоперационных результатов, удлинением койко-дня, а также уменьшением

общей выживаемости при операциях по поводу злокачественных образований ПЖ [15, 265, 267, 311].

В последнее время происходит сдвиг парадигмы в плане периоперационной оптимизации и ведения пациентов, при которой наряду с акцентом на послеоперационный период особая роль отводится этапу дооперационной подготовки и оптимизации нутритивного и физического состояния пациента – «преабилитация». Комплексные программы преабилитации показали свою эффективность в торакальной и колоректальной хирургии, а именно позволили снизить частоту послеоперационных осложнений, длительность госпитализации [154, 189, 289, 356].

Наряду с физическими упражнениями и нутриционной поддержкой, которые являются краеугольными камнями большинства мультимодальных преабилитационных программ, часть авторов отмечает важность психологической поддержки, а также отказа от курения. Так, согласно данным систематического обзора, проведенного Thomsen T. с соавторами, установлено, что отказ от курения за 4 недели до операции с использованием никотинзаместительной терапии позволяет снизить частоту послеоперационных осложнений ($p < 0,001$) [353]. Имеются отдельные работы, оценивающие влияние предоперационной коррекции экзокринной и эндокринной недостаточности ПЖ в рамках программ преабилитации, которую, по мнению ряда авторов, необходимо проводить всем пациентам при планировании хирургических вмешательств по поводу рака ПЖ [234, 255, 279].

Нормализация нутритивного статуса пациента может помочь в улучшении послеоперационных результатов, а также стать важной частью сопроводительной терапии на протяжении всего цикла лечения онкологической патологии ПЖ [24, 190, 245]. Лучшая стратегия нутриционной поддержки при планировании химиотерапии, а также хирургического этапа лечения все еще является дискуссионным вопросом, по данным имеющихся работ показано, что раннее устранение нутриционной недостаточности может улучшить переносимость лечения, общего состояния и улучшить выживаемость [223, 364].

В нескольких исследованиях изучалась корреляция между предоперационной физической подготовленностью и послеоперационными результатами в гепатопанкреатобилиарной хирургии. В работе, проведенной Hayashi K., выявлена корреляция между вероятностью развития больших послеоперационных осложнений (по классификации Clavien – Dindo ≥ 3) и результатами предоперационного 6-минутного теста ходьбы. Авторами сделан вывод, что вероятность развития осложнений выше у пациентов, показавших в тесте ходьбы результат менее 400 метров [281]. Ausania с соавторами установили, что низкие показатели кардиопульмонального нагрузочного тестирования у пациентов, перенесших ПДР, ассоциированы с риском развития ППФ [156].

Тем не менее, вопрос оптимального набора упражнений, а также места их проведения при планировании комплекса предоперационных физических упражнений остается дискуссионным. По данным ряда авторов, проведение данных программ в рамках лечебного учреждения сопряжено с лучшим мониторингом объема и качества выполнения физических упражнений, однако сопряжено и с более высокими финансовыми затратами, а также проблемами логистического характера для пациента при отдаленности места проживания от лечебного учреждения, что в ряде случаев заставляет пациентов отказаться от преабилитации [300]. Данная проблема особенно актуальна для пожилых и ослабленных пациентов, для которых программы преабилитации, вероятно, могли бы иметь максимальное преимущество [112]. Преимуществом выполнения комплекса предоперационных упражнений в домашних условиях является удобство для пациента, а также отсутствие дополнительной нагрузки на медицинские организации, имея при этом очевидный недостаток, касающийся возможного контроля качества выполнения упражнений (супервайзинг), а также мотивации пациентов к выполнению упражнений [114, 280]. Данная проблема может быть решена удаленным контролем при помощи телефонной связи, видеоконтроля, мобильных приложений, а также организацией выездной физиотерапевтической бригады [266, 325]. Что же касается содержания программ физических упражнений, учитывая короткий предоперационный период,

необходимо внедрение высокоинтенсивных тренировок, которые по возможности должны быть нацелены на улучшение физической формы пациента и включающие как аэробные и анаэробные нагрузки, так и силовые упражнения [185, 327].

Внедрение преабилитации позволяет улучшить нутриционный статус, физическое состояние, а также сократить среднюю длительность госпитализации ($p = 0,045$) при операциях по поводу злокачественных опухолей гепатопанкреатобилиарной области [114]. По результатам метаанализа, включающего 6 исследований и 957 пациентов, установлено, что программы преабилитации в гепатопанкреатобилиарной хирургии позволяют снизить длительность госпитализации в среднем на 5,2 дня ($p = 0,03$), а также улучшить кардиопульмональную функцию, качество жизни и уменьшение саркопении [327].

Как видно, преабилитация, вероятно, является перспективным методом улучшения периоперационных результатов в хирургической панкреатологии, однако работ, посвященных данной проблеме, остается крайне мало, малоизученным также является вопрос ценности программ преабилитации в сочетании их с протоколами ускоренного восстановления.

1.4 Прогнозирование рисков развития послеоперационных осложнений в хирургической панкреатологии и их значение в клинической практике

Как уже указывалось ранее, частота осложнений после хирургических вмешательств на ПЖ остается высокой. Возможность точной периоперационной оценки риска возникновения данных осложнений даст возможность персонализировать периоперационное сопровождение для отдельных пациентов путем корректировки возможных факторов риска, а также применения методик и способов профилактики осложнений, что позволит улучшить послеоперационные результаты [51, 52, 274].

По данным имеющихся исследований, факторами риска инфекционных осложнений после ПДР являются следующие: мужской пол, возраст 70 лет и

старше, индекс массы тела не менее 25 кг/м², другие злокачественные новообразования в анамнезе, заболевания печени, инфицирование желчевыводящих протоков, продолжительность операции 7 ч. и более, интраоперационная гемотрансфузия и «мягкая» текстура ПЖ, узкий главный панкреатический проток (ГПП). Факторами риска инфекционных осложнений после дистальной резекции ПЖ являются следующие: курение, продолжительность операции 5 часов и более, интраоперационная гемотрансфузия и нелапароскопическое вмешательство [4, 5, 39, 53, 271, 344].

По данным метаанализов, факторами, ассоциированными с послеоперационной раневой инфекцией, пневмонией, а также ППФ, являются висцеральное ожирение, а также саркопеническое ожирение. [276, 348].

Саркопения является одним из факторов риска развития послеоперационных осложнений, а также летальности при операциях по поводу осложнений хронического панкреатита. По результатам метаанализа показано значение саркопении как фактора риска послеоперационных осложнений и летальности при абдоминальных операциях, однако имеются метаанализы, в которых саркопения не является значимым негативным прогностическим фактором послеоперационных осложнений [207, 265, 299].

Согласно данным систематического обзора и метаанализа, включающего 52 774 пациента и 122 исследования, установлены следующие факторы ППФ (авторы разделили ППФ на следующие группы: все ППФ – биохимическая несостоятельность, тип В и С, а также группа клинически значимых ППФ – тип В и С). Так мужской пол, высокий индекс массы тела, холангит в анамнезе, сердечно-сосудистые заболевания, операция по поводу доброкачественных образований, внепанкреатическая локализация опухоли, массивная интраоперационная кровопотеря, структура паренхимы (мягкая), ширина панкреатического протока (< 3 мм), высокий уровень амилазы в отделяемом из дренажа в первый послеоперационный день были ассоциированы с обеими группами ППФ. Курение, хроническая обструктивная болезнь легких, артериальная гипертензия, низкий предоперационный уровень билирубина в

плазме крови, низкий пиковый предоперационный уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ), предоперационный лейкоцитоз и длительная операция ассоциированы со всеми ППФ, но не с клинически значимыми ППФ. Отсутствие предоперационного панкреатита, отсутствие неoadъювантной химиотерапии, применение аналогов соматостатина, отсутствие венозной или артериальной резекции и высокий уровень сывороточной амилазы в 1-й послеоперационный день были ассоциированы с КЗ ППФ, но не со всеми ППФ [333].

Большинством авторов признается факт, что жесткость паренхимы ПЖ является одним из ведущих прогностических факторов риска ППФ, однако пальпаторная оценка жесткости паренхимы с целью прогнозирования ППФ является крайне субъективным методом, и необходимо использование более объективных методик [305, 336].

Имеется множество работ, оценивающих эффективность лучевых методов диагностики (КТ, МРТ, ультразвуковой эластографии) для оценки риска развития ППФ после резекционных вмешательств на ПЖ.

Компьютерная томография. В работе, проведенной Savin M. L., разработана балльная система оценки риска клинически значимой ППФ после ПДР, включающая данные КТ исследования. Авторы оценивали предполагаемый объем остатка ПЖ ($0 \text{ баллов} < 41 \text{ см}^3 < 3 \text{ балла}$), плотность печени ($0 \text{ баллов} < 45 \text{ HU} < 2 \text{ балла}$), диаметр главного панкреатического протока ($0 \text{ баллов} < 2,5 \text{ мм} < 2 \text{ балла}$). При сумме баллов более 4 вероятность ППФ составляет 60 % (95 % ДИ 37,87–82,13), менее 4 баллов – 12,3 % (95 % ДИ 3,79–20,81) [295].

В другом исследовании в качестве прогностического критерия риска ППФ использовали отношение площади висцерального жира к скелетной мускулатуре. Значение данного показателя $\geq 1,94$ является независимым предикторным фактором ППФ (ОШ = 4,28; 95 % ДИ 1,43–12,9; $p = 0,0095$) [256].

В работе, проведенной Гальчиной Ю. С. с соавторами, выявлены оптимальные КТ-значения толщины ПЖ, диаметра панкреатического протока,

плотности ПЖ, коэффициента накопления и вымывания контрастного вещества в качестве предикторов послеоперационного панкреатита, панкреатического свища, послеоперационного кровотечения после ПДР. В другой работе автора обнаружено, что у пациентов с клинически значимой ППФ среднее значение остатка культуры ПЖ больше, чем у пациентов без ППФ ($37,5 (29; 75) \text{ см}^3$ против $(27 \pm 15) \text{ см}^3$ соответственно) [12, 25].

В работе, проведенной Ohgi K с соавторами, по результатам мультифакторного анализа установлено, что плотность паренхимы ПЖ $\geq 30,0 \text{ HU}$ (ОШ = 3,72; $p < 0,001$), индекс массы тела $\geq 25,0 \text{ кг/м}^2$ (ОШ = 3,67; $p < 0,001$) и диаметр главного панкреатического протока $< 3,0 \text{ мм}$ (ОШ = 1,84; $p = 0,034$) являются независимыми факторами риска ППФ после ПДР [254].

Магнитно-резонансная томография (МРТ)

В работе Fukada M. с соавторами использовали отношение интенсивности сигнала ПЖ к скелетной мускулатуре на T1-взвешенных снимках МРТ в качестве предиктора ППФ после дистальной резекции ПЖ. Значение данного показателя более 1,37 является независимым прогностическим фактором ППФ (ОШ = 23,25; 95 % ДИ 3,93–454,03; $p < 0,01$) [345].

В работе, проведенной Miyamoto N. с соавторами, использовали измеряемый коэффициент диффузии (apparent diffusion coefficient) как прогностический признак ППФ. По результатам исследования установлено, что значение данного показателя более 1,35 или более ($1,50 \times 10^{-3}$) $\text{мм}^2/\text{с}$ является оптимальным прогностическим показателем ППФ. Чувствительность и специфичность разработанной модели 78,6 % и 78,5 % соответственно [277].

Ультразвуковая эластометрия

В работе Tian X. F. с соавторами установлено, что при проведении трансабдоминальной ультразвуковой компрессионной эластографии значение сдвиговой волны более 1,1 м/с в зоне предполагаемой резекции ПЖ является прогностическим критерием ППФ после ПДР (площадь фигуры под ROC кривой 0,864, чувствительность 72,2 %, специфичность 92,3 %) [278]. В другом

исследовании установлено, что средняя эластичность менее 2,2 м/с является значимым фактором ППФ ($p = 0,003$) [215].

Тем не менее, встречаются работы, не показывающие диагностическую ценность эластографии в плане прогнозирования послеоперационных осложнений. Так Marasco G. с соавторами показали сопоставимые значения акустической импульсно-волновой эластометрии у пациентов с ППФ и без данного осложнения после резекций ПЖ ($1,33 \pm 0,31$ против $1,26 \pm 0,3$, $p = 0,337$). Авторы отмечают, что недостатком методики трансабдоминальной эластометрии является удаленность паренхимы ПЖ от ультразвукового датчика, что может значительно снижать информативность методики [258].

Данный недостаток отсутствует у методики эндоскопической ультразвуковой эластометрии. В своей работе авторы из университетской клиники Нагоя при помощи дополнительного программного обеспечения переводили цветные эластографические снимки зоны предполагаемой резекции ПЖ в серошкальное изображение и далее рассчитывали среднюю эластичность паренхимы. При значении данного показателя более 70 риск развития ППФ является высоким (чувствительность и специфичность составили 84,2 % и 80,0 % соответственно) [359].

Имеется также работа, оценивающая анализ биоэлектрического импеданса с расчетом индекса жировой ткани. Показана умеренная корреляция между данным показателем и степенью стеатоза, измеренного гистологически ($r = -0,659$, $p < 0,001$). Площадь фигуры под ROC кривой, разработанной прогностической модели, составила 0,884 [175].

В настоящее время существует большое количество работ, оценивающих различные лабораторные показатели для прогнозирования послеоперационных осложнений после хирургических вмешательств на ПЖ.

По данным метаанализа, включающего 15 РКИ и 2 212 пациентов, послеоперационный уровень прокальцитонина является лучшим маркером для прогнозирования послеоперационных инфекционных осложнений в хирургической панкреатологии. Чувствительность, специфичность и площадь

фигуры под ROC кривой на третий послеоперационный день для С-реактивного белка и прокальцитонина составляет 62 %, 67 %, 0,772 и 74 %, 79 %, 0,845 соответственно [362].

Имеются также работы, показывающие корреляцию между низким уровнем С-реактивного белка к седьмому послеоперационному дню ($< 7,6$ мг/дл) с лучшими показателями отдаленной выживаемости у пациентов с протоковой аденокарциномой ПЖ [90].

Согласно данным метаанализа, включающего 17 исследований и 8 701 пациента, перенесшего резекционные вмешательства на ПЖ, прогностическими критериями развития клинически значимых ППФ являются следующие: повышение уровня амилазы в отделяемом из дренажа и в сыворотке крови, несерозное отделяемое по дренажу, а также доказанное микробное инфицирование данного отделяемого, повышение температуры тела; повышение уровня С-реактивного белка, лейкоцитоз и перипанкреатические жидкостные скопления по данным компьютерной томографии [144].

В работе, проведенной в университете Вероны, послеоперационная гиперамилаземия является независимым послеоперационным фактором неблагоприятных явлений. Так, при сравнении пациентов с гиперамилаземией и пациентов без нее наблюдается статистически значимое увеличение частоты послеоперационных осложнений (Clavien – Dindo \geq II: 52,6 % против 30,8 %), бактериемии (12,6 % против 6,0 %), плеврального выпота (13,3 % против 5,3 %), аррозивных кровотечений (13,3 % против 7,5 %), острого панкреатита (10,3 % против 0,0 %) и инфекционных осложнений (18,5 % против 10,9 %; все показатели $p < 0,05$) [272].

Согласно литературному обзору, проведенному Коваленко З. А. и Ефановым М. Г., факторами риска послеоперационных кровотечений после резекционной хирургии поджелудочной железы являются уровень сывороточного билирубина > 200 мкмоль/л (ОШ = 10,28; 95 % ДИ 3,51–30,07; $p < 0,001$) и клинически значимая ППФ (ОШ = 6,39; 95 % ДИ 1,59–25,74; $p = 0,009$), предоперационная оценка по ASA ≥ 3 (ОШ = 3,04; 95 % ДИ 1,1–8,0; $p = 0,025$),

мужской пол (ОШ = 2,4; 95 % ДИ 1,4–4,2; $p = 0,001$), артериальная гипертензия (ОШ = 1,8; 95 % ДИ 1,0–3,1; $p = 0,004$), уровень гемоглобина < 110 г/дл (ОШ = 2,01; 95 % ДИ 1,01–3,76; $p = 0,036$), мультивисцеральный характер резекции (ОШ = 1,98; 95 % ДИ 0,99–3,71; $p = 0,040$) [22].

В настоящее время предложено большое количество мульти факторных систем оценки риска развития послеоперационных осложнений.

Коллективом авторов под руководством Ну В. предложена прогностическая модель оценки риска развития послеоперационной раневой инфекции, включающей в себя оценку нозологии заболевания, по поводу которого выполнено оперативное вмешательство, послеоперационный уровень альбумина в плазме крови, наличие ППФ, послеоперационный кашель, периоперационную гемотрансфузию. Каждому показателю присваивается определенное количество баллов, при сумме баллов от 5 до 8 риск послеоперационной раневой инфекции оценивается как высокий [97].

Наиболее часто используемой прогностической моделью риска ППФ является балльная модель, разработанная Callery M. P. с соавторами (Fistula Risk Score – FRS) (Таблица 1). При сумме баллов 0 риск оценивается как незначительный, 1–2 балла – низкий, 3–6 баллов – промежуточный, и 7–10 баллов – высокий риск [94].

Таблица 1 – Прогностическая модель оценки риска ППФ (FRS)

Фактор риска	Значение	Баллы
Текстура паренхимы ПЖ	«жесткая»	0
	«мягкая»	2
Нозология	протоковая аденокарцинома или панкреатит	0
	другая патология	1
Диаметр главного панкреатического протока (мм)	> 5	0
	4	1
	3	2
	2	3
	≤ 1	4

Продолжение таблицы 1

Фактор риска	Значение	Баллы
Интраоперационная кровопотеря (мл)	≤ 400	0
	401–700	1
	701–1 000	2
	> 1 000	3

По результатам систематического обзора и метаанализа, сравнивающего различные оценочные шкалы риска развития ППФ (Tokyo, Birmingham, FRS, a-FRS, m-FRS и ua-FRS), установлено, что общая прогностическая точность данных шкал является сопоставимой (площадь фигуры под ROC кривой 0,61, 0,70, 0,71, 0,70, 0,70 и 0,72 соответственно) [178].

Имеются лишь единичные работы, посвященные прогнозированию риска развития ППФ после дистальных резекций ПЖ. Согласно прогностической модели, разработанной DePastena M. с соавторами и включающей оценку толщины перешейка ПЖ и ширины ГПП, создан онлайн-калькулятор (<http://www.pancreascalculator.com>), согласно которому пациенты могут быть разделены на три группы риска: группа низкого риска (< 10 %), среднего (10–25 %) и высокого риска (> 25 %) [130].

Ряд авторов рассматривают в качестве прогностического фактора риска послеоперационных осложнений, в том числе и ППФ, результаты гистологического исследования паренхимы ПЖ. Коллектив авторов под руководством Timme S. провел РКИ, включающее 261 пациента, проводилось сравнение корреляции между степенью фиброза определенной гистологически (где 0 – отсутствие фиброза, 3 – выраженный фиброз) или пальпаторным определением жесткости паренхимы ПЖ и частотой развития клинически значимых ППФ. По результатам исследования установлено, что прогностическая ценность гистологически установленной степени фиброза в прогнозировании ППФ была выше, чем пальпаторная оценка текстуры паренхимы ПЖ (AUROC 0,71 против 0,59 соответственно) [326]. Кригер А. Г. с соавторами оценивали количество функционирующих ацинарных структур в срезе ПЖ.

Авторы относят пациентов с количеством ацинарных клеток в срезе более 40 % к группе пациентов высокого риска ППФ [65]. По данным работы Teränen V. с соавторами, количество функционирующих ацинусов более 40 % является прогностическим признаком развития как ППФ, так и послеоперационных осложнений в целом (чувствительность и специфичность 88,9 %, 52,6 % ($p = 0,043$) и 73,9 %, 56,2 % ($p = 0,033$) соответственно) [261].

Однако, оценивая описанные в научных статьях способы прогнозирования послеоперационных осложнений, нами установлены следующие их недостатки: использование субъективных критериев (пальпаторная оценка жесткости паренхимы ПЖ), сложность применения в рутинной клинической практике, использование только для пациентов, перенесших ПДР, технические ограничения методик. Вышеперечисленное требует дальнейшего изучения и совершенствования способов прогнозирования осложнений.

1.5 Способы профилактики послеоперационных осложнений при операциях на поджелудочной железе

Частота послеоперационных осложнений при операциях на поджелудочной железе остается высокой. И хотя характер осложнений различается в зависимости от типа операции и патологии, по поводу которой выполнено вмешательство, наиболее частыми осложнениями являются нарушение эвакуации из желудка, послеоперационные кровотечения, инфекционные осложнения и ППФ. Среди всех осложнений наиболее частым остается ППФ, которая чаще всего является причиной всех последующих осложнений [3, 30, 37, 49, 59, 322]. В настоящее время предложено большое количество различных методик и способов профилактики осложнений при операциях на ПЖ.

Одним из способов профилактики осложнений, предлагаемых рядом авторов, является использование панкреатического стента. По результатам метаанализа, не было обнаружено статистически значимой разницы в частоте ППФ (ОШ = 0,85; 95 % ДИ 0,57–1,26; $p = 0,41$), госпитальной летальности, повторных операций,

нарушений эвакуации из желудка и раневой инфекции между группами пациентов с использованием и без использования стента. Однако при подгрупповом анализе показано, что использование наружного стента значительно снижает частоту ППФ (ОШ = 0,61; 95 % ДИ 0,43–0,86; $p = 0,005$). По результатам другого метаанализа использование наружного стента, по сравнению с внутренним стентом, при ПДР позволяет уменьшить частоту ППФ типа С (ОШ = 0,58; $p = 0,03$), но не снижает частоту ППФ типа В (ОШ = 0,99; $p = 0,94$) [194, 347].

В ряде работ оценивается эффективность применения фибринового клея с целью герметизации панкреатодигестивных анастомозов, а также культи ПЖ после дистальных резекций ПЖ [48, 50]. Результаты некоторых работ свидетельствуют об эффективности данной методики. Так в работе, проведенной Лубянским В. Г. с соавторами, применение фибринового клея позволило уменьшить частоту несостоятельности панкреатоэнтероанастомоза ($p < 0,05$), абсцессов брюшной полости ($p < 0,05$), послеоперационных кровотечений ($p < 0,05$), летальности ($p < 0,05$). При анализе содержания амилазы в отделяемом из дренажа на 3-и сутки, данный показатель в группе пациентов с применением фибринового клея был значительно ниже – (437 ± 16) Е/л против (916 ± 15) Е/л, $p < 0,05$ [28]. Однако, по данным Кокрановского обзора и РКИ, применение фибринового клея может оказывать лишь незначительное влияние или не оказывать никакого влияния на послеоперационные результаты и, в частности, частоту ППФ при дистальной резекции ПЖ. Влияние данных препаратов на послеоперационные результаты при ПДР остается неясным [183, 301].

Использование большого сальника или круглой связки печени с целью дополнительной герметизации панкреатодигестивного анастомоза является дискуссионным вопросом. По результатам одних исследований данные методики не оказывают положительного влияния на послеоперационные результаты (частота ППФ, кровотечений, нарушение эвакуации из желудка) [297]. По результатам других исследований, в том числе РКИ и метаанализов, использование большого сальника для дополнительной герметизации панкреатоеюноанастомоза значительно снижает частоту клинически значимых ППФ

после ПДР (ОР 0,14; $p = 0,002$) [99]. Однако существует метаанализ, показывающий увеличение частоты ППФ при использовании большого сальника (ОШ = 1,24; 95 % ДИ 1,03–1,50; $p = 0,02$) [291].

Вариант пересечения паренхимы ПЖ при дистальных резекциях также является обсуждаемым вопросом. Согласно имеющимся работам, частота ППФ является сопоставимой при использовании ультразвукового диссектора и степлерных аппаратов, в то время как использование радиочастотных диссекторов позволяет снизить частоту ППФ, по результатам одних исследований, а по результатам других, данная тенденция не обнаруживается [96, 108, 298]. Одним из эффективных методов профилактики ППФ является прекомпрессия и медленное пересечение паренхимы (в среднем до 16 минут) ПЖ при использовании сшивающе-режущих линейных степлеров [159]. Согласно рекомендациям экспертного консенсуса Международной исследовательской группы по хирургии поджелудочной железы (ISGPS), частота ППФ при ручной и степлерной методике закрытия культи ПЖ, использовании анастомоза культи ПЖ с тонким кишечником или желудком сопоставима. Также не оказывает влияния на частоту ППФ или послеоперационных осложнений использование энергетических устройств, синтетических сеток, клеевых агентов. Раздельное лигирование главного панкреатического протока также, как его транспапиллярное стентирование, или использование ботулинический токсина для инъекции в область сфинктера Одди, может снизить частоту ППФ [229].

Возможным способом профилактики послеоперационных осложнений после дистальной резекции ПЖ является использование усиленных (при помощи синтетических сеток) кассет сшивающе-режущих степлерных аппаратов. По результатам метаанализа, включающего 7 РКИ и 553 пациента, использование усиленных кассет позволяет снизить частоту ППФ типа В и С (ОШ = 0,33; 95 % ДИ [0,19; 0,57], $p < 0,01$), при этом не влияя на летальность (ОШ = 0,39; 95 % ДИ [0,04; 3,57], $p = 0,40$), послеоперационные кровотечения (ОШ = 0,53; 95 % ДИ [0,20; 1,43], $p = 0,21$) и частоту повторных операций (ОШ = 0,91; 95 % ДИ [0,40; 2,06], $p = 0,82$) [360]. Существуют также работы, показывающие

эффективность обораживания ПЖ перед применением степлерного аппарата сеткой на основе волокон полигликолевой кислоты. Данная методика позволяет снизить частоту возникновения жидкостных скоплений ($p < 0,001$), не снижая при этом частоту клинически значимых ППФ (4,3 % против 4,5 %, $p = 0,989$).

Одним из способов профилактики аррозивных кровотечений после резекционных вмешательств на ПЖ является использование круглой связки печени или большого сальника с целью защиты крупных сосудов, расположенных в зоне резекции. В работе, проведенной Кабановым М. Ю. с соавторами, формировали протективную «манжету» из круглой связки печени вокруг печеночной артерии, по результатам работы аррозивных кровотечений в данной группе не наблюдалось [63]. По результатам РКИ, включающего 45 пациентов (PANDA trial), обораживание печеночной артерии круглой связки при ПДР показало значительное снижение частоты аррозивных кровотечений ($p = 0,071$) [259].

Имеется ряд работ, оценивающих периоперационное использование глюкокортикоидов с целью профилактики ППФ. Периоперационное применение гидрокортизона при дистальной резекции ПЖ позволяет снизить частоту больших осложнений (5,9 % против 21,4 %, $p = 0,034$), а также частоту клинически значимых ППФ (5,9 % против 42,9 %, $p = 0,028$) [264]. По результатам РКИ, проведенного Laaninen M. с соавторами, у пациентов, перенесших ПДР, периоперационное применение гидрокортизона позволяет значимо снизить частоту осложнений, по сравнению с плацебо (18 % против 41 %; $p < 0,05$; Clavien – Dindo III-IV). Кроме того, в группе пациентов с применением гидрокортизона имеется тенденция к снижению частоты клинически значимых ППФ (11 % против 27 %), послеоперационных кровотечений (14 % против 24 %) и задержки эвакуации из желудка (29 % против 44 %) [263]. Согласно данным систематического обзора, периоперационное применение глюкокортикоидов позволяет снизить летальность, а также улучшить отдаленные онкологические результаты при резекционных вмешательствах, выполненных по поводу рака ПЖ [222].

Одним из способов снижения ППФ при дистальных резекциях является использование ирригационно-аспирационной системы в области культи ПЖ. Так,

в работе, проведенной Adamenko O. с соавторами, к области культуры ПЖ устанавливали два дренажа, по одному вводили раствор Рингера в объеме 100 мл в час в течение 2-4 дней, по второму проходила пассивная аспирация. Авторы сделали вывод, что методика позволяет снизить частоту ППФ [102].

Одним из вариантов снижения частоты инфекционных осложнений при ПДР является использование раневых ограничителей (woundprotector). Применение раневых ограничителей ассоциировано с более низким риском поверхностной или глубокой раневой инфекции (ОШ = 0,55; 95 % ДИ 0,43–0,70; $p < 0,00001$) [341].

Имеется ряд работ, посвященных интраоперационным приемам профилактики нарушения эвакуации из желудка после ПДР. По данным РКИ, проведенного Тоуама Н. с соавторами, не рекомендуется формировать ретроколический гастроэнтероанастомоз при ПДР, поскольку это может повысить частоту гастростазов [213].

Сравнение результатов разных методик панкреатодигестивных анастомозов крайне противоречиво. Так, по результатам сетевого метаанализа, проведенного Ratnayake C. B. с соавторами, включающего 15 РКИ и оценивающего 5 различных техник анастомозирования, установлено, что панкреатогастростомия по типу «проток–слизистая оболочка» ассоциирована с самой низкой частотой клинически значимых ППФ и лучшими послеоперационными результатами среди всех методов панкреатоанастомоза после ПДР [124]. Однако, по результатам Кокрановского обзора, сравнивающего панкреатоеюноанастомоз «проток–слизистая» и инвагинационные варианты анастомоза, преимуществ одного из видов панкреатоеюноанастомоза над другими не обнаружено [138]. В двух других метаанализах наряду с вышеперечисленными анастомозами анализировали также панкреатогастроанастомоз. По результатам анализа не обнаружено существенных различий между тремя видами анастомозов в отношении профилактики ППФ, частоты клинически значимых ППФ, билиарных фистул, нарушения эвакуации из желудка, а также послеоперационных кровотечений и повторных операций [224, 260]. По результатам работы,

проведенной Wang X. X. с соавторами и включающей анализ 10 РКИ, установлено, что при прочих равных условиях частота послеоперационных кровотечений при панкреатогастростомии выше в сравнении в панкреатоюноанастомозом (ОШ = 1,52; 95 % ДИ 1,08–2,14, $p = 0,02$) [257].

В работе, проведенной Восканян С. Э. с соавторами, применяли комплексную профилактику острого послеоперационного панкреатита после прямых операций на ПЖ (внутривенное введение и непрерывную инфузию октреотида, дуоденальную энзимоингибицию панкреатической секреции, интрадуоденальную реверсию панкреатического секрета, дренирование главного панкреатического протока при ПДР). В результате авторы выявили статистически значимое снижение частоты послеоперационного панкреатита (19,1 % против 41,2 %, $p < 0,05$), ППФ, а также послеоперационных осложнений [70].

В работе, проведенной Кригер А. Г. с соавторами, сделан вывод, что одним из способов снижения частоты ППФ при проведении ПДР является сохранение адекватного кровоснабжения ее перешейка. Авторы изучили анатомические особенности дорсальной панкреатической артерии и показали, что данная артерия играет важнейшую роль в кровоснабжении остающейся культи ПЖ. Рекомендовано избегать ее пересечения [84].

Одним из возможных методов профилактики тяжелых послеоперационных осложнений у пациентов с высоким риском несостоятельности панкреатодигестивного анастомоза или культи ПЖ, при трудностях формирования анастомоза является тотальная дуоденпанкреатэктомия [19]. Методика завершающей панкреатэктомии может быть также применена у пациентов после резекционных вмешательств на ПЖ (ПДР или дистальная резекция) при развитии тяжелых послеоперационных осложнений (профузное аррозивное кровотечение, разлитой перитонит), часто данная методика является «операцией отчаяния» [20, 354]. Однако по результатам мультицентрового когортного исследования и метаанализа, летальность была выше после завершающей панкреатэктомии, по сравнению с панкреосохраняющей методикой (20 пациентов (56 %) против 40 пациентов (32 %), $p = 0,009$). Доля дополнительных повторных вмешательств не

отличалась между группами (23 (64 %) и 84 пациента (67 %), $p = 0,756$). Метаанализ, включающий 33 исследования, в которых оценивалось 745 пациентов, подтвердил связь между завершающей панкреатэктомией и высокой летальностью (модель случайных эффектов Мантеля – Хензеля: отношение шансов = 1,99; 95 % ДИ от 1,03 до 3,84) [119].

Учитывая большое количество работ, посвященных профилактике послеоперационных осложнений в хирургической панкреатологии, и, зачастую, противоречивость различных исследований, становится понятным, что данный вопрос далек от своего окончательного решения.

Заключение. Несмотря на большое количество работ, посвященных периоперационному ведению пациентов при операциях на поджелудочной железе, остается большое количество нерешенных вопросов. Одним из них является факт, что большинство работ посвящено только пациентам, перенесшим ПДР и дистальную резекцию поджелудочной железы, в то время как значение программ преабилитации, а также ПУВ не оценивались для пациентов, которые оперированы по поводу хронического панкреатита и его осложнений (псевдокисты). Предоперационная и послеоперационная стратификации пациентов по степени риска развития послеоперационных осложнений так же далека от своего решения. Точная стратификация пациентов по степени риска позволила бы персонифицировать их периоперационное ведение. Методики профилактики послеоперационных осложнений, особенно у пациентов с высокой степенью риска, остаются одним из «краеугольных камней» современной хирургической панкреатологии. В большинстве исследований изучение вышеперечисленных вопросов проводилось изолированно, в то время как работы, посвященные комплексному подходу к периоперационному ведению пациентов, включающему все вышеперечисленные элементы (стратификация степени риска, преабилитация, ПУВ, профилактика осложнений), отсутствуют.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты исследования основаны на анализе лечения 320 пациентов, перенесших хирургические вмешательства на ПЖ по поводу различной патологии как самой ПЖ, так и смежных органов в период с января 2009 по декабрь 2022 года, находившихся на лечении в ОГАУЗ «Медицинский центр им. Г. К. Жерлова» и ОГАУЗ «Томский областной онкологический диспансер». Основными видами хирургических вмешательств, выполненных включенным в исследование пациентам, являлись панкреатодуоденальная резекция, дистальная и центральная резекции ПЖ, операции типа Вегер и Frey, панкреатэктомия.

В исследование включены как пациенты, оперированные по поводу опухолевой патологии (доброкачественной и злокачественной), так и пациенты, оперированные по поводу хронического панкреатита и его осложнений. В исследование не включались пациенты, которые получали лечение по поводу острого панкреатита и его осложнений (панкреонекроз, острые жидкостные скопления), а также пациенты, которым выполнено только наружное или внутренне дренирование псевдокист.

2.1 Дизайн исследования

Включенные в исследование пациенты были разделены на 2 группы. В основную группу (ОГ) было включено 182 пациента, периоперационное ведение которых осуществлялось с применением программы ускоренного восстановления (ПУВ). Все пациенты данной группы были включены в исследование проспективно. Пациенты из ОГ разделены на 3 подгруппы. Подгруппа 1.1 включала 86 пациентов, в периоперационном ведении которых применялись только ПУВ. Подгруппа 1.2: у пациентов в данной подгруппе наряду с ПУВ применяли также разработанный нами периоперационный способ профилактики ППФ, в данную группу входило 50 пациентов. И подгруппа 1.3 включала 21 пациента, которым на догоспитальном этапе проводили преабилитацию, а

периоперационное ведение осуществляли с применением ПУВ. Также в ОГ входило 25 пациентов, включенных в рандомизированное исследование. В группе сравнения (СГ) было 138 пациентов, периоперационное ведение данной группы пациентов осуществляли без применения ПУВ (114 пациентов – ретроспективная группа, 24 пациента включены в рандомизированное исследование). Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

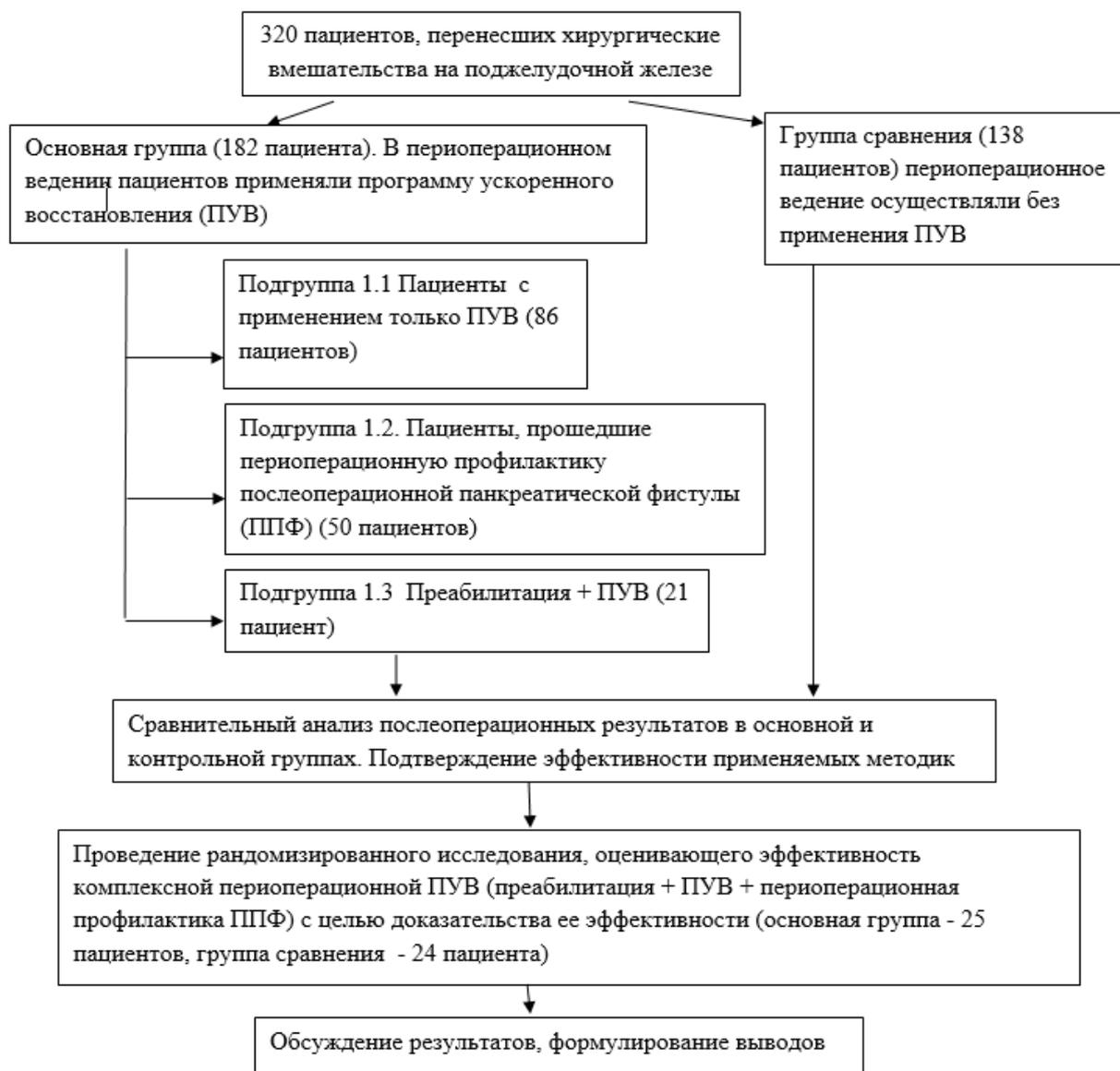


Рисунок 1 – Дизайн исследования

2.2 Клиническая характеристика пациентов

Средний возраст пациентов составил $(62,8 \pm 9,1)$ года. Минимальный возраст пациентов составлял 23 года, максимальный – 87 лет. Средний возраст пациентов в ОГ составил $(63,1 \pm 8,5)$ года, в СГ – $(62,6 \pm 9,3)$ года. Основная группа и группа сравнения были сопоставимы по полу ($p = 0,715$) и среднему возрасту пациентов ($p = 0,617$). В обеих группах максимальное количество пациентов были из возрастной категории 61–70 лет: 59 (32,4 %) пациентов в ОГ и 45 (32,6 %) – в СГ. Распределение пациентов, включенных в исследование по возрасту и полу, представлено в таблице 2.

Таблица 2 – Распределение пациентов в сравниваемых группах по возрасту и полу

Возраст, лет	Основная группа				Группа сравнения			
	мужчины		женщины		мужчины		женщины	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
До 40	9	9,0	5	6,1	5	6,8	7	10,8
41–50	18	18,0	13	15,9	9	12,3	12	18,5
51–60	18	18,0	24	29,3	19	26,0	14	21,5
61–70	34	34,0	25	30,5	25	34,2	20	30,8
71–80	16	16,0	12	14,6	12	16,4	9	13,8
Старше 80	5	5,0	3	3,7	3	4,1	3	4,6
Всего	100	54,9	82	45,1	73	52,9	65	47,1

Включенным в исследование пациентам оперативные вмешательства выполнены по поводу различной основной патологии. Наиболее частой нозологической формой в обеих группах являлась протоковая аденокарцинома ПЖ (ОГ – 77 (42,3 %) случаев, СГ – 53 (38,4 %) случая). Следующей по частоте нозологией являлся хронический панкреатит (ОГ – 49 (26,9 %) случаев, СГ – 41 (29,7 %) случай). Следует отметить, что статистически значимых различий между сравниваемыми группами по нозологической форме не было. Результаты представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Структура основной патологии (нозологий) в сравниваемых группах, по поводу которого выполнено оперативное вмешательство

Основная патология	Основная группа		Группа сравнения		P
	абс.	%	абс.	%	
Протоковая аденокарцинома	77	42,3	53	38,4	0,481
Хронический панкреатит	49	26,9	41	29,7	0,582
Рак большого дуоденального соска	15	8,2	12	8,7	0,884
Нейроэндокринные опухоли	13	7,1	12	8,7	0,608
Рак терминального отдела холедоха	13	7,1	10	7,2	0,971
Кистозные опухоли поджелудочной железы	9	4,9	5	3,6	0,272
Рак двенадцатиперстной кишки	3	1,6	3	2,2	0,731
Эктопированная ткань селезенки	2	1,1	1	0,7	0,730
Аденома большого дуоденального соска	1	0,5	1	0,7	0,843

Предоперационное дренирование желчевыводящих протоков выполнено у 75 пациентов (23,4 %). В ОГ – у 42 пациентов, в СГ – у 33 пациентов. Из них при протоковой аденокарциноме – в 22 случаях (ОГ – 14; СГ – 8), при ХП – в 11 случаях (ОГ – 6; СГ – 5), при раке терминального отдела холедоха – в 21 случае (ОГ – 10; СГ – 11), при опухолях БДС – в 19 случаях (ОГ – 11; СГ – 8), при нейроэндокринных опухолях – в 1 случае (ОГ), при раке ДПК – в 1 случае (СГ) (Рисунок 2).

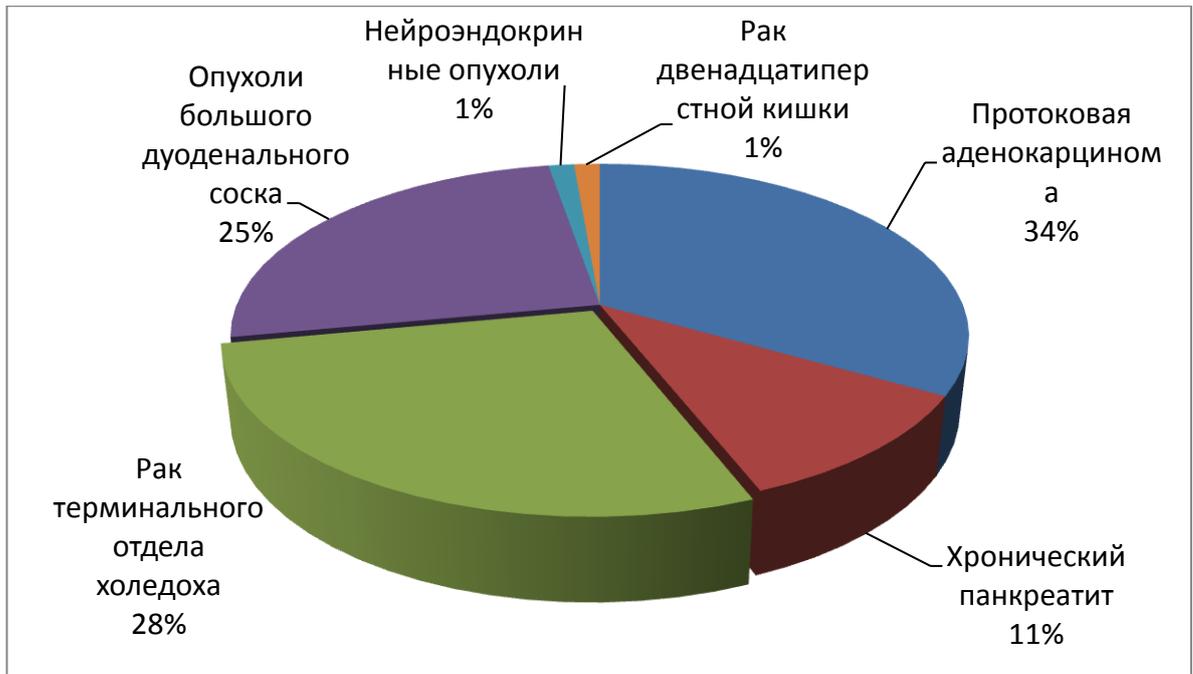


Рисунок 2 – Заболевание, по поводу которого выполнено предоперационное билиарное дренирование

Распределение по способам предоперационного дренирования желчевыводящих протоков в сравниваемых группах представлено в таблице 4. Различий по способу дренирования в сравниваемых группах не было.

Таблица 4 – Способы предоперационного дренирования желчевыводящих протоков в сравниваемых группах

Способ дренирования	Основная группа		Группа сравнения		p
	абс.	%	абс.	%	
Чрескожная чреспеченочная холангиостомия	24	57,1	18	42,9	0,802
Эндоскопическое ретроградное	10	52,6	9	47,4	
Холецистостомия	7	63,6	4	36,4	
Наружное дренирование холедоха по Керу	1	33,3	2	66,7	
Всего	42	56,0	33	44,0	

Различные сопутствующие заболевания выявлены у подавляющего большинства пациентов, включенных в сравниваемые группы. Так, сопутствующие заболевания встречались в ОГ у 167 (91,8 %) пациентов, в СГ – у 124 (89,9 %), по данному показателю группы были сопоставимы ($p = 0,556$). Наиболее часто встречались сердечно-сосудистые заболевания: гипертоническая болезнь – 108 случаев в ОГ и 79 – в СГ ($p = 0,706$), ишемическая болезнь сердца – 50 и 44 случая ($p = 0,390$). Сахарный диабет наблюдался у 49 (26,9 %) пациентов ОГ и у 37 (26,8 %) пациентов СГ ($p = 0,983$). Результаты представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Сопутствующие заболевания среди пациентов в сравниваемых группах

Сопутствующие заболевания	Основная группа (n = 182)		Группа сравнения (n = 138)		p
	абс.	%	абс.	%	
Гипертоническая болезнь	108	59,3	79	57,2	0,706
Ишемическая болезнь сердца	50	27,5	44	31,9	0,390
Сахарный диабет	49	26,9	37	26,8	0,982
ХОБЛ	28	15,4	27	19,6	0,326
Постинфарктный кардиосклероз	28	15,4	18	13,0	0,554
Бронхиальная астма	23	12,6	19	13,8	0,766
Анемия	24	13,2	12	8,7	0,207
Вирусный гепатит, цирроз	17	9,3	14	10,1	0,809
Ревматологические заболевания	13	7,1	10	7,2	0,971

Наиболее часто выполняемым вариантом оперативного вмешательства у пациентов, включенных в исследование, была панкреатодуоденальная резекция, которая выполнена в 154 (48,1 %) случаях. Дистальная резекция выполнена у 85 (26,6 %) пациентов, центральная резекция – у 10 (3,1 %), операции типа Вегер и Frey – у 63 (19,7 %), панкреатэктомия – у 8 (2,5 %). Распределение вида

выполненных операций в зависимости от нозологической формы и сравниваемой группы представлено в таблице 6.

Таблица 6 – Распределение видов оперативного вмешательства в зависимости от основной патологии и сравниваемой группы

Основная патология	ПДР (n = 154)		ДР (n = 85)		ЦР (n = 10)		Операция Beger, Frey (n = 63)		ПЭ (n = 8)	
	ОГ	СГ	ОГ	СГ	ОГ	СГ	ОГ	СГ	ОГ	СГ
Протоковая аденокарцинома (130)	48	29	19	30	0	0	0	0	2	2
Хронический панкреатит (90)	8	4	8	7	0	0	32	31	0	0
Рак терминального отдела холедоха (23)	18	5	0	0	0	0	0	0	0	0
Опухоли большого дуоденального соска (доброкачественные и злокачественные) (29)	15	14	0	0	0	0	0	0	0	0
Нейроэндокринные опухоли (25)	3	3	7	3	4	3	0	0	1	1
Рак двенадцатиперстной кишки (6)	4	2	0	0	0	0	0	0	0	0
Кистозные опухоли поджелудочной железы (14)	1	0	6	3	1	1	0	0	1	1
Эктопированная ткань селезенки (3)	0	0	2	0	1	0	0	0	0	0
Всего	154		85		10		63		8	

2.3 Описание оперативных вмешательств и предоперационного обследования

Оперативные вмешательства в большинстве случаев выполняли из срединного лапаротомного доступа, в ряде случаев применялся лапароскопический доступ.

Панкреатодуоденальную резекцию выполняли из срединного лапаротомного доступа как при доброкачественных, так и при злокачественных образованиях ПЖ. В 103 (66,9 %) случаях выполнена пилоруссхоранная ПДР

(операция Traverso – Longmire), в том числе в ОГ – 68 (70,1 %) и в СГ – 35 (61,4 %). В 51 (33,1 %) случае выполнена гастропанкреатодуоденальная резекция (операция Whipple), в том числе ОГ – 29 (29,9 %), СГ – 22 (38,6 %) ($p = 0,268$).

Из 154 пациентов, которым выполнена ПДР, в ОГ было 54 (55,7 %) мужчины и 43 (44,3 %) женщины, в СГ – 32 (56,1 %) мужчины и 24 (43,9 %) женщины ($p = 0,954$).

При злокачественных образованиях головки ПЖ, а также опухолей периапулярной области выполняли стандартный объем лимфодиссекции, описанный в клинических рекомендациях.

Реконструктивный этап выполнялся по двум методикам, в зависимости от предпочтений оперирующего хирурга. При реконструкции на одной петле тонкого кишечника последовательно формировали 3 анастомоза. Панкреатоеюноанастомоз, далее в 10 см формировали инвагинационно-клапанный гепатикоеюноанастомоз, ниже него на 10 см формировали дуодено- или гастроеюноанастомоз по типу конец в бок однорядным швом. При реконструкции на двух петлях тонкого кишечника на одной из петель формировали инвагинационный термино-терминальный панкреатоеюноанастомоз, далее в 10 см формировали гепатикоеюноанастомоз, однорядный, непрерывным или узловым швом, что зависело от диаметра общего желчного протока. На второй петле тонкого кишечника формировали гастроеюно или дуоденоеюноанастомоз. Петли тонкого кишечника анастомозировали между собой конец в бок с отступом не менее 60 см от гепатикоеюноанастомоза и не менее 40 см от дуодено- или гастроеюноанастомоза. Устанавливали назоэнтеральный зонд, который проводили за анастомоз для зондового кормления.

Формирование панкреатодигестивного анастомоза проводили по методикам, зависящим от предпочтений оперирующего хирурга, анатомических особенностей пациента. Панкреатикоеюноанастомоз по типу «слизистая кишечника–проток». Инвагинационный, термино-терминальный панкреатоеюноанастомоз формировали двурядным швом. Во всех случаях при

формировании инвагинационного анастомоза использовался потерянный стент в просвете панкреатического протока. Панкреатогастроанастомоз формировали на заднюю стенку желудка двурядным узловым швом. Дренирование брюшной полости осуществляли двумя силиконовыми дренажами, один из которых располагали позади панкреатоеюноанастомоза, второй дренаж располагали позади гепатикоеюноанастомоза в подпеченочном пространстве и по верхнему краю панкреатоеюноанастомоза.

Из 85 пациентов, перенесших дистальную резекцию ПЖ, в ОГ был 21 (48,8 %) мужчина и 22 (51,2 %) женщины, в СГ – 19 (45,2 %) мужчин и 23 (54,8 %) женщины ($p = 0,739$). Операцию выполняли из верхнесрединного лапаротомного доступа в 73 (85,9 %) случаях (ОГ – 36 (83,7 %) случаев, СГ – 37 (88,1 %) случаев), а в 12 (14,1 %) случаях операция выполнена лапароскопическим доступом (ОГ – 7 (58,3 %) случаев, СГ – 5 (41,7 %) случаев) ($p = 0,562$).

При подозрении или верифицированном злокачественном процессе тела или хвоста ПЖ дистальную резекцию выполняли в модификации антеградной модульной панкреатоспленэктомии (РАМПС). На первом этапе проводили лимфодиссекцию области чревного ствола, а также выделение, перевязку и пересечение селезеночной артерии, далее после формирования туннеля между передней поверхностью портальной вены и перешейком ПЖ выполняли пересечение ПЖ на данном уровне. Выполняли приустьевое выделение, перевязку и пересечение селезеночной вены. Далее выполняли мобилизацию ПЖ с лимфодиссекцией кзади в области аорты, а также начальных отделов верхней брыжеечной артерии. В зависимости от распространенности опухолевого процесса определялась дальнейшая плоскость диссекции. При массивном опухолевом процессе и подозрении на инвазию в левый надпочечник (или подлежащие ткани) выполняли задний вариант РАМПС, при котором плоскость диссекции проходит по задней поверхности левого надпочечника. При локализованных опухолях без инвазии левого надпочечника выполняли передний

вариант РАМПС, при котором плоскость диссекции проходила по передней поверхности левого надпочечника.

При доброкачественных образованиях, кистозных опухолях ПЖ, а также НЭО G1, G2 в ряде случаев выполняли спленосохранный вариант дистальной резекции, который выполнен у 17 (20 %) пациентов (ОГ – 10 (58,8 %) случаев, СГ – 7 (41,2 %) случаев, $p = 0,447$). Спленосохранную дистальную резекцию ПЖ выполняли в двух модификациях, а именно операция Warshaw (выполнена в 10 (58,9 %) случаях) и операция Kimura (выполнена у 7 (41,1 %) пациентов). Пересечение ПЖ и закрытие ее культи выполняли как ручным способом с ушиванием среза рассасывающейся нитью (чаще монофиламентной), так и аппаратным с применением сшивающих и сшивающе-режущих аппаратов. При лапароскопическом доступе пересечение паренхимы ПЖ осуществляли только с использованием сшивающе-режущих аппаратов.

В 8 (9,4 %) случаях дистальной резекции ПЖ выполнены комбинированные вмешательства с удалением соседних органов (ОГ – 3 (37,5 %) случая, СГ – 5 (62,5 %) случаев, $p = 0,436$). В 6 (75 %) случаях удалена ободочная кишка, в 2 (25 %) – левый надпочечник, у 3 (37,5 %) пациентов выполнена резекция желудка, в 1 (12,5 %) случае резекция левой почки.

Операцию завершали дренированием брюшной полости, чаще использовали два силиконовых дренажа. Один подводили к срезу культи ПЖ, второй в ложе удаленной селезенки при выполненной спленэктомии.

Панкреатэктомия выполнена в 8 случаях, в том числе в ОГ – у 1 (25 %) мужчины и 3 (75 %) женщин, в СГ – у 2 мужчин и 2 женщин (50 % соответственно) ($p = 0,465$). Техника панкреатэктомии сочетает в себе элементы ПДР и дистальной резекции поджелудочной железы. Реконструктивный этап выполняли на двух петлях тонкого кишечника. На одной из петель, отключенной по Ру, формировали гепатикоэнтероанастомоз, на второй формировали гастроэнтероанастомоз.

Центральную резекцию выполнили в 10 случаях. Так, в ОГ данное вмешательство выполнено у 2 (33,3 %) мужчин и 3 (66,7 %) женщин, а в

СГ – у 1 (25 %) мужчины и 3 (75 %) женщин ($p = 0,778$). Показаниями к операции были небольшие образования, расположенные в теле ПЖ, при полной уверенности в отсутствии протоковой аденокарциномы. Все операции выполнены из лапаротомного доступа. После удаления препарата формировали инвагинационный термино-терминальный панкреатоэнтероанастомоз с потерянным стентом на выключенной по Ру петле тонкой кишки. Брюшную полость дренировали двумя дренажами, один к срезу перешейка, второй в области панкреатоэнтероанастомоза.

При всех операциях на ПЖ проводили контроль характера и количества отделяемого по дренажам. Определение уровня амилазы проводили на 1-й, 3-й, 5-й, 7-й и т. д. послеоперационные дни.

При хирургическом лечении пациентов с хроническим панкреатитом и его осложнений выполняли различные варианты дуоденумсохраняющих вмешательств. Все операции выполнены из лапаротомного доступа. Среди дуоденумсохраняющих вмешательств выполняли операцию Бегера, Фрея, а также Бернскую модификацию операции Бегера. Данные вмешательства выполнены в ОГ у 22 (68,8 %) мужчин и 10 (31,2 %) женщин, тогда как в СГ – у 19 (61,3 %) мужчин и 12 (38,7 %) женщин ($p = 0,534$). Выбор варианта вмешательства зависел от степени выраженности фиброзно-воспалительных изменений и их локализации, наличия панкреатической гипертензии, связанной с камнями и/или стриктурами протоковой системы ПЖ, билиарной и портальной гипертензией. В ряде случаев при подозрении сочетания ХП с опухолевым поражением ПЖ или при наличии стеноза ДПК пациентам с ХП выполнена ПДР.

Операцию Бегера выполняли при сочетании ранее перечисленных осложнений ХП с портальной гипертензией. При данном оперативном вмешательстве ПЖ мобилизовали на уровне перешейка с формированием туннеля кпереди от конfluence портальной вены. После чего пересекали ПЖ в области перешейка с рассечением спаек и рубцовых сращений, сдавливающих портальную и верхнюю брыжеечную вены. Далее резецировали ткань головки ПЖ и крючковидного отростка с оставлением полоски ткани ПЖ около 7 мм

вдоль ДПК. Формировали два анастомоза на выключенной по Ру петле тонкого кишечника: с культей ПЖ и остатками ткани ПЖ вдоль ДПК. Бернская модификация операции Бегера применялась при сочетании головчатого ХП и билиарной гипертензии. При операции Фрея объем резецируемой ткани головки ПЖ, а также крючковидного отростка был несколько меньше, чем при Бернской модификации, не проводилось вскрытия интрапанкреатической части холедоха. Производили широкое вскрытие ГПП на всем протяжении. Далее формировали анастомоз с петлей тонкого кишечника, схожий с Бернской модификацией.

В подавляющем числе случаев предоперационное обследование пациентов проводилось на амбулаторном этапе. Целью обследования являлось как непосредственно установление характера патологического процесса в ПЖ (опухоль, хронический панкреатит и т. д.) и периампулярной области, оценка распространенности поражения, отношение со смежными органами, наличие осложнений, так и оценка соматического статуса пациента и его функциональных резервов.

Клиническое обследование пациентов заключалось в сборе жалоб, анамнеза, оценке сопутствующей патологии, при необходимости, с осмотром анестезиолога-реаниматолога на амбулаторном этапе.

Для оценки функционального статуса пациента применяли тест с 6-минутной ходьбой. При проведении теста придерживались технических требований, разработанных совместно Американским торакальным обществом и Европейским респираторным обществом [110]. Исследуемому пациенту ставили задачу пройти максимально возможную дистанцию за 6 минут, после чего пройденное расстояние регистрировалось. Пациенту было разрешено при необходимости замедлять темп и/или останавливаться во время теста, но при наличии возможности необходимо незамедлительно возобновлять ходьбу, поскольку секундомер при этом не останавливали. Измерение пройденной дистанции в метрах определяли по истечении 6 минут.

Нутритивный статус пациентов оценивали, используя прогностический нутриционный индекс (ПНИ) (разработан Onodera Т. с соавторами),

определяемый по формуле: уровень альбумина в крови (г/л) + 0,005 × количество лимфоцитов (в одном микролитре (мм³) крови) [251]. Значение ПНИ ≥ 50 расценивается как нормальное значение, ПНИ < 50 – легкая степень нутриционной недостаточности, ПНИ < 45 – средняя степень и ПНИ < 40 – выраженная нутриционная недостаточность.

Всем пациентам проводили общепринятые лабораторные исследования: общий анализ крови и мочи, определение антител к вирусному гепатиту С, антигена вируса гепатита В, выявление суммарных антител к *Treponema Pallidum*, антител и антигенов вируса иммунодефицита человека, определение группы крови, резус-фактора и фенотипов эритроцитов, анализ показателей системы гемостаза, биохимическое исследование крови, исследование уровня онкомаркеров.

Общий анализ крови выполняли на автоматическом гематологическом анализаторе XN-1000 (Sysmex Corporation, Япония). Всем пациентам оценивали следующие показатели: гемоглобин, эритроциты, лейкоциты, тромбоциты.

Биохимическое исследование крови проводили на автоматическом биохимическом анализаторе DxC-700 AU (Beckman Coulter, США) с целью определения следующих биохимических параметров: альбумин, общий белок, аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), амилаза, креатинин, мочевины, билирубин (общий, прямой, непрямой). Части пациентов были определены концентрации С-реактивного белка и прокальцитонина. Также оценивали уровень амилазы в отделяемом из дренажей для диагностики панкреатической фистулы. При подозрении на билиарную фистулу определяли уровень билирубина в отделяемом из дренажей.

Анализ показателей свертывающей системы крови: международное нормализованное отношение (МНО), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), фибриноген, протромбиновое время, протромбин (по Квику) выполняли на автоматическом коагулометре CS-2000i (Sysmex Corporation, Япония).

С целью дифференциальной диагностики патологии ПЖ дополнительным исследованием являлось определение уровня онкомаркеров СА 19-9, РЭА, АФП на иммунохемилюминесцентном анализаторе Cobas e-401 (Roche diagnostics GmbH, Германия). При подозрении на нейроэндокринную опухоль ПЖ определяли уровень хромогранина А.

Инструментальная диагностика включала в себя проведение следующих обследований: электрокардиографии, УЗИ сердца, органов брюшной полости, рентгенографии органов грудной полости, КТ и МРТ с внутривенным контрастированием. По показаниям выполняли спирографию.

Ультразвуковое исследование

Данное обследование являлось скрининговым для всех пациентов, включенных в исследование, которое дополняли другими методами исследования (КТ, МРТ, ЭУС). Исследование выполняли с применением аппарата «Logic E9» (General Electric, США), снабжённым высокочастотным матричным линейным датчиком ML 6-15 RS (частота 4–13 МГц) и конвексным датчиком C1-5-RS (частота 2–5 МГц) с адаптером для пункции по ультразвуковому лучу. В стандартное ультразвуковое исследование входило изучение состояния печени (наличие объемных образований), желчных протоков как внутри-, так и внепеченочных, селезенки, почек и лимфатических узлов. Обязательным пунктом было изучение крупных сосудистых структур, в частности, воротной вены (диаметра самой вены и ее притоков). В обязательном порядке при проведении УЗИ выполняли описание ПЖ, ее размеры, контуры, описание структуры паренхимы ПЖ, состояние протоковой системы, в частности, главного панкреатического протока (диаметр, наличие внутрипротоковых образований). При наличии объемных образований описывали их размеры, структуру. При помощи дуплексного сканирования оценивали кровоток в изучаемых областях. По возможности старались определить диаметр изучаемого сосуда, а также скорость кровотока в нем. При выявлении кистозных образований ПЖ изучали стенку образования, ее толщину, наличие внутрикистозных пристеночных образований, наличие кровотока в них. С целью получения дополнительной

информации о плотности паренхимы ПЖ, а также объемных образований стандартный протокол УЗИ дополняли эластометрическим исследованием.

При сомнении в диагнозе либо при планировании предоперационной химиотерапии в ряде случаев выполняли биопсию образований ПЖ под УЗ контролем с целью получения морфологической верификации. Процедуру проводили под местным обезболиванием. Выполняли УЗИ области поджелудочной железы с целью определения локализации образования и выбора безопасной траектории биопсии (отсутствие на пути биопсии крупных сосудов, желчных протоков, протока ПЖ). По заранее намеченной траектории выполняли трепан биопсию с применением автоматической биопсийной системы MAGNUM и одноразовой иглы 18 G (1,2 мм) с сердечником (Magnum™, США).

Трансабдоминальное ультрасонографическое исследование выполняли в послеоперационном периоде при подозрении на наличие жидкостных парпанкреатических скоплений, внутрибрюшных затеков. При обнаружении последних выполняли их тонкоигольную аспирацию или чрескожное дренирование с применением катетеров по типу pig tail (COOK Medical, США).

Компьютерная и магнитно-резонансная томография

Компьютерную томографию выполняли как уточняющую методику исследования. Исследование проводили на аппарате Toshiba Aquilion LB 16 slices. С целью повышения точности исследования применяли внутривенное контрастирование при помощи йодсодержащих контрастных препаратов.

При выполнении КТ исследования оценивали структуру ПЖ, наличие объемных образований, оценивали протоковую систему ПЖ (диаметр ГПП, наличие внутрипротоковых образований, стриктур), желчевыводящие протоки, печень и другие органы брюшной полости и забрюшинного пространства. Применение внутривенного контрастирования позволяет детально изучить сосудистую анатомию (артериальную и венозную), что позволяет более детально распланировать оперативное вмешательство и, как следствие, уменьшить частоту интраоперационных и послеоперационных осложнений.

Ряду пациентов выполняли оценку плотности ткани ПЖ в области предполагаемой резекции (в единицах Хаунсфилда – HU). Основываясь на имеющихся данных литературы, значение данного показателя менее 30 HU является одним из факторов риска развития ППФ у пациентов, перенесших резекционные вмешательства на ПЖ.

При выполнении КТ исследования проводили оценку наличия или отсутствия у пациента саркопении. Исследование выполняли не более чем за 30 дней до даты планируемо госпитализации. Определяли площадь (см^2) поперечнополосатых мышц на уровне третьего поясничного позвонка на аксиальных срезах. Изображения обрабатывали с применением программы Vitrea (Vital Images Inc., США). Расчет выполняли в полуавтоматическом режиме. Плотность для скелетных мышц была в диапазоне от –30 до 100 единиц Хаунсфилда (HU). Определяли скелетно-мышечный индекс (СМИ) основываясь на рекомендациях Европейской рабочей группы по изучению саркопении [312]. $\text{СМИ} = \text{площадь скелетных мышц на уровне L3 позвонка} / \text{квадрат роста пациента (м)}$. При СМИ менее $52,4 \text{ см}^2/\text{м}^2$ для мужчин и $38,5 \text{ см}^2/\text{м}^2$ для женщин констатировали наличие саркопении. В настоящее время нами разработан способ прогнозирования риска развития послеоперационной панкреатической фистулы после панкреатодуоденальной резекции (патент РФ № 2742217 от 03.02.2021) основанный на оценке значения индекса большой поясничной мышцы (иБПМ), который определяется как отношение площади большой поясничной мышцы (ПБПМ), определенной по данным КТ с одной из сторон, к квадрату роста пациента ($\text{иБПМ} = \text{ПБПМ} / (\text{длина тела в метрах})^2 (\text{м}^2)$).

Магнитно-резонансную томографию выполняли на аппарате Toshiba Titan Octave 1,5 тесла. Одним из преимуществ МРТ является применение не содержащих йод контрастных препаратов. Стандартное МРТ исследование всегда дополняется МР холангиопанкреатографическим исследованием, благодаря которому возможна детальная оценка протоковых систем как билиарной, так и панкреатической.

Эндоскопическое исследование

Все исследования проводили при помощи видеоэхоэндоскопа Olympus GF UCT-180 на эндоскопической видеосистеме Olympus EVIS EXERA III PLUS. Эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС) выполняли с целью исключения рубцовых язвенных изменений, опухолевой патологии, а также прорастания или сдавления стенки желудка и ДПК извне, наличия стриктур выходного отдела желудка. Оценивали область большого дуоденального соска, наличие желчи в ДПК.

Эндоскопическую ультрасонографию (ЭУС) осуществляли с использованием совмещенного с эндоскопической видеосистемой универсального ультразвукового центра Hitachi Aloka Pro Sound F75, поддерживающего функции эластографии и эластометрии. При выполнении ЭУС особое внимание уделяли ряду принципиальных моментов, а именно: 1) оценке структурных изменений паренхимы ПЖ, наличию кальцинатов, патологических образований, дифференциальной диагностике между раком ПЖ и ХП; 2) оценке протоковой системы ПЖ, диаметру главного панкреатического протока, наличию стриктур, внутрипротоковых образований, кальцинатов; 3) изучению желчных протоков. Стандартный протокол ЭУС в большинстве случаев дополнялся эндосонографической эластометрией. Производилась оценка жесткости паренхимы ПЖ, патологических образований. В настоящее время нами разработан и внедрен способ прогнозирования развития послеоперационной панкреатической фистулы при планировании резекционных вмешательств на поджелудочной железе с применением эндосонографической эластографии (патент Российской Федерации № 2793521 от 04.04.2023). Процедуру проводили под внутривенной седацией пропофолом. Исследование ПЖ проводили с использованием эхоэндоскопа с частотой 7,5 и 10 мГц из стандартных положений. Для визуализации тела и хвоста ПЖ использовали аорту, чревный ствол в качестве анатомических ориентиров для исследования вышеперечисленных отделов ПЖ. Визуализацию перешейка ПЖ осуществляли, используя в качестве ориентиров конfluence верхней брыжеечной, селезеночной и воротной вен. Головку ПЖ исследовали из просвета ДПК. Выполняли компрессионную

эластографию: в проекции ПЖ осуществляли максимальное прижатие датчика к стенке желудка. Время компрессии составляет 10–15 секунд, что важно для стандартизации изображения. Определяли области интереса: 1) зону предполагаемой резекции (транссекции) ПЖ; 2) парапанкреатическую жировую клетчатку. Картирование жесткости происходит в цветовом эквиваленте: синий спектр – наиболее жесткая ткань, зеленый – средняя жесткость, красный – наиболее мягкие участки (качественная оценка). С целью объективизации оценки жесткости паренхимы ПЖ осуществляли количественный расчет с опеределением коэффициента деформации (КД, Strain ratio – SR) равного отношению жесткости парапанкреатической клетчатки (референтной области) к жесткости паренхимы ПЖ в области планируемой резекции. Выделение референтной области важно для стандартизации КД между разными пациентами. Определение парапанкреатической жировой клетчатки, как референтной области основано на данных, что жировая ткань имеет примерно одинаковую жесткость у большинства людей, а также на ранее проведенных работах [118]. Данный факт применяют в маммологии при расчете индекса Fat Lesion Ratio – отношение жёсткости жир / новообразование). Чем меньше показатель КД, тем «мягче» паренхима ПЖ в оцениваемой зоне.

Оценку состояния пациента перед хирургическим вмешательством осуществляли согласно классификации физического статуса пациента по ASA (Американского общества анестезиологов – ASA physical status classification system). Существует 5 классов физического статуса (от здорового пациента до больного в крайне тяжелом состоянии): ASA I – здоровый пациент; ASA II – пациент с легким системным заболеванием; ASA III – пациент с тяжелым системным заболеванием; ASA IV – пациент с тяжелым системным заболеванием, которое представляет собой постоянную угрозу для жизни, и ASA V – умирающий пациент. Операция по жизненным показаниям.

Послеоперационные осложнения классифицировали по системе, предложенной Clavien – Dindo.

Специфические послеоперационные осложнения, характерные для хирургической панкреатологии, а именно ППФ, гастростаз и аррозивные кровотечения классифицировали, согласно рекомендациям Международной исследовательской группы по хирургии ПЖ (International Group of Pancreatic Surgery – ISGPS) (Таблицы 7, 8 и 9).

Таблица 7 – Классификация послеоперационных панкреатических фистул (ISGPS)

Оцениваемый фактор	БН	ППФ тип В	ППФ тип С
Повышение уровня амилазы в дренажах более чем в 3 раза относительно верхней границы в сыворотке	+	+	+
Длительное стояние дренажей более 3 недель	—	+	+
Клинически значимые отклонения в ведении послеоперационного периода	—	+	+
Применение интервенционных (чрескожных или эндоскопических) вмешательств	—	+	+
Повторные операции	—	—	+
Инфекция, связанная с ППФ*	—	+	+
Органная недостаточность, связанная с ППФ	—	—	+
Летальность, связанная с ППФ	—	—	+
Примечание: БН – биохимическая несостоятельность; * – для фистул типа В – без органной недостаточности; для фистул типа С – с органной недостаточностью.			

Таблица 8 – Классификация послеоперационного гастростаза (ISGPS)

Тип (степень) гастростаза	Длительность стояния НГЗ, дней	Повторная установка НГЗ, ПОД	Начало перорального приема твердой пищи, ПОД	Рвота/растяжение желудка	Использование прокинетиков
А	4–7	3	7	±	±
В	8–14	8	14	+	+
С	> 14	14	21	+	+
Примечание: НГЗ – назогастральный зонд, ПОД – послеоперационный день.					

Таблица 9 – Классификация послеоперационного кровотечения (ISGPS)

Тип (степень) кровотечения	Время начала; локализация; тяжесть; клиническая картина	Клиническое состояние	Диагностические мероприятия	Лечебные мероприятия
А	раннее (≤ 24 часов после операции); внутри или экстралюминальное, легкое	удовлетворительное	наблюдение, контроль лабораторных показателей, УЗИ, КТ	нет
В	раннее, внутри или экстралюминальное, тяжелое. Позднее (> 24 часов после операции), внутри или экстралюминальное, легкое	удовлетворительное/средней тяжести	наблюдение, контроль лабораторных показателей, УЗИ, КТ, ангиография, эндоскопия	инфузионная гемостатическая терапия/гемотрансфузия, лечение в реанимации, эндоскопический гемостаз, эмболизация, релапаротомия при раннем кровотечении
С	позднее, внутри или экстралюминальное, тяжелое	тяжелое	ангиография, КТ, эндоскопия	ангиография и эндоскопия, релапаротомия, реанимация

2.4 Методология и структура программ ускоренного послеоперационного восстановления

Периоперационное ведение пациентов до 2014 года осуществляли без применения ПУВ. С 2014 года в клиниках, включенных в исследование, разработана и внедрена в практику программа ускоренного восстановления после операции. Подробное описание данной программы представлено ниже.

Разработанная ПУВ состоит из 17 элементов, объединяющих пред-, интра-, послеоперационные периоды (Таблица 10).

Мультидисциплинарное предоперационное консультирование включает в себя детальное обсуждение с пациентом особенностей подготовки к операции, послеоперационного периода. При отсутствии данных о нарушении эвакуации из желудка, отказ от приема твердой пищи рекомендовали за 6 часов до планируемого оперативного вмешательства, прием жидкости прекращали за 2 часа. Углеводную нагрузку (50 г глюкозы) назначали при отсутствии у пациента сахарного диабета.

Отказ от курения, а также отказ от приема алкоголя рекомендовали всем пациентам, начиная с первого амбулаторного приема. Предоперационную подготовку кишечника, а также медикаментозную премедикацию не проводили.

Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений проводилась всем пациентам при отсутствии прямых противопоказаний. Профилактику назначали на весь период госпитализации. У пациентов, оперированных по поводу злокачественных новообразований, профилактику тромбоэмболических осложнений рекомендовали продолжить до 4 недель. Препараты назначали за 12 часов до операции и далее с первых суток послеоперационного периода. Использовали один из следующих препаратов: 1) гепарин натрия 5 000 ЕД 3 раза в сутки, подкожно; 2) надропарин кальция 2 850 МЕ анти-Ха активности 1 раз в сутки; 3) эноксапарин натрия 4 000 МЕ анти-Ха активности 1 раз в сутки. Компрессионный трикотаж использовали у всех пациентов.

Пациентам проводили периоперационную антибиотикопрофилактику препаратом цефазолин 1 г за 30 минут до кожного разреза, при длительности операции более 3–4 часов вводили дополнительную дозу препарата. Послеоперационную антибиотикотерапию рутинно не назначали. Исключение составляли пациенты, которым до операции выполнено дренирование желчевыводящих протоков (чрескожное или транспапиллярное). При позитивном бактериологическом посеве желчи данным пациентам назначали антибиотикотерапию, согласно чувствительности к антимикробным препаратам.

Проводили сочетанную анестезию, включающую в себя эндотрахеальный наркоз с пролонгированной эпидуральной анестезией. Нормотермия

поддерживалась использованием термоматрасов или тепловых пушек, а также инфузией подогретых до температуры тела растворов. Удаление назогастрального зонда проводили в конце операции.

Применение наркотических анальгетиков ограничивали у всех пациентов. Обезболивание в послеоперационном периоде достигали непрерывной эпидуральной инфузией 0,2 % раствором ропивакаина (4–6 мл в час), также применяли нестероидные противовоспалительные средства и парацетамол. В случаях неудовлетворительного контроля болевого синдрома назначали трамадол. Эпидуральный катетер удаляли на третий или четвертый послеоперационный день.

Активизацию пациентов проводили с первого послеоперационного дня. Пациентов присаживали на постели, а также помогали вставать и ходить у постели. Самостоятельные гигиенические процедуры, ходьба со второго послеоперационного дня. Рекомендованное время активности в первые сутки – не менее 1 часа, со вторых суток – не менее 6 часов.

Ранее энтеральное питание рекомендовали всем пациентам. Пероральный прием жидкостей начинали в первый послеоперационный день, а прием пищи – со второго дня после операции (при плохой переносимости, начиная с третьего дня). Переход к общему столу осуществляли к четвертому послеоперационному дню.

Послеоперационную инфузионную терапию проводили сбалансированными растворами кристаллоидов. Объем инфузионной терапии регламентировали, исходя из следующих показателей: 20 мл на 1 килограмм веса в сутки, начиная с первого послеоперационного дня, 15 мл/кг – во второй день, 10 мл/кг – на третий день, и прекращение инфузионной терапии с четвертого послеоперационного дня. Рутинное назначение парентерального питания не проводили. Препараты аналогов соматостатина рутинно не назначали.

Всем пациентам проводили профилактику послеоперационной тошноты и рвоты. За 1 час до окончания операции внутривенно вводили ондансетрон 4 мг и дексаметазон 4 мг. Введение ондансетрона продолжали в первый послеоперационный день дважды в сутки.

С целью стимуляции желудочно-кишечного тракта всем пациентам, начиная с первого послеоперационного дня, рекомендовали жевательную резинку без сахара.

Внутрибрюшные дренажи удаляли на 3-й послеоперационный день. Критериями удаления дренажа являлись следующие: 1) объем отделяемого по дренажу менее 100 мл в сутки; 2) отсутствие патологических примесей в отделяемом; 3) содержание амилазы в отделяемом из дренажа, не превышающее нормальный сывороточный уровень амилазы более чем в 3 раза; 4) «жесткая» паренхима ПЖ. Уретральный катетер удаляли на вторые сутки после операции.

Таблица 10 – Элементы протокола ускоренного восстановления

Элементы	Основная группа	Группа сравнения
Предоперационные		
Предоперационное консультирование	многопрофильное предоперационное консультирование (лечащий врач, оперирующий хирург, анестезиолог, диетолог, физиотерапевт)	беседа с лечащим врачом, стандартное информированное согласие
Предоперационная подготовка кишечника	без подготовки	механическая или пероральная подготовка кишечника
Отказ от курения и приема алкоголя	применялось	не применялось
Предоперационное голодание	прием прозрачной жидкости до 300 мл, 50 г глюкозы за 2 ч. до операции, отказ от твердой пищи за 6 ч.	ограничение приема жидкости и пищи в течение 12 ч.
Премедикация	нет	да
Интраоперационные		
Поддержание нормотермии во время операции	да	да
Интраоперационная инфузия	сбалансированная инфузионная терапия (цель – ориентированная инфузионная терапия, близкий к нулевому баланс жидкости)	по либеральному типу

Продолжение таблицы 10

Элементы	Основная группа	Группа сравнения
Интраоперационные		
Назогастральный зонд	удаление зонда в конце операции	удаление на 3–4-й день после операции (при сбросе < 200 мл)
Послеоперационные		
Профилактика послеоперационной тошноты и рвоты	за 1 ч. до окончания операции ондансетрон 4 мг и дексаметазон 4 мг; ондансетрон дважды в первый послеоперационный день	нет; ондансетрон или метоклопрамид при возникновении тошноты/рвоты.
Стимуляция желудочно-кишечного тракта	жевательная резинка	нет
Пероральный прием жидкостей	с 1-го дня после операции	с 3-го дня после операции
Прием пищи	со 2-го дня после операции	с 4-го дня после операции
Послеоперационная инфузионная терапия	20 мл/кг в 1-й день; 15 мл/кг со 2-го дня; 10 мл/кг с 3-го дня; прекращение с 4-го после операции	30 мл/кг в день до начала перорального кормления
Послеоперационная активизация	в 1-й день после операции (присаживание + ходьба с поддержкой); самостоятельные гигиенические процедуры на 2-й день после операции	со 2-го дня после операции; самостоятельные гигиенические процедуры на 4-й день после операции
Удаление эпидурального катетера	на 3-й день после операции	на 5-й день после операции
Удаление уретрального катетера	на 2-й день после операции	после отмены внутривенных инфузий
Удаление внутрибрюшных дренажей	на 3-й день после операции при следующих условиях: 1) содержание амилазы в отделяемом не превышает нормальный уровень более чем в 3 раза; 2) отделяемое по дренажам < 100 мл; 3) отделяемое без примесей; 4) «жесткая» по структуре ткань поджелудочной железы	на усмотрение хирурга, при содержании амилазы в отделяемом, не превышающей нормальный сывороточный уровень амилазы более чем в 3 раза

Части пациентов, включенных в исследование, проводили преабилитацию. Подробное описание используемой программы преабилитации изложено в соответствующей главе.

2.5 Статистическая обработка полученных результатов

Данные пациентов, включенных в исследования, а также основные клинические показатели вносили в листы Microsoft Office Excel (США). Статистическую обработку полученных данных проводили на персональном компьютере HP Compaq 6720s 1,6 GHz. При проведении статистической обработки полученных результатов использовали программу Statsoft Statistica 10.0, а также StatTech v. 4.1.2.

Оценку распределения количественных показателей проводили с использованием критерия Колмогорова – Смирнова. Описательные данные представлены в формате $M \pm \sigma$ (среднее арифметическое и стандартное отклонение для данных, имеющих нормальное распределение), при отсутствии нормального распределения для описания количественных данных использовали медиану (Me) с указанием первого (Q1) и третьего (Q3) квартилей (Me [Q1; Q3]). Качественные данные описывали как абсолютные значения и проценты – n (%). Для критериев, имеющих нормальное распределение, был применен тест Стьюдента, или критерий Манна – Уитни – для количественных данных с распределением, отличным от нормального. Критерий χ^2 (хи-квадрат Пирсона) был использован в исследовании в случаях сравнения двух несвязанных групп по качественному признаку. Сравнение трех и более групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью критерия Краскела – Уоллиса, апостериорные сравнения – с помощью критерия Данна с поправкой Холма.

Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивались с помощью коэффициента корреляции Пирсона.

При анализе влияния факторов риска на возникновение послеоперационных осложнений, а также неудачи ПУВ, параметры, которые считались значимыми в одномерном анализе ($p < 0,05$), или те, которые считались клинически важными, были включены в модель логистической регрессии. Для исключения независимых факторов риска использовали логистическую регрессионную модель, построение которой осуществляли методом пошагового включения прогностических факторов. Результаты выражали как скорректированные отношения шансов (ОШ) с 95 % доверительным интервалом (ДИ).

Для оценки диагностических характеристик использовали чувствительность, специфичность, прогностичность положительного результата, прогностичность отрицательного результата, общая точность для указанных показателей оценивалась 95 % ДИ.

Определение оптимальных точек отсечения для разработанных моделей и изучаемых показателей проводили при помощи ROC-анализа, с построением характеристической кривой (ROC-curve). По оси ординат для каждой точки отсечения откладывали значение чувствительности, по оси абсцисс – долю ложноположительных результатов (100 % минус специфичность). Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена. Параметр – площадь под кривой (AUC) – использовали для определения качества модели (0,9–1,0 – отличное, 0,8–0,9 – очень хорошее, 0,7–0,8 – хорошее, 0,6–0,7 – среднее, 0,5–0,6 – удовлетворительное, до 0,5 – неудовлетворительное).

Различия между сравниваемыми переменными считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Автор выражает благодарность своим коллегам за помощь, которую они оказали в проведении данного исследования: Клокову Сергею Сергеевичу за помощь в наборе клинического материала и активное участие на всех этапах клинической апробации, Ли Наталье Анатольевне за выполнение эндоскопических исследований, а также активное участие в подготовке и написании патента.

ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ВНЕДРЕНИЯ ПРОГРАММ УСКОРЕННОГО ВОССТАНОВЛЕНИЯ, ПРЕАБИЛИТАЦИИ И СПОСОБА ПРОФИЛАКТИКИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ ПАНКРЕАТИЧЕСКОЙ ФИСТУЛЫ

3.1 Результаты внедрения программ ускоренного послеоперационного восстановления

Для оценки эффективности разработанной и применяемой ПУВ проведено сравнение послеоперационных результатов пациентов из подгруппы 1.1 основной группы (ОГ (1.1)), включающей 86 пациентов, и 114 пациентов из СГ. Характеристика пациентов из сравниваемых групп представлена в таблице 11.

В ОГ (1.1) было одинаковое количество мужчин и женщин – по 43 (50 %) пациента, в СГ мужчины встречались чаще – в 62 (54,4 %) случаев, тогда как женщин было 52 (45,6 %), тем не менее различия между сравниваемыми группами были статистически не значимы. Пациенты из ОГ (1.1) и СГ не имели статистически значимых различий по медиане возраста (62 и 63 года соответственно, $p = 0,475$), ИМТ (27 и 25 кг/м² соответственно, $p = 0,632$). Также группы пациентов были сопоставимы по наиболее часто встречаемым сопутствующим заболеваниям.

Наиболее частой нозологической формой, по поводу которой выполнено оперативное вмешательство в обеих группах, являлись протоковая аденокарцинома (29 (33,7 %) случаев в ОГ (1.1) и 50 (43,9 %) случаев в СГ, $p = 0,146$) и хронический панкреатит (32 (37,2 %) случаев в ОГ (1.1) и 36 (31,6 %) случаев в СГ, $p = 0,405$). В категории «Другое» в ОГ (1.1) было 2 случая эктопированной ткани селезенки и 2 случая рака ДПК, в СГ – 2 случая рака ДПК. По остальным нозологиям группы пациентов также были сопоставимы.

При оценке физического статуса пациентов наиболее часто встречаемым классом в обеих группах являлась оценка ASA II (53 (61,6 %) пациентов в ОГ (1.1)

и 67 (58,8 %) в СГ). В целом по оценке ASA группы не имели статистически значимых различий ($p = 0,738$).

Количество пациентов, которым было выполнено предоперационное дренирование желчевыводящих протоков по поводу механической желтухи в сравниваемых группах, было сопоставимо. Так в ОГ (1.1) билиарное дренирование выполнено 16 (18,6 %) пациентам в СГ – 21 (18,4 %) пациенту ($p = 0,893$). Эндоскопическое ретроградное дренирование в ОГ (1.1) и СГ выполнено в 5 (31,3 %) и 7 (33,3 %) случаях соответственно. Чрескожное дренирование выполнено в 11 (68,7 %) случаях в ОГ (1.1) (из них чрескожная чреспеченочная холангиостомия (ЧЧХС) под контролем УЗИ – 8, холецистостомия – 3) и в 14 (66,7 %) случаях в СГ (ЧЧХС – 9, холецистостомия – 4, дренирование холедоха по Керу – 1).

Таблица 11 – Характеристика пациентов основной и контрольной группы

Оцениваемый параметр	Основная группа (1.1) (n = 86)	Группа сравнения (n = 114)	p
Пол			
- мужчины	43 (50 %)	62 (54,4 %)	0,538
- женщины	43 (50 %)	52 (45,6 %)	
Возраст, лет, медиана (Q1; Q3)	62 (53; 68)	63 (56; 69)	0,475
Оценка по ASA, n (%)			
- I	3 (3,4)	6 (5,2)	0,461
- II	45 (52,3)	67 (58,8)	
- III	38 (44,3)	41 (36,0)	
ИМТ, кг/м ² , медиана (Q1; Q3)	27 (20; 33)	25 (19; 31)	0,632
Сопутствующие заболевания, n (%)			
- сахарный диабет	24 (27,9)	29 (25,4)	0,695
- гипертоническая болезнь	51 (59,3)	66 (57,9)	0,841
- ИБС	22 (25,6)	37 (32,5)	0,291

Продолжение таблицы 11

Оцениваемый параметр	Основная группа (1.1) (n = 86)	Группа сравнения (n = 114)	p
Нозология, n (%)			
- протоковая аденокарцинома	29 (33,7)	50 (43,9)	0,146
- холангиокарцинома	4 (4,7)	3 (2,6)	0,441
- опухоли БДС	7 (8,1)	12 (10,5)	0,568
- кистозные неоплазии ПЖ	4 (4,7)	4 (3,5)	0,683
- ПНЭО	6 (7,0)	7 (6,1)	0,812
- хронический панкреатит	32 (37,2)	36 (31,6)	0,405
- другое	4 (4,7)	2 (1,8)	0,234
Предоперационное дренирование ЖВП, n (%)	16 (18,6)	21 (18,4)	
- эндоскопическое ретроградное	5 (5,8)	7 (4,3)	0,893
- чрескожное	11 (12,8)	14 (14,1)	

Средняя продолжительность операции в ОГ (1.1) не отличалась от СГ (медиана 240 мин. и 225 мин. соответственно, $p = 0,386$). Средняя интраоперационная кровопотеря в ОГ (1.1) была несколько меньше, чем в СГ (медиана 360 мл и 400 мл соответственно), но данная разница была статистически не значима ($p = 0,796$). Средняя интраоперационная инфузия в ОГ (1.1) была достоверно меньше и составила $(3,4 \pm 0,5)$ мл/кг/час, тогда как в СГ данный показатель составлял $(5,5 \pm 0,9)$ мл/кг/час ($p < 0,001$). Ангиопластические операции с резекцией портальной и/или верхней брыжеечной вены одинаково часто выполнены в ОГ (1.1) и СГ: по 6 случаев (6,9 % и 5,2 % соответственно, $p = 0,426$).

Статистически значимых различий между группами по видам оперативных вмешательств выявлено не было. В ОГ (1.1) и СГ были выполнены следующие варианты оперативных вмешательств: ПДР – 31 (36 %) случаев в ОГ (1.1) против 46 (40,4 %) случаев в СГ ($p = 0,535$), дистальная резекция ПЖ – 23 (26,7 %) против 39 (34,2 %) ($p = 0,258$), центральная резекция ПЖ – 2 (2,3 %) и 3 (2,6 %) ($p = 0,890$), панкреатэктомия – 4 (4,7 %) и 4 (3,5 %) ($p = 0,683$), дуоденум

сохранные резекции головки ПЖ (операции типа Beger, Frey) – 26 (30,3 %) и 22 (19,3 %) ($p = 0,073$).

Различные послеоперационные осложнения в ОГ (1.1) встречались у 58 (67,4 %) пациентов, в СГ – у 80 (70,2 %) пациентов. И хотя частота осложнений была несколько ниже в ОГ (1.1), статистически значимых различий достигнуто не было ($p = 0,679$). У некоторых пациентов имело место сочетание двух и более осложнений.

Количество летальных случаев в ОГ (1.1) и СГ было 4 (4,7 %) и 6 (5,3 %) соответственно ($p = 0,844$). Причинами летального исхода в ОГ (1.1) в 2 случаях был перитонит с развитием инфекционно-токсического шока на фоне клинически значимой ППФ типа С, в 1 случае тромбоэмболия легочной артерии и 1 случай обширного инфаркта миокарда. Причинами летальных исходов в СГ в 2 случаях был перитонит на фоне ППФ типа С, 1 случай тромбоэмболии легочной артерии, 1 случай геморрагического инсульта, 1 случай аррозивного кровотечения, 1 случай инфаркта миокарда.

Необходимость повторных операций возникла в 7 (8,1 %) случаях в ОГ (1.1) и в 11 (9,6 %) случаях в СГ. Среди причин реопераций в ОГ (1.1) были следующие: ППФ типа С – 2 (28,5 %) случая, несостоятельность билиодигестивного анастомоза – 1 (14,3 %), несостоятельность гестроэнтероанастомоза – 1 (14,3 %), ранняя тонкокишечная непроходимость – 1 (14,3 %), эвентерация – 2 (28,6 %) случая. В СГ причинами повторных операций были следующие: ППФ типа С – 2 (18,2 %) случая, аррозивное кровотечение тип С – 1 (9,1 %), несостоятельность билидигестивного анастомоза – 2 (18,2 %), ранняя тонкокишечная непроходимость – 1 (9,1 %), перфорация тонкого кишечника – 1 (9,1 %), межкишечный абсцесс – 1 (9,1 %), эвентерация – 3 (27,3 %) случая.

Инфекционные осложнения встречались в 25 (29,1 %) случаях в ОГ (1.1) и 38 (33,3 %) случаях в СГ ($p = 0,520$). При анализе структуры осложнений установлено, что наиболее часто в обеих группах встречалась инфекция области хирургического вмешательства (20 (23,3 %) случаев – ОГ (1.1), 23 (20,2 %) случая

– СГ). Распределение структуры инфекционных осложнений представлено в таблице 12.

Мы не обнаружили значимых различий в частоте ППФ, которые встречались у 32,5 % пациентов при применении ПУВ и у 31,5 % пациента при традиционном периоперационном ведении ($p = 0,811$).

Послеоперационный гастростаз встречался у 19 (22,1 %) пациентов ОГ (1.1) и 32 (28,1 %) пациентов СГ ($p = 0,336$). Гастростаз достоверно чаще встречался у пациентов, у которых послеоперационный период осложнился ППФ. Так, при наличии ППФ частота гастростаза различной степени выраженности составила в ОГ (1.1) 12 (44,4 %) случаев, тогда как при отсутствии ППФ частота гастростаза составила 7 (11,9 %) случаев ($p < 0,001$). В СГ у пациентов с ППФ гастростаз встречался в 19 (55,8 %) случаях, тогда как при отсутствии ППФ данный показатель составил 13 (16,3 %) случаев ($p < 0,001$). Аррозивные кровотечения в послеоперационном периоде возникли у 6 (6,9 %) пациентов в ОГ (1.1) (кровотечение тип А – 5 (83,3 %) и тип В – 1 (16,7 %) случай) и у 7 (6,1 %) пациентов СГ (тип А – 5 (71,4 %), тип В – 1 (14,3 %), тип С – 1 (14,3 %) случай) ($p = 0,812$). Основным предрасполагающим фактором к развитию послеоперационных кровотечений являлись ППФ, у пациентов на фоне этого осложнения в ОГ (1.1) кровотечения развились в 5 (18,5 %) случаях, при отсутствии ППФ – в 1 (1,7 %) ($p = 0,004$). В СГ при возникновении ППФ кровотечения развились у 5 (14,7 %) пациентов, без ППФ – у 2 (2,5 %) пациентов ($p = 0,013$).

Таблица 12 – Послеоперационные осложнения и их структура в сравниваемых группах пациентов

Оцениваемый параметр	Основная группа (1.1) (n = 86)	Группа сравнения (n = 114)	p
Общая частота осложнений, n (%)	58 (67,4)	80 (70,2)	0,679

Продолжение таблицы 12

Оцениваемый параметр	Основная группа (1.1) (n = 86)	Группа сравнения (n = 114)	p
Тяжесть осложнений (по Clavien – Dindo)			
- I	13 (15,1)	15 (13,2)	0,692
- II	24 (27,9)	33 (28,9)	0,871
- III	18 (20,9)	26 (22,8)	0,751
- IV	3 (3,5)	6 (5,3)	0,548
Летальность	4 (4,7)	6 (5,3)	0,844
Повторные операции, n (%)	7 (8,1)	11 (9,6)	
Причина операции			
- ППФ типа С	2 (28,5)	2 (18,2)	0,732
- аррозивное кровотечение тип С	—	1 (9,1)	
- несостоятельность билидигестивного анастомоза	1 (14,3)	2 (18,2)	
- несостоятельность гастроэнтероанастомоза	1 (14,3)	—	
- ранняя тонкокишечная непроходимость	1 (14,3)	1 (9,1)	
- перфорация тонкого кишечника	—	1 (9,1)	
- межкишечный абсцесс	—	1 (9,1)	
- эвентерация	2 (28,5)	3 (27,2)	
Инфекционные осложнения, n (%)	25 (29,1)	38 (33,3)	0,520
- инфекция мочевыводящих путей	3 (3,5)	7 (6,1)	0,394
- инфекция области хирургического вмешательства	20 (23,3)	23 (20,2)	0,599
- пневмония	2 (2,3)	8 (7,0)	0,131
Послеоперационные панкреатические фистулы, n (%)	28 (32,5)	36 (31,5)	0,811
- Биохимическая несостоятельность (тип А)	16 (18,6)	22 (19,3)	0,662
- Тип В	10 (11,6)	12 (10,5)	0,742
- Тип С	2 (2,3)	2 (1,7)	0,811
Послеоперационный гастростаз, n (%)	19 (22,0)	32 (28,1)	0,336
- Тип А	13 (15,1)	21 (18,4)	0,837
- Тип В	5 (5,8)	10 (8,8)	0,708
- Тип С	1 (1,1)	1 (0,9)	0,703

Окончание таблицы 12

Оцениваемый параметр	Основная группа (1.1) (n = 86)	Группа сравнения (n = 114)	p
Послеоперационные аррозивные кровотечения, n (%)	6 (6,9)	7 (6,2)	0,812
- Тип А	5 (5,8)	5 (4,4)	
- Тип В	1 (1,1)	1 (0,9)	
- Тип С	0 (0,0)	1 (0,9)	

Активизация больных считалась достигнутой при мобилизации пациента за пределы койки, передвижение в палате. В ОГ (1.1) 78 (90,1 %) пациентов смогли выполнить план активизации в первый послеоперационный день, в СГ данный показатель был значимо ниже – 51 (44,7 %) пациентов ($p < 0,001$). Начало энтерального приема жидкостей значимо быстрее проходило в ОГ (1.1), медиана составила 26 часов против 70 часов в СГ ($p < 0,001$). Начало приема твердой пищи также значимо быстрее проходило в ОГ (1.1), медиана 58 часов против 104 часов в СГ ($p < 0,001$). Разработанная ПУВ предполагает начало приема жидкостей в первый ПОД, твердой пищи – на второй ПОД, комплайенс (приверженность) данным компонентам в ОГ (1.1) составили 72 (83,7 %) и 58 (67,4 %) случаев. Нарушение приверженности данным компонентам чаще всего было связано с развитием послеоперационного гастростаза, а также с наличием других осложнений.

При сравнении сроков удаления уретрального катетера, а также внутрибрюшных дренажей были отмечены значимые различия. Отмена послеоперационной внутривенной инфузионной терапии в ОГ (1.1) происходила на 5-е сутки, тогда как в СГ только на 8-е сутки ($p < 0,001$). Результаты представлены в таблице 13.

Таблица 13 –Послеоперационные результаты в сравниваемых группах пациентов

Оцениваемый параметр	Основная группа (1.1) (n = 86)	Группа сравнения (n = 114)	p
Активизация в 1-й послеоперационный день, n (%)	78 (90,1)	51 (44,7)	< 0,001
Время до отхождения первых газов, часов, медиана (Q1; Q3)	47 (32; 68)	75 (45; 86)	< 0,001
Начало приема твердой пищи, часов, медиана (Q1; Q3)	58 (40; 68)	104 (75; 125)	< 0,001
Начало перорального приема жидкости, часов, медиана (Q1; Q3)	26 (22; 40)	70 (62; 96)	< 0,001
Удаление внутрибрюшных дренажей, суток, медиана (Q1; Q3)	5 (2; 8)	8 (3; 15)	< 0,001
Удаление уретрального катетера, суток, медиана (Q1; Q3)	3 (2; 6)	7 (4; 9)	< 0,001
Отказ от анальгетиков, суток, медиана (Q1; Q3)	6 (4; 10)	9 (6; 13)	< 0,001
Отмена послеоперационной внутривенной инфузионной терапии, суток, медиана (Q1; Q3)	5 (3; 9)	8 (5; 12)	< 0,001

При оценке общего послеоперационного койко-дня в зависимости от группы сравнения, нами были выявлены статистически значимые различия ($p < 0,003$). В ОГ (1.1) данный показатель составил 12 (9; 16) дней, тогда как в СГ – 15 (11; 19) дней (Рисунок 3).

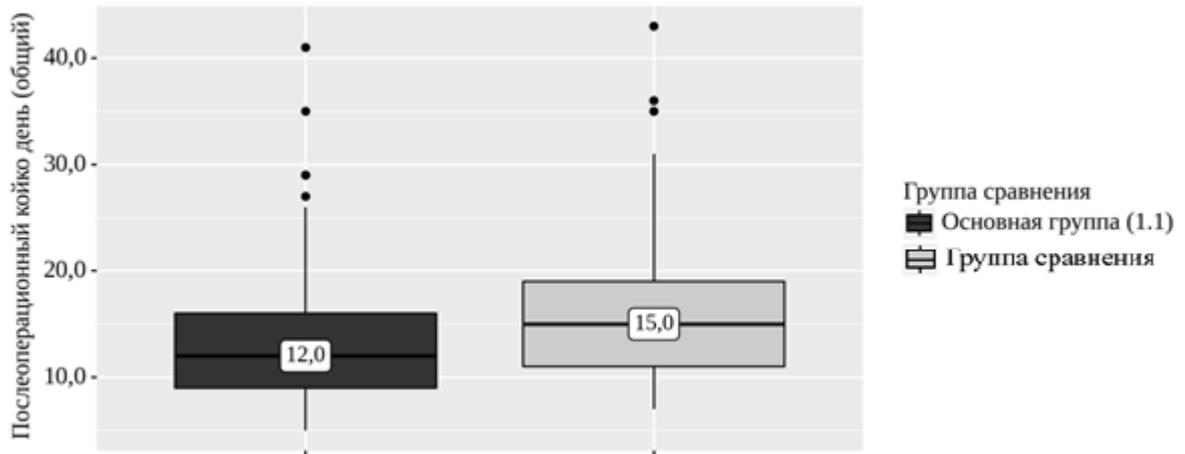


Рисунок 3 – Общий послеоперационный койко-день в зависимости от группы сравнения

Существенные различия по длительности послеоперационного койко-дня также были выявлены в подгруппах пациентов без осложнений (ОГ (1.1) – 9,0 (7,0; 10,0) дней, СГ – 10 (8,2; 12,0) дней; $p = 0,014$) и у пациентов с осложнениями I и II степени (по Clavien – Dindo) (ОГ (1.1) – 11 (9,0; 13,0) дней, СГ – 15 (13,0; 16,0) дней, $p < 0,001$). Результаты отражены на рисунках 4 и 5.

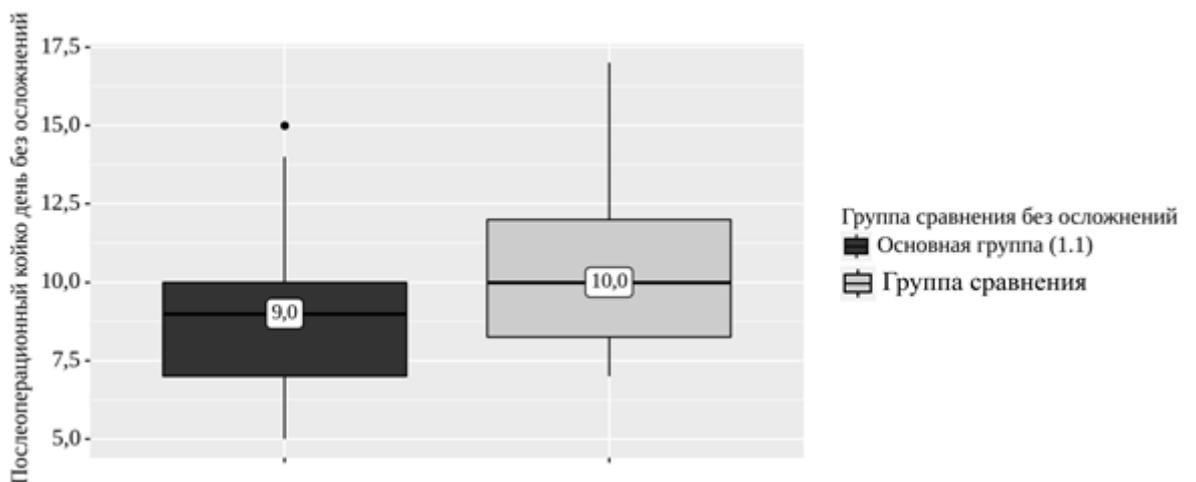


Рисунок 4 – Послеоперационный койко-день у пациентов без осложнений в зависимости от группы сравнения

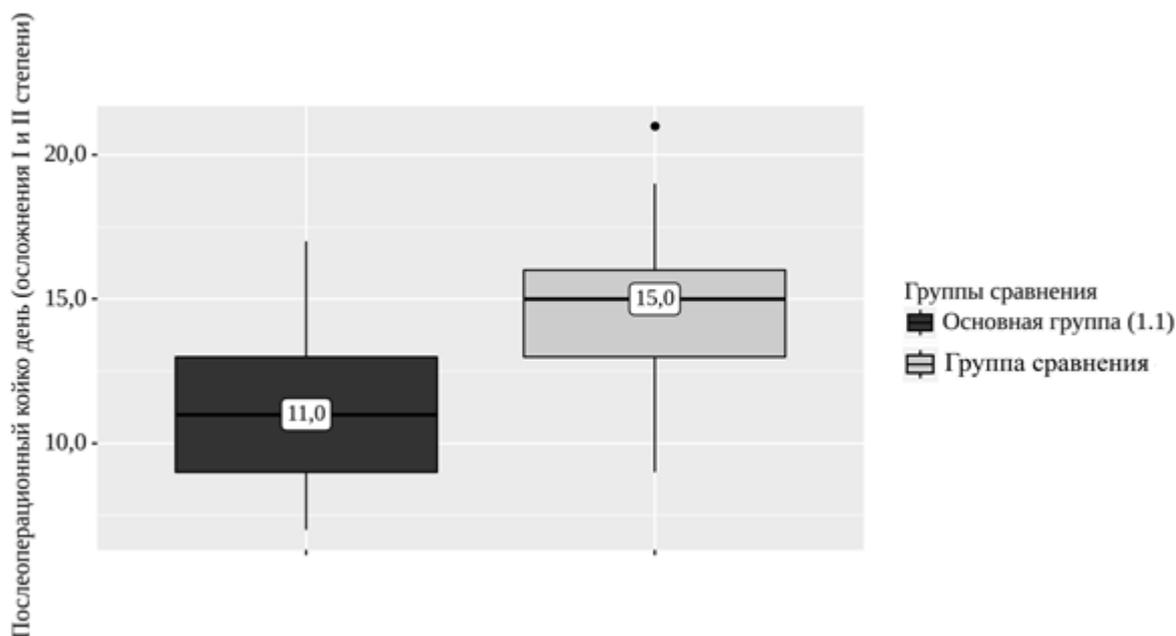


Рисунок 5 – Послеоперационный койко-день при осложнениях I и II степени по Clavien – Dindo в зависимости от группы сравнения

Однако при сопоставлении показателей послеоперационного койко-дня при осложнениях III и IV степени по Clavien – Dindo в зависимости от группы сравнения нам не удалось выявить значимых различий (ОГ (1.1) – 23 (19; 26) дней, СГ – 24,5 (21; 26) дней, $p = 0,269$) (Рисунок 6).

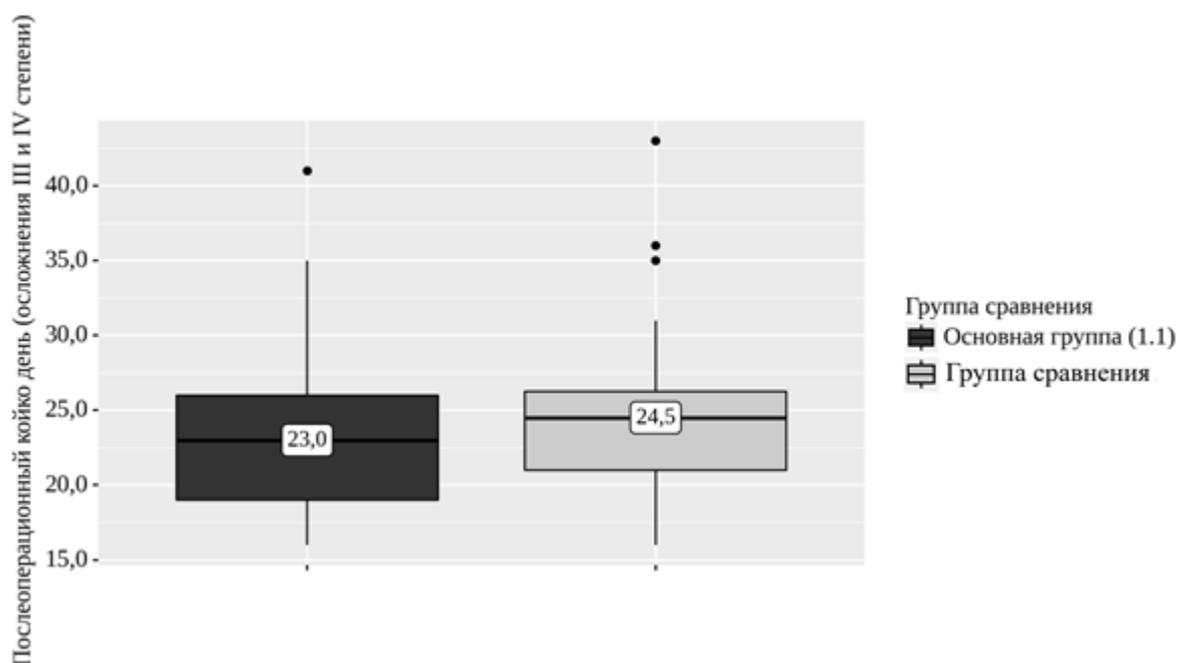


Рисунок 6 – Послеоперационный койко-день при осложнениях III и IV степени по Clavien – Dindo в зависимости от группы сравнения

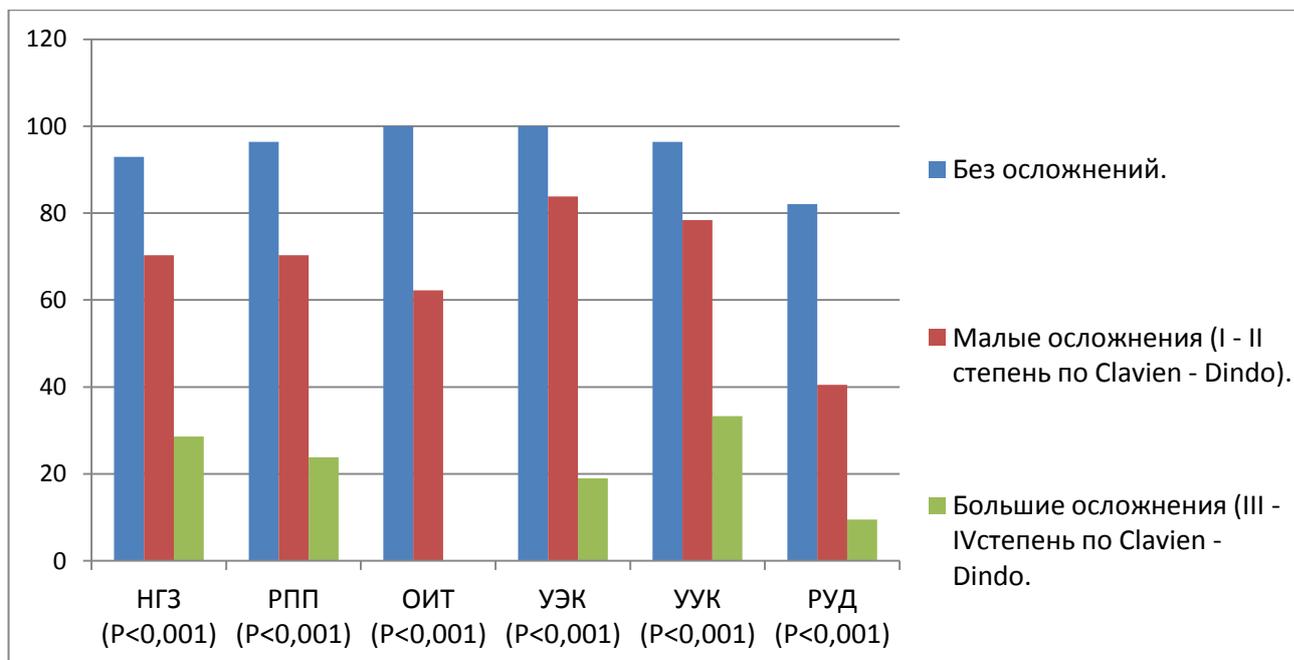
Нам не удалось установить никаких специфических осложнений или неблагоприятных эффектов, связанных с внедрением элементов ПУВ.

В ходе анализа установлено, что имелась неоптимальная приверженность (менее 75 %) к следующим компонентам ПУВ: к отказу от назогастрального зонда или удалению зонда в первый послеоперационный день – 58 (67,4 %), к приему твердой пищи на второй ПОД – 58 (67,4 %), к отмене послеоперационной инфузионной терапии на четвертый ПОД – 51 (59,3 %), к удалению эпидурального катетера на четвертый ПОД – 63 (73,3 %), к удалению уретрального катетера на второй ПОД – 63 (73,3 %), к удалению внутрибрюшных дренажей на третий ПОД – 40 (46,5 %). Результаты представлены в таблице 14.

Таблица 14 – Приверженность (комплаенс) к компонентам программы ускоренного восстановления

Компонент	Частота соблюдения n (%)
Предоперационное консультирование, n (%)	86 (100,0)
Отказ от подготовки кишечника, n (%)	86 (100,0)
Отказ от курения и алкоголя, n (%)	46 (53,5)
Отказ от предоперационного голодания (прием глюкозы) , n (%)	79 (91,9)
Отказ от премедикации, n (%)	81 (94,2)
Профилактика тромбэмболических осложнений	86 (100,0)
Поддержание нормотермии во время операции, n (%)	86 (100,0)
Сбалансированная (цель ориентированная) инфузионная терапия, n (%)	79 (91,9)
Отказ от назогастрального зонда или удаление зонда в первый послеоперационный день, n (%)	58 (67,4)
Профилактика послеоперационной тошноты и рвоты, n (%)	86 (100,0)
Мультимодальное обезболивание, n (%)	86 (100,0)
Стимуляция желудочно - кишечного тракта, n (%)	76 (88,4)
Активизация в первый ПОД	78 (90,7)
Пероральный прием жидкостей в первый ПОД, n (%)	72 (83,7)
Прием пищи на второй ПОД, n (%)	58 (67,4)
Отмена послеоперационной инфузионной терапии на четвертый ПОД, n (%)	51 (59,3)
Удаление эпидурального катетера на четвертый ПОД, n (%)	63 (73,3)
Удаление уретрального катетера на второй ПОД, n (%)	63 (73,3)
Удаление внутрибрюшных дренажей на третий ПОД, n (%)	40 (46,5)
Примечание: ПОД – послеоперационный день.	

Однако при проведении анализа между подгруппами пациентов без осложнений, с «малыми» осложнениями (Clavien – Dindo I-II степени) и «большими» осложнениями (Clavien – Dindo III-IV степени) установлены статистически значимые различия. Так у пациентов без осложнений приверженность к данным компонентам составляла не менее 82,1 % (Рисунок 7).



Примечание: НГЗ – раннее удаление назогастрального зонда, РПП – ранний прием пищи, ОИТ – отмена инфузионной терапии, УЭК – удаление эпидурального катетера, УУК – удаление уретрального катетера, РУД – раннее удаление дренажей.

Рисунок 7 – Приверженность пациентов к элементам («неоптимальным») протокола ускоренного восстановления в зависимости от наличия осложнений

Таким образом, применение ПУВ при операциях на ПЖ позволяет ускорить послеоперационное восстановление пациентов, а также сократить длительность послеоперационного койко-дня при условии отсутствия тяжелых осложнений. Нежелательные явления при внедрении ПУВ не обнаружены, однако ряд пациентов не смогли выполнить все элементы, включенные в ПУВ.

3.2. Результаты внедрения программ предоперационной подготовки (преабилитации)

Оценку эффективности программ предоперационной подготовки (преабилитации) проводили только для пациентов, перенесших ПДР, данный факт обусловлен несколькими причинами: 1) ПДР является одной из наиболее травматичных операций в хирургической панкреатологии, и оценка преабилитации

в данной группе пациентов может быть наиболее показательной; 2) с учетом того, что ПДР является самой часто выполняемой операцией, у нас была возможность максимально быстрого набора когорты пациентов для анализа однородных групп сравнения. Для анализа эффективности преабилитации проводили сравнение пациентов из подгруппы 1.3 основной группы (ОГ (1.3) с пациентами ОГ (1.1) (для удобства восприятия результатов в данном разделе главы группа будет считаться СГ 1.3). Выбор пациентов в СГ 1.3 выполняли до достижения максимальной однородности сравниваемых групп. Пациентам из ОГ (1.3) проведена преабилитация в сочетании с ПУВ, в СГ 1.3 применяли только ПУВ.

Программа преабилитации включала в себя комплекс физических упражнений и нутритивную терапию. Преабилитацию проводили с момента первичного амбулаторного обращения до оперативного вмешательства. Пациент самостоятельно выполнял комплекс физических упражнений, который длился около 60 минут, один раз в день, не реже 3 раз в неделю. В комплексе использовали комбинацию умеренных силовых и аэробных упражнений. Аэробные упражнения включали ходьбу на улице не менее 30 минут с интенсивностью, оцененной по модифицированной шкале Борга от 3 до 4 баллов. Силовая часть комплекса состояла из двух подходов упражнений, которые включали в себя 10 приседаний, 10 подъемов на носки, 10 подъемов на возвышенность высотой 15–20 см и 10 движений верхними конечностями с соответствующим весом. Для нутритивной терапии использовали готовые гиперкалорические смеси для энтерального питания (сипинг). Пациенту рекомендовали принимать их дважды в день в сочетании с полноценным питанием.

В ОГ (1.3) было 12 (57,1%) мужчин и 9 (42,9 %) женщин, в СГ 1.3 было 13 (56,5 %) мужчин и 10 (43,5 %) женщин; по данному показателю группы были однородны ($p = 0,966$). Также группы пациентов были сопоставимы по возрасту (ОГ (1.3) медиана – 64 года против 62 лет в СГ 1.3, $p = 0,703$), ИМТ (ОГ (1.3) – $(23,8 \pm 2,7)$ кг/м² против $(22,7 \pm 2,4)$ кг/м² в СГ 1.3, $p = 0,159$). При анализе распределения пациентов по оценке ASA наиболее часто в обеих группах

встречались пациенты с оценкой ASA II (ОГ (1.3) – 11 (52,4 %) пациентов против 15 (65,3 %) в СГ 1.3). Пациенты с оценкой ASA III в ОГ (1.3) и СГ 1.3 встречались в 9 (42,8 %) и 7 (30,4 %) случаях соответственно, пациенты с оценкой ASA I встречались в 1 случае в обеих группах ($p = 0,678$). По нозологическим формам группы сравнения были сопоставимы. Так, в ОГ (1.3) в 12 (57,2 %) случаях встречалась протоковая аденокарцинома, в 5 (23,8 %) – опухоли БДС и холангиокарцинома, в 2 (9,5 %) – хронический панкреатит. Также встретился 1 случай кистозной опухоли ПЖ и 1 рак двенадцатиперстной кишки. В СГ 1.3 было 14 (60,9 %) случаев протоковой аденокарциномы, 4 (17,4 %) – опухоли БДС и холангиокарциномы, 2 (8,7 %) – ХП. Также встретились нейроэндокринная опухоль в 1 случае и 2 случая рака ДПК (объединены в категорию «другое»). Группы сравнения были однородны по основным сопутствующим заболеваниям. По частоте предоперационного дренирования ЖВП группы не имели статистически значимых различий ($p = 0,598$). Диаметр главного панкреатического протока менее 3 мм является одним из доказанных факторов риска развития ППФ после ПДР, поэтому данный фактор также включен в анализ. По данному показателю группы были однородны (ОГ (1.3) – 8 (38,1 %), СГ 1.3 – 7 (30,4 %), $p = 0,592$). Медиана времени ожидания операции в ОГ (1.3) составила 28 (23; 32) дней, в СГ 1.3 – 26 (22; 31) дней ($p = 0,314$).

При анализе функциональных показателей, а именно теста 6-минутной ходьбы (Т6МХ) при первичном обращении в ОГ (1.3) и СГ 1.3 не выявлено значимых различий – $(446,4 \pm 30,4)$ м и $(440,7 \pm 34,7)$ м ($p = 0,562$) (Таблица 15). При повторном измерении данного показателя перед операцией выявлены статистически значимые изменения в анализируемых группах. Так, в ОГ (1.3) показатель Т6МХ увеличился и составил $(482,1 \pm 33,9)$ м ($p < 0,001$), тогда как в СГ 1.3 значимых различий не выявлено – $(436,7 \pm 38,5)$ м ($p = 0,250$).

Таблица 15 – Анализ динамики показателя теста 6-минутной ходьбы в группах сравнения

Сравниваемые группы	Этапы наблюдения				p
	Т6МХ (первичное обращение)		Т6МХ (перед операцией)		
	М ± SD	95 % ДИ	М ± SD	95 % ДИ	
Основная группа (1.3)	446,4 ± 30,4	432,6–460,3	482,1 ± 33,9	466,7–497,6	< 0,001
Группа сравнения (1.3)	440,7 ± 34,7	425,6–455,7	436,7 ± 38,5	420,1–453,4	0,250
p	0,562		< 0,001		—

При оценке частоты сердечных сокращений после Т6МХ при первичном обращении и перед операцией в ОГ (1.3) выявлено существенное снижение динамики данного показателя ($104,7 \pm 6,2$ против $98,2 \pm 4,6$, $p < 0,001$), тогда как в СГ 1.3 существенных изменений в показателях не обнаружено ($104,4 \pm 4,6$ против $104,4 \pm 4,6$, $p = 0,813$) (Таблица 16). Показатели динамики Т6МХ и ЧСС свидетельствуют об эффективности преабилитации в улучшении функционального состояния пациентов.

Таблица 16 – Анализ динамики показателя частота сердечных сокращений в группах сравнения

Сравниваемые группы	Этапы наблюдения				p
	ЧСС (первичное обращение)		ЧСС (перед операцией)		
	М ± SD	95 % ДИ	М ± SD	95 % ДИ	
Основная группа (1.3)	104,7 ± 6,2	101,8–107,5	98,2 ± 4,6	96,2–100,3	< 0,001
Группа сравнения (1.3)	104,4 ± 4,6	102,4–106,4	104,4 ± 4,6	102,6–106,4	0,813
p	0,867		< 0,001		—

Анализ динамики прогностического нутриционного индекса (ПНИ) при первичном обращении и после преабилитации (перед операцией) в ОГ (1.3) показал значимое увеличение данного показателя. Так, при первичном обращении средний показатель ПНИ составлял $44,0 \pm 5,1$, а перед операцией уже равнялся

$47,0 \pm 4,1$ ($p < 0,001$). В СГ 1.3 динамика ПНИ не имела значимых различий, и даже имелось некоторое снижение среднего показателя ПНИ ($44,2 \pm 4,1$ против $43,7 \pm 4,6$, $p = 0,233$) (Таблица 17).

Таблица 17 – Анализ динамики показателя прогностического нутриционного индекса в группах сравнения

Сравниваемые группы	Этапы наблюдения				Р
	ПНИ (первичное обращение)		ПНИ (перед операцией)		
	М ± SD	95 % ДИ	М ± SD	95 % ДИ	
Основная группа (1.3)	$44,0 \pm 5,1$	41,7–46,4	$47,0 \pm 4,1$	45,2–48,9	< 0,001
Группа сравнения (1.3)	$44,2 \pm 4,1$	42,5–46,0	$43,7 \pm 4,6$	41,7–45,7	0,233
р	0,903		0,014		—

Показатель уровня альбумина в плазме крови у пациентов ОГ (1.3) имел статистически значимую динамику после проведения преабилитации. Так, при первичном обращении медиана уровня альбумина составляла 34,0 г/л, перед операцией 36,0 г/л ($p < 0,001$). В СГ 1.3 показатель динамики уровня альбумина был незначимым (36,0 г/л против 35,0 г/л, $p = 0,352$) (Таблица 18). Динамика показателей ПНИ и альбумина в ОГ (1.3) свидетельствует об эффективности преабилитации в нормализации нутриционного статуса пациентов.

Таблица 18 – Анализ динамики показателя альбумина в группах сравнения

Сравниваемые группы	Этапы наблюдения				Р
	Альбумин (г/л) (первичное обращение)		Альбумин (г/л) (перед операцией)		
	Ме	Q1–Q3	Ме	Q1–Q3	
Основная группа (1.3)	34,0	31,0–35,0	36,0	35,0–37,0	< 0,001
Группа сравнения (1.3)	36,0	32,0–37,0	35,0	32,0–36,5	0,352
р	0,140		0,126		—

При анализе основных интраоперационных показателей не было обнаружено статистически значимых различий между группами по продолжительности операции (260 мин. против 250 мин., $p = 0,746$), объему интраоперационной кровопотери (450 мл против 470 мл, $p = 0,545$). Пациенты с «мягкой» ПЖ одинаково часто встречались в анализируемых группах (12 (57,1 %) случаев в ОГ 1.3 против 12 (52,2 %) – в СГ 1.3, $p = 740$). Необходимость в интраоперационной гемотрансфузии возникла в 2 (9,5 % и 8,7 %) случаях в каждой группе ($p = 0,923$). Резекция портальной вены выполнена у 5 (9,5 %) пациентов ОГ (1.3) и у 2 (8,6 %) пациентов СГ 1.3, по данному показателю группы также были сопоставимы ($p = 0,170$).

Различные послеоперационные осложнения развились у 12 (57,1 %) пациентов ОГ (1.3) и у 16 (69,6 %) пациентов группы СГ 1.3. И хотя наблюдается тенденция снижения частоты осложнений в ОГ (1.3), статистически значимых различий достигнуть не удалось ($p = 0,392$). По тяжести осложнений группы также были сопоставимы. Так, «малые» осложнения (Clavien – Dindo I-II степени) развились у 8 (38,1 %) пациентов ОГ (1.3) и у 10 (43,5 %) пациентов в СГ 1.3 ($p = 0,716$), «большие» осложнения (Clavien – Dindo III-IV степени) развились в 4 (19,0 %) случаях в ОГ (1.3) и в 6 (26,1%) – в СГ 1.3 ($p = 0,577$). В ОГ (1.3) был 1 летальный случай (4,8 %), в СГ 1.3 было 2 (8,7 %) летальных случая ($p = 0,605$). Повторные операции выполнены в одном случае у пациента из ОГ (1.3), причиной повторной операции явилась ППФ типа С, в СГ 1.3 было выполнено две повторных операции, одна по поводу ППФ, вторая по причине ранней тонкокишечной непроходимости.

Инфекционные осложнения в ОГ (1.3) и СГ 1.3 встречались в 7 случаях (33,3 % и 30,4% соответственно, $p = 0,836$). По структуре инфекционных осложнений наиболее часто встречалась раневая инфекция: в ОГ (1.3) 4 (19,0 %) и в СГ 1.3 3 (13,0 %) случая ($p = 0,586$). Статистически значимо различия в частоте возникновения инфекции мочевыводящих путей и пневмонии также не было ($p = 0,923$ и $p = 0,605$ соответственно).

Послеоперационные панкреатические фистулы встречались у 8 (38,1 %) пациентов ОГ (1.3) и 9 (39,1 %) пациентов в СГ 1.3 ($p = 0,943$). Частота послеоперационных аррозивных кровотечений также была сопоставимой ($p = 0,713$). Однако при анализе частоты послеоперационного гастростаза выявлены статистически значимые различия. Так в ОГ (1.3) данное осложнение встречалось только у 2 (9,4 %) пациентов, тогда как в СГ 1.3 у 8 (34,8 %) пациентов ($p = 0,045$). Также в СГ 1.3 встречались случаи гастростаза типа В и С (по 1 (4,4 %) случаю), тогда как в ОГ (1.3) был только гастростаз типа А (Таблица 19).

Таблица 19 – Послеоперационные осложнения и их структура

Оцениваемый параметр	Основная группа (1.3). n = 21	Группа сравнения (1.3) n = 23	p
Осложнения, количество пациентов, n (%)	12 (57,1)	16 (69,6)	0,392
Тяжесть осложнений (по Clavien – Dindo)			
- «малые» осложнения (I–II)	8 (38,1)	10 (43,5)	0,716
- «большие» осложнения (III–IV)	4 (19,0)	6 (26,1)	0,577
Летальность	1 (4,8)	2 (8,7)	0,605
Повторные операции, n (%)	1 (4,8)	2 (8,7)	
Причина операции			0,605
- ППФ типа С	1 (4,8)	1 (4,3)	
- ранняя тонкокишечная непроходимость	—	1 (4,3)	
Инфекционные осложнения, n(%)	7 (33,3)	7 (30,4)	0,836
- инфекция мочевыводящих путей	2 (9,5)	2 (8,7)	0,923
- инфекция области хирургического вмешательства	4 (19,0)	3 (13,0)	0,586
- пневмония	1 (4,8)	2 (8,7)	0,605
Послеоперационные панкреатические фистулы, n (%)	8 (38,1)	9 (39,1)	0,943
- Биохимическая несостоятельность (тип А)	5 (23,8)	4 (17,4)	0,598
- Тип В	2 (9,5)	4 (17,4)	0,447
- Тип С	1 (4,8)	1 (4,3)	0,947

Продолжение таблицы 19

Оцениваемый параметр	Основная группа (1.3). n = 21	Группа сравнения (1.3) n = 23	p
Послеоперационный гастростаз, n (%)	2 (9,4)	8 (34,8)	0,045
- Тип А	2 (9,4)	6 (26,0)	
- Тип В	—	1 (4,4)	
- Тип С	—	1 (4,4)	
Послеоперационные аррозивные кровотечения, n (%)	2 (9,4)	3 (13,1)	0,713
- Тип А	1 (4,7)	2 (8,7)	
- Тип В	1 (4,7)	1 (4,4)	
- Тип С	0 (—)	0 (—)	

При оценке послеоперационных результатов наблюдалась тенденция к более быстрому восстановлению функции ЖКТ, а именно: времени до отхождения первых газов (44 (29; 57) часов против 47 (32; 68), $p = 0,234$), начала перорального приема жидкости (26 (18; 35) часов против 28 (21; 39) часов) и твердой пищи (59 (47; 68) часов против 63 (52; 74) часов) в ОГ (1.3). Однако данные показатели не имели статистической значимости ($p = 0,148$ и $p = 0,092$ соответственно).

В ОГ (1.3) наблюдалось снижение послеоперационного койко-дня в сравнении в СГ 1.3 (медиана 14,0 (13,0; 16,0) против 17,0 (14,5; 19,0) дней, $p = 0,027$) (Рисунок 8).

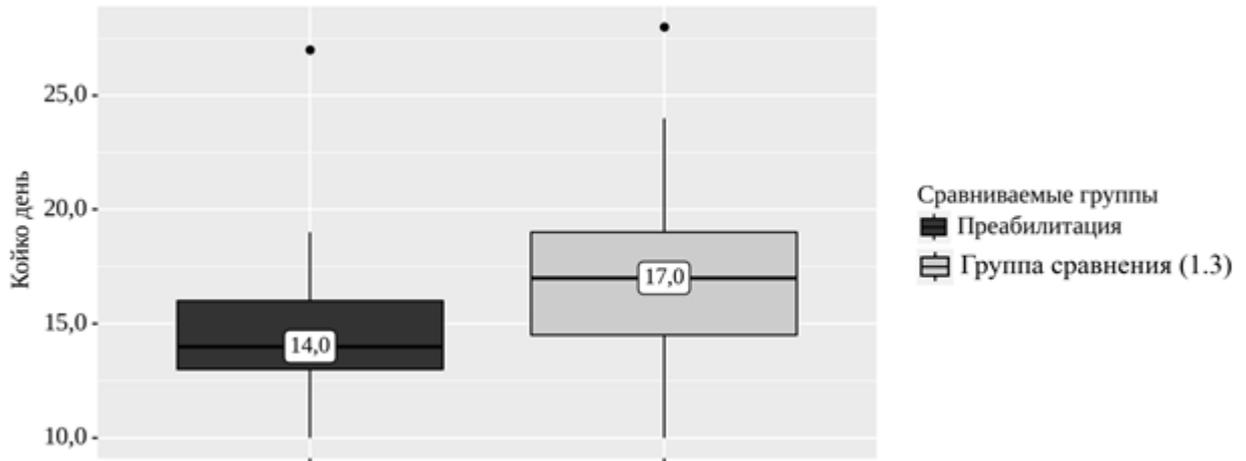


Рисунок 8 – Длительность послеоперационного койко-дня в зависимости от группы сравнения

Таким образом, внедрение преабилитации позволило улучшить функциональное состояние пациентов, а также их нутриционный статус, что отразилось в снижении частоты гастростазов, а также сокращении длительности послеоперационного периода, в сравнении с пациентами, у которых применяли только ПУВ.

3.3 Анализ факторов риска неудачи программ ускоренного восстановления при операциях на поджелудочной железе

Анализируя пациентов из ОГ (1.1 и 1.3), было отмечено, что существует когорта пациентов, для которых ПУВ, а также сочетание преабилитации и ПУВ не являются эффективными. Нами поставлена задача оценки факторов риска неудачи ПУВ, а также разработка прогностической модели оценки риска неудачи ПУВ.

На данный момент общепринятого (стандартизованного) определения термина «неудача ПУВ» не существует. Однако, исходя из предыдущих исследований, изучающих факторы неудачи ПУВ у пациентов после операций на ободочной и прямой кишке и у пациентов, перенесших ПДР, мы определили, что ПУВ считается неудачным, если у пациента имеются один или несколько

признаков: длительность послеоперационной госпитализации более 14 дней, госпитальная или 30-дневная летальность, повторная госпитализация в течение 30 дней из-за послеоперационных осложнений.

В анализ включено 107 пациентов (ОГ 1.1 и 1.3), из них у 40 пациентов были признаки неудачи ПУВ (группа неУВ), тогда как у 67 пациентов отсутствовали признаки неудачи ПУВ (группа УВ). Было проведено сравнение групп пациентов по предоперационным и интраоперационным факторам, которые, возможно, могут повлиять на эффективность ПУВ.

При анализе предоперационных показателей установлено, что группы пациентов были сопоставимы по гендерному составу ($p = 0,532$), возрасту ($p = 0,149$), а также ИМТ ($p = 0,247$). Однако при анализе пациентов возрастной категории старше 70 лет установлено, что в группе УВ таких пациентов было 16 (23,5 %), тогда как в группе неУВ данных пациентов было 18 (45,0 %), и по данному показателю между группами наблюдалась статистически значимая разница ($p = 0,023$). При сравнении групп пациентов по оценке ASA выявлено, что пациенты с оценкой I-II чаще встречались в группе УВ (44 (65,6 %) пациентов), тогда как в группе неУВ преобладали пациенты с оценкой ASA III (23 (60,0 %) пациентов) ($p = 0,009$).

По нозологическим формам в группе УВ было 23 (34,3 %) пациента с протоковой аденокарциномой, 3 (4,6 %) – с холангиокарциномой, 7 (10,4 %) – с раком БДС, 23 (34,3 %) – с ХП, 4 (6,0 %) – с нейроэндокринной опухолью. Также было 4 пациента с кистозными опухолями ПЖ, 1 – с эктопированной тканью селезенки и 2 пациента – с раком ДПК, данные пациенты вошли в категорию «другое». Пациенты из группы неУВ по нозологии распределились следующим образом: 18 (45,0 %) пациентов с протоковой аденокарциномой, 4 (10 %) – с холангиокарциномой, 2 (5,0 %) – с раком БДС, 11 (27,5 %) – с ХП и 2 (5,0 %) – с панкреатической нейроэндокринной опухолью. В категорию «другое» вошли по 1 пациенту с кистозной опухолью поджелудочной железы, эктопированной тканью селезенки и раком ДПК. По фактору нозология группы также были сопоставимы.

По наиболее частым сопутствующим заболеваниям, а именно: сердечно-сосудистым ($p = 0,423$), легочным заболеваниям ($p = 0,991$), а также частоте сахарного диабета ($p = 0,705$) и основным предоперационным лабораторным показателям между группами не было значимых различий. Предоперационное билиарное дренирование выполнено у 16 (23,9 %) пациентов группы УВ и 7 (17,5 %) пациентов группы неУВ ($p = 0,436$) (Таблица 20).

При анализе ПНИ установлено, что среднее значение данного показателя в группах составляло $46,4 \pm 3,7$ (УВ) и $47,3 \pm 3,1$ (неУВ). При анализе пациентов по наличию у них саркопении установлено, что в группе УВ таких пациентов было 14 (20,9 %), тогда как в группе неУВ – 16 (40,0 %), по данному показателю группы значительно различались ($p = 0,033$). Однако, при анализе корреляции между выраженностью саркопении и частотой неудачи ПУВ, статистически значимых показателей не выявлено ($r = 0,24$, $p = 0,09$).

Таблица 20 – Предоперационные показатели в сравниваемых группах пациентов

Оцениваемый параметр	Группа УВ (n = 67)	Группа не УВ (n = 40)	p
Пол, n (%)			
- мужчины	36 (53,7)	19 (47,5)	0,532
- женщины	31 (46,3)	21 (52,5)	
Возраст, медиана (Q1; Q3)	62 (57,5; 69,0)	68 (55,5; 74,2)	0,149
Пациенты старше 70 лет, n (%)	16 (23,9)	18 (45,0)	0,023
ИМТ, (кг/м ²), среднее	$27,2 \pm 4,8$	$26,1 \pm 5,6$	0,247
Оценка по ASA, n (%)			
- I-II	44 (65,7)	16 (40,0)	0,009
- III	23 (34,3)	24 (60,0)	
Нозология, n (%)			
- протоковая аденокарцинома	23 (34,3)	18 (45,0)	0,271
- холангиокарцинома	3 (4,6)	4 (10,0)	0,263
- рак БДС	7 (10,4)	2 (5,0)	0,325
- хронический панкреатит	23 (34,3)	11 (27,5)	0,462
- ПНЭО	4 (6,0)	2 (5,0)	0,832
- другое	7 (10,4)	3 (7,5)	0,612

Продолжение таблицы 20

Оцениваемый параметр	Группа УВ (n = 67)	Группа не УВ (n = 40)	p
ПНИ, среднее	46,4 ± 3,7	47,3 ± 3,1	0,136
Сопутствующие заболевания, n (%)			
- сердечно-сосудистые	49 (73,1)	32 (80,0)	0,423
- легочные заболевания	10 (14,9)	6 (15,0)	0,991
- сахарный диабет	19 (28,4)	10 (25,0)	0,705
Саркопения, n (%)			
- да	14 (20,9)	16 (40,0)	0,033
- нет	53 (79,1)	24 (60,0)	
Предоперационные лабораторные показатели, медиана (Q1; Q3)			
- гемоглобин (г/л),	126 (118;134)	123 (115; 136)	0,290
- эритроциты (10 ¹² /л),	4,3 (3,7; 4,7)	4,4 (3,8;4,7)	0,495
- лейкоциты (10 ⁹ /л),	6,8 (5,4; 8,1)	7,1 (5,9; 8,3)	0,592
- тромбоциты (10 ⁹ /л),	305 (265; 390)	290 (270; 380)	0,588
- альбумин (г/л),	37,4 (31,2; 42,4)	36,4 (30,3; 41,8)	0,336
- общий белок (г/л),	72,5 (65,6; 78,3)	70,7 (64,9; 79,3)	0,148
- общий билирубин (мкМ/л)	45,7 (34,2; 49,7)	47,3 (36,7; 51,4)	0,301
Предоперационное дренирование ЖВП, n (%)	16 (23,9)	7 (17,5)	0,436

При анализе интраоперационных показателей установлено, что группы пациентов не имели статистически значимых различий по вариантам оперативных вмешательств, сосудистым резекциям ($p = 0,464$), длительности операции ($p = 0,134$), объему кровопотери ($p = 0,648$), частоте гемотрансфузий ($p = 0,701$), диаметру главного панкреатического протока ($p = 0,499$). Результаты представлены в таблице 21. Тем не менее при пальпаторной оценке жесткости паренхимы ПЖ установлено, что пациенты с «мягкой» паренхимой ПЖ значимо чаще встречались в группе неУВ (23 (57,5 %) против 21 (31,3 %) пациента в группе УВ, $p = 0,007$).

Таблица 21 – Интраоперационные показатели в сравниваемых группах пациентов

Оцениваемый параметр	Группа УВ (n = 67)	Группа не УВ (n = 40)	p
Варианты оперативных вмешательств, n (%)			
- ПДР	30 (44,8)	22 (55,0)	0,305
- дистальная резекция	14 (20,9)	9 (22,5)	0,845
- центральная резекция ПЖ	1 (1,5)	1 (2,5)	0,709
- панкреатэктомия	3 (4,5)	1 (2,5)	0,601
- дуоденум сохранные резекции головки ПЖ (операции типа Veger, Frey)	19 (28,3)	7 (17,5)	0,205
Резекция портальной (верхней брыжеечной) вены, n (%)	8 (11,9)	3 (7,5)	0,464
Длительность операции, мин, медиана (Q1;Q3)	220 (170; 360)	250 (180; 410)	0,134
Объем кровопотери, мл, медиана (Q1;Q3)	350 (200; 620)	420 (230; 710)	0,648
Интра, - послеоперационная гемотрансфузия, n (%)	13 (19,4)	9 (22,5)	0,701
Плотность паренхимы ПЖ, n (%)			
- «мягкая»	21 (31,3)	23 (57,5)	0,007
- «жесткая»	46 (68,7)	17 (42,5)	
Диаметр ГПП, мм, среднее	4,1 ± 1,4	4,3 ± 1,6	0,499

При оценке послеоперационных результатов установлено, что в группе неУВ значимо чаще встречались ППФ, а именно в 21 (52,5 %) случае, тогда как в группе УВ данный показатель составлял 14 (20,8 %) случаев ($p < 0,001$). Наблюдались также значимые различия по соотношению биохимической несостоятельности и клинически значимых ППФ (тип В и С), так в группе неУВ чаще встречались ППФ типа В и С – 30 % против 2,9 % в группе УВ ($p = 0,011$). Послеоперационные осложнения в группе УВ и неУВ встречались в 37 (55,2 %) и 33 (82,5 %) случаях соответственно ($p < 0,001$), из них «малые» осложнения – в 33 (49,3 %) и 12 (30,0 %), тогда как «большие» осложнения – в 4 (5,9 %) и 21 (52,5 %) соответственно ($p < 0,001$). Результаты представлены в таблице 22. Стоит отметить очевидный фактор, что как раз таки за счет развития клинически

значимых ППФ и послеоперационных осложнений различной степени тяжести наблюдалась неудача ПУВ.

Таблица 22 – Послеоперационные показатели в сравниваемых группах

Оцениваемый параметр	Группа УВ (n = 67)	Группа не УВ (n = 40)	p
ППФ, n (%), общее	14 (20,8)	21 (52,5)	< 0,001 0,011
- биохимическая несостоятельность (тип А)	12 (17,9)	9 (22,5)	
- тип В/С	2 (2,9)	12 (30,0)	
Послеоперационные осложнения (по Clavien – Dindo), n (%), общее	37 (55,2)	33 (82,5)	< 0,001
- малые осложнения (I–II)	33 (49,3)	12 (30,0)	
- большие осложнения (III–IV)	4 (5,9)	21 (52,5)	
- летальность	0	5 (12,5)	—

Анализируя соотношения частоты приверженности компонентам ПУВ в сравниваемых группах установлено, что в группе неУВ значимо меньшая приверженность была только для послеоперационных компонентов, а именно: удаление назогастрального зонда в конце операции или в первый ПОД ($p = 0,078$), прием пищи на второй ПОД ($p = 0,019$), отмена послеоперационной инфузионной терапии на четвертый ПОД ($p = 0,007$), удаление эпидурального катетера на четвертый ПОД ($p = 0,039$), раннее удаление внутрибрюшных дренажей ($p = 0,013$) (Таблица 23).

Таблица 23 – Приверженность (комплаенс) к компонентам программы ускоренного восстановления в сравниваемых группах

Компонент, n (%)	Группа УВ (n = 67)	Группа не УВ (n = 40)	p
Предоперационное консультирование	67 (100,0)	40 (100,0)	—
Отказ от подготовки кишечника	67 (100,0)	40 (100,0)	—
Отказ от курения и приема алкоголя	41 (61,2)	19 (47,5)	0,167
Отказ от предоперационного голодания (прием глюкозы)	63 (94,0)	34 (85,0)	0,120
Профилактика тромбэмболических осложнений	67 (100,0)	40 (100,0)	—
Отказ от премедикации	63 (94,0)	37 (92,5)	0,756
Сбалансированная (цель ориентированная) инфузионная терапия	62 (92,5)	36 (90,0)	0,647
Удаление назогастрального зонда в конце операции или в первый послеоперационный день (ПД)	51 (76,1)	24 (60,0)	0,078
Поддержание нормотермии	67 (100,0)	40 (100,0)	—
Профилактика послеоперационной тошноты и рвоты	67 (100,0)	40 (100,0)	—
Мультимодальное обезболивание	67 (100,0)	40 (100,0)	—
Стимуляция желудочно-кишечного тракта	60 (89,6)	33 (82,5)	0,295
Пероральный прием жидкостей в первый ПД	57 (85,1)	33 (82,6)	0,724
Прием пищи на второй ПОД, n (%)	50 (74,6)	21 (52,5)	0,019
Отмена послеоперационной инфузионной терапии на четвертый ПОД	46 (68,7)	17 (42,5)	0,007
Удаление эпидурального катетера на четвертый ПОД	54 (80,6)	25 (62,5)	0,039
Активизация в первый ПОД	63 (94,0)	33 (87,5)	0,054
Удаление уретрального катетера на второй ПОД	47 (70,1)	27 (67,5)	0,774
Раннее удаление внутрибрюшных дренажей	40 (59,7)	14 (35,0)	0,013

После проведения одномерного анализа были выявлены факторы, которые имеют статистическую значимость. Эти факторы включают возраст более 70 лет, наличие саркопении, оценку по ASA и плотность паренхимы ПЖ. Затем был проведен мультивариантный логистический регрессионный анализ, результаты

которого представлены в таблице 24. В ходе мультивариантного анализа в качестве референтных значений были приняты следующие показатели: возраст ≤ 69 лет, отсутствие саркопении, оценка по ASA I-II и «жесткая» паренхима ПЖ.

Таблица 24 – Мультивариантный анализ факторов риска неудачи протокола ускоренного восстановления

Фактор риска	Отношение шансов	95 % ДИ	p
Возраст, лет			
- ≤ 69	1,0	—	0,03
- 70–74	1,7	1,2–2,4	
- 75–79	4,6	1,8–11,9	
- ≥ 80	7,2	2,1–23,2	
Саркопения			
- нет	1,0	—	0,01
- да	4,75	1,7–11,9	
Оценка по ASA			
- I/II	1,0	—	0,04
- III	1,8	1,1–2,6	
Плотность паренхимы ПЖ			
- «жесткая»	1,0	—	< 0,01
- «мягкая»	5,9	1,8–15,4	

Для создания прогностической балльной системы для оценки риска неудачи ПУВ были назначены баллы от 1 до 3 для каждого фактора в зависимости от его значимости (отношение шансов) (Таблица 25).

Таблица 25 – Прогностическая модель риска неудачи ПУВ при операциях на поджелудочной железе

Фактор риска	Параметр	Баллы
Возраст, лет	≤ 69	0
	70–74	1
	75–79	2
	≥ 80	3
Саркопения	нет	0
	да	2
Оценка по ASA	I/II	0
	III	1
Плотность паренхимы ПЖ	«жесткая»	0
	«мягкая»	2

Как видно из таблицы, минимальное количество баллов составляет 0, максимальное – 8. При сравнении пациентов из группы УВ и неУВ в зависимости от количества баллов соответственно разработанной балльной системы выявлены статистически значимые различия ($p < 0,001$). Так, в группе УВ медиана баллов составила 3 (2; 4), в группе неУВ – 6 (5; 7) (Рисунок 9).

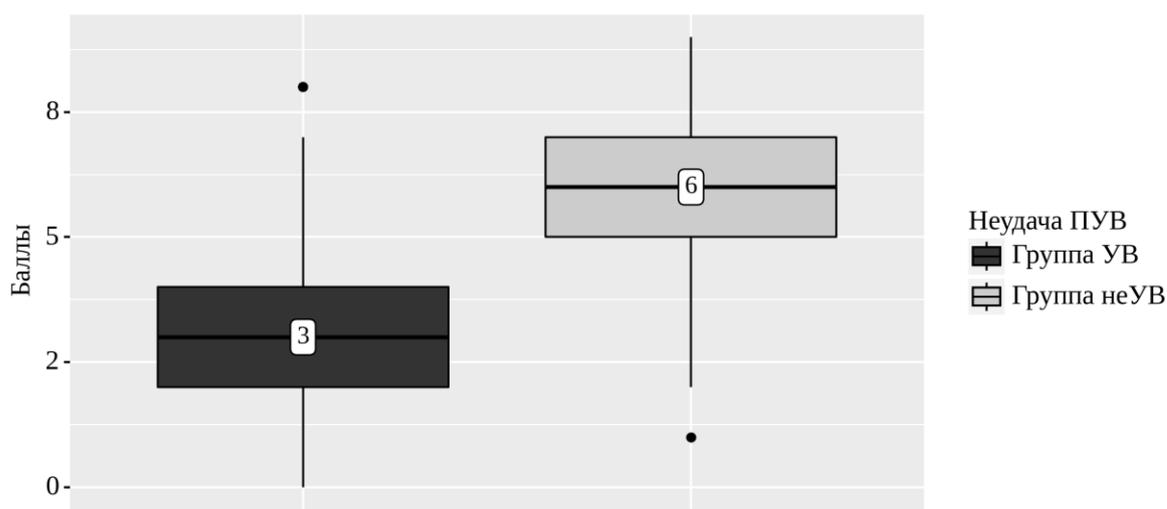


Рисунок 9 – Средний показатель суммы баллов прогностической модели неудачи ПУВ в сравниваемых группах

С целью оценки диагностической ценности разработанной балльной системы проведен ROC-анализ с построением кривой, а также проведен анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений баллов (Рисунки 10 и 11). Площадь под ROC-кривой составила $0,862 \pm 0,040$ с 95 % ДИ 0,784–0,941. Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$).

Пороговое значение баллов в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 5,0, т. е. при сумме баллов, рассчитанной согласно таблице 25, более или равной 5, риск неудачи ПУВ для пациента оценивается высоким. Чувствительность, специфичность и общая точность модели составили 85,0 %, 80,6 % и 82,2 % соответственно.

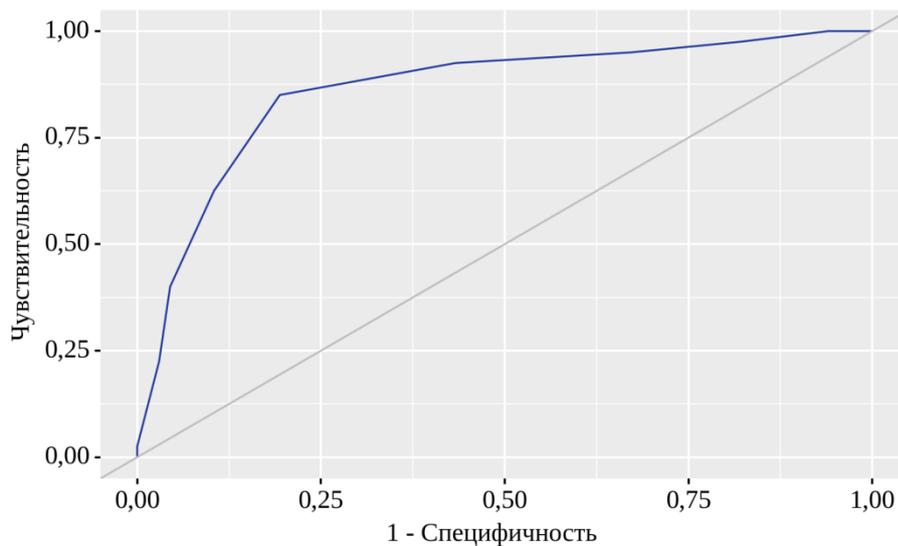


Рисунок 10 – ROC-кривая для разработанной прогностической модели неудачи протокола ускоренного восстановления

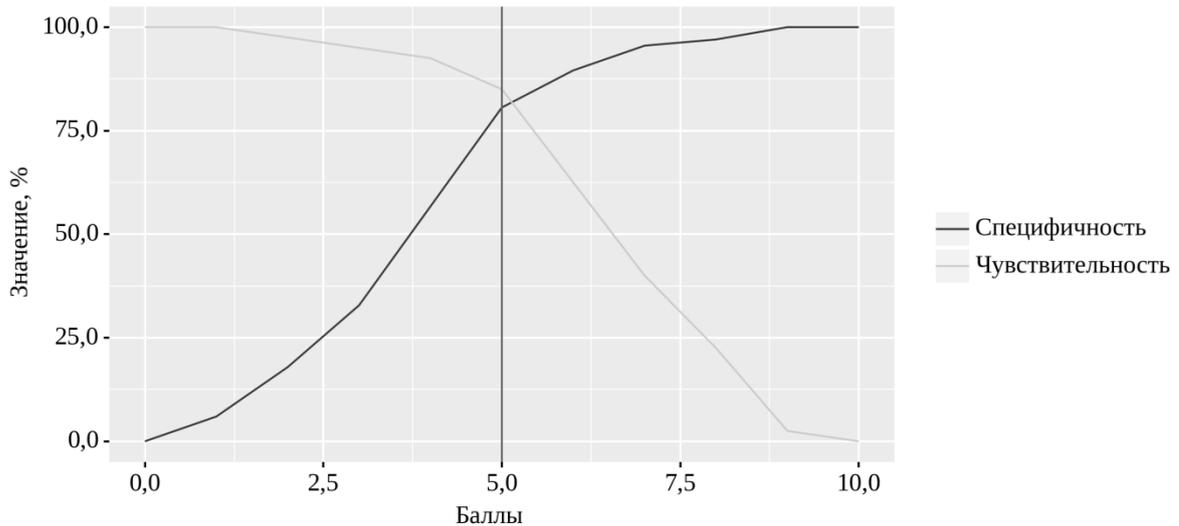


Рисунок 11 – Анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений баллов

Таким образом, установлено, что существует когорта пациентов, для которых внедрение ПУВ является неэффективным. Дооперационное выявление данной группы пациентов путем использования разработанной прогностической модели позволит персонализировать ПУВ путем отказа от раннего начала энтерального кормления и отмены послеоперационной инфузионной терапии, а также раннего удаления эпидурального катетера и внутрибрюшных дренажей.

3.4 Способ профилактики послеоперационной панкреатической фистулы

С учетом значительного влияния ППФ на частоту осложнений, длительности послеоперационного койко-дня нами была поставлена задача: разработать способ профилактики клинически значимой послеоперационной панкреатической фистулы (КЗ ППФ) и оценить его эффективность в клинической практике. К КЗ ППФ относятся фистулы типа В и С. При разработке способа профилактики ППФ было предположено, что для достижения максимальной эффективности следует воздействовать на основные механизмы, приводящие к

развитию ППФ. Поэтому в способ включены ферментозаместительный препарат, аналог соматостатина, глюкокортикоид, спазмолитик и ингибитор протеолиза. Кроме того, мы предположили, что использование первых доз препаратов до начала хирургического лечения может увеличить эффективность профилактики. Разработанный способ заключался в следующем: за 10 дней до планируемого оперативного вмешательства пациентам назначали ферментозаместительную терапию препаратом креон 25 000 в дозировке 50 000 ЕД (2 кишечнорастворимые капсулы), принимаемым перорально, 3 раза в сутки. В день операции за 2 часа до ее начала пациентам вводили преднизолон 2 мл (60 мг) внутривенно, октреотид 1 мл (300 мкг) подкожно, апротекс 200 000 АТрЕ внутривенно капельно и дротаверин 2 мл (50 мг) внутривенно. Препараты преднизолон, октреотид и дротаверин продолжали вводить в прежней дозировке каждые 8 часов в течение 3 дней. Апротекс вводили в дозировке 100 000 АТрЕ в сутки внутривенно, начиная со 2-го дня после операции и в течение 2 дней (патент на изобретение № 2798721, дата регистрации 23.06.2023).

Нами проведено сравнение пациентов из подгруппы 1.2 основной группы (ОГ 1.2 – пациенты, которым была проведена комплексная периоперационная профилактика ППФ в сочетании с ПУВ) с пациентами из ОГ 1.1 (для удобства восприятия результатов в данном разделе главы группа будет считаться СГ 1.2). В анализ не включали пациентов, оперированных по поводу ХП, поскольку в связи с развитием фиброзно-атрофических изменений в ткани ПЖ и, как следствие, наличия «жесткой» паренхимы ПЖ, риски развития ППФ в данной группе пациентов являются невысокими.

Сравниваемые группы были сопоставимы по гендерному составу ($p = 0,585$), возрасту (медиана в ОГ 1.2 – 63 (57; 69) года, в СГ 1.2 – 62 (56; 69) года, $p = 0,235$) и ИМТ ($24,9 \pm 3,9$) кг/м² против ($26,4 \pm 4,1$) кг/м², $p = 0,06$). В ОГ 1.2 встречали следующие нозологии, по поводу которых выполнены оперативные вмешательства: 26 (52,0 %) случаев потовой аденокарциномы, 6 (12,0 %) – НЭО, 12 (24,0 %) случаев холангиокарцином и опухолей БДС, а также по 1 (2,0 %) случаю рака ДПК и эктопированной ткани

селезенки, а также 4 (8,0 %) случая кистозных опухолей ПЖ. В СГ 1.2 – 23 (50,0 %) случая протоковой аденокарциномы, 5 (10,9 %) – НЭО, 11 (23,9 %) – холангиокарцином и опухолей БДС и по 2 (4,3 %) случая рака ДПК и эктопированной ткани селезенки в паренхиму ПЖ, а также 3 (6,5 %) случая кистозных опухолей ПЖ. Группы были сопоставимы. Не наблюдалось значимых различий по частоте сердечно-сосудистых ($p = 0,609$), легочных заболеваний ($p = 0,648$), а также сахарному диабету ($p = 0,783$). Средний диаметр главного панкреатического протока в ОГ 1.2 составлял $(2,9 \pm 1,3)$ мм, а в СГ 1.2 – $(2,8 \pm 1,5)$ мм ($p = 0,727$). Частота предоперационного билиарного дренирования в группах сравнения была сопоставимой (17 (34 %) случаев в ОГ против 14 (30,4 %) – в СГ 1.2, $p = 0,200$).

При сравнении основных интраоперационных показателей значимых различий между группами выявлено не было. Так длительность операции и кровопотери в ОГ 1.2 составили 220 минут и 480 мл, в СГ 1.2 – 235 минут и 450 мл ($p = 0,389$, $p = 0,668$). По распределению в ОГ 1.2 и СГ 1.2 вариантов оперативных вмешательств ПДР выполнено в 32 (64,0 %) и 31 (67,4 %) случае соответственно ($p = 0,726$), дистальная резекция ПЖ – в 15 (30,0 %) и 13 (28,3 %) случаях ($p = 0,851$), центральная резекция ПЖ – в 3 (6,0 %) и 2 (4,3 %) случаях соответственно ($p = 0,715$). При сравнении методик формирования панкреатодигестивного анастомоза в ОГ 1.2 в 32 (91,4 %) случаях выполнено формирование панкреатоеюноанастомоза, в 3 (8,6 %) – сформирован панкреатогастроанастомоз, в СГ 1.2 данные методики выполнены в 29 (87,9 %) и 4 (12,1 %) случаях соответственно ($p = 0,551$). При пальпаторной оценке жесткости паренхимы ПЖ во время операции «мягкая» ПЖ обнаружена у 27 (54 %) пациентов ОГ 1.2 и у 27 (58,7 %) пациентов СГ 1.2, тогда как «жесткая» ПЖ была в 23 (46,0 %) и 19 (41,3 %) случаях соответственно ($p = 0,643$).

При анализе частоты ППФ значимых различий в сравниваемых группах не выявлено, так в ОГ 1.2 ППФ встречались в 14 (28,0 %) случаях, в СГ 1.2 – в 18 (39,1 %). Имелась некоторая тенденция к снижению частоты КЗ ППФ в

ОГ 1.2 (5 (10 %) случаев) в сравнении с СГ 1.2 (10 (21,7 %) случаев), однако разница была незначимой ($p = 0,113$). Общая частота послеоперационных осложнений в группах сравнения была сопоставимой (35 (74,0 %) случаев в ОГ 1.2 против 31 (73,9 %) в СГ 1.2, $p = 0,782$). Однако при сравнении тяжести осложнений установлено, что «малые» осложнения (Clavien – Dindo I-II) чаще встречались в ОГ 1.2 (27 (54 %) случаев, против 15 (32,6 %) случаев в СГ 1.2, $p = 0,034$), тогда как «большие» осложнения (Clavien – Dindo III-IV), чаще наблюдались в СГ 1.2 (16 (34,8 %) против 8 (16,0 %) случаев в ОГ 1.2, $p = 0,033$). Группы были сопоставимы по летальности ($p = 0,578$), частоте послеоперационного гастростаза ($p = 0,290$), инфекционных осложнений ($p = 0,232$), аррозивных кровотечений ($p = 0,196$), а также повторных операций ($p = 0,612$). Результаты представлены в таблице 26.

Таблица 26 – Основные послеоперационные показатели в сравниваемых группах

Оцениваемый параметр	Основная группа (1.2) (n = 50)	Группа сравнения (1.2) (n = 46)	p
ППФ, n (%)	14 (28,0)	18 (39,1)	0,247
- Биохимическая несостоятельность	9 (18,0)	8 (17,4)	0,937
- Клинически значимые (тип В + С по ISGPS)	5 (10,0)	10 (21,7)	0,113
Послеоперационные осложнения (по Clavien – Dindo), общее, n (%)	35 (74,0)	31 (73,9)	0,782
- малые осложнения (I–II)	27 (54,0)	15 (32,6)	0,034
- большие осложнения (III–IV)	8 (16,0)	16 (34,8)	0,033
Летальность, n (%)	2 (4,0)	3 (6,5)	0,578
Послеоперационный гастростаз, n (%)	5 (10,0)	8 (17,4)	0,290
- Тип А	4 (8,0)	5 (10,9)	
- Тип В	1 (2,0)	2 (4,3)	
- Тип С	0	1 (2,2)	
Инфекционные осложнения, n (%)	9 (18,0)	13 (28,3)	0,232

Продолжение таблицы 26

Оцениваемый параметр	Основная группа (1.2) (n = 50)	Группа сравнения (1.2) (n = 46)	p
Послеоперационные аррозивные кровотечения, n (%)	2 (4,0)	5 (10,9)	0,196
- Тип А	2 (4,0)	4 (8,7)	
- Тип В	—	1 (2,2)	
- Тип С	—	—	
Повторные операции, n (%)	3 (6,0)	4 (8,6)	0,612

При анализе показателя длительности послеоперационного койко-дня данный показатель составил в ОГ 1.2 11,0 (10,0; 13,0) дней, в СГ 1.2 – 13,0 (10,0; 15,0) дней. Статистически значимых различий не обнаружено ($p = 0,072$) (Рисунок 12).

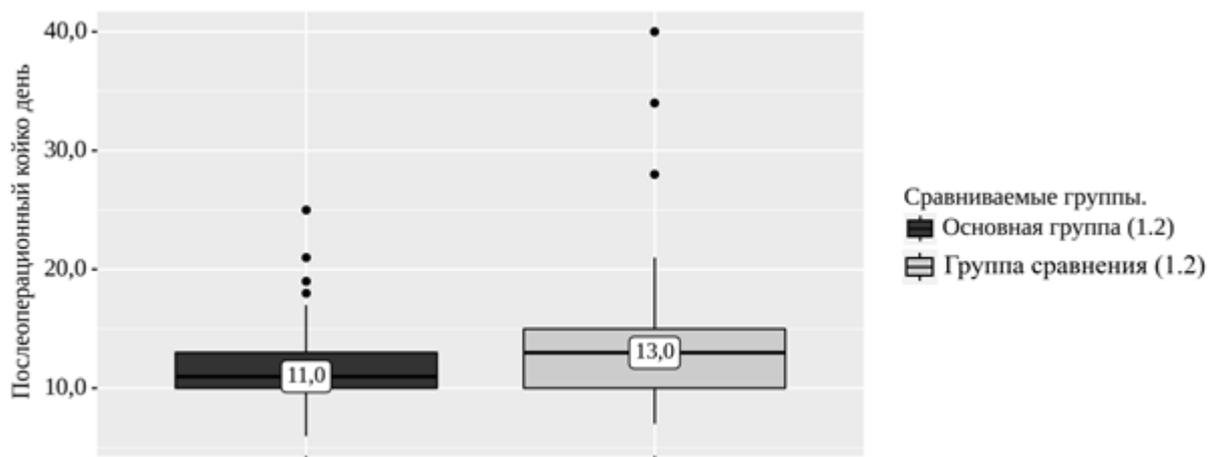


Рисунок 12 – Длительность послеоперационного койко-дня в зависимости от группы сравнения

Учитывая имеющуюся тенденцию к снижению частоты ППФ у пациентов ОГ 1.2, нами выполнен подгрупповой анализ частоты развития КЗ ППФ у пациентов с «мягкой» (54 пациента) и « жесткой» (42 пациента) паренхимой ПЖ. При данном анализе установлено, что у пациентов с «жесткой» ПЖ частота

развития КЗ ППФ в ОГ 1.2 составила 3 (13,0 %) случая, в СГ 1.2 данное осложнение встречалось в 2 (10,5 %) случаях ($p = 0,802$). Однако при анализе частоты КЗ ППФ в ОГ 1.2 у пациентов с «мягкой» ПЖ частота КЗ ППФ составляла 2 (7,4 %) случая, в СГ 1.2 – 8 (29,6 %) случаев, по данному показателю группы имели значимые различия ($p = 0,035$). Результаты представлены в таблице 27.

Таблица 27 – Частота развития клинически значимых послеоперационных панкреатических фистул у пациентов с «мягкой» и «жесткой» паренхимой поджелудочной железы

Оцениваемый параметр	Основная группа (1.2) (n = 50)	Группа сравнения (1.2) (n = 46)	p
«Жесткая» паренхима ПЖ, n (%)	23 (46,0)	19 (41,3)	0,802
КЗ ППФ, n (%)	3 (13,0)	2 (10,5)	
«Мягкая» паренхима ПЖ, n (%)	27 (54,0)	27 (58,7)	0,035
КЗ ППФ, n (%)	2 (7,4)	8 (29,6)	

При анализе возникновения КЗ ППФ, основываясь на шкале Fistula Risk Score (FRS) в ОГ 1.2 и СГ 1.2, статистически значимых различий не выявлено. Однако при объединении пациентов промежуточного и высокого риска развития ППФ по FRS установлено, что частота развития КЗ ППФ у пациентов в ОГ 1.2 составила 2 (6,1 %) случая, тогда как в СГ 1.2 данный показатель составлял 8 (26,7 %) случаев, между группами наблюдались значимые различия ($p = 0,025$). Результаты представлены в таблице 28.

Таблица 28 – Частота развития клинически значимых послеоперационных панкреатических фистул при стратификации пациентов с помощью шкалы FRS

Оцениваемый параметр	Основная группа (1.2) (n = 50)	Группа сравнения (1.2) (n = 46)	p
- Незначительный риск по FRS, n (%)	5 (10,0)	6 (13)	—
- КЗ ППФ, n (%)	1 (20,0)	0	

Продолжение таблицы 28

Оцениваемый параметр	Основная группа (1.2) (n = 50)	Группа сравнения (1.2) (n = 46)	p
- Низкий риск по FRS, n (%) - КЗ ППФ, n (%)	12 (24,0) 2 (16,7)	10 (21,7) 2 (20,0)	0,840
- Промежуточный риск по FRS, n (%) - КЗ ППФ, n (%)	16 (32,0) 1 (6,3)	16 (34,8) 4 (25,0)	0,144
- Высокий риск по FRS, n (%) - КЗ ППФ, n (%)	17 (34,0) 1 (5,9)	14 (30,4) 4 (28,6)	0,087
- Промежуточный и высокий риск по FRS, n (%) - КЗ ППФ (%)	33 (66,0) 2 (6,1)	30 (65,2) 8 (26,7)	0,025

Таким образом, разработанный периоперационный способ профилактики ППФ показал свою эффективность у пациентов с мягкой паренхимой ПЖ, а также у пациентов промежуточного и высокого риска ППФ по FRS. Соответственно, точная дооперационная стратификация пациентов по степени риска позволит персонализировать использование разработанного способа профилактики и исключить необоснованное ее использование.

ГЛАВА 4 ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ ОЦЕНКИ РИСКА ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ ХИРУРГИЧЕСКИЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА НА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЕ

Послеоперационная панкреатическая фистула является одним из наиболее частых и значимых осложнений при операциях на ПЖ. По данным имеющейся литературы, частота данного осложнения может достигать 60 %, являясь при этом пусковым механизмом для других грозных осложнений. В течение последних лет был разработан ряд прогностических шкал для оценки риска развития послеоперационных осложнений, в том числе и ППФ при операциях на ПЖ. Однако данные шкалы, по нашему мнению, обладают рядом недостатков: включают в себя субъективные факторы (в частности пальпаторную оценку плотности ткани ПЖ), они сложно применимы в клинической практике, отсутствуют возможности дооперационной стратификации пациентов по степени риска. Нами была поставлена задача разработки ряда прогностических шкал и методов оценки риска развития послеоперационных осложнений.

4.1 Прогнозирование риска развития послеоперационной панкреатической фистулы после панкреатодуоденальной резекции

В анализ были включены пациенты из ОГ 1.1, 1.2, 1.3 и СГ. Общее количество пациентов, перенесших ПДР в данных группах, составило 130 человек. Необходимые данные для включения в анализ для разработки прогностической модели, получены у 103 пациентов. Пациенты, включенные в анализ, были разделены на 2 группы: 1) пациенты, у которых послеоперационный период не осложнился развитием клинически значимой ППФ (КЗ ППФ) – группа неКЗ ППФ (80 пациентов); 2) пациенты, у которых в послеоперационном периоде развилась КЗ ППФ – группа КЗ ППФ (23 пациента). В анализ включены основные пред-, интра- и послеоперационные параметры, которые могли оказать влияние на

развитие КЗ ППФ. Предоперационные параметры включали в себя возраст, пол, ИМТ, сопутствующие заболевания, курение, оценку по ASA, нозологической форме, по поводу которой выполнено оперативное вмешательство, предшествующие операции, диаметр главного панкреатического протока, размер образования, предоперационное билиарное дренирование, а также основные лабораторные показатели. В анализ включена плотность паренхимы ПЖ в зоне предполагаемой резекции, оцененной при помощи КТ. За референтное значение принято значение равное 30 HU (единиц Хаунсфилда). При значении плотности менее или равной 30 HU паренхима ПЖ оценивается как «мягкая», при значении более 30 HU паренхима оценивается как «жесткая».

Основные предоперационные параметры в сравниваемых группах представлены в таблице 29. При анализе предоперационных параметров установлено, что возраст ($p = 0,438$), пол ($p = 0,435$), ИМТ ($p = 0,548$), сопутствующие заболевания ($p = 0,765$ и $p = 0,840$), а также курение ($p = 0,772$) и оценка по ASA ($p = 0,857$) не являются факторами риска развития КЗ ППФ. Также пациенты из групп неКЗ ППФ и КЗ ППФ были сопоставимы по частоте предшествующих операций ($p = 0,515$), нозологии, по поводу которой выполнено оперативное вмешательство, среднему размеру образования ПЖ ($p = 0,467$), частоте предоперационного билиарного дренирования ($p = 0,343$), а также предоперационным лабораторным показателям. Однако наблюдались статистически значимые различия по среднему диаметру главного панкреатического протока, так в группе неКЗ ППФ данный показатель составлял $(5,4 \pm 1,8)$ мм, тогда как в группе КЗ ППФ данный показатель составлял $(2,5 \pm 1,7)$ мм ($p < 0,001$). Также выявлено, что значение плотности паренхимы в области предполагаемой резекции ≤ 30 HU являлся значимым фактором риска развития КЗ ППФ. Так в группе неКЗ ППФ данный показатель встречался только у 27 (33,8 %) пациентов, тогда как в группе КЗ ППФ – у 17 (73,9 %) пациентов ($p < 0,001$).

Таблица 29 – Основные клинические и предоперационные параметры

Оцениваемый параметр	не КЗ ППФ (n = 80)	КЗ ППФ (n = 23)	p
Возраст, лет, медиана (Q1; Q3)	61 (53,69)	63 (56; 69)	0,438
Пол, n (%):			
- мужчины	49 (61,3)	12 (52,2)	0,435
- женщины	31 (38,7)	11 (47,8)	
ИМТ, кг/м ² , медиана (Q1; Q3)	27 (22; 34)	25 (19; 31)	0,548
Сердечно-сосудистые заболевания, n (%)	53 (66,3)	16 (69,6)	0,765
Сахарный диабет, n (%)	19 (23,8)	5 (21,7)	0,840
Курение, n (%)	46 (57,5)	14 (60,9)	0,772
Оценка по ASA, n (%):			
- 1	5 (6,3)	2 (8,7)	0,857
- 2	43 (53,7)	13 (56,5)	
- 3	32 (40,0)	8 (34,8)	
Нозология, n (%):			
- протоковая аденокарцинома	49 (61,3)	12 (52,3)	0,435
- опухоль БДС, холангиокарцинома	12 (15,0)	5 (21,7)	0,442
- хронический панкреатит	7 (8,7)	1 (4,3)	0,486
- кистозная опухоль	7 (8,7)	3 (13,0)	0,539
- другое	5 (6,3)	2 (8,7)	0,681
Предшествующие операции, n(%)	19 (23,8)	7 (30,4)	0,515
Диаметр ГПП (мм), среднее	5,4 ± 1,8	2,5 ± 1,7	< 0,001
Размер образования (мм), среднее	36 ± 18	39 ± 15	0,467
Предоперационное билиарное дренирование, всего, n (%):	23 (28,8)	9 (39,1)	0,343
- наружное	14 (17,5)	6 (26,1)	
- внутреннее	9 (11,3)	3 (13,0)	
Плотность ПЖ в области предполагаемой резекции (по данным КТ):			
≤ 30 HU	27 (33,8)	17 (73,9)	< 0,001
> 30 HU	53 (66,2)	6 (26,1)	

Продолжение таблицы 29

Оцениваемый параметр	не КЗ ППФ (n = 80)	КЗ ППФ (n = 23)	p
Предоперационные лабораторные показатели:			
- общий белок (г/л), среднее	71,6 ± 7,2	68,9 ± 6,9	0,112
- альбумин (г/л), среднее	42,8 ± 5,7	43,1 ± 6,4	0,829
- общий билирубин (мкМ/л), среднее	97,6 ± 10,3	102,1 ± 12,3	0,067
- гемоглобин (г/л), среднее	122,1 ± 13,9	124,7 ± 14,1	0,432
- эритроциты (10 ¹² /л), среднее	4,3 ± 0,8	4,4 ± 0,6	0,579
- лейкоциты (10 ⁹ /л), среднее	7,2 ± 3,7	7,5 ± 3,1	0,723
- тромбоциты (10 ⁹), среднее	310,5 ± 107,0	290,7 ± 89,0	0,420

При оценке интра- и послеоперационных параметров не удалось установить статистически значимых различий по продолжительности операции ($p = 0,736$), варианту оперативного вмешательства ($p = 0,736$), методике формирования панкреатодигестивного анастомоза ($p = 0,873$), частоте сосудистых резекций ($p = 0,644$), уровне амилазы в отделяемом из дренажей в первый послеоперационный день ($p = 0,168$), а также лабораторным показателям в первый послеоперационный день (Таблица 30). Однако установлены статистически значимые различия по величине интраоперационной кровопотери. Так, в группе неКЗ ППФ медиана данного показателя составляла 410 мл, тогда как в группе КЗ ППФ данная величина составляла 640 мл ($p = 0,001$).

Таблица 30 – Интра- и послеоперационные параметры

Оцениваемый параметр	не КЗ ППФ (n = 80)	КЗ ППФ (n = 23)	p
Продолжительность операции, мин, медиана (Q1; Q3)	270 (190; 320)	250 (190; 290)	0,736
Интраоперационная кровопотеря, мл, медиана (Q1; Q3)	410 (210; 550)	640 (450; 800)	0,001
Варианты ПДР:			
- стандартная, n (%)	26 (32,5)	7 (30,4)	0,851
- пилоруссохранная, n (%)	54 (67,5)	16 (69,6)	

Продолжение таблицы 30

Оцениваемый параметр	не КЗ ППФ (n = 80)	КЗ ППФ (n = 23)	p
Методика панкреатодегистивного анастомозирования: - панкреатоюноанастомоз (проток ПЖ – серозно-мышечный слой кишечника) - панкреатоюноанастомоз (инвагинационный метод) - панкреатогастроанастомоз	23 (28,8) 46 (57,5) 11 (13,7)	7 (30,4) 12 (52,2) 4 (17,4)	0,873
Сосудистая резекция - да - нет	14 (17,5) 66 (82,5)	5 (21,7) 18 (78,3)	0,644
Лабораторные показатели в ПОД1: - общий белок (г/л), среднее - альбумин (г/л), среднее - гемоглобин (г/л), среднее - эритроциты ($10^{12}/л$), среднее - лейкоциты ($10^9/л$), среднее - тромбоциты (10^9), среднее	$57,6 \pm 7,5$ $28,1 \pm 4,4$ $98,7 \pm 10,9$ $3,7 \pm 0,5$ $14,6 \pm 4,1$ $278,6 \pm 70,0$	$54,7 \pm 6,7$ $29,4 \pm 3,8$ $96,5 \pm 8,7$ $3,9 \pm 0,4$ $13,9 \pm 3,9$ $268,3 \pm 91,0$	0,097 0,201 0,376 0,081 0,467 0,563
Уровень амилазы в отделяемом из внутрибрюшных дренажей в ПОД1, Ед/л, медиана (Q1; Q3)	340 (110; 670)	410 (140; 690)	0,168

В мультивариантный логистический анализ были включены факторы, которые имели статистическую значимость при одномерном анализе. Были включены следующие факторы: плотность ПЖ в области предполагаемой резекции (основанные на КТ), диаметр главного панкреатического протока и объем интраоперационной кровопотери (Таблица 31). Диаметр главного панкреатического протока, равный 5 мм, был выбран в качестве референсного значения, так как он наиболее часто встречается в выборке и считается нормальным размером по литературным данным. Референсным значением для объема кровопотери было принято значение ≤ 500 мл.

Таблица 31 – Мультивариантный анализ факторов риска развития клинически значимой послеоперационной панкреатической фистулы

Фактор риска	Отношение шансов	95 % ДИ	p
Плотность паренхимы поджелудочной железы по данным компьютерной томографии (единиц Хаунсфилда – HU)			0,003
- Плотная (> +30 HU)	1,00	—	
- Мягкая (\leq +30 HU)	4,81	1,8–12,1	
Диаметр главного панкреатического протока, мм			< 0,001
- \geq 5	1,0	—	
- 4	1,7	1,1–2,5	
- 3	5,6	1,9–15,1	
- \leq 2	8,8	2,0–26,1	
Интраоперационная кровопотеря, мл:			0,001
- \leq 500	1,0	—	
- 501–700	1,5	1,1–2,2	
- 701–1 000	4,3	1,6–10,7	
- > 1 000	6,7	1,8–21,2	

С целью разработки прогностической модели для каждого фактора из мультивариантного логистического анализа были присвоены баллы в зависимости от выраженности каждого признака (Таблица 32). Минимальная сумма баллов в данной модели составляла 0, максимальная – 8 баллов.

Таблица 32 – Прогностическая модель риска клинически значимой послеоперационной панкреатической фистулы у пациентов, перенесших панкреатодуоденальную резекцию

Фактор риска	Параметр	Баллы
Значение плотности паренхимы поджелудочной железы, по данным компьютерной томографии (единиц Хаунсфилда – HU)	Плотная (> +30 HU)	0
	Мягкая (\leq +30 HU)	2

Продолжение таблицы 32

Фактор риска	Параметр	Баллы
Диаметр главного панкреатического протока, мм	≥ 5	0
	4	1
	3	2
	≤ 2	3
Интраоперационная кровопотеря, мл	≤ 500	0
	501–700	1
	701–1 000	2
	> 1 000	3

При анализе суммы баллов у пациентов из сравниваемых групп установлено, что медиана данного показателя в группе неКЗ ППФ составила 2 (2; 3) балла, тогда как в группе КЗ ППФ данный показатель составил 5 (4; 7) баллов ($p < 0,001$) (Рисунок 13).

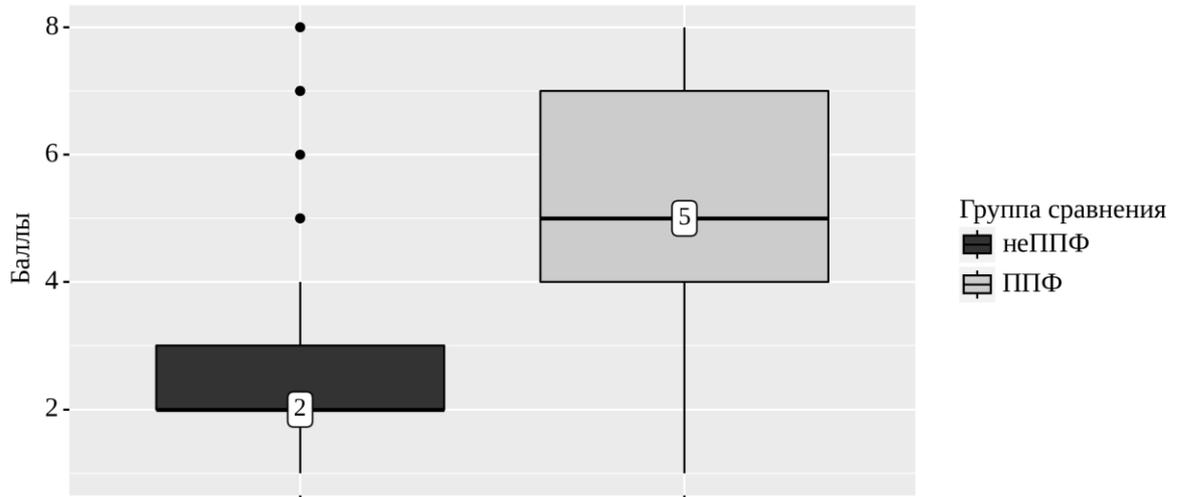


Рисунок 13 – Анализ показателя «баллы» прогностической модели в зависимости от группы сравнения

Проведен ROC-анализ. Площадь под ROC-кривой (AUC) составила $0,864 \pm 0,044$ с 95 % ДИ 0,747–0,920. Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$) (Рисунок 14). Оптимальной точкой отсечения (ОТО)

показателя «баллы», которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 4 (Рисунок 15). При сумме баллов выше данной величины или равном ей прогнозировали развитие КЗ ППФ. Чувствительность, специфичность и общая точность модели составили 81,1 %, 86,4 % и 84,7 % соответственно. На разработанную прогностическую модель получен патент на изобретение (патент РФ № 2742217 от 03.02.2021).

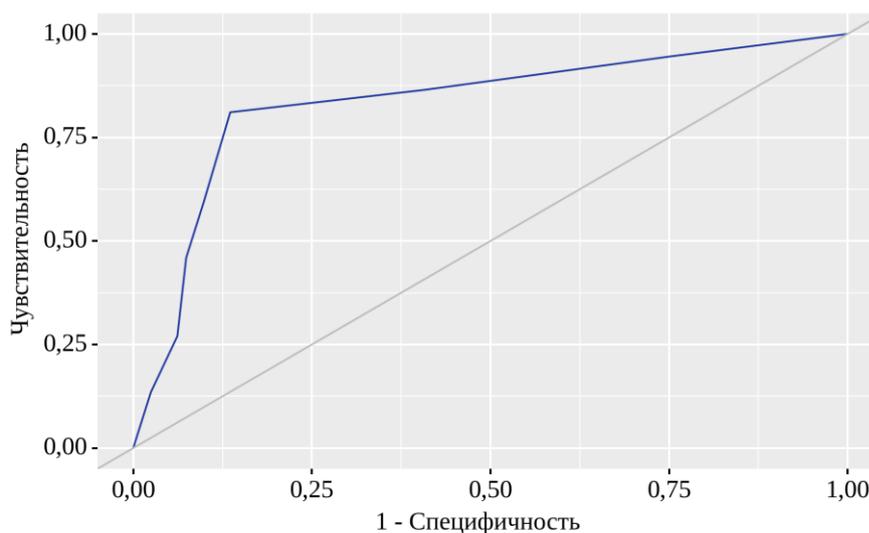


Рисунок 14 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности развития КЗ ППФ от суммы баллов из прогностической модели

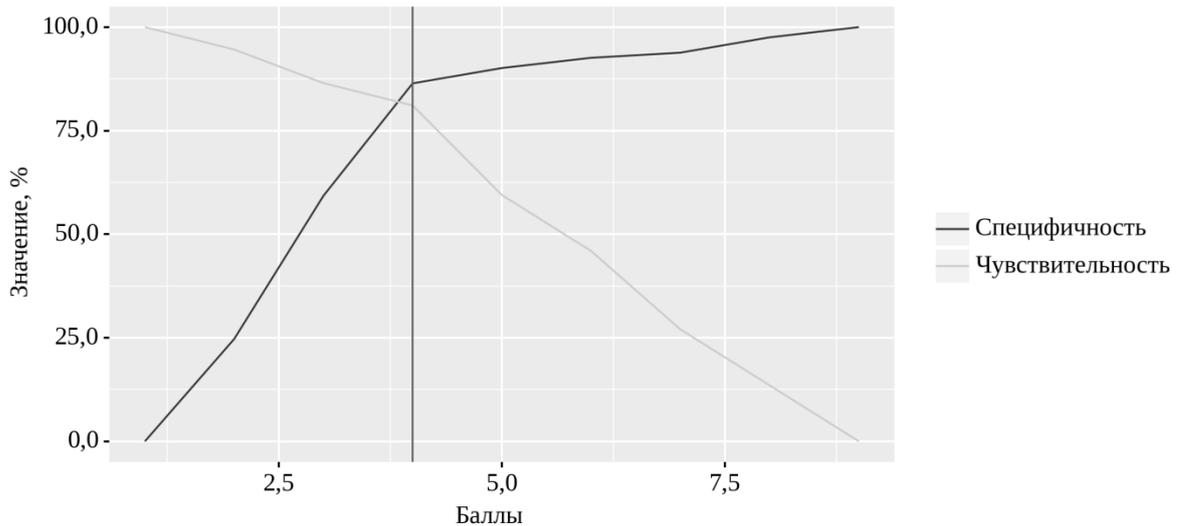


Рисунок 15 – Анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений показателя «баллы»

Таким образом, разработанная прогностическая модель обладает достаточно высокой точностью в стратификации рисков пациентов. При этом дополнительными преимуществами данной модели является отказ от субъективных критериев, входящих в ее состав (пальпаторная оценка жесткости паренхимы), а также простота для рутинного клинического применения.

4.2. Прогнозирование риска развития послеоперационной панкреатической фистулы после дистальной резекции поджелудочной железы

В анализ были включены пациенты из ОГ 1.1, 1.2, 1.3 и СГ. Общее количество пациентов, перенесших дистальную резекцию (ДР) в данных группах, составило 77 человек. Данные, необходимые для включения в анализ для разработки прогностической модели, получены у 70 пациентов. В отличие от прогностической модели для пациентов, перенесших ПДР, при оценке факторов риска после ДР пациенты были разделены на следующие группы: 1) группа без ППФ и 2) группа ППФ, которая, наряду с пациентами, у которых развились

КЗ ППФ, включала также и пациентов с биохимической несостоятельностью (БН). Это обусловлено фактом более длительного среднего времени стояния внутрибрюшных дренажей при БН (вследствие высоких значений уровня амилазы в отделяемом), что в ряде случаев при отсутствии других клинических симптомов значительно влияло на длительность послеоперационного койко-дня при ДР, по сравнению с пациентами перенесшими ПДР. Так, средняя длительность стояния дренажей при БН после ДР составила $(12,3 \pm 2,5)$ дней, тогда как после ПДР данный показатель составлял $(7,8 \pm 1,8)$ дней ($p < 0,001$). Из 26 пациентов в группе ППФ было 6 (23,1 %) пациентов с КЗ ППФ и 20 (76,9 %) пациентов с БН.

При оценке клинических и основных предоперационных показателей установлено, что факторами риска развития ППФ при ДР являются диаметр ГПП и плотность ПЖ в области предполагаемой резекции (Таблица 33). Так, средний диаметр ГПП в группе без ППФ составил $(4,3 \pm 1,8)$ мм, тогда как при ППФ он составлял $(2,7 \pm 1,9)$ мм ($p < 0,001$). Значение плотности ПЖ менее 30 НУ встречалось в 14 (31,8 %) случаях при отсутствии ППФ и в 18 (69,2 %) случаях при развитии ППФ ($p = 0,002$).

Таблица 33 – Основные клинические и предоперационные параметры

Оцениваемый параметр	Без ППФ n = 44	ППФ n = 26	p
Возраст, лет, медиана (Q1; Q3)	57 (51; 67)	59 (52; 68)	0,437
Пол, n (%):			
- мужчины	19 (43,2)	10 (38,5)	0,698
- женщины	25 (56,8)	16 (61,5)	
ИМТ, (кг/м ²), медиана (Q1; Q3)	27 (21; 32)	26 (21; 31)	0,631
Курение, n (%)	28 (63,6)	17 (65,4)	0,882
Оценка по ASA, n (%):			
- 1	3 (6,8)	2 (7,7)	0,409
- 2	28 (63,6)	20 (76,9)	
- 3	13 (29,6)	4 (15,4)	

Продолжение таблицы 33

Показатель	Без ППФ n = 44	ППФ n = 26	p
Диагнозы, n (%):			
- протоковая аденокарцинома	29 (65,9)	14 (53,8)	0,316
- хронический панкреатит	6 (13,6)	4 (15,4)	0,839
- кистозная опухоль	5 (11,4)	3 (11,5)	0,982
- нейроэндокринная опухоль	3 (6,8)	4 (15,4)	0,248
- эктопированная ткань селезенки	1 (2,3)	1 (3,9)	0,702
Сахарный диабет, n (%)	11 (25,0)	6 (23,1)	0,856
Сердечно-сосудистые заболевания, n (%)	29 (65,9)	18 (69,2)	0,774
Предшествующие операции, n (%)	9 (20,5)	6 (23,1)	0,796
Диаметр ГПП (мм), среднее	4,3 ± 1,8	2,7 ± 1,9	< 0,001
Размер образования (мм), среднее	42 ± 13	45 ± 15	0,381
Локализация опухоли, n (%):			
- тело	15 (34,1)	10 (38,5)	0,712
- хвост	29 (65,9)	16 (61,5)	
Плотность ПЖ в области предполагаемой резекции (по данным КТ):			
< 30 HU	14 (31,8)	18 (69,2)	0,002
≥ 30 HU	30 (68,2)	8 (30,8)	
Лабораторные показатели:			
- общий белок (г/л), среднее	70,2 ± 6,9	67,8 ± 6,8	0,162
- альбумин (г/л), среднее	43,5 ± 5,7	43,1 ± 6,4	0,787
- гемоглобин (г/л), среднее	124,1 ± 14,1	125,5 ± 14,6	0,693
- эритроциты (10 ¹² /л), среднее	4,5 ± 0,8	4,2 ± 0,6	0,102
- лейкоциты (10 ⁹ /л), среднее	5,9 ± 2,4	6,9 ± 3,1	0,135
- тромбоциты (10 ⁹), среднее	260,7 ± 101,6	242,3 ± 79,6	0,432

При оценке интра- и послеоперационных показателей установлено, что продолжительность операции (p = 0,244), объем интраоперационной кровопотери (p = 0,732), вариант оперативного вмешательства (p = 0,571), методика закрытия культи ПЖ (p = 0,754), спленэктомия (p = 0,721) не являются факторами риска развития ППФ (Таблица 34). Однако имелись статистически значимые различия

по показателю альбумина в первый послеоперационный день. В группе без ППФ данный показатель составил $(33,1 \pm 4,3)$ г/л, в группе ППФ – $(29,7 \pm 3,7)$ г/л ($p = 0,001$). Учитывая отсутствие значимой разницы предоперационного уровня альбумина, сделано предположение, что разница показателей альбумина в первый послеоперационный день и до операции также имеет статистически значимое различие. В группе пациентов без ППФ среднее значение разницы альбумина до операции (АДО) и в первый послеоперационный день (АПО1) составило $(10,8 \pm 4,8)$ г/л, тогда как в группе пациентов с ППФ оно было равно $(15,1 \pm 5,7)$ г/л ($p = 0,001$). Проведенный ROC-анализ показал, что оптимальным значением разницы альбумина в качестве прогностического фактора риска ППФ является значение 14 г/л (AUC $0,773 \pm 0,061$ с 95 % ДИ $0,653-0,893$, $p < 0,001$). То есть при значении разницы альбумина (АДО – АПО1) выше 14 г/л риск развития ППФ значительно выше, чем при значении данного показателя менее 14 г/л. Разница альбумина более 14 г/л встречалась у 17 (65,4 %) пациентов из группы ППФ, тогда как в группе без ППФ данный показатель наблюдался только у 14 (31,8 %) пациентов. Также стоит отметить, что при проведении ROC-анализа для показателя АПО1 установлено, что ОТО являлся показателем 30,6 г/л (AUC $0,608 \pm 0,069$ с 95 % ДИ $0,474-0,742$). Полученная модель не была статистически значимой ($p = 0,133$). Полученные данные свидетельствуют о большей диагностической ценности разности альбумина в прогнозировании ППФ (Рисунок 16).

Таблица 34 – Основные интраоперационные и послеоперационные показатели

Оцениваемый параметр	Без ППФ n = 44	ППФ n = 26	p
Продолжительность операции, мин, медиана (Q1; Q3)	170 (110; 210)	190 (120; 220)	0,244
Интраоперационная кровопотеря, мл, медиана (Q1; Q3)	360 (180; 460)	390 (180; 480)	0,732
Вариант оперативного вмешательства, n (%):			
- ДРПЖ	14 (31,8)	10 (38,5)	0,571
- РАМПС	30 (68,2)	16 (61,5)	

Продолжение таблицы 34

Показатель	Без ППФ n = 44	ППФ n = 26	p
Методика закрытия культи поджелудочной железы:			
- аппаратная (степлер)	32 (72,7)	18 (69,2)	0,754
- ручная	12 (27,3)	8 (30,8)	
Спленэктомия:			
- да	37 (84,1)	21 (80,8)	0,721
- нет	7 (15,9)	5 (19,2)	
Лабораторные показатели в ПОД1:			
- общий белок (г/л), среднее	59,1 ± 7,1	56,9 ± 6,7	0,205
- альбумин (г/л), среднее	33,1 ± 4,3	29,7 ± 3,7	0,015
- гемоглобин (г/л), среднее	118,7 ± 12,9	115,5 ± 8,7	0,266
- эритроциты (10 ¹² /л), среднее	4,0 ± 0,5	3,9 ± 0,6	0,455
- лейкоциты (10 ⁹ /л), среднее	13,9 ± 4,6	13,3 ± 3,9	0,579
- тромбоциты (10 ⁹), среднее	232,1 ± 78,1	238,7 ± 90,8	0,748
- разность альбумина (АДО – АПО1)	10,8 ± 4,8	15,1 ± 5,7	0,001
Разность альбумина, n (%):			
- > 14 г/л	14 (31,8)	17 (65,4)	0,006
- ≤ 14 г/л	30 (68,2)	9 (34,6)	
Уровень амилазы в отделяемом из дренажа в ПОД1	2 354 ± 891	2 710 ± 963	0,074

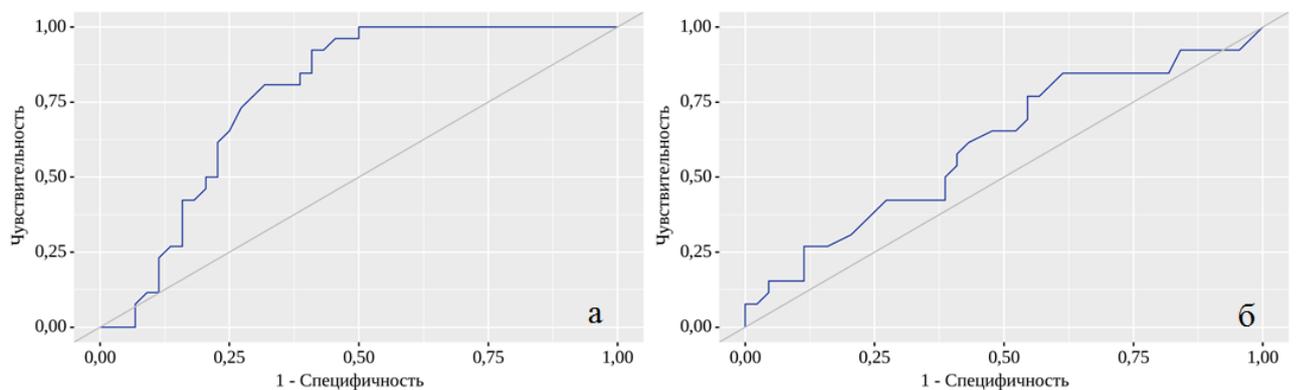


Рисунок 16 – ROC-кривые, характеризующие зависимость вероятности развития ППФ от показателя: а) разности альбумина (АДО – АПО1); б) среднего значения альбумина в первый послеоперационный день

При проведении множественного логистического регрессионного анализа обнаружена статистически значимая корреляция между риском возникновения ППФ и следующими факторами: диаметром главного панкреатического протока менее 3 мм ($p = 0,014$), плотностью поджелудочной железы в области предполагаемой резекции < 30 HU по данным компьютерной томографии ($p = 0,006$) и разностью показателей альбумина (АПО1 – АДО) более 14 г/л ($p = 0,007$) (Таблица 35).

Таблица 35 – Мультивариантный регрессионный логистический анализ факторов риска

Фактор риска	Отношение шансов	95 % ДИ	p
Диаметр ГПП (≥ 3 мм/ < 3 мм)	1,04	1,01–1,07	0,014
Плотность ПЖ в области предполагаемой резекции (по данным КТ) (≥ 30 HU/ < 30 HU)	3,19	1,38–7,74	0,006
Разность альбумина (> 14 г/л/ ≤ 14 г/л)	3,12	1,19–8,24	0,007

Таблица 36 содержит информацию о чувствительности, специфичности и общей точности вышеперечисленных факторов риска ППФ после ДР. Как видно из таблицы, наилучшей прогностической точностью обладает модель, включающая в себя комбинацию из трех выявленных факторов риска. На разработанную модель получен патент на изобретение (патент РФ № 2741222 от 22.01.2021).

Таблица 36 – Чувствительность, специфичность и общая точность факторов риска развития послеоперационной панкреатической фистулы

Фактор	Чувствительность	Специфичность	Общая точность
Диаметр ГПП < 3 мм	69,2 %	68,2 %	68,6 %
Плотность ПЖ в области предполагаемой резекции (по данным КТ) < 30 HU	76,9 %	72,7 %	74,2 %

Продолжение таблицы 36

Фактор	Чувствительность	Специфичность	Общая точность
Разность альбумина > 14 г/л	73,1 %	72,7 %	72,9 %
Комбинация трех факторов	84,6 %	79,5 %	81,4 %

С учетом все более широкого внедрения степлерных методик закрытия культи ПЖ, была поставлена задача определения критериев выбора наиболее подходящей кассеты для этих аппаратов, что позволит сократить частоту возникновения ППФ. Транссекцию ткани ПЖ, а также закрытие ее культи выполняли, используя сшивающе-режущие степлерные аппараты (СРСА). Линейный СРСА NTLC-степлер с регулируемой высотой закрытия скобы (ВЗС): 1,5 мм; 1,8 мм; 2,0 мм (Ethicon, США), также использовали ECHELON FLEX (эндоскопический артикуляционный СРСА) с фиксированной ВЗС, которая зависела от типа кассеты: голубая – 1,5 мм; золотая – 1,8 мм; зеленая – 2,0 мм; черная – 2,3 мм (Ethicon, США). Для измерения толщины ПЖ в области резекции использовали данные предоперационной мультиспиральной КТ (Рисунок 17). Область транссекции ПЖ определяли на основе данных протокола операции (например, область перешейка, правая или левая полуокружность портальной/верхней брыжеечной вены и т. д.), или исходя из данных послеоперационного КТ исследования.



Рисунок 17 – Компьютерная томография органов брюшной полости. Опухоль хвоста поджелудочной железы (O). Измерена толщина паренхимы в области проведенной резекции (линия резекции определена на основании данных протокола операции)

Установить связь между развитием ППФ и видом кассеты сшивающего аппарата не удалось ($p = 0,784$). Однако установлено, что средняя толщина паренхимы ПЖ в зоне резекции была статистически значимо больше у пациентов с ППФ, в сравнении с пациентами без ППФ ($15,3 \pm 4,3$) мм против ($12,4 \pm 3,5$) мм соответственно, $p = 0,008$). Также установлено, что средняя разница толщины паренхимы ПЖ и ВЗС степлера (РТ-В) была значимо больше у пациентов с ППФ – ($16,4 \pm 3,1$) мм, тогда как у пациентов без ППФ данный показатель составлял ($12,8 \pm 2,3$) мм ($p < 0,001$). Результаты представлены в таблице 37.

Таблица 37 – Виды используемых кассет сшивающих аппаратов, толщина паренхимы поджелудочной железы

Оцениваемый параметр	Без ППФ n = 32	ППФ n = 18	p
Высота закрытия скоб, используемая в кассете (мм), n (%):			
- 1,5 (синяя)	6 (18,8)	4 (22,2)	0,784
- 1,8 (золотая)	4 (12,5)	4 (22,2)	
- 2,0 (зеленая)	20 (62,5)	9 (50,0)	
- 2,3 (черная)	2 (6,2)	1 (5,6)	
Толщина ПЖ в зоне резекции, мм, среднее	12,4 ± 3,5	15,3 ± 4,3	0,008
Разница между толщиной ткани ПЖ в зоне резекции и высотой закрытия скоб кассеты сшивающего аппарата, мм, среднее	12,8 ± 2,3	16,4 ± 3,1	< 0,001

При анализе РТ-В установлена тенденция, что минимальное количество ППФ развилось у пациентов, для которых данный показатель находился в интервале от 8 до 14 мм (22 случая), из них 19 пациентов без ППФ и 3 пациента с ППФ (частота развития ППФ 13,6 %). В подгруппе пациентов с РТ-В менее 8 мм (11 пациентов) частота развития ППФ составила 54,5 % (6 пациентов). И у пациентов с РТ-В более 14 мм (17 пациентов) частота развития ППФ составила 52,9 % (9 пациентов) (Рисунок 18).

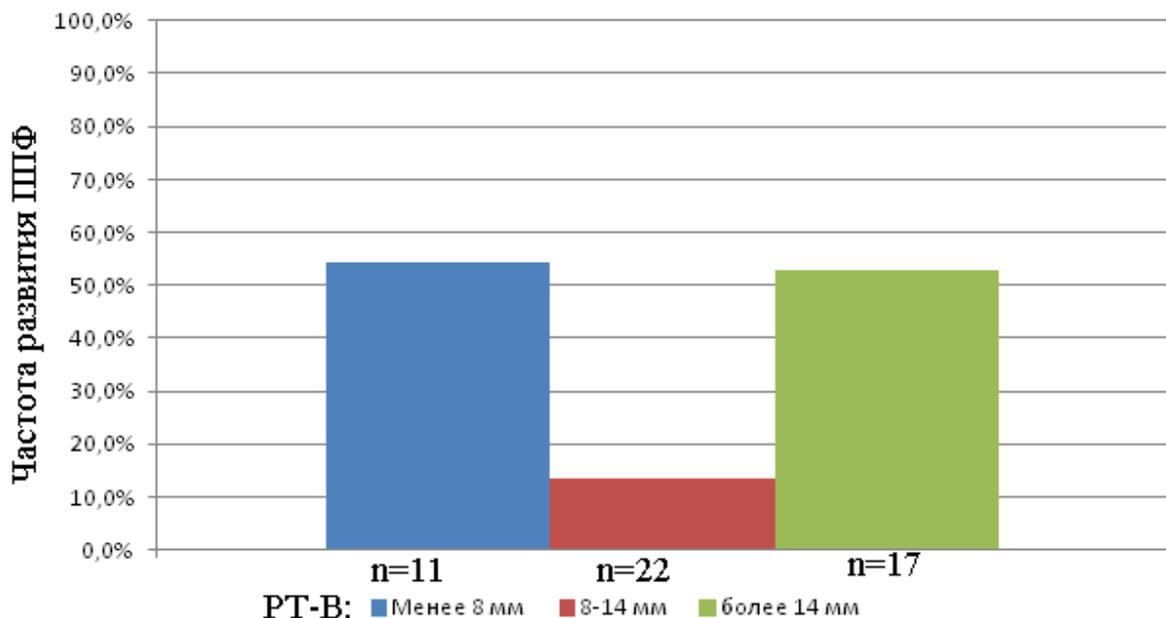


Рисунок 18 – Частота развития ППФ в зависимости от разницы толщины паренхимы поджелудочной железы и высоты закрытия скоб степлера (PT-B) (ППФ – послеоперационная панкреатическая фистула)

При проведении сравнения между тремя вышеперечисленными группами, установлены статистически значимые различия в частоте развития ППФ при сравнении группы пациентов с PT-B 8–14 мм в сравнении с PT-B менее 8 и более 14 мм ($p = 0,012$ и $p = 0,008$ соответственно), тогда как значимых различий при сравнении групп PT-B менее 8 мм и более 14 между собой не обнаружено ($p = 0,933$).

Таким образом, применение разработанной прогностической модели позволит корректировать послеоперационное ведение пациентов в разделе особенностей дренирования брюшной полости и возможного отказа от раннего удаления дренажей у пациентов высокого риска. Персонализированный подбор вида кассеты сшивающего аппарата, основанный на PT-B, позволит уменьшить частоту ППФ.

4.3. Влияние саркопении на послеоперационные результаты при резекционных вмешательствах на поджелудочной железе

Для пациентов с патологией ПЖ, нуждающихся в оперативном лечении, характерным признаком является наличие выраженного нарушения нутритивного статуса и развитие саркопении. Как было отмечено в главе 1, саркопения может являться негативным прогностическим фактором послеоперационных осложнений при абдоминальных операциях. Нами была поставлена задача изучения влияния саркопении на послеоперационные результаты при операциях на ПЖ. Методика определения саркопении описана ранее в главе 2. Ниже представлены томографические снимки пациента с саркопенией и без нее (Рисунок 19).

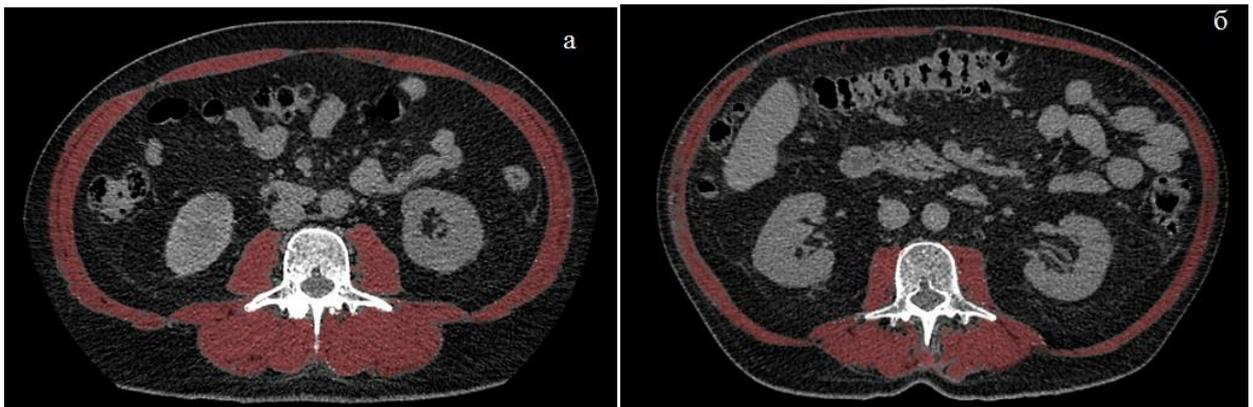


Рисунок 19 – Компьютерная томография. Исследование на уровне L3 (красным выделены поперечно-полосатые мышцы): а – пациент без саркопении, мужчина (скелетно-мышечный индекс $56,7 \text{ см}^2/\text{м}^2$); б – пациент с саркопенией, мужчина (скелетно-мышечный индекс $48,6 \text{ см}^2/\text{м}^2$)

В анализ были включены пациенты из ОГ 1.1 и СГ. Компьютерная томография органов брюшной полости с расчетом скелетно-мышечного индекса и определением наличия или отсутствия саркопении выполнено, у 108 пациентов (82 пациента из ОГ 1.1 и 26 – из СГ). У 64 (59,3 %) пациентов не было саркопении, тогда как у 44 (40,7 %) пациентов выявлено наличие саркопении. В

таблице 38 представлены основные характеристики пациентов. Как видно из таблицы в целом группы пациентов были сопоставимы. Ожидаемо статистически значимые различия наблюдались по значению ИМТ ($p < 0,001$) и среднему показателю уровня альбумина ($39,3 \pm 5,2$) г/л против ($36,4 \pm 4,2$) г/л, $p = 0,011$). По нозологии в категорию «прочее» у пациентов без саркопении вошли 2 случая рака ДПК, 4 нейроэндокринные опухоли и 2 случая эктопированной ткани селезенки. У пациентов с саркопенией в категории «прочее» было 3 нейроэндокринные опухоли и 2 кистозные опухоли ПЖ.

Таблица 38 – Основные клинические и предоперационные параметры

Оцениваемый параметр	не Саркопения (n = 64)	Саркопения (n = 44)	p
Пол, n (%):			
- мужчины	34 (53,1)	23 (52,3)	0,930
- женщины	30 (46,9)	21 (47,7)	
Возраст, лет, медиана (Q1; Q3)	62 (53; 67)	63 (55; 69)	0,821
ИМТ (кг/м ²), медиана (Q1; Q3)	28 (22;34)	22 (17; 29)	< 0,001
Оценка по ASA, n(%):			
- I	3 (4,7)	2 (4,5)	0,728
- II	31 (48,4)	18 (40,9)	
- III	30 (46,9)	24 (54,6)	
Сопутствующие заболевания, n(%):			
- сахарный диабет	15 (23,4)	13 (29,5)	0,476
- сердечно-сосудистые заболевания	43 (67,2)	28 (63,6)	0,702
Лабораторные показатели:			
- альбумин (г/л), среднее	39,3 ± 5,2	36,4 ± 4,2	0,011
- гемоглобин (г/л), среднее	126,2 ± 17,1	121,8 ± 15,4	0,174
Диаметр ГПП < 3 мм, n (%)	21 (32,8)	15 (34,1)	0,889
Нозология, n (%):			
- протоковая аденокарцинома	22 (34,4)	15 (34,1)	0,975
- хронический панкреатит	23 (35,9)	20 (45,5)	0,320
- опухоли БДС	7 (10,9)	3 (6,8)	0,468
- холангиокарцинома	4 (6,3)	1 (2,3)	0,333
- прочее	8 (12,5)	5 (11,3)	0,858

Основные интраоперационные показатели в сравниваемых группах были сопоставимы, что исключает влияние на результаты анализа факторов длительности операции ($p = 0,314$), интраоперационной кровопотери ($p = 0,658$) и гемотрансфузии ($p = 0,703$), структуры паренхимы ПЖ ($p = 0,590$), а также вариантов оперативных вмешательств (Таблица 39).

Таблица 39 – Интраоперационные показатели, варианты оперативных вмешательств

Оцениваемый параметр	Не саркопения (n = 64)	Саркопения (n = 44)	p
Длительность операции, минут, медиана (Q1; Q3)	250 (180; 400)	230 (180; 390)	0,314
Интраоперационная кровопотеря, мл, медиана (Q1; Q3)	390 (210; 700)	370 (200; 640)	0,658
Интраоперационная гемотрансфузия, n (%)	4 (6,3)	2 (4,5)	0,703
«Мягкая» поджелудочная железа, n (%)	31 (48,4)	19 (43,2)	0,590
Варианты оперативных вмешательств			
- панкреатодуоденальная резекция	28 (43,8)	13 (29,5)	0,135
- дистальная резекция ПЖ	19 (29,7)	12 (27,3)	0,785
- центральная резекция ПЖ	1 (1,6)	1 (2,3)	0,787
- дуоденум сохранные резекции головки ПЖ (операции типа Beger, Frey)	16 (24,9)	18 (40,9)	0,080

При оценке послеоперационных осложнений установлено, что саркопения была значимым фактором «больших» осложнений (Clavien – Dindo III-IV), которые встречались в 17 (23,3 %) случаях, тогда как у пациентов без саркопении данные осложнения были у 12 (18,8 %) пациентов ($p = 0,021$). Также у пациентов с саркопенией значительно чаще встречались инфекционные осложнения (20 (45,5 %) против 17 (26,6 %) случаев, $p = 0,042$) и КЗ ППФ (11 (25,0 %) против 6 (9,3 %) случаев, $p = 0,028$). Последний фактор повлек за собой более позднее удаление внутрибрюшных дренажей ($p < 0,001$). По частоте послеоперационного гастростаза ($p = 0,519$), повторных операций ($p = 0,325$) и летальности ($p = 0,067$) группы были сопоставимы (Таблица 40).

Таблица 40 – Послеоперационные осложнения в сравниваемых группах

Оцениваемый параметр	Не саркопения (n = 64)	Саркопения (n = 44)	p
Большие осложнения (Clavien – Dindo, III-IV)	12 (18,8)	17 (23,3)	0,021
Инфекционные осложнения (одно и более), n (%)	17 (26,6)	20 (45,5)	0,042
Клинически значимые панкреатические фистулы (Тип В, С по ISGPF), n (%)	6 (9,3)	11 (25,0)	0,028
Удаление внутрибрюшного дренажа, суток, медиана (Q1; Q3)	4 (3; 7)	8 (5; 17)	< 0,001
Послеоперационный гастростаз (n, (%))	14 (21,9)	12 (27,3)	0,519
Повторные операции, n (%)	5 (7,8)	6 (13,6)	0,325
Летальность	1 (1,6)	4 (9,1)	0,067

Послеоперационный койко-день в группе пациентов с саркопенией был значимо больше и составлял 16 (13–19) дней, тогда как у пациентов без саркопении данный показатель составлял 10 (8–12) дней ($p < 0,001$) (Рисунок 20).

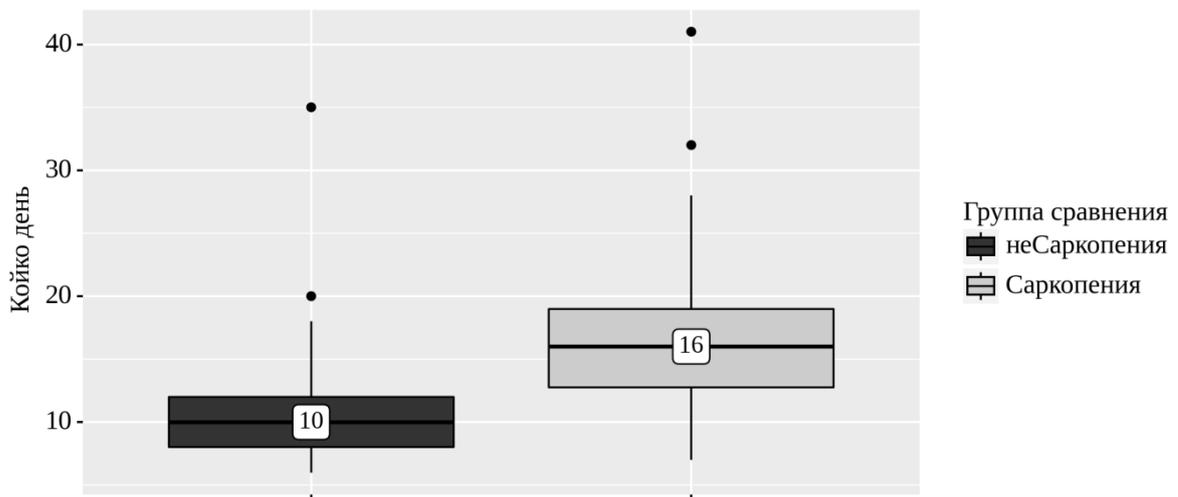


Рисунок 20 – Послеоперационный койко-день в зависимости от группы сравнения

В связи с трудоемким процессом расчета скелетно-мышечного индекса (СМИ) для диагностики саркопении мы поставили перед собой задачу разработки более простого и клинически применимого способа оценки наличия саркопении.

Использовали расчет индекса большой поясничной мышцы (иБПМ), который определяется как отношение площади большой поясничной мышцы (ПБПМ), определенный по данным КТ, с одной из сторон, к квадрату роста пациента ($\text{иБПМ} = \text{ПБПМ} / (\text{длина тела в метрах})^2 (\text{м}^2)$). Данный способ технически является более простым и менее трудоемким, чем вычисление СМИ (Рисунок 21).

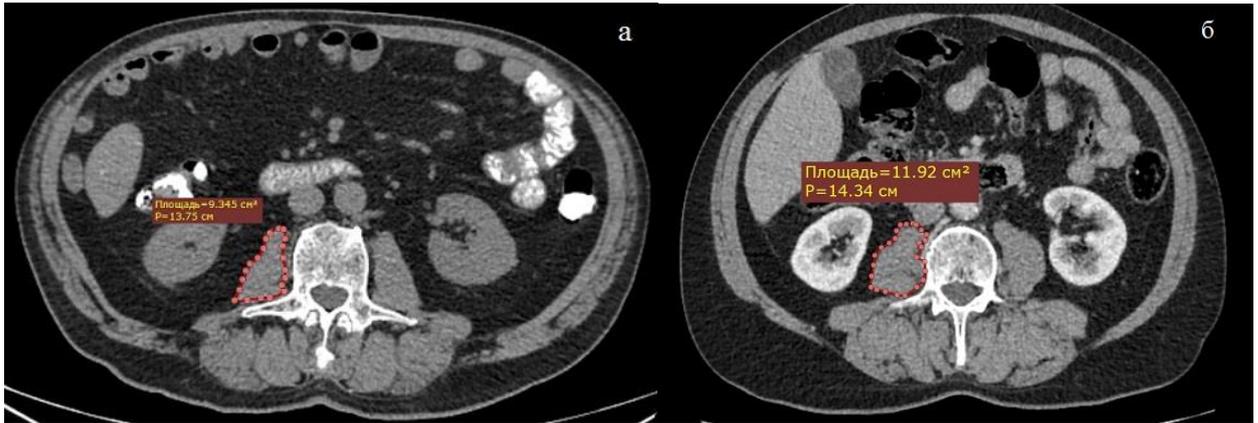


Рисунок 21 – Компьютерная томография органов брюшной полости на уровне L3, выделена большая поясничная мышца (БПМ): а – пациент с саркопенией, мужчина (площадь БПМ – $9,345 \text{ см}^2$, иБПМ – $2,85 \text{ см}^2/\text{м}^2$); б – пациент без саркопении, мужчина (площадь БПМ – $11,92 \text{ см}^2$, иБПМ – $4,22 \text{ см}^2/\text{м}^2$)

Путем проведения ROC-анализа определено оптимальное значение иБПМ для диагностики саркопении, которое составляло $3,5 \text{ см}^2/\text{м}^2$ (AUC $0,866 \pm 0,044$ с 95 % ДИ $0,800\text{--}0,971$, $p < 0,001$) для мужчин и $2,7 \text{ см}^2/\text{м}^2$ (AUC составила $0,843 \pm 0,053$ с 95 % ДИ $0,750\text{--}0,956$, $p < 0,001$) для женщин (Рисунки 22, 23, 24 и 25). Если значение иБПМ у пациента ниже указанных значений, делается вывод о наличии у него саркопении (патент РФ № 2745878 от 02.04.2021 «Способ оценки риска развития послеоперационных осложнений после панкреатодуоденальной резекции»).

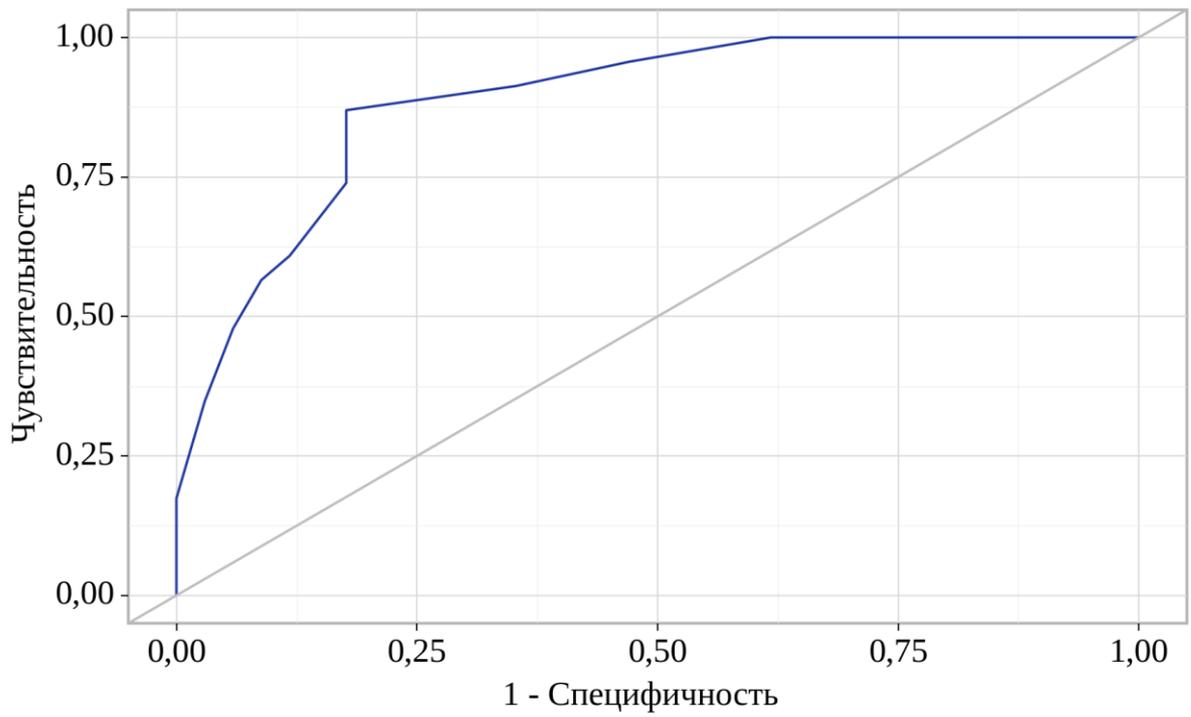


Рисунок 22 – ROC-кривая, характеризующая зависимость наличия саркопении от показателя ИБПМ (мужчины)

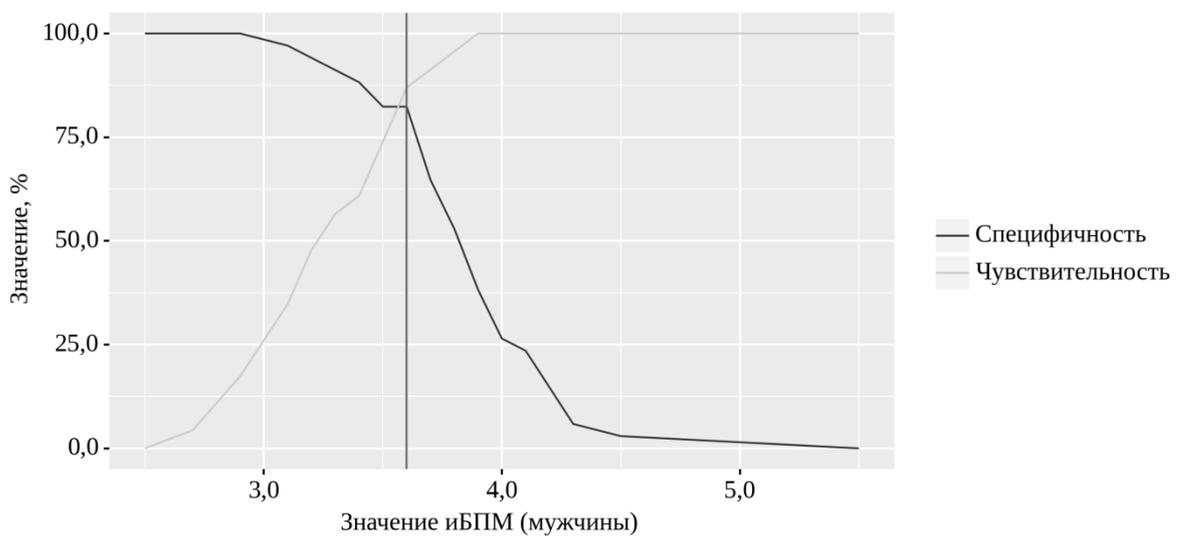


Рисунок 23 – Анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений показателя ИБПМ (мужчины)

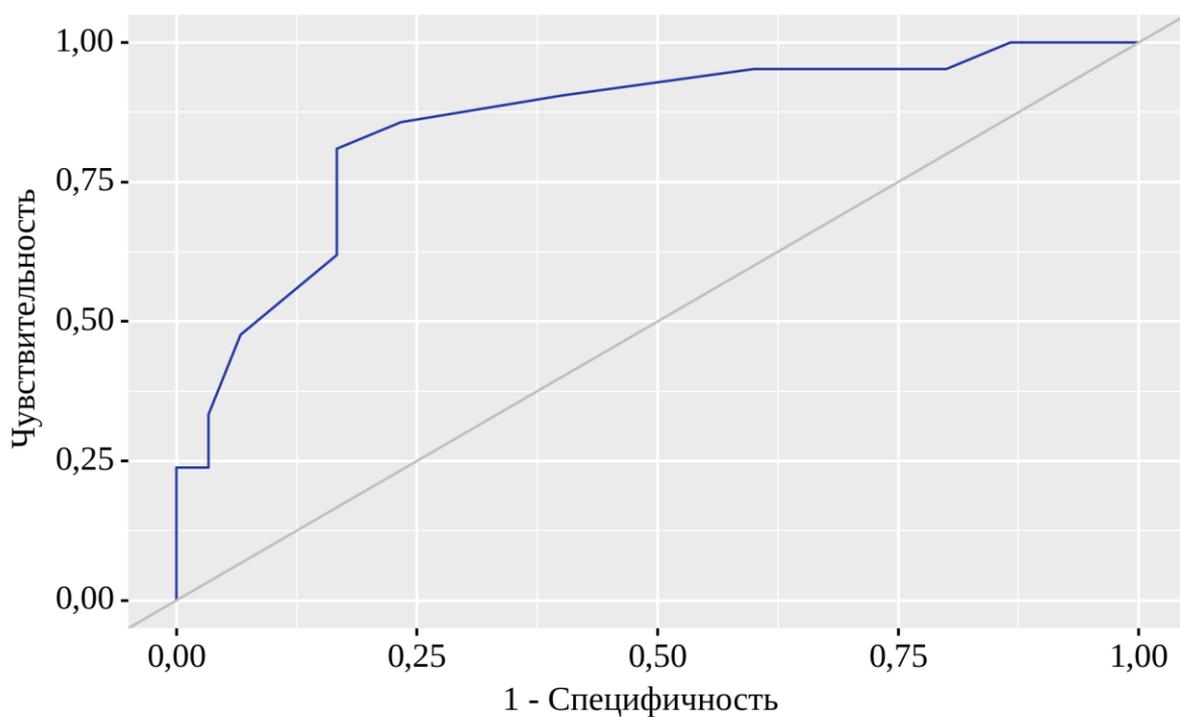


Рисунок 24 – ROC-кривая, характеризующая зависимость наличия саркопении от показателя ИБПМ (женщины)

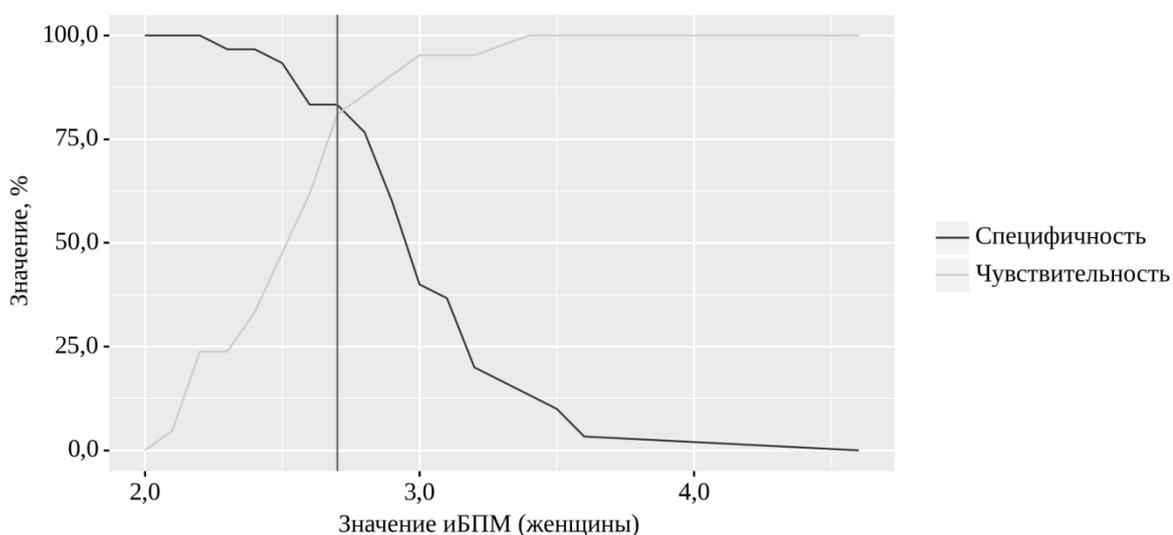


Рисунок 25 – Анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений показателя ИБПМ (женщины)

Чувствительность, специфичность и общая точность разработанного способа диагностики саркопении для мужчин и женщин составили 86,9 %, 82,3 %, 84,2 % и 80,9 %, 83,3 %, 82,3 % соответственно (Таблица 41).

Таблица 41 – Диагностическая значимость разработанного способа диагностики саркопении

Оцениваемый параметр	Мужчины		Женщины	
	Результаты	95 % ДИ	Результаты	95 % ДИ
Чувствительность	86,9 %	71,2–95,5 %	80,9 %	70,2–96,4 %
Специфичность	82,3 %	59,7–94,8 %	83,3 %	60,4–96,6 %
ППР	76,9 %	76,6–95,1 %	77,3 %	75,9–96,3 %
ПОР	90,3 %	60,9–89,3 %	86,2 %	61,1–91,1 %
Общая точность	84,2 %	73,0–92,8 %	82,3 %	73,3–94,2 %

Предоперационное выявление пациентов с саркопенией является важной клинической задачей, поскольку послеоперационные результаты у данных пациентов хуже, чем у пациентов без саркопении. Интенсивные программы предоперационной подготовки могут являться одним из возможных вариантов решения проблемы. Использование иБПМ является эффективным и простым в применении методом диагностики саркопении.

4.4 Прогнозирование развития послеоперационной панкреатической фистулы при планировании резекционных вмешательств на поджелудочной железе с применением эндосонографической эластометрии

По данным большинства авторов, одним из ведущих факторов риска развития ППФ является жесткость паренхимы ПЖ. Как уже было описано в главе 1, существует ряд методик для предоперационной оценки жесткости ПЖ. Нами была поставлена задача разработки нового способа предоперационной оценки риска развития ППФ с применением ЭУС эластометрии. Методика расчета коэффициента деформации (КД) описана ранее в главе 2.

Для решения данной задачи ЭУС эластометрия с расчетом КД была выполнена 30 пациентам из ОГ 1.1. Пациенты разделены на две группы: 1) пациенты без ППФ или с биохимической несостоятельностью – группа безППФ (23 пациента); 2) пациенты, послеоперационный период которых осложнился развитием КЗ ППФ, – группа КЗ ППФ (7 пациентов).

Пациенты из сравниваемых групп были сопоставимы по возрасту (62 (54; 68) года без КЗ ППФ против 63 (55; 69) года в группе КЗ ППФ, $p = 0,743$), по полу ($p = 0,525$), по ИМТ (24 (19; 29) $\text{кг}/\text{м}^2$ против 25 (21; 30) $\text{кг}/\text{м}^2$, $p = 0,436$). По нозологической форме наиболее часто в обеих группах встречалась протоковая аденокарцинома: 16 (69,6 %) случаев в группе без КЗ ППФ и 4 (57,1 %) – в группе КЗ ППФ, $p = 0,541$, нейроэндокринная опухоль встречалась в 3 (13,0 %) и 1 (14,3 %) случаях ($p = 0,932$). В группе безКЗ ППФ было 2 случая опухоли БДС, 1 рак ДПК и 1 кистозная опухоль ПЖ, тогда как в группе КЗ ППФ была 1 кистозная опухоль ПЖ и 1 случай эктопированной ткани селезенки. Также группы пациентов были сопоставимы по сопутствующим заболеваниям (сердечно-сосудистые и сахарный диабет, $p = 0,924$ и $p = 0,697$). По вариантам хирургических вмешательств в группе без выполнено 18 (78,3 %) ПДР и 5 (21,7 %) дистальных резекций, в группе КЗ ППФ данные операции выполнены в 5 (71,4 %) и 2 (28,6 %) случаях соответственно ($p = 0,708$). По методике формирования панкреатоеюноанастомоза выполняли анастомоз «проток–слизистая» в 6 (33,3 %) и 3 (60,0 %) случаях, а также инвагинационный анастомоз в 12 (66,7 %) и 2 (40,0 %) случаях соответственно ($p = 0,279$). По среднему диаметру ГПП группы также были однородны ($4,4 \pm 1,5$) мм и ($3,1 \pm 1,3$) мм, $p = 0,092$).

Однако при сравнении интраоперационной пальпаторной оценки жесткости паренхимы ПЖ установлено, что «мягкая» ПЖ значительно чаще встречалась в группе пациентов с КЗ ППФ (5 (71,5 %) случаев против 6 (26,1 %) случаев в группе без КЗ ППФ, $p = 0,029$). Среднее значение КД составило 36 ± 17 (95 % ДИ 28–44) в группе пациентов без КЗ ППФ и 18 ± 5 (95 % ДИ 14–22) при развитии КЗ ППФ ($p < 0,001$) (Рисунок 26, Таблица 42).

Таблица 42 – Оценка жесткости паренхимы ПЖ в сравниваемых группах

Оцениваемый параметр	без КЗ ППФ (n = 23)	КЗ ППФ (n = 7)	p
Пальпаторная оценка плотности ткани ПЖ, n (%):			
- мягкая	6 (26,1)	5 (71,5)	0,029
- жесткая	17 (73,8)	2 (28,5)	
Коэффициент деформации (strain ratio) среднее (95 % ДИ)	36 ± 17 (28–44)	18 ± 5 (14–22)	< 0,001



Рисунок 26 – Среднее значение коэффициента деформации в зависимости от показателя группы сравнения

Был выполнен корреляционный анализ взаимосвязи показателя коэффициента деформации и показателя баллов по FRS (Рисунок 27). При проведении анализа установлена весьма высокая обратная связь ($r_{xy} = -0,901$, $p < 0,001$).

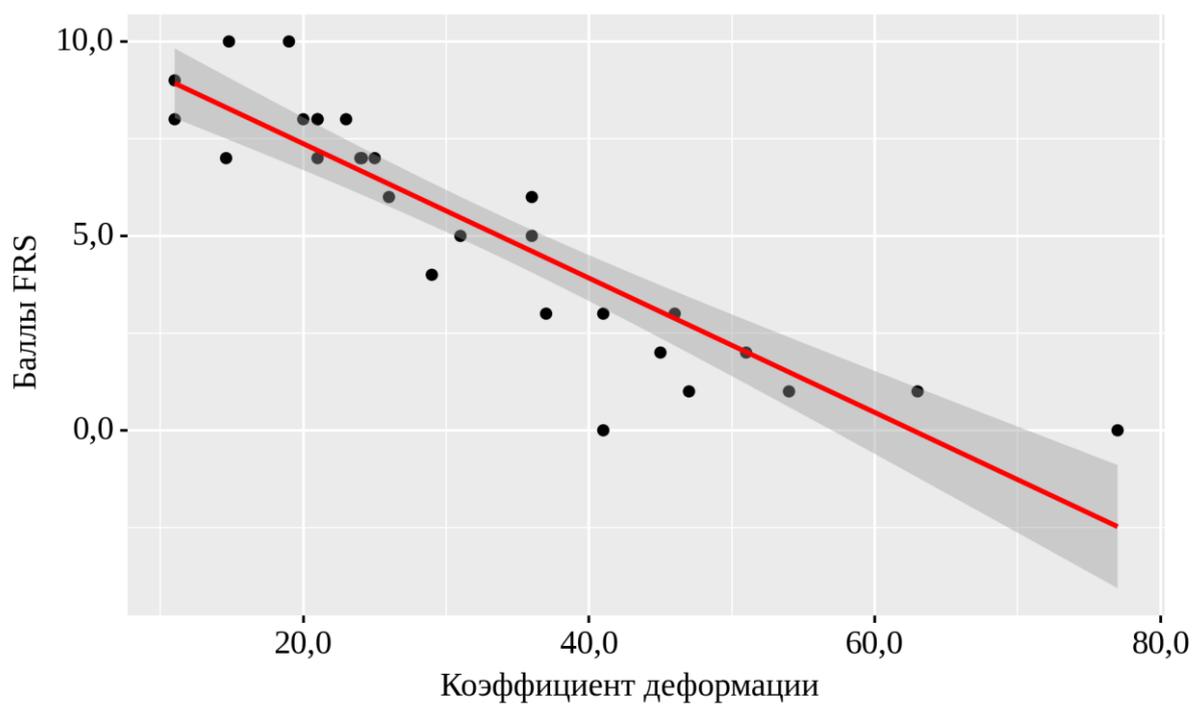


Рисунок 27 – График регрессионной функции, характеризующий зависимость показателя «баллы по FRS» от показателя «коэффициент деформации»

С целью определения ОТО значения КД в прогнозировании КЗ ППФ и оценки диагностической ценности данного показателя проведен ROC-анализ. Значение AUC составило $0,874 \pm 0,067$ с 95 % ДИ 0,742–1,000. Полученная модель была статистически значимой ($p = 0,003$) (Рисунок 28).

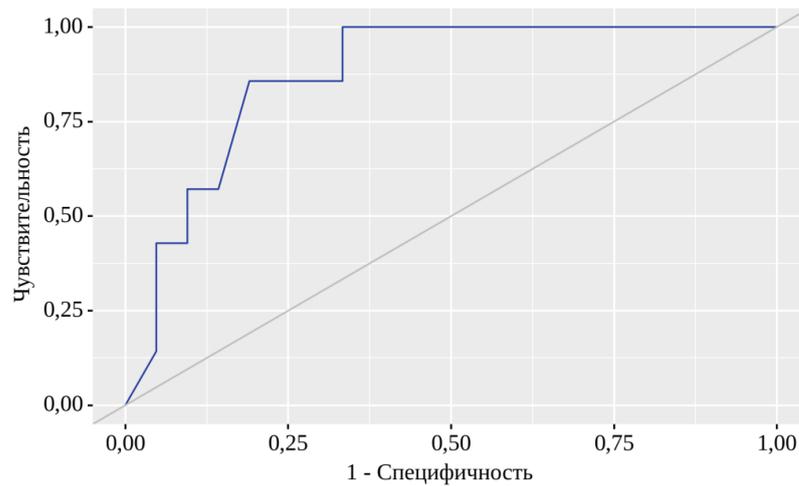


Рисунок 28 – ROC-кривая. Диагностическая точность показателя «коэффициент деформации» в прогнозировании КЗ ППФ

Пороговое значение показателя КД в ОТО, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 23,3. Развитие КЗ ППФ прогнозировали при значении показателя КД ниже данной величины (Рисунки 29, 30 и 31). Чувствительность, специфичность и общая точность разработанной модели в прогнозировании риска ППФ составляет 85,7 %, 82,6 % и 83,3 % соответственно.

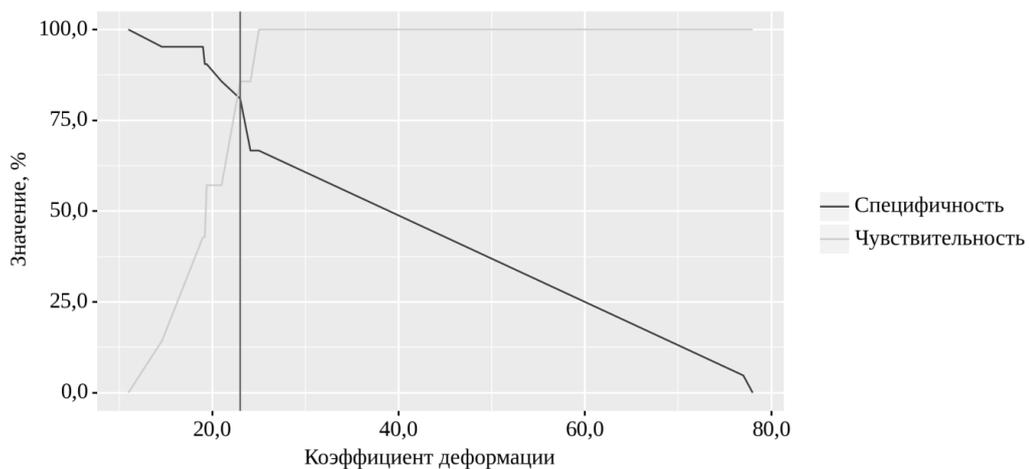


Рисунок 29 – Анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений показателя «коэффициент деформации»

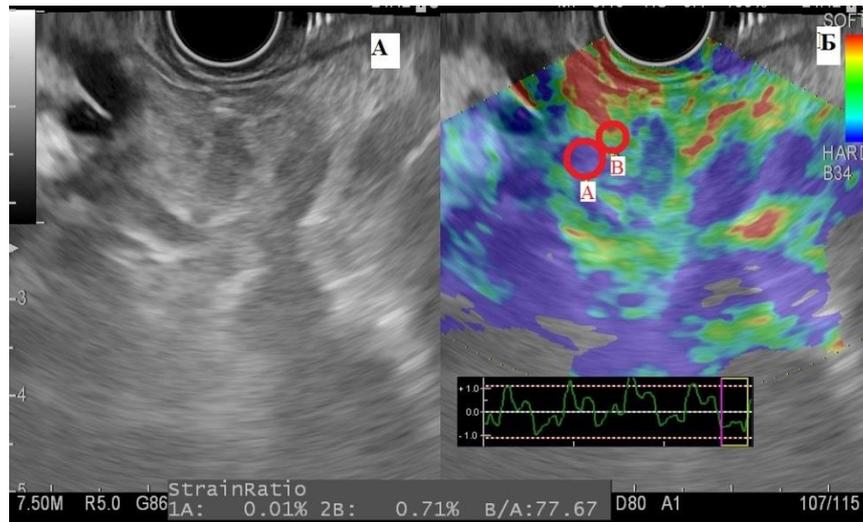


Рисунок 30 – Эндоскопическая ультрасонография: А – исследование в В-режиме; Б – эндоскопическая ультрасонографическая эластометрия (В – область паранкреатической клетчатки, А – область предполагаемой резекции поджелудочной железы). Коэффициент деформации – 77,67 («жесткая» поджелудочная железа). Послеоперационный период протекал без развития ППФ

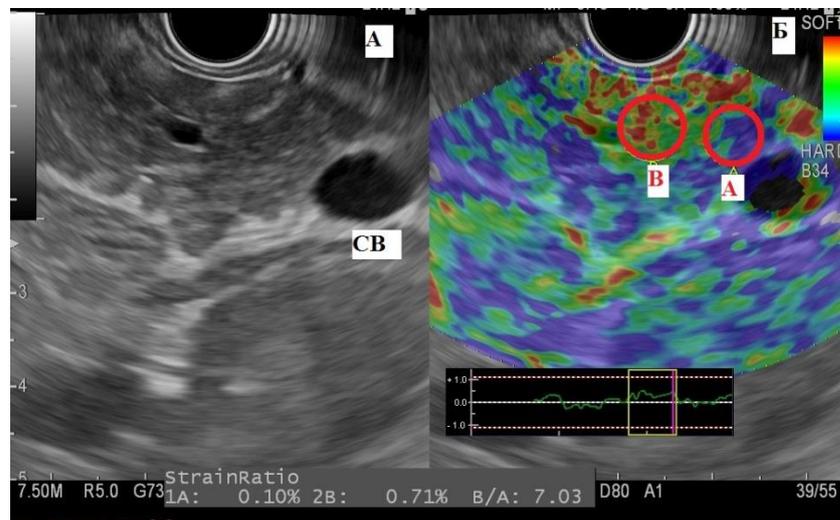


Рисунок 31 – Эндоскопическая ультрасонография: А – исследование в В-режиме области тела поджелудочной железы (CB – селезеночная вена); Б – эндоскопическая ультрасонографическая эластометрия (В – область паранкреатической клетчатки, А – область предполагаемой резекции поджелудочной железы). Коэффициент деформации – 7,03 («мягкая» поджелудочная железа). Послеоперационный период осложнился ППФ типа В

Было произведено сравнение чувствительности, специфичности, общей точности разработанного способа прогнозирования ППФ с пальпаторной оценкой жесткости паренхимы ПЖ (Таблица 43). Разница между методиками была статистически значимой ($p = 0,044$).

Таблица 43 – Сравнение эффективности методик оценки жесткости паренхимы поджелудочной железы

Оцениваемый параметр	Пальпаторная оценка жесткости поджелудочной железы		Эндосонографическая эластометрия	
	результаты (n/n)	% (95 % ДИ)	результаты (n/n)	% (95 % ДИ)
Чувствительность	4/7	57,1 (18,4–90,1)	6/7	85,7 (42,1–99,6)
Специфичность	14/23	60,9 (42,7–81,2)	19/23	82,6 (61,2–95,1)
Общая точность	18/30	60,0 (41,9–80,1)	25/30	83,3 (65,3–94,4)

Таким образом, доказано, что применение ЭУС эластометрии с расчетом КД является эффективным методом дооперационной стратификации пациентов по степени риска КЗ ППФ. Применение данной методики позволит персонализировать сопровождение пациентов при операциях на ПЖ, в частности, позволит выявлять когорту пациентов, для которых может быть эффективным применение разработанного периоперационного способа профилактики ППФ, описанного ранее в главе 3.

4.5 Послеоперационная лабораторная диагностика клинически значимой панкреатической фистулы при панкреатодуоденальной резекции

При проведении оценки послеоперационных результатов пациентов, включенных в исследование, выявлено, что большинство случаев КЗ ППФ выявлено после ПДР. Так, из 34 случаев КЗ ППФ в ОГ 1.1, 1.2, 1.3 и СГ установлено, что 26 (76,5 %) случаев развились после ПДР. Стоит отметить, что ранняя диагностика КЗ ППФ в ряде случаев является непростой клинической задачей. Субъективное состояние пациента, наличие температурной реакции,

показатели общего анализа крови не всегда являются надежными критериями тяжести развивающейся ППФ, что может привести к задержке своевременного начала лечебных мероприятий и, как следствие, к возможному развитию других тяжелых осложнений (сепсис, перитонит, аррозивные кровотечения). Уровень амилазы в отделяемом из дренажа также не всегда коррелирует с тяжестью ППФ, а в ряде случаев вследствие миграции дренажа из области панкреатодигестивного анастомоза или неадекватного функционирования дренажей может повести диагностический алгоритм по ложному пути. Поэтому очень важно найти надежные диагностические параметры, которые позволят выявить и классифицировать пациентов с КЗ ППФ как можно раньше, чтобы принимать персонализированные решения. Нами поставлена задача изучения диагностической точности С-реактивного белка (СРБ), прокальцитонина (ПКТ), послеоперационной динамики данных показателей, а также отношения СРБ к ПКТ в прогнозировании развития КЗ ППФ.

В анализ были включены пациенты из ОГ 1.1, 1.2, 1.3 и СГ. Общее количество пациентов, перенесших ПДР в данных группах, составило 130 человек. Данные, необходимые для включения в анализ, получены у 117 пациентов, из них 95 (81,2 %) пациентов без КЗ ППФ и 22 (18,8 %) пациента, у которых развились КЗ ППФ.

В группе КЗ ППФ было 12 (57,1 %) женщин и 10 (42,9 %) мужчин, в группе без КЗ ППФ – 40 (45,8 %) и 55 (54,2 %) соответственно ($p = 0,290$). По возрасту (63 (57; 69) года и 61 (53,67) год, $p = 0,126$), ИМТ (24 (19; 30) кг/м² и 25 (20; 31) кг/м², $p = 0,257$), оценке по ASA ($p = 0,293$), нозологии ($p = 0,101$) также не наблюдали значимых различий между группами.

Произведена оценка показателей СРБ, прокальцитонина, послеоперационной динамики данных показателей, отношения СРБ к ПКТ, а также уровня лейкоцитов. Производили оценку предоперационных значений вышеперечисленных показателей, а также их значение в 1-й, 2-й, 3-й и 4-й послеоперационные дни (ПОД), Результаты анализа представлены в таблице 44. Статистически значимые различия между группами пациентов по

показателю СРБ наблюдали на третий послеоперационный день (ПОД 3) ($147,3 \pm 51,4$) мг/л против ($217,4 \pm 79,6$) мг/л, $p < 0,001$) и ПОД 4 ($116,5 \pm 31,7$ против $274,3 \pm 96,9$, $p < 0,001$). При оценке динамики СРБ между различными ПОД статистически значимые различия выявлены между ПОД 2 и ПОД 3 ($10,4 \pm 11,6$ против $39,3 \pm 23,1$, $p < 0,001$), ПОД 1 и ПОД 4 ($12,6 \pm 9,3$ против $142,3 \pm 51,3$, $p < 0,001$).

У пациентов с КЗ ППФ статистически значимые различия уровня ПКТ выявлены на ПОД 2 ($1,16 \pm 0,25$) нг/мл против ($0,83 \pm 0,28$, $p < 0,001$), ПОД 3 ($1,73 \pm 0,31$ против $0,63 \pm 0,15$, $p < 0,001$), ПОД 4 ($2,45 \pm 0,38$ против $0,35 \pm 0,09$, $p < 0,001$).

При оценке показателя отношения СРБ к ПКТ статистически значимые различия у пациентов без КЗ ППФ и с КЗ ППФ выявлены на ПОД 2 ($182,7 \pm 26,8$ против $151,7 \pm 29,7$, $p < 0,001$), ПОД 3 ($233,8 \pm 43,1$ против $125,4 \pm 21,5$, $p < 0,001$), ПОД 4 ($332,8 \pm 67,4$ против $111,8 \pm 23,4$, $p < 0,001$). Статистически значимые различия уровня лейкоцитов между сравниваемыми группами пациентов наблюдали на ПОД 3 и ПОД 4 ($p < 0,001$).

Таблица 44 – Показатели СРБ, ПКТ, отношения СРБ к ПКТ, лейкоцитов в сравниваемых группах пациентов

Лабораторный показатель	КЗ ППФ (n = 22)	Без КЗ ППФ (n = 95)	p
С-реактивный белок, мг/л, среднее:			
- предоперационный	$4,8 \pm 2,1$	$4,6 \pm 1,8$	0,650
- ПОД 1	$136,4 \pm 32,1$	$129,7 \pm 34,7$	0,409
- ПОД 2	$176,5 \pm 62,4$	$151,7 \pm 58,1$	0,078
- ПОД 3	$217,4 \pm 79,6$	$147,3 \pm 51,4$	$< 0,001$
- ПОД 4	$274,3 \pm 96,9$	$116,5 \pm 31,7$	$< 0,001$
- ПОД 1–ПОД 2	$42,4 \pm 38,6$	$31,6 \pm 23,7$	0,094
- ПОД 2–ПОД 3	$39,3 \pm 23,1$	$10,4 \pm 11,6$	$< 0,001$
- ПОД 3–ПОД 4	$51,6 \pm 19,3$	$37,8 \pm 27,4$	0,027
- ПОД 1–ПОД 4	$142,3 \pm 51,3$	$12,6 \pm 9,3$	$< 0,001$

Продолжение таблицы 44

Лабораторный показатель	КЗ ППФ (n = 22)	Без КЗ ППФ (n = 95)	p
Прокальцитонин, нг/мл, среднее			
- предоперационный:	0,17 ± 0,06	0,19 ± 0,04	0,059
- ПОД 1	0,84 ± 0,18	0,76 ± 0,21	0,101
- ПОД 2	1,16 ± 0,25	0,83 ± 0,28	< 0,001
- ПОД 3	1,73 ± 0,31	0,63 ± 0,15	< 0,001
- ПОД 4	2,45 ± 0,38	0,35 ± 0,09	< 0,001
СРБ/ПКТ:			
- предоперационный	27,2 ± 6,3	24,2 ± 8,6	0,126
- ПОД 1	161,0 ± 32,4	170,6 ± 37,2	0,266
- ПОД 2	151,7 ± 29,7	182,7 ± 26,8	< 0,001
- ПОД 3	125,4 ± 21,5	233,8 ± 43,1	< 0,001
- ПОД 4	111,8 ± 23,4	332,8 ± 67,4	< 0,001
Лейкоциты, 10 ⁹ /л, среднее:			
- предоперационный	6,9 ± 1,2	6,5 ± 1,3	0,190
- ПОД 1	13,8 ± 3,1	13,4 ± 2,9	0,566
- ПОД 2	14,6 ± 4,2	13,8 ± 3,7	0,375
- ПОД 3	15,7 ± 2,9	12,1 ± 1,6	< 0,001
- ПОД 4	14,3 ± 3,1	11,2 ± 1,8	< 0,001

С целью определения оптимального значения диагностических показателей, обладающих статистической значимостью при одномерном анализе, а также определения их диагностической точности, проведен ROC-анализ. Результаты представлены в таблице 45.

Таблица 45 – Диагностическая точность СРБ, ПКТ, отношения СРБ к ПКТ и лейкоцитов в прогнозировании КЗ ППФ

Лабораторный показатель	AUC (95 % ДИ)	ЧВС (%)	СПЦ (%)	ОТО	p
С-реактивный белок					
- ПОД 3	0,733 ± 0,066 (0,603–0,863)	68,2 (15/22)	72,6 (69/95)	178,4 мг/л	< 0,001
- ПОД 4	0,853 ± 0,057 (0,721–0,935)	77,3 (17/22)	83,2 (79/95)	201,4 мг/л	< 0,001
- ПОД 2 – ПОД 3	0,740 ± 0,066 (0,611–0,869)	59,1 (13/22)	74,7 (71/95)	24,6 мг/л	0,001
- ПОД 1 – ПОД 4	0,885 ± 0,052 (0,762–0,967)	81,8 (18/22)	84,2 (80/95)	80,4 мг/л	< 0,001
Прокальцитонин					
- ПОД 2	0,709 ± 0,068 (0,576–0,842)	68,2 (15/22)	71,6 (68/95)	0,86 нг/мл	0,003
- ПОД 3	0,812 ± 0,061 (0,674–0,915)	72,7 (16/22)	78,9 (75/95)	1,42 нг/мл	< 0,001
- ПОД 4	0,842 ± 0,058 (0,710–0,938)	77,3 (17/22)	77,9 (74/95)	1,87 нг/мл	< 0,001
СРБ / ПКТ					
- ПОД 2	0,734 ± 0,067 (0,639–0,875)	68,2 (15/22)	69,5 (66/95)	158,7	0,002
- ПОД 3	0,853 ± 0,054 (0,746–0,959)	77,3 (17/22)	80,0 (76/95)	131,8	< 0,001
- ПОД 4	0,909 ± 0,044 (0,822–0,996)	90,9 (20/22)	87,4 (83/95)	124,7	< 0,001
Лейкоциты					
- ПОД 3	0,684 ± 0,068 (0,531–0,837)	59,1 (13/22)	62,1 (59/95)	17,8 × 10 ⁹ /л	0,092
- ПОД 4	0,712 ± 0,066 (0,554–0,818)	59,1 (13/22)	66,3 (63/95)	18,1 × 10 ⁹ /л	0,054
Примечание: ЧВС – чувствительность, СПЦ – специфичность, ОТО – оптимальная точка отсечения.					

Установлено, что максимальная диагностическая точность СРБ в прогнозировании КЗ ППФ определяется на ПОД 4 (AUC $0,853 \pm 0,057$ с 95 % ДИ $0,721-0,935$, ОТО $201,4$ мг/л, $p < 0,001$). Чувствительность, специфичность и общая точность (ЧСТ) прогностической модели составили 77,3 %, 83,2 % и 82,1 % соответственно. Наилучшей диагностической ценностью обладал показатель динамики СРБ между 1-м и 4-м ПОД (AUC (95 % ДИ) – $0,853 \pm 0,057$ ($0,721-0,935$), ОТО $80,4$ мг/л, $p < 0,001$), ЧСТ 81,8 %, 84,2 %, 83,8 % (Рисунок 32, Таблица 45).

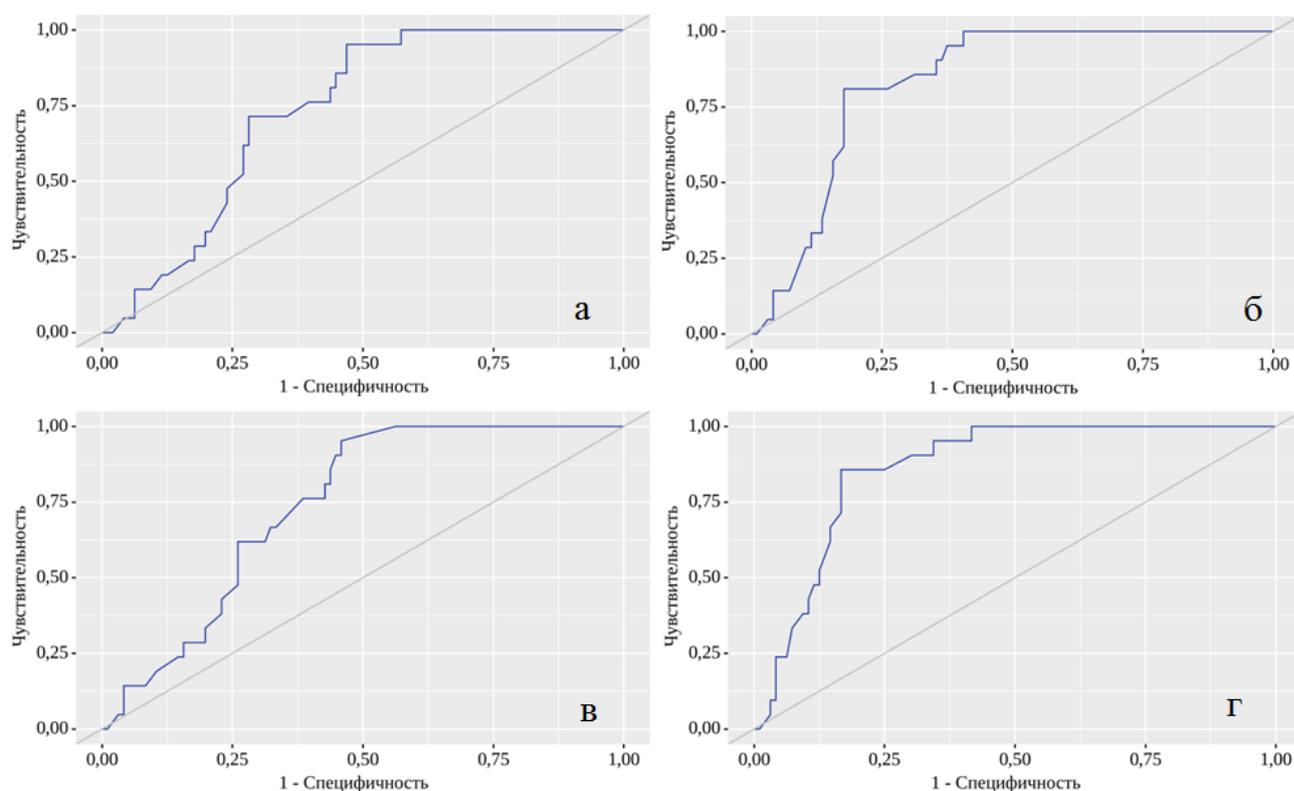


Рисунок 32 – ROC-кривая. Диагностическая точность уровня СРБ в прогнозировании КЗ ППФ: а – третий ПОД; б – четвертый ПОД; в – динамика уровня СРБ между вторым и третьим ПОД; г – динамика уровня СРБ между первым и четвертым ПОД

При анализе уровня ПКТ как прогностического маркера КЗ ППФ максимальная диагностическая точность наблюдалась на ПОД 4 (AUC (95 % ДИ)

– $0,842 \pm 0,058$ (0,710–0,938), ОТО 1,87 нг/мл, $p < 0,001$), ЧСТ 77,3 %, 77,9 %, 77,7 % (Рисунок 33, см. таблицу 45).

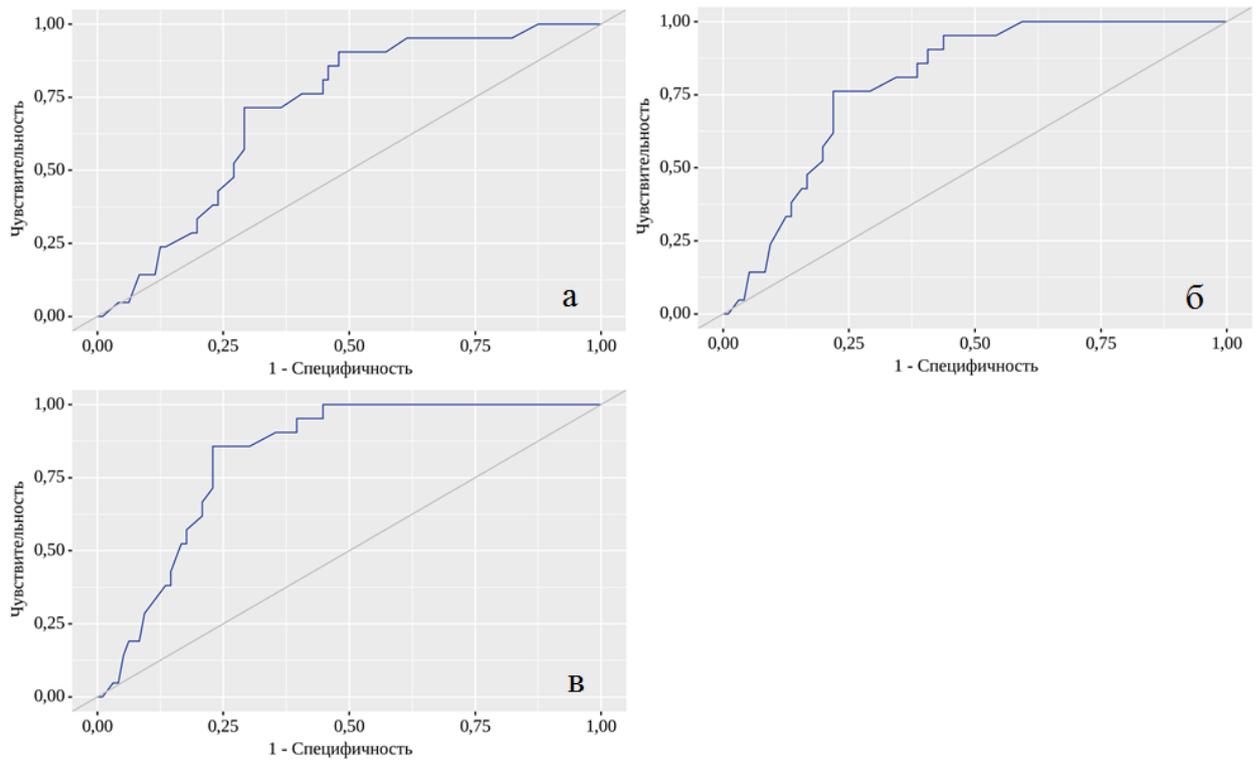


Рисунок 33 – ROC-кривая. Диагностическая точность уровня ПКТ в прогнозировании КЗ ППФ: а – второй ПОД; б – третий ПОД; в – четвертый ПОД

Максимальной диагностической ценностью среди анализируемых нами лабораторных предикторов КЗ ППФ обладало отношение СРБ к ПКТ. Так, при оценке показателя СРБ / ПКТ на ПОД 4 значение АUC (95 % ДИ) составляло $0,909 \pm 0,044$ (0,822–0,996), значение ОТО составляло 124,7 ($p < 0,001$). При значении СРБ / ПКТ на ПОД 4 более 124,7 риск развития клинически значимой панкреатической фистулы оценивают как высокий. ЧСТ 90,9 %, 87,4 %, 88,0 % (Рисунок 34, см. таблицу 45). В проанализированной нами литературе мы не обнаружили данных об изучении отношения СРБ к ПКТ как маркера развития КЗ ППФ, учитывая данный факт и новизну полученных данных, нами оформлен патент на изобретение (патент РФ № 2798660 от 23.06.2023).

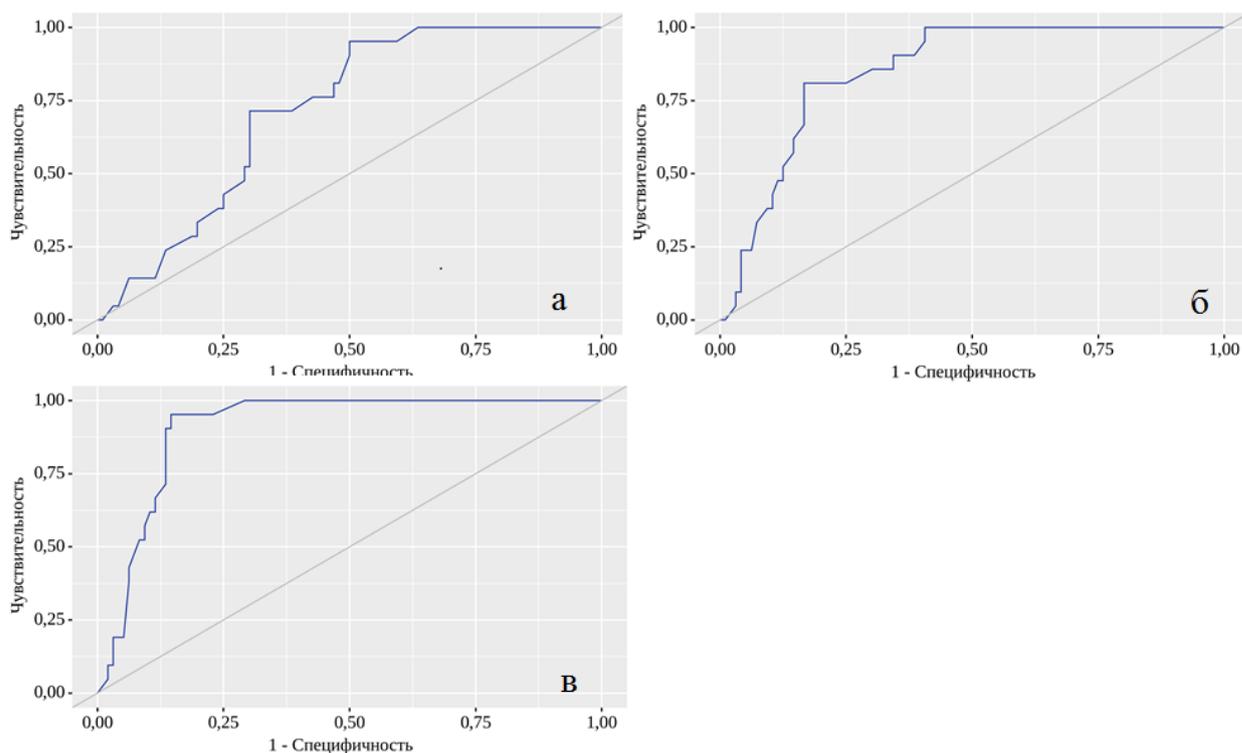


Рисунок 34 – ROC-кривая. Диагностическая точность показателя СРБ / ПКТ в прогнозировании КЗ ППФ: а – второй ПОД; б – третий ПОД; в – четвертый ПОД

При оценке уровня лейкоцитов как предиктора КЗ ППФ максимальное значение AUC (95 % ДИ) составило $0,712 \pm 0,066$ ($0,554-0,818$) ($p = 0,054$), ЧСТ 59,1 %, 66,3 %, 64,9 % (Рисунок 35, см. таблицу 45). Полученные данные свидетельствует о невысокой прогностической ценности данного лабораторного показателя.

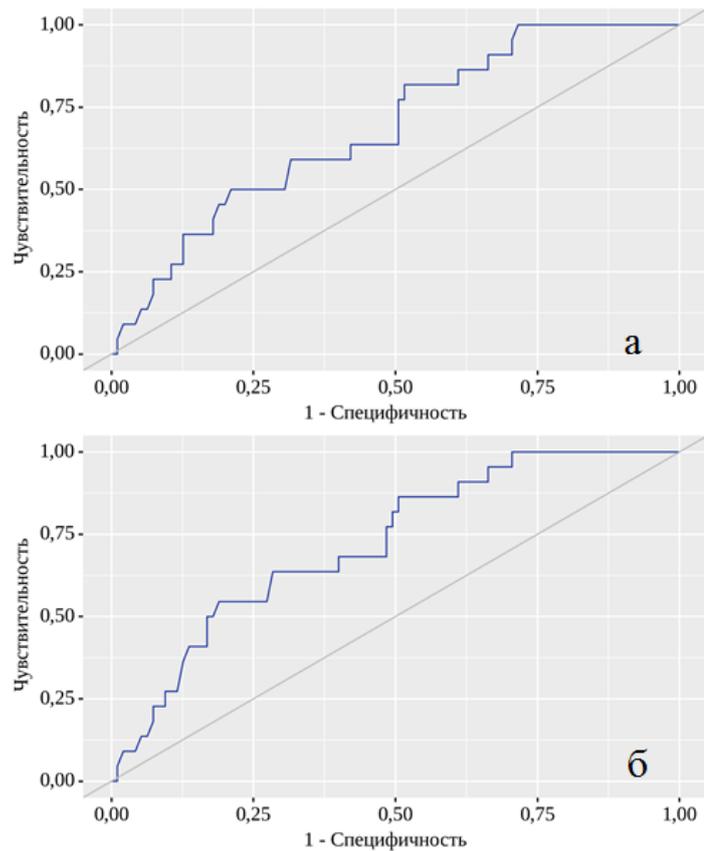


Рисунок 35 – ROC-кривая. Диагностическая точность показателя уровня лейкоцитов в прогнозировании КЗ ППФ: а – третий ПОД; б – четвертый ПОД

Таким образом, использование СРБ и ПКТ, а также их отношения являются информативными маркерами развития КЗ ППФ. Наиболее высокой диагностической точностью, по нашим данным, обладает отношение СРБ к ПКТ, оцененное в ПОД 4, при значении данного показателя более 124,7 риск развития КЗ ППФ является высоким. Определение уровня лейкоцитов показало себя как наименее информативная из исследуемых методик.

ГЛАВА 5 КОМПЛЕКСНАЯ ПЕРИОПЕРАЦИОННАЯ ПРОГРАММА УСКОРЕННОГО ВОССТАНОВЛЕНИЯ ПРИ ОПЕРАЦИЯХ НА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЕ И ОЦЕНКА КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОГРАММ УСКОРЕННОГО ВОССТАНОВЛЕНИЯ

При анализе результатов, полученных при изучении ПУВ, установлен ряд факторов, которые требовали дальнейших исследований, а именно: 1) ПУВ не снижают частоту послеоперационных осложнений; 2) исходя из факта, что саркопения является плохим прогностическим признаком в плане влияния на послеоперационные результаты, актуально внедрение преабилитации всем пациентам, кому планируются хирургические вмешательства на ПЖ.

5.1 Оценка эффективности комплексной периоперационной программы ускоренного восстановления

Основываясь на результатах, описанных ранее в главе 3, была поставлена задача разработать и оценить влияние на послеоперационные результаты комплексной периоперационной программы ускоренного восстановления (КПУВ) для пациентов, перенесших хирургические вмешательства на ПЖ. Для решения данной задачи проведено двухцентровое, проспективное, рандомизированное, контролируемое исследование, которое проводилось с января 2021 по декабрь 2022 года.

Критерии включения: 1) пациенты старше 18 лет, 2) согласие на участие в исследовании, 3) оценка согласно классификации ASA I-III, 4) пациенты с доброкачественными и злокачественными опухолями, хроническим панкреатитом, которым показано хирургическое вмешательство. Критерии исключения: 1) отдаленные метастатические очаги или прорастание опухоли в крупные артерии области чревного ствола или верхнюю брыжеечную артерию,

- 2) тяжелая сопутствующая патология, 3) наличие психического заболевания,
- 4) отказ от участия в исследовании.

Пациенты, подходящие для исследования, распределены в две группы случайным образом: 1) группа КПУВ (25 пациентов) – ведение пациентов осуществляли с использованием КПУВ; 2) группа сравнения (СГ(Р) – периоперационное ведение в данной группе пациентов осуществляли по обычной методике (24 пациента). Для случайного распределения пациентов был использован кластерный метод с помощью специального программного обеспечения «Random Allocation Software». Распределение пациентов производилось при первом посещении амбулатории, и вероятность попадания в любую из групп составляла 50 %.

Разработанная нами КПУВ включала в себя ряд элементов:

- 1) программу преабилитации, идентичную той, что использовали для ОГ 1.3, описанной ранее в главе 3;

- 2) проведение комплексной периоперационной профилактики ППФ (описанной в главе 3) пациентам с высоким предоперационным риском развития КЗ ППФ. Стратификацию пациентов по степени риска проводили при помощи оценки жесткости ткани ПЖ с применением эндоснографической эластометрии (описано ранее в главе 4);

- 3) протокол ускоренного восстановления.

Сравнение основных предоперационных показателей представлено в таблице 46. Группы пациентов были сопоставимы по возрасту ($p = 0,483$), полу ($p = 0,477$), оценке по ASA ($p = 0,726$), нозологической форме ($p = 0,960$). В категорию «другое» в обеих группах вошли по 3 случая нейроэндокринных опухолей и одному случаю кистозной опухоли ПЖ. Также между группами не наблюдалось значимых различий по частоте сопутствующих заболеваний ($p = 0,935$), а также медиане ИМТ ($p = 0,600$).

Пациенты были сопоставимы по частоте предоперационного дренирования ЖВП ($p = 0,587$). Так, в группе КПУВ дренирование выполнено у 8 (32,0 %) пациентов, из которых в 6 (75,0 %) случаях выполнена чрескожная

чрезпеченочная холангиостомия, и по 1 (12,5 %) случаю эндоскопического ретроградного стентирования и холецистостомии. В СГ(Р) предоперационное дренирование ЖВП выполнено у 6 (25,0 %) пациентов, из которых в 4 (66,7 %) случаях выполнена чрескожная чреспеченочная холангиостомия, и по 1 (16,7 %) случаю холецистостомии и наружного дренирования холедоха по Керу.

По плотности паренхимы ПЖ (соотношение «мягкая» и «жесткая» паренхима ПЖ) не было значимых различий ($p = 0,483$). Средний диаметр ГПП в группе КПУВ составил $(2,9 \pm 1,6)$ мм, в СГ(Р) – $(2,7 \pm 1,3)$ мм ($p = 0,634$). По показателю предоперационного уровня общего белка и альбумина имелись статистически значимые различия, что связано с применением программы преабилитации в группе КПУВ. Так, медиана показателей общего белка и альбумина в группе КПУВ составила 76 (64; 82) и 41 (28; 46) соответственно, тогда как в СГ(Р) данные показатели составляли 71 (61; 76) и 36 (27; 43) соответственно ($p < 0,001$).

Таблица 46 – Характеристика пациентов, включенных в исследование

Оцениваемый параметр	КПУВ (n = 25)	СГ(Р) (n = 24)	p
Возраст, лет, медиана (Q1; Q3)	62 (54; 67)	63 (57; 69)	0,483
Пол, n (%):			
- мужчины	14 (56,0)	11 (45,8)	0,477
- женщины	11 (44,0)	13 (54,2)	
Оценка по ASA, n (%):			
- I	3 (12,0)	2 (8,3)	0,726
- II	17 (68,0)	15 (62,5)	
- III	5 (20,0)	7 (29,2)	
Нозология, n (%):			
- протоковая аденокарцинома	7 (28,0)	8 (33,3)	0,960
- хронический панкреатит	9 (36,0)	7 (29,2)	
- холангиокарцинома + опухоли БДС	5 (20,0)	5 (20,8)	
- другое	4 (16,0)	4 (16,7)	

Продолжение таблицы 46

Оцениваемый параметр	КПУВ (n = 25)	СГ(Р) (n = 24)	p
Сопутствующие заболевания, n (%):			
- сердечно-сосудистые	15 (60,0)	15 (62,5)	0,935
- легочные	3 (12,0)	4 (16,7)	
- сахарный диабет	7 (28,0)	8 (33,3)	
ИМТ, кг/м ² , медиана (Q1; Q3)	27 (19; 32)	25 (20; 31)	0,600
Предоперационное дренирование ЖВП, n (%)	8 (32,0)	6 (25,0)	0,587
Плотность паренхимы ПЖ, n (%):			
- «мягкая»	9 (36,0)	11 (45,8)	0,483
- «жесткая»	16 (64,0)	13 (54,2)	
Диаметр ГПП, мм, среднее	2,9 ± 1,6	2,7 ± 1,3	0,634
Лабораторные показатели, медиана (Q1; Q3):			
- общий белок (г/л)	76 (64; 82)	71 (61; 76)	< 0,001
- альбумин (г/л)	41 (28; 46)	36 (27; 43)	< 0,001

Ангиопластические операции с резекцией портальной (верхней брыжеечной) вены выполнены у 4 (16,0 %) пациентов группы КПУВ и у 3 (12,5 %) пациентов СГ(Р) (p = 0,726). По длительности операции (p = 0,390) и величине интраоперационной кровопотери (p = 0,796) также не наблюдалось значимых различий. По вариантам оперативных вмешательств в группе КПУВ выполнено 13 (52,2 %) ПДР, 5 (20,0 %) дистальных резекций, 1 (4,0 %) центральная резекция и 6 (24,0 %) дуоденум-сохранных резекций головки ПЖ. В СГ(Р) выполнено 11 (45,8 %) ПДР, 3 (12,5 %) дистальные резекции, 1 (4,2 %) центральная резекция и 9 (37,5 %) дуоденум-сохранных резекций головки ПЖ (p = 0,741) (Таблица 47).

Таблица 47 – Интраоперационные показатели в сравниваемых группах

Оцениваемый параметр	КПУВ (n = 25)	СГ(Р) (n = 24)	p
Резекция портальной (верхней брыжеечной) вены, n (%)	4 (16,0)	3 (12,5)	0,726
Длительность операции, мин, медиана (Q1; Q3)	220 (180; 310)	215 (170; 330)	0,390

Продолжение таблицы 47

Оцениваемый параметр	КПУВ (n = 25)	СГ(Р) (n = 24)	p
Интраоперационная кровопотеря, мл, медиана (Q1; Q3)	350 (200; 650)	400 (220; 720)	0,796
Варианты оперативных вмешательств, n (%):			
- ПДР	13 (52,0)	11 (45,8)	0,741
- дистальная резекция ПЖ	5 (20,0)	3 (12,5)	
- центральная резекция ПЖ	1 (4,0)	1 (4,2)	
- дуоденум-сохраняющие резекции головки ПЖ (операции типа Вегер, Frey)	6 (24,0)	9 (37,5)	

Общая частота осложнений в группах была сопоставимой ($p = 0,263$). Однако выявлено значимое снижение частоты «больших» осложнений в КПУВ ($p = 0,037$). Имелась тенденция снижения частоты ППФ в КПУВ, однако разница между группами не была статистически значимой (5 (20 %) против 8 (33,3 %), $p = 0,290$). Также группы пациентов были сопоставимы по частоте аррозивных кровотечений ($p = 0,527$), повторных операций ($p = 0,527$), а также инфекционных осложнений ($p = 0,175$).

При анализе частоты послеоперационных гастростазов нами установлено, что в КПУВ данное осложнение встречалось у 2 (8,0 %) пациентов, тогда как в СГ(Р) – у 8 (33,3 %) пациентов ($p = 0,027$). Также стоит отметить, что в КПУВ не наблюдалось ни одного случая тяжелого гастростаза (тип В или С), тогда как в СГ(Р) мы наблюдали по одному случаю гастростазов типа В и С. Восстановление функции кишечника, а также начало энтерального приема твердой пищи значимо быстрее проходило в КПУВ ($p < 0,001$) (Таблица 48).

Таблица 48 – Послеоперационные осложнения и результаты

Оцениваемый параметр	КПУВ (n = 25)	СГ(Р) (n = 4)	p
Послеоперационные осложнения (по Clavien – Dindo), общее, n (%):	15 (60,0)	18 (75,0)	0,263
- «малые» осложнения (I–II)	12 (48,0)	9 (37,5)	0,457
- «большие» осложнения (III–IV)	3 (12,0)	9 (37,5)	0,037
Летальность	1 (4,0)	1 (4,2)	0,976
ППФ, n (%):	5 (20,0)	8 (33,3)	0,290
- Биохимическая несостоятельность	3 (12,0)	4 (16,7)	0,640
- Клинически значимые (тип В + С по ISGPS)	2 (8,0)	4 (16,6)	0,354
Послеоперационный гастростаз, n (%)	2 (8,0)	8 (33,3)	0,027
Инфекционные осложнения, n (%)	5 (20,0)	9 (37,5)	0,175
Аррозивные кровотечения, n (%)	1 (4,0)	2 (8,3)	0,527
Повторные операции, n (%)	1 (4,0)	2 (8,3)	0,527
Время до отхождения первых газов, часов, медиана (Q1; Q3)	55 (36; 65)	73 (47; 81)	< 0,001
Начало приема твердой пищи, часов, медиана (Q1; Q3)	52 (48; 60)	108 (90; 125)	< 0,001

Длительность послеоперационного койко-дня в группе КПУВ была существенно ниже и составляла 11 (8–12) дней, в СГ(Р) данный показатель составлял 14 (12–17) дней ($p < 0,001$) (Рисунок 36).

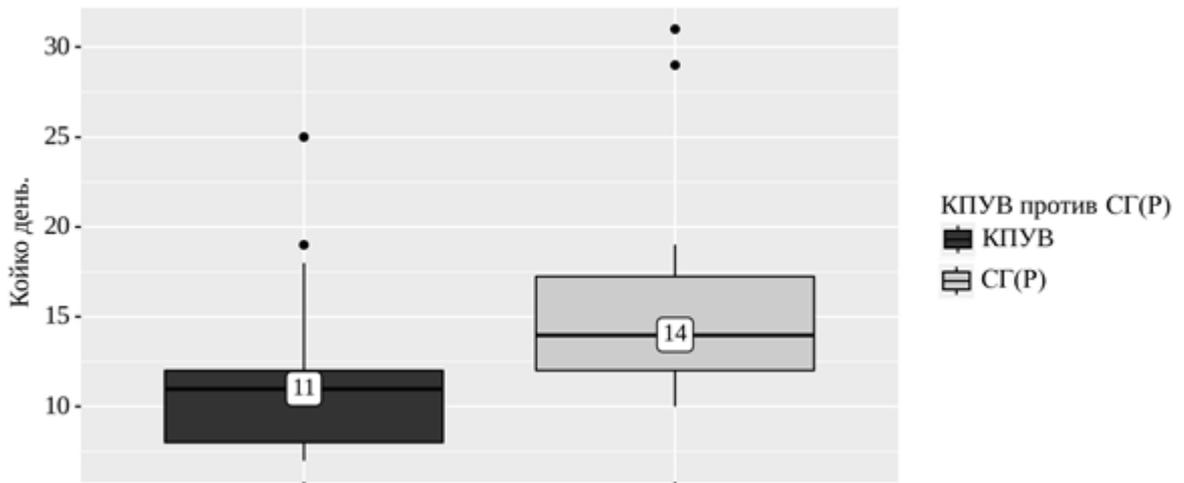


Рисунок 36 – Послеоперационный койко-день в зависимости от группы сравнения

Для сравнения эффективности разработанной комплексной периоперационной программы восстановления над «стандартной» ПУВ и контрольной группой произведено сравнение длительности койко-дней между КПУВ, ОГ 1.1 и СГ(Р) (Рисунок 37, Таблица 49). В результате проведенного анализа нами были выявлены статистически значимые различия ($p = 0,004$).

Таблица 49 – Анализ показателя «койко-день» в зависимости от показателя «группа сравнения»

Показатель	Категории	Койко-день			p
		Me	Q ₁ –Q ₃	n	
Группа сравнения	КПУВ	11	8–12	25	0,004 p _{СГ(Р)–КПУВ} = 0,002 p _{СГ(Р)–ОГ 1,1} = 0,044
	ОГ 1,1	12	9–16	86	
	СГ(Р)	14	12–17	24	

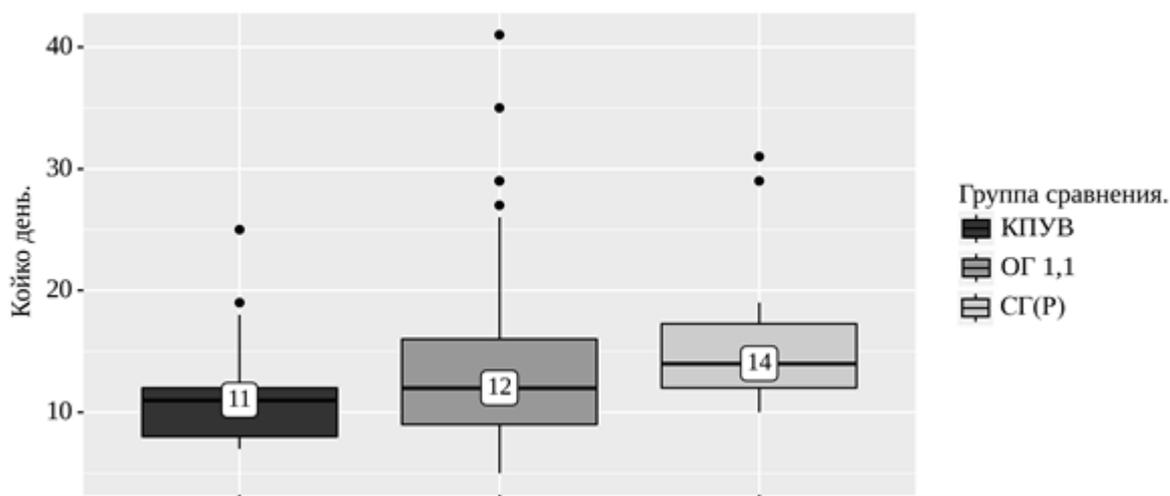


Рисунок 37 – Анализ показателя «койко-день» в зависимости от показателя «группа сравнения»

При сравнении КПУВ и ОГ 1.1 по частоте осложнений статистически значимых различий не установлено (60,0 % в КПУВ и 67,4 % в ОГК 1.1, $p = 0,490$), тем не менее наблюдалась тенденция снижения частоты «больших» осложнений в группе КПУВ (12 %), тогда как в ОГ 1.1 данный показатель

составлял 24,4 % ($p = 0,152$) и, вероятнее всего, с набором когорты пациентов, периоперационное ведение которых осуществляли с применением КПУВ, будут достигнуты значимые различия. Также имелась тенденция снижения частоты гастростаза (8 % в КПУВ, 22 % в ОГ 1.1, $p = 0,113$).

Таким образом, разработанная КПУВ при сравнении с СГ(Р) наряду со снижением длительности послеоперационного койко-дня и более раннего функционального восстановления пациентов, характерных и для «стандартной» ПУВ, позволяет также снизить частоту «больших» послеоперационных осложнений. Показано значимое снижение длительности послеоперационного койко-дня у пациентов, которым применена КПУВ, в сравнении со «стандартной» ПУВ. Отсутствие значимых различий по другим послеоперационным показателям, вероятнее всего, связано с относительно небольшой выборкой в группе КПУВ, и с набором материала значимые различия, вероятно, будут достигнуты.

5.2 Оценка экономической эффективности программ ускоренного восстановления

Наряду с оценкой клинической эффективности ПУВ, таких как частота осложнений и послеоперационный койко-день, нами была поставлена задача – оценить экономическую эффективность данных программ.

Расчет затрат на лечение определяли, принимая во внимание среднегодовые расходы. Стоимость лечения пациентов в стационаре складывалась из прямых экономических затрат, а именно: из затрат на выплату заработной платы медицинскому персоналу, расходы на медикаменты, а также затраты на питание пациентов и общехозяйственные затраты.

Средняя стоимость 1 койко-дня при нахождении пациента в отделении составляла 4 270 рублей, в послеоперационном периоде во время проведения инфузионной терапии средняя стоимость койко-дня составляет 7 250 рублей. Стоимость 1 койко-дня при нахождении пациента в отделении анестезиологии и

реанимации (ОАиР) – 24 804 рубля при неосложненном течении послеоперационного периода, при «больших» осложнениях средняя стоимость лечения в ОАиР составляет 85 678 рублей и более.

Произведен расчет экономических показателей в ОГ 1.1, КПУВ. С учетом сопоставимых результатов в СГ и СГ(Р) расчет экономических показателей проводили для СГ(Р).

Результаты сравнения экономических показателей в ОГ 1.1. и СГ(Р) представлены в таблице 50. При сравнении стоимости предоперационного периода лечения среди пациентов ОГ 1.1 и СГ(Р) установлены статистически значимые различия за счет простого сокращения длительности, предоперационного периода ($p < 0,001$).

Снижение медианы стоимости лечения в ОАиР у пациентов ОГ 1.1 происходило в основном за счет уменьшения затрат на медикаменты и расходные материалы, в частности, за счет отказа от зондового питания, уменьшения объема инфузионной терапии (Таблица 50). Медиана стоимости послеоперационного периода была значимо меньше в ОГ 1.1 – 37 548 (28 428; 44 267) рублей, тогда как в СГ(Р) данный показатель составлял 54 105 (41 527; 62 564) рублей ($p < 0,001$). Снижение затрат происходило как за счет *количества койко-дней*, так и за счет более короткого периода инфузионной терапии.

Таблица 50 – Сравнение медианы стоимости лечения в исследуемых группах пациентов

Оцениваемый параметр	ОГ 1.1 (n = 86)	СГ(Р) (n = 24)	p
Стоимость предоперационного периода, рублей, медиана (Q1; Q3)	4 270 (4 270; 8 540)	8 540 (4 270; 12 810)	< 0,001
Стоимость этапа лечения в ОАиР, рублей, медиана (Q1; Q3):	51 875 (42 585; 61 367)	56 675 (48 587; 69 852)	0,067
- затраты на медикаменты, расходные материалы	38 564 (30 587; 43 584)	40 256 (33 568; 46 854)	
- затраты на заработную плату персоналу	15 864 (12 358; 18 524)	17 658 (15 085; 23 568)	

Продолжение таблицы 50

Параметр	ОГ 1.1 (n = 86)	СГ(Р) (n = 24)	р
Стоимость послеоперационного периода, рублей, медиана (Q1; Q3):	37 548 (28 428; 44 267)	54 105 (41 527; 62 564)	< 0,001
- затраты на медикаменты, расходные материалы	16 825 (12 276; 22284)	23 824 (18 524; 29 547)	
- затраты на заработную плату персоналу	21 764 (17 884; 28 295)	31 852 (28 524; 37852)	

Общие затраты на лечение пациентов в ОГ 1.1 составили 92 308 (58 964; 138 462) рублей, в СГ(Р) – 121 382 (96 316; 151 523) рубля (р = 0,008) (Рисунок 38).

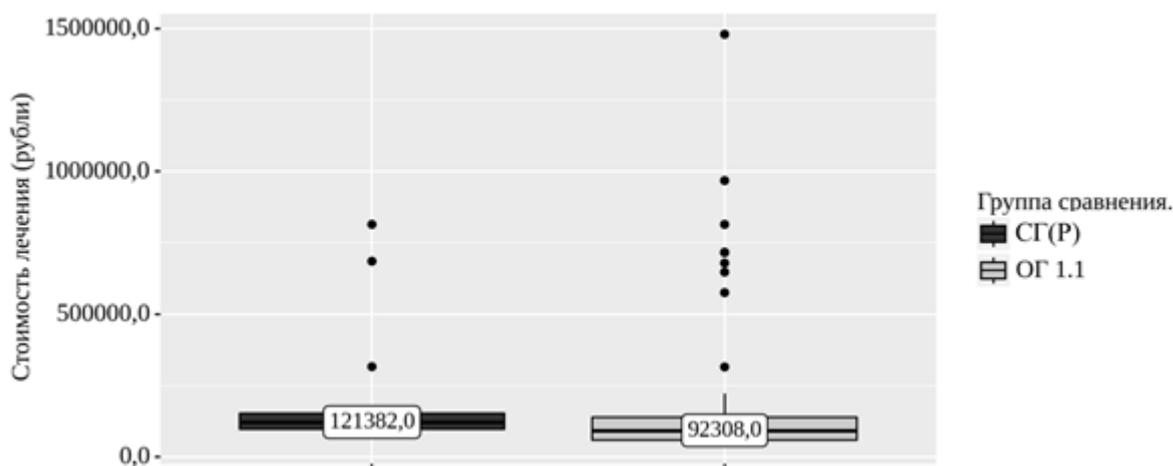


Рисунок 38 – Анализ показателя «стоимость лечения» в зависимости от показателя «группа сравнения» (ОГ 1.1 против СГ(Р))

При сравнении экономических затрат на лечении пациентов из ОГ 1.1 и КПУВ установлено, что медиана стоимости предоперационного периода была значимо больше в КПУВ – 6 250 (6 250; 6 250) рублей против 4 270 (4 270; 8 540) рублей в ОГ 1.1 (р = 0,025), что можно объяснить проведением периоперационной профилактики ППФ, а также необходимостью нутритивной терапии, применяемой в рамках преабилитации. Стоимость этапа лечения в ОАиР

у пациентов из КПУВ составила 42 754 (34 135; 51 298) рубля, тогда как в ОГ 1.1 данный показатель составлял 52 875 (42 585; 61 367) рублей ($p < 0,001$), что достигнуто за счет уменьшения «больших» осложнений в КПУВ. В послеоперационном периоде также наблюдались значимые различия стоимости лечения (КПУВ – 31 354 (24 567; 39 874) рубля против ОГ 1.1 – 37 548 (28 428; 44 267) рублей, $p = 0,044$) (Таблица 51).

Таблица 51 – Сравнение медианы стоимости лечения в исследуемых группах

Оцениваемый параметр	КПУВ (n = 25)	ОГ 1.1 (n = 86)	p
Стоимость предоперационного периода, рублей, медиана (Q1; Q3)	6 250 (6 250; 6 250)	4 270 (4 270; 8 540)	0,025
Стоимость этапа лечения в ОАиР, рублей, медиана (Q1; Q3):	42 754 (34 135; 51 298)	52 875 (42 585; 61 367)	<0,001
- затраты на медикаменты, расходные материалы	30 412 (25 943; 37 527)	38 564 (30 587; 43 584)	
- затраты на заработную плату персоналу	12685 (10 685; 16 841)	15 864 (12 358; 18 524)	
Стоимость послеоперационного периода, рублей, медиана (Q1; Q3):	31 354 (24 567; 39 874)	37 548 (28 428; 44 267)	0,044
- затраты на медикаменты, расходные материалы	13 485 (13 458; 19 367)	16 825 (12 276; 22 284)	
- затраты на заработную плату персоналу	19 856 (15 823; 26 329)	21764 (17 884; 28 295)	
Общая стоимость стационарного лечения, рублей, медиана (Q1; Q3)	71 774 (57 896; 94 443)	92 308 (5 896; 138 462)	0,021

Общие затраты на лечение в КПУВ составили 71 774 (57 896; 94 443) рубля, в ОГ 1.1 – 92 308 (5 896; 138 462) рублей ($p = 0,021$) (Рисунок 39).

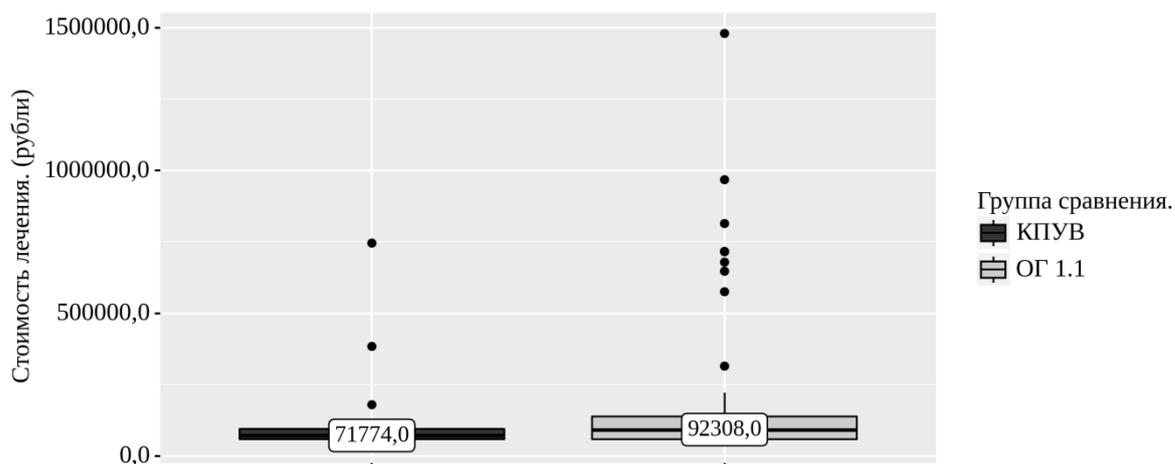


Рисунок 39 – Анализ показателя «стоимость лечения» в зависимости от показателя «группа сравнения» (КПУВ против ОГ 1.1)

Таким образом, наряду с клинической эффективностью показана и экономическая обоснованность внедрения ПУВ. В связи с удорожанием в последнее время медицинских расходных материалов данный факт является значимым аргументом для внедрения ПУВ в клиническую практику, особенно в высокопоточных клиниках.

ОБСУЖДЕНИЕ

Не смотря на совершенствование хирургической техники, инструментального обеспечения, а также анестезиологического пособия, операции на ПЖ остаются одним из наиболее сложных и травматичных разделов абдоминальной хирургии, который также сопряжен с частым развитием послеоперационных осложнений [44, 85, 162, 253]. Без сомнения, вышеперечисленные факторы определяют проблемы выбора тактики периоперационного ведения пациентов, а также длительность и сложность в послеоперационном восстановлении. Ситуация усложняется фактором возраста пациентов, а также неблагоприятным физическим состоянием, нутритивным статусом, а также большим количеством сопутствующих заболеваний [41, 115, 142, 154]. Одним из подходов набирающих популярность во всех хирургических разделах, который может позволить улучшить непосредственные послеоперационные результаты, является внедрение программ ускоренного восстановления (ПУВ). Данные протоколы являются пациентоориентированной технологией, основанной на данных доказательной медицины, содержащей в себе множество элементов, направленных на содействие оптимальному послеоперационному восстановлению [93, 205, 225, 309]. Однако, по сравнению с другими хирургическими разделами, внедрение ПУВ в хирургической панкреатологии, происходит сравнительно осторожно, и большинство работ, оценивающих их эффективность, посвящены только пациентам, перенесшим ПДР [162, 167, 202, 208]. Также актуальным остается вопрос предоперационной (амбулаторной) подготовки пациентов, а также стратификации пациентов по степени риска возможных осложнений [5, 53, 265, 305, 336]. Специфичность хирургической панкреатологии, как хирургического раздела, связанного с высокими рисками тяжелых послеоперационных осложнений, ассоциированных с несостоятельностью панкреатодигестивного анастомоза, заставляет хирургов искать новые методики их профилактики, а также ставит вопрос о возможной

необходимости индивидуализации ПУВ, исходя из степени периоперационных рисков [30, 50, 51, 52].

Целью данной работы являлось улучшение непосредственных послеоперационных результатов при хирургических вмешательствах на поджелудочной железе путем оптимизации периоперационного ведения, способов прогнозирования послеоперационных осложнений, а также их профилактики. В исследование включено 320 пациентов (173 (54,1 %) мужчин и 147 (45,9 %) женщин). Пациенты проходили лечение в ОГАУЗ «Медицинский центр им. Г. К. Жерлова» и ОГАУЗ «Томский областной онкологический диспансер». Все пациенты, включённые в исследование, перенесли оперативные вмешательства в объеме панкреатодуоденальной резекция, дистальной и центральной резекции ПЖ, операции типа Вегер и Frey, панкреатэктомия. Пациенты были разделены на две группы. Основная группа (182 человека) представлена пациентами, в лечении которых применяли протоколы ускоренного восстановления. Основная группа была разделена на следующие подгруппы: 1) ОГ 1.1 – 86 пациентов, у которых применяли только ПУВ; 2) ОГ 1.2. – 50 пациентов, у которых ПУВ сочетали с периоперационной профилактикой ППФ; 3) ОГ 1.3 – 21 пациент, комбинация преабилитации и ПУВ; 4) группа комплексной периоперационной программы ускоренного восстановления – 25 пациентов.

В контрольной группе было 138 пациентов, из них 114 пациентов составили ретроспективную группу, и 24 пациента были набраны проспективно и включены в рандомизированное исследование. Периоперационное лечение данной группы пациентов осуществляли по стандартной методике.

Применяемая нами ПУВ включала в себя следующие элементы: 1) предоперационные – предоперационное консультирование, отказ от предоперационной подготовки кишечника, курения, алкоголя, голодания и премедикации; 2) интраоперационные – поддержание нормотермии во время операции, цельориентированная инфузионная терапия, отказ от назогастрального зонда; 3) послеоперационные – профилактика послеоперационной тошноты и

рвоты, стимуляция желудочно-кишечного тракта, ранний пероральный прием жидкости и пищи, ранний отказ от инфузионной терапии, ранняя активизация, а также раннее удаление уретрального и эпидурального катетера, внутрибрюшных дренажей.

Пациенты из ОГ 1.1 (86 пациентов) и СГ (114 пациентов) были сопоставимы по большинству значимых пред- и интраоперационных показателей. Тем не менее, поскольку используемый в исследовании протокол ускоренного восстановления, предполагал цельориентированную инфузионную терапию, средний объем инфузии в ОГ 1.1 был значимо ниже и составлял $(3,4 \pm 0,5)$ мл/кг/час, тогда как в СГ данный показатель составлял $(5,5 \pm 0,9)$ мл/кг/час ($p < 0,001$).

Группы пациентов были сопоставимы как по общей частоте послеоперационных осложнений ($67,4\%$ в ОГ 1.1 и $70,2\%$ в СГ ($p = 0,679$), так и по их тяжести. Хотя по результатам метаанализа, проведенного Ji H. V. с соавторами и включающего 3 694 пациента в 20 исследованиях, применение ПУВ (протоколы общества ERAS) при операциях на ПЖ позволило значимо снизить частоту «малых» (Clavien – Dindo I-II) послеоперационных осложнений ($p = 0,002$), гастростазов ($p < 0,00001$), абдоминальных инфекционных осложнений ($p = 0,006$) и уменьшить длительность послеоперационной госпитализации ($p < 0,00001$). Авторы также отмечали, что между группами отсутствуют различия по частоте ППФ, средних и тяжелых осложнений (Clavien – Dindo III-V), летальности, повторной госпитализации и операций [203]. Также стоит отметить, что авторы большинства работ, включенных в метаанализ, оценивали результаты у пациентов, перенесших ПДР, в то время, как только в 2 работах анализировали результаты после дистальной резекции, и в 1 работе оценивали результаты после различных хирургических вмешательств. Возможно, что отсутствие значимых различий между группами в нашем исследовании связано с относительно небольшой величиной выборки, хотя при применении ПУВ имеется тенденция к снижению большинства послеоперационных осложнений.

Послеоперационная активизация, начало перорального приема жидкости и пищи, удаление уретрального и эпидурального катетеров, отказ от анальгетиков и инфузионной терапии, а также удаление внутрибрюшных дренажей значительно быстрее происходило при применении ПУВ ($p < 0,001$).

Мы не обнаружили негативных факторов, связанных с внедрением ПУВ. О безопасности внедрения ПУВ также описано в ряде ранее опубликованных работ [202, 204, 205]. Однако имеются работы, свидетельствующие о возможных нежелательных состояниях, связанных с внедрением ПУВ, в частности, в работе Peng H. с соавторами описаны случаи гипокалиемии у пациентов из группы ПУВ (28,77 % против 8,97 %, $p < 0,001$). Для борьбы с данным состоянием авторы предлагают дополнительное назначение препаратов калия в послеоперационном периоде [160].

Анализируя длительность общего послеоперационного койко-дня, мы установили, что внедрение ПУВ позволяет значительно снизить данный показатель – 12 (9; 16) дней против 15 (11; 19) дней ($p < 0,003$). Данное утверждение также закономерно для подгруппы пациентов без осложнений ($p = 0,014$) и для пациентов с «малыми» осложнениями (Clavien – Dindo I и II степени) ($p < 0,001$). Однако при развитии тяжелых осложнений (III и IV степени по Clavien – Dindo) влияния ПУВ на длительность послеоперационного койко-дня не обнаружено ($p = 0,269$).

Оценивая приверженность компонентам ПУВ, мы обнаружили, что существуют элементы, приверженность к которым при развитии осложнений, особенно тяжелых, была неоптимальной (составила менее 75 %). К данным компонентам относятся отказ от назогастрального зонда или удаление зонда в первый послеоперационный день, ранний прием твердой пищи, ранняя отмена послеоперационной инфузионной терапии и удаление эпидурального катетера на четвертый ПОД, а также удаление уретрального катетера на второй ПОД и раннее удаление внутрибрюшных дренажей. К настоящему времени не существует единого мнения о наборе оптимальных элементов ПУВ, которые пациент должен выполнить, чтобы достичь наилучших результатов [166]. При анализе

полученных нами данных следует учитывать, что невыполнение отдельных компонентов не следует рассматривать как неудачу ПУВ. Вероятнее всего, на конечный результат влияют как компоненты ПУВ, выполненные в протоколе у каждого конкретного пациента, так и индивидуальные характеристики пациента в совокупности. Вариант решения проблемы индивидуализации ПУВ с отказом от выполнения компонентов, к которым имеется низкий комплаенс, будет описана ниже.

Одной из задач нашего исследования была оценка эффективности программы догоспитальной подготовки пациента к оперативному вмешательству (преабилитация). Данная программа состояла из комплекса физических упражнений, включающего как аэробные, так и силовые упражнения, а также нутритивной поддержки (прием сиппингов). Для оценки эффективности преабилитации проводили сравнение двух групп пациентов: 1) пациенты, у которых преабилитацию сочетали с ПУВ (ОГ 1.3); 2) пациенты из ОГ 1.1 (для удобства восприятия в данном разделе группа считается СГ 1.3). Оценивали только пациентов, перенесших ПДР. Сравнимые группы пациентов были сопоставимы по основным пред- и интраоперационным показателям.

Выявлено значимое улучшение функциональных показателей, в частности, теста шестиминутной ходьбы (Т6МХ). Так, в ОГ 1.3 произошло статистически значимое увеличение данного показателя с $(446,4 \pm 30,4)$ м, до $(482,1 \pm 33,9)$ м, ($p < 0,001$), в отличие от СГ 1.3 ($p = 0,250$). Также наблюдали и значимое снижение частоты ЧСС после Т6МХ в ОГ 1.3 ($p < 0,001$). Преабилитация показала свою эффективность в улучшении нутриционного статуса пациентов, было отмечено значимое увеличение показателя прогностического нутриционного индекса (ПНИ) и уровня альбумина у пациентов из ОГ 1.3 (с $44,0 \pm 5,1$ до $47,0 \pm 4,1$, $p < 0,001$ и с $34,0 (31,0-35,0)$ г/л до $36,0 (35,0-37,0)$ г/л, $p < 0,001$ соответственно), тогда как в СГ 1.3 за время ожидания операции данные показатели даже уменьшились.

При анализе послеоперационных результатов установлена несколько более низкая частота осложнений в ОГ 1.3 (57,1 %) в сравнении с СГ 1.3 (69,6 %),

однако статистически значимой разницы не достигнуто ($p = 0,392$). Применение преабилитации позволило значимо снизить частоту послеоперационного гастростаза в ОГ 1.3 (9,4 % против 34,8 %, $p = 0,045$). Имелась также тенденция к более быстрому восстановлению функции ЖКТ в ОГ 1.3, однако разница между группами не была значимой. При применении предоперационных программ подготовки длительность послеоперационного койко-дня составила 14,0 (13,0; 16,0) дней, тогда как при применении только ПУВ – 17,0 (14,5; 19,0) дней ($p = 0,027$). Данные об улучшении послеоперационных результатов при совместном использовании преабилитации и ПУВ в сравнении с пациентами, у которых применяли только ПУВ, получены также в исследовании, проведенном коллективом авторов под руководством Olsén M. F., авторы докладывают об улучшении приверженности компонентам ПУВ, а также о сокращении сроков госпитализации, уменьшении потерь веса и более быстром начале отхождения газов ($p < 0,05$) [128].

Анализируя результаты применения ПУВ, мы задались вопросом, является ли внедрение ПУВ универсальным и осуществимым для каждого пациента, и не существуют ли когорты пациентов, для которых применение ряда компонентов изначально является сомнительным. Для решения данного вопроса мы ввели понятие «неудача ПУВ», за которую принимаем ситуацию, при которой длительность послеоперационной госпитализации была более 14 дней, потребовалась повторная госпитализация в течение 30 дней после выписки, или наступила смерть пациента. Для анализа были взяты пациенты из ОГ 1.1 и 1.3 – всего 107 пациентов, у 40 (37,4 %) из которых имелись признаки неудачи ПУВ. После проведения сравнения групп пациентов нами установлено, что факторами неудачи ПУВ являются возраст пациента старше 70 лет, наличие саркопении, оценка по ASA III, а также «мягкая» текстура ПЖ. На основании данных мультивариантного анализа разработана балльная система оценки риска неудачи ПУВ. При проведении ROC-анализа установлено, что при сумме баллов более или равном 5 у пациента высокий риск неудачи ПУВ. Для этих пациентов мы считаем обоснованным отказ от послеоперационных компонентов, которые, по нашим

данным, сопряжены с низким комплаенсом (по результатам оценки ОГ 1.1 и 1.3), а именно: прием пищи на второй ПОД, отмена послеоперационной инфузионной терапии на четвертый ПОД, удаление эпидурального катетера на четвертый ПОД, раннее удаление внутрибрюшных дренажей.

Одной из главных проблем всей хирургической панкреатологии является проблема послеоперационной панкреатической фистулы (ППФ). К настоящему времени предложено большое количество способов профилактики данного осложнения, однако универсальной методики не существует. Нами предложен вариант профилактики ППФ, который будет воздействовать на максимальное количество механизмов, которые могут влиять на развитие ППФ, а также сделано предположение, что периоперационное применение препаратов, входящих в разработанную схему, может способствовать большей их эффективности. Разработанная схема профилактики включала в себя ферментзаместительную терапию (креон), использование глюкокортикоида (преднизолон), антипротеолитического препарата (апротекс), синтетического аналога соматостатина (октреотид), а также миотропного спазмолитика (дротаверин).

С целью более объективной оценки эффективности разработанной схемы в анализ не включали пациентов с хроническим панкреатитом. В анализ включено 50 пациентов (ОГ 1.2), которых сравнивали с пациентами из ОГ 1.1. Установлено, что общая частота осложнений в анализируемых группах была сопоставимой ($p = 0,782$), однако частота «больших» осложнений (Clavien – Dindo III-IV), была значимо меньше в ОГ 1.2 (16 % против 34,8 %, $p = 0,033$). Нами определено, что у пациентов с «мягкой» паренхимой ПЖ, а также у пациентов высокого и промежуточного риска, по FRS применение разработанного периоперационного способа профилактики позволило значимо снизить частоту клинически значимых ППФ (КЗ ППФ) ($p = 0,035$ и $p = 0,025$). К настоящему времени написано большое количество работ, посвященных профилактике ППФ, использующих различные подходы и приемы как медикаментозные, так и оперативные [70, 84, 263]. В одних работах описанные способы являются эффективными, в других – нет. Так, применение глюкокортикоидов, как способа профилактики ППФ показало свою

эффективность в работе проведенной Laaninen M. с соавторами, где авторами показано значимое снижение частоты «больших» послеоперационных осложнений при ПДР с 41 % до 18 % ($p < 0,05$), однако в работе Tarvainen T. и Кригера А. Г. эффективность данного способа профилактики не подтверждена [65, 148, 263]. Также одним из описанных факторов риска ППФ является периоперационная ферментная недостаточность, тем не менее, не вполне понятны механизмы, лежащие в ее основе [329]. Однако имеются отдельные работы, показывающие эффективность ферментзаместительной терапии как фактора профилактики ППФ [234]. Применение аналогов соматостатина является одним из самых спорных вопросов в хирургии ПЖ, на данную тему проведено колоссальное количество работ, показывающих как эффективность, так и неэффективность данной группы препаратов в профилактике ППФ [131, 320, 352,]. Имеются также работы, показывающие действенность избирательного подхода к назначению аналогов соматостатина. Так, по результатам РКИ, проведенного Сао Z. с соавторами, показано, что применение аналогов соматостатина у пациентов промежуточного риска позволяет снизить частоту КЗ ППФ с 25 % до 13 % ($p = 0,032$) [95].

Учитывая эффективность разработанной нами схемы, только у когорты пациентов высокого риска становится актуальной проблема разработки эффективного дооперационного способа стратификации пациентов по степени риска ППФ. Также, принимая во внимание, что хирургическая панкреатология является крайне специфичным хирургическим разделом с высокой частотой послеоперационных осложнений, возможность прогнозирования данных осложнений может являться очень полезной опцией в арсенале хирурга. Точная стратификация пациентов по степени риска как дооперационных, так и послеоперационных, связанных с особенностью проведенного оперативного вмешательства, даст возможность персонализировать периоперационное сопровождение для отдельных пациентов путем корректировки возможных факторов риска, а также применения методик и способов профилактики осложнений, что позволит улучшить послеоперационные результаты [51, 52]. К

настоящему времени предложен ряд прогностических шкал для пациентов, перенесших хирургические вмешательства на ПЖ [97, 144, 326]. Однако описанные ранее способы, по нашему мнению, обладают рядом недостатков, а именно используют субъективные критерии (пальпаторная оценка жесткости паренхимы ПЖ), в ряде случаев сложны в клиническом применении, обладают низкой точностью. Данные факты явились предпосылкой для разработки нами ряда способов прогнозирования и диагностики послеоперационных осложнений.

С целью разработки прогностической шкалы риска ППФ после ПДР нами были проанализированы данные пациентов из ОГ 1.1, 1.2, 1.3 и СГ (всего 130 пациентов). Данные, необходимые для включения в анализ для разработки прогностической модели, получены у 103 пациентов. Из них у 23 (22,3 %) – развились КЗ ППФ (группа КЗ ППФ), у 80 (77,7 %) пациентов данного осложнения не было или развилась биохимическая несостоятельность. При сравнении групп пациентов по основным пред-, интра- и послеоперационным показателям на основании одномерного и мультивариантного логистического анализа установлено, что факторами риска КЗ ППФ являются плотность паренхимы ПЖ ≤ 30 НУ по данным КТ, диаметр ГПП, а также величина интраоперационной кровопотери. На основании величины отношения шансов разработана прогностическая балльная модель оценки риска КЗ ППФ. При сумме баллов из данной модели более или равном 4 риски вышеупомянутого осложнения являются высокими. Чувствительность, специфичность и общая точность модели составили 81,1 %, 86,4 % и 84,7 % соответственно. В литературе ранее описаны подобные балльные системы, наиболее часто из них используемой и упоминаемой в результатах исследований является шкала FRS, описанная Callery M. P. с соавторами [94]. Однако основным недостатком данной модели мы считаем включение в нее субъективного параметра, а именно пальпаторной оценки жесткости паренхимы ПЖ.

При разработке прогностической модели риска ППФ после дистальной резекции ПЖ также проанализированы данные пациентов ОГ 1.1, 1.2, 1.3 и СГ. Но, в отличие от прогностической модели для пациентов, перенесших ПДР, у

пациентов после дистальной резекции учитывали не только КЗ ППФ, но и случаи биохимической несостоятельности (БН). Данный факт был обусловлен значимо более длительным временем стояния внутрибрюшных дренажей при БН, что в ряде случаев при отсутствии других клинических симптомов значительно влияло на длительность послеоперационного койко-дня при ДР по сравнению с пациентами, перенесшими ПДР. При анализе возможных факторов риска ППФ среди основных периоперационных показателей установлено, что независимыми факторами риска ППФ после дистальной резекции ПЖ являются диаметр главного панкреатического протока менее 3 мм ($p = 0,014$), плотность поджелудочной железы в области предполагаемой резекции < 30 НУ по данным компьютерной томографии ($p = 0,006$) и разность показателей альбумина (АПО1 – АДО), более 14 г/л ($p = 0,007$). Наибольшей диагностической ценностью обладает комбинация трех вышеперечисленных факторов с чувствительностью, специфичностью и общей точностью 84,6 %, 79,5 % и 81,4 % соответственно. Стоит отметить, что значимость разницы показателей альбумина, ранее была также описана в работе J. Shen с соавт, но значение АПО1 – АДО, являющееся предиктором ППФ, было 12,5 г/л ($p < 0,001$) [107]. Узкий панкреатический проток также ранее был описан в работах, изучающих факторы риска ППФ, однако чаще это были работы, оценивающие результаты после ПДР [117]. Коллективом авторов под руководством De Pastena M. разработана прогностическая модель оценки риска развития КЗ ППФ (D-FRS) после дистальной резекции ПЖ, однако в данной модели вероятность КЗ ППФ увеличивалась с увеличением диаметра протока, также авторы оценивали толщину паренхимы ПЖ в зоне предполагаемой резекции [130]. Вероятнее всего, узкий панкреатический проток является фактором риска ППФ по причине сложности его идентификации для прошивания при ручном методе закрытия культи ПЖ и несоответствия высоты закрытия степлерных скоб при аппаратном ушивании культи.

В связи с широким внедрением в последнее время степлерных аппаратов для закрытия культи ПЖ при дистальной резекции и с наличием при этом большого количества вариантов кассет, различающихся по высоте закрытия

скрепок, нами была поставлена задача определения критериев выбора наиболее подходящей кассеты в каждой из клинических ситуаций. Для этого мы оценивали толщину паренхимы в области предполагаемой резекции на основании предоперационных снимков КТ. Установлено, что средняя разница толщины паренхимы ПЖ и ВЗС степлера (РТ-В) была значимо больше у пациентов с ППФ ($16,4 \pm 3,1$) мм против ($12,8 \pm 2,3$) мм, $p < 0,001$). Была установлена тенденция наименьшей частоты ППФ (13,6 %) при РТ-В в интервале от 8 до 14 мм, тогда как при значении РТ-В менее 8 мм и более 14 мм частота ППФ составила 54,5 % и 52,9 % соответственно.

Характерным признаком для пациентов с хирургической патологией ПЖ является наличие саркопении. По данным литературы это состояние может являться негативным прогностическим фактором послеоперационных осложнений при абдоминальных операциях [299, 312]. Нами была поставлена задача изучения влияния саркопении на послеоперационные результаты при операциях на ПЖ. Для этого проведена оценка пациентов из ОГ 1.1 и СГ. Оценка саркопении проводилась с применением скелетно-мышечного индекса (СМИ). В анализ включены 108 пациентов, у 44 (40,7 %) из которых выявлена саркопения. За исключением ИМТ и уровня альбумина группы пациентов без и с саркопенией были однородны по пред- и интраоперационным показателям. При сравнении послеоперационных результатов установлено, что саркопения является предиктором увеличения частоты «больших» послеоперационных осложнений ($p = 0,021$), инфекционных осложнений ($p = 0,042$), а также КЗ ППФ ($p = 0,028$). В работе, проведенной Gruber E. S. и включающей 133 пациента, также показано, что саркопеническое ожирение является независимым фактором риска «больших» послеоперационных осложнений при операциях по поводу протоковой аденокарциномы ПЖ ($p < 0,001$) [311]. Мы не можем дать логического объяснения увеличению частоты КЗ ППФ при саркопении, хотя имеются работы, в которых получены схожие с нашими данные. Так, в работе Nishida Y. с соавторами показано, что частота развития КЗ ППФ после ПДР в группе пациентов с саркопенией составляет 22,0 %, тогда как у пациентов без саркопении

данный показатель составляет 10,4 % ($p = 0,011$), авторы также не смогли дать объяснения данному факту, возможно, этот вопрос будет требовать более детального изучения в дальнейших работах [290].

Учитывая трудоемкий процесс оценки саркопении с применением СМИ, мы поставили перед собой задачу разработать более простой способ оценки данного состояния. Для этого мы решили использовать индекс большой поясничной мышцы (ИБПМ), который определяется как отношение площади большой поясничной мышцы, определенный по данным КТ с одной из сторон, к квадрату роста пациента. При проведении ROC-анализа установлено, что пороговым значением показателя ИБПМ, ниже которого делается заключение о наличии у пациента саркопении для мужчин составляет $3,5 \text{ см}^2/\text{м}^2$ и $2,7 \text{ см}^2/\text{м}^2$ – для женщин. Чувствительность, специфичность и общая точность разработанного способа диагностики саркопении для мужчин и женщин составили 86,9 %, 82,3 %, 84,2 % и 80,9 %, 83,3 %, 82,3 % соответственно.

Как уже было описано ранее в первой главе, одним из основных факторов риска ППФ, который признается большинством авторов, является жесткость паренхимы ПЖ [305]. Предоперационная оценка жесткости и, как следствие, определение степени риска ППФ может быть полезной в планировании особенностей периоперационного сопровождения пациентов. Одним из перспективных диагностических методов позволяющих определять жесткость тканей, является эластометрия [278, 315]. В последнее время в диагностическом арсенале появилась методика ЭУС эластометрии, которая лишена недостатков трансабдоминальной эластометрии, а также позволяет сочетать эластометрию с «обычным» ЭУС, что дает возможность оценки патологического образования в ПЖ и выполнения пункционной биопсии при необходимости. С целью изучения ценности ЭУС эластометрии в прогнозе риска ППФ производили расчет коэффициента деформации (КД), равного отношению жесткости референтной зоны (парапанкреатическая жировая клетчатка) к жесткости паренхимы ПЖ в области планируемой резекции. Исследование проведено 30 пациентам из ОГ 1.1. Из данных пациентов у 7 (23,3 %) развились КЗ ППФ. Среднее значение КД при

развитии КЗ ППФ составило 18 ± 5 , тогда как у пациентов без данного осложнения он равнялся 36 ± 17 ($p < 0,001$). При проведении ROC-анализа установлено, что значение КД менее или равного 23,3 является независимым фактором риска развития КЗ ППФ ($p = 0,003$). В литературе имеется работа, оценивающая диагностическую ценность ЭУС эластометрии для оценки риска ППФ [359], однако в данной работе автор использовал достаточно сложный процесс компьютерной обработки полученных результатов, что, как мы считаем, ограничивает его использование в практической медицине.

Проблема своевременной диагностики КЗ ППФ после ПДР остается крайне непростой клинической задачей. Субъективное состояние пациента, наличие температурной реакции, показатели общего анализа крови не всегда являются надежными критериями тяжести развивающейся ППФ, что может привести к задержке своевременного начала лечебных мероприятий и, как следствие, к возможному развитию других тяжелых осложнений (сепсис, перитонит, аррозивные кровотечения). Тем не менее, определение только уровня лейкоцитов для диагностики данного состояния обладает ограниченным диагностическим потенциалом. В последнее время большую популярность в раннем определении несостоятельности колоректальных анастомозов получили определение уровня С-реактивного белка (СРБ) и прокальцитонина (ПКТ) [129]. Также имеются данные о большой ценности оценки динамики данных системных воспалительных маркеров. В своем исследовании мы решили определить диагностическую ценность СРБ, ПКТ, динамики данных показателей между различными послеоперационными днями (ПОД), а также отношения СРБ к ПКТ, как прогностических маркеров КЗ ППФ.

Определение маркеров проводили у 117 пациентов, пациенты были набраны из ОГ 1.1, 1.2, 1.3 и СГ. У 22 (18,8 %) пациентов развились КЗ ППФ. После расчета средних показателей вышеперечисленных маркеров и проведения ROC-анализа нами получены следующие результаты. Наилучшей диагностической ценностью обладает показатель СРБ / ПКТ на четвертый послеоперационный день (ПОД 4). Оптимальной точкой отсечения является

значение 124,7 (AUC 0,909; $p < 0,001$). Чувствительность, специфичность, общая точность диагностики КЗ ППФ составила 90,9 %, 87,4 %, 88,0 %. Высокой диагностической ценностью обладают показатели СРБ на ПОД 4 (AUC 0,853; $p < 0,001$), динамика уровня СРБ между ПОД 1 и ПОД 4 (AUC 0,853; $p < 0,001$), ПКТ на ПОД 4 (AUC 0,842; $p < 0,001$). Наименьшей диагностической ценностью, по результатам нашего исследования, обладает определение уровня лейкоцитов (AUC 0,712; $p = 0,054$). В проведенных ранее работах имеются данные об анализе показателя СРБ / ПКТ для дифференцировки инфекционной и опухоль-ассоциированной лихорадки, а также дифференциальной диагностики различных видов пневмоний, однако работ, оценивающих данный показатель, как предиктор ППФ или несостоятельности анастомозов мы не обнаружили [196, 292].

Основываясь на полученных результатах, нами была поставлена задача разработать и оценить влияние на послеоперационные результаты комплексной периоперационной программы ускоренного восстановления (КПУВ). Проведено рандомизированное исследование, включающее 25 пациентов в группе КПУВ и 24 пациента в контрольной группе (СГ(Р)), у которых периоперационное сопровождение осуществляли по обычной методике. КПУВ включала в себя: 1) программу преабилитации; 2) проведение периоперационной профилактики ППФ (описанной ранее в главе 3) для пациентов высокого риска в отношении развития КЗ ППФ; стратификацию осуществляли с применением эндоскографической эластометрии по разработанной в клиниках методике; 3) протокол ускоренного восстановления.

Применение КПУВ позволило значительно улучшить предоперационные показатели уровня общего белка и альбумина ($p < 0,001$). Анализируя основные послеоперационные результаты, установили, что в группе КПУВ частота «больших» послеоперационных осложнений, а также гастростазов был значительно меньше ($p = 0,037$ и $p = 0,027$). И хотя мы не получили статистической разницы между группами пациентов по частоте ППФ и инфекционных осложнений, имелась явная тенденция снижения данных показателей в группе КПУВ и, очевидно, что с увеличением выборки пациентов, статистические показатели,

вероятнее всего, будут достигнуты. При анализе длительности послеоперационного койко-дня выявлено значимое его снижение в группе КПУВ (11 (8–12) дней против 14 (12–17) дней, $p < 0,001$). Мы также сравнили длительность послеоперационного стационарного периода у пациентов группы КПУВ с пациентами, получившими стандартную ПУВ (ОГ 1.1), и также получили значимые различия ($p = 0,004$). И хотя по остальным показателям мы не получили различий, имеющих статистическую значимость между группами КПУВ и ОГ 1.1, но имелась тенденция улучшения большинства послеоперационных показателей.

Наряду с клиническими показателями, мы решили оценить экономическую целесообразность протоколов ускоренного восстановления. Оценивали затраты на предоперационный этап, стоимость лечения в отделении анестезиологии и реанимации, а также затраты на послеоперационный период. Протоколы ускоренного восстановления показали свое преимущество над стандартным периоперационным ведением, так в ОГ 1.1 медиана стоимости лечения составила 92 308 (58 964; 138 462) рублей, тогда как в СГ(Р) данный показатель составил 121 382 (96 316; 151 523) рубля ($p = 0,008$). Мы также решили оценить экономическую обоснованность КПУВ, и хотя мы получили незначительное увеличение стоимости предоперационного этапа, общая стоимость лечения в группе КПУВ была значимо меньше, по сравнению с ОГ 1.1 (71 774 (57 896; 94 443) рубля против 92 308 (5 896; 138 462) рублей ($p = 0,021$). Данные об экономической эффективности ПУВ при ПДР также подтверждены результатами систематического обзора и метаанализа, проведенного Karunakaran M. с соавторами [168].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение ПУВ в хирургической панкреатологии является эффективным и безопасным, позволяя ускорить послеоперационное восстановление пациентов и сократить сроки госпитализации, не влияя при этом на частоту послеоперационных осложнений. Применение программы преабилитации позволяет улучшить нутритивный и функциональный статус пациента, что в сочетании с ПУВ позволяет уменьшить частоту послеоперационных гастростазов, а также сократить сроки госпитализации. Однако существует когорта пациентов, у которых возможна неудача ПУВ, для данных пациентов необходим отказ от ряда элементов программы.

Применение разработанного способа профилактики ППФ является эффективным у пациентов с «мягкой» паренхимой ПЖ, для стратификации данных пациентов на предоперационном этапе эффективной опцией может являться эндоскопическая ультразвуковая эластометрия. Использование прогностических послеоперационных моделей оценки риска ППФ после ПДР и дистальной резекции ПЖ может помочь в изменении тактики послеоперационного ведения пациентов, в частности, отказе от раннего удаления внутрибрюшных дренажей. Саркопения является значимым фактором осложненного течения послеоперационного периода, применение преабилитации может помочь в корректировке данного состояния. С-реактивный белок, прокальцитонин, а также их соотношение и динамика СРБ между четвертым и первым послеоперационным днями являются информативными маркерами развития КЗ ППФ, превосходящими по информативности стандартную оценку уровня лейкоцитов.

Предложенная комплексная периоперационная программа наряду с сокращением послеоперационного койко-дня, а также других показателей характерных для стандартной ПУВ позволяет также уменьшить частоту «больших» послеоперационных осложнений. Применение ПУВ и разработанной комплексной программы является экономически выгодным, позволяя значимо

уменьшить затраты больницы на лечение пациента. Внедрение вышеописанных технологий может быть рекомендовано для широкого внедрения в центры, которые проводят хирургические вмешательства на ПЖ.

ВЫВОДЫ

1. Внедрение отдельных программ ускоренного восстановления при операциях на поджелудочной железе позволяет уменьшить медиану послеоперационного койко-дня с 15 до 12 дней, ускорить функциональное восстановление пациентов ($p < 0,001$), сократить длительность послеоперационной инфузионной терапии ($p < 0,001$), а также способствует ранней активизации пациентов ($p < 0,001$). Факторами неудачи протоколов являются возраст пациента старше 70 лет, наличие саркопении, оценка по ASA III, а также «мягкая» текстура поджелудочной железы.

2. Применение преабилитации при панкреатодуоденальной резекции позволяет улучшить предоперационные функциональные, а также нутритивные показатели, что позволяет уменьшить длительность медианы послеоперационного койко-дня с 17 до 14 дней ($p = 0,027$), а также сократить частоту гастростазов на 25,4 % ($p = 0,045$).

3. Разработанный периоперационный способ профилактики развития панкреатической фистулы при резекционных операциях на поджелудочной железе позволяет уменьшить частоту клинически значимой послеоперационной панкреатической фистулы на 20,1 % у пациентов высокого и промежуточного рисков ($p = 0,025$), а также снизить частоту «больших» послеоперационных осложнений на 18,8 % ($p = 0,033$).

4. Предложенные способы прогнозирования послеоперационной панкреатической фистулы после панкреатодуоденальной и дистальной резекций поджелудочной железы обладают высокими показателями чувствительности, специфичности и общей точности (81,1 %, 86,4 %, 84,7 % и 84,6 %, 79,5 %, 81,4 % соответственно). Установлено, что значимым фактором риска послеоперационных осложнений является саркопения, а разработанный способ диагностики данного состояния, основанный на показателе индекса большой поясничной мышцы, обладает достаточно высокой точностью как для мужчин, так и для женщин (84,2 % и 82,3 % соответственно).

5. Разработанный предоперационный способ оценки риска развития клинически значимой послеоперационной панкреатической фистулы с применением эндоскопической ультразвуковой эластометрии, основанный на оценке величины коэффициента деформации, обладает высокими показателями чувствительности, специфичности и общей точности, которые составляют 85,7 %, 82,6 % и 83,3 % соответственно.

6. Способ прогнозирования клинически значимой панкреатической фистулы, основанный на отношении С-реактивного белка к прокальцитонину на четвертый послеоперационный день, обладает высокими показателями чувствительности, специфичности и общей точности (90,9 %, 87,4 %, 88,0 % соответственно).

7. Созданная комплексная периоперационная программа ускоренного восстановления позволяет снизить частоту «больших» послеоперационных осложнений на 25,5 % ($p = 0,037$), ускорить восстановление пациента, а также сократить длительность медианы послеоперационного койко-дня с 14 до 11 дней. Применение программ ускоренного восстановления в хирургической панкреатологии является экономически обоснованным и позволяет значимо сократить затраты медицинского учреждения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Применение программы ускоренного восстановления в хирургической панкреатологии является безопасным и эффективным при любых видах операций на поджелудочной железе. Результаты проведенного исследования позволяют рекомендовать данные протоколы для широкого применения в стационарах, занимающихся хирургией поджелудочной железы.

2. Перед операциями на поджелудочной железе проведение преабилитации, включающей в себя комплексы физических упражнений и дополнительного питания, показано для всех пациентов, поскольку это позволяет улучшить функциональные и нутритивные показатели пациента, а также улучшить послеоперационные результаты.

3. При наличии у пациента высокого риска неудачи протокола ускоренного восстановления целесообразным считаем корректировку или отказ от ряда компонентов программы и, в частности, раннего начала энтерального питания, ранней отмены послеоперационной инфузионной терапии, удаления эпидурального катетера на четвертый послеоперационный день, раннего удаления внутрибрюшных дренажей. Это обусловлено низким комплаенсом к вышеперечисленным компонентам программы у пациентов высокого риска неудачи, по данным проведенного исследования.

4. При выполнении дистальной резекции поджелудочной железы с применением современных сшивающих аппаратов для достижения минимального количества послеоперационных панкреатических фистул необходимо учитывать толщину паренхимы в зоне предполагаемой резекции и высоту закрытия скрепок аппарата. Наилучших результатов удается достигнуть при разнице вышеперечисленных показателей от 8 до 14 мм.

5. С целью упрощения оценки наличия у пациента саркопении рекомендуем применять индекс большой поясничной мышцы, равный отношению площади большой поясничной мышцы к квадрату роста пациента в метрах. Значение данного показателя менее $3,5 \text{ см}^2/\text{м}^2$ для мужчин и $2,7 \text{ см}^2/\text{м}^2$ для

женщин является диагностическим критерием саркопении. Индекс обладает высокой общей точностью (84,2 % и 82,3 %) диагностики саркопении, а также является более простым в вычислении по сравнению со скелетно-мышечным индексом.

6. Пациентам с высоким риском клинически значимой послеоперационной панкреатической фистулы, оцененным на основании предоперационной эндоскопической ультрасонографии, не показано раннее удаление внутрибрюшных дренажей (на третий послеоперационный день) даже при нормальном значении уровня амилазы в отделяемом из дренажа. Это обусловлено высокой вероятностью развития фистулы в более поздние сроки, что потребует повторного дренирования брюшной полости.

7. Использование показателей С-реактивного белка (значение более 201,4 мг/л на ПОД 4), прокальцитонина (более 1,87 нг/мл на ПОД 4), а также отношения данных показателей (более 124,7 на ПОД 4) позволяет с большей точностью прогнозировать развитие клинически значимой послеоперационной панкреатической фистулы в сравнении с определением уровня лейкоцитов в крови.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

БН	биохимическая несостоятельность
ВЗС	высота закрытия скобы
ГПП	главный панкреатический проток
иБПМ	индекс большой поясничной мышцы
КЗ ППФ	клинически значимая послеоперационная панкреатическая фистула
НПВС	нестероидные противовоспалительные средства
НЭО	нейроэндокринная опухоль
ОГ	основная группа
ОТО	оптимальная точка отсечения
ПБД	предоперационное билиарное дренирование
ПДР	панкреатодуоденальная резекция
ПЖ	поджелудочная железа
ПКТ	прокальцитонин
ПНИ	прогностический нутриционный индекс
ПОД	послеоперационный день
ПОТР	послеоперационная тошнота и рвота
ППФ	послеоперационная панкреатическая фистула
ПУВ	программа ускоренного восстановления
РКИ	рандомизированные контролируемые исследования
СГ	группа сравнения
СМИ	скелетно-мышечный индекс
СРБ	С-реактивный белок
СРСА	сшивающе-режущие степлерные аппараты
Т6МХ	тест 6-минутной ходьбы
ЧСС	частота сердечных сокращений
ЭУС	эндоскопическая ультрасонография

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Актуальные вопросы хирургии поджелудочной железы / А. Ш. Ревешвили, А. Г. Кригер, В. А. Вишневецкий [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2018. – № 9. – С. 5–14.
2. Анализ неудач протоколов ускоренного восстановления при операциях на поджелудочной железе / Е. С. Дроздов, А. Г. Короткевич, Н. А. Ли [и др.] // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2023. – Т. 16, № 2. – С. 130–139.
3. Аррозионные кровотечения после резекционных вмешательств на поджелудочной железе / А. А. Гоев, С. В. Берелавичус, С. С. Карчаков, Г. В. Галкин // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2021. – № 1. – С. 77–82.
4. Ахтанин, Е. А. Интрапанкреатическое расположение воротной вены / Е. А. Ахтанин, А. А. Гоев, П. И. Давыденко, А. Г. Кригер // Анналы хирургической гепатологии. – 2018. – Т. 23, № 3. – С. 64–68.
5. Ахтанин, Е. А. Причины возникновения и профилактика панкреатических свищей после резекционных операций на поджелудочной железе / Е. А. Ахтанин, А. Г. Кригер // Хирургия. – 2014. – Т. 5. – С. 79–83.
6. Баснаев, У. И. Программа ускоренного выздоровления-Fast-track хирургия / У. И. Баснаев, В. Ю. Михайличенко, Н. Э. Каракурсаков // Вестник неотложной и восстановительной хирургии. – 2017. – Т. 2, № 1. – С. 54–67.
7. Баялиева, А. Ж. Актуальность анестезиологической защиты на стресс-лимитирующие факторы в онкохирургии / А. Ж. Баялиева, В. Р. Трифионов, И. И. Ямалиева // Поволжский онкологический вестник. – 2016. – № 1 (23). – С. 50–54.
8. Блохин, Н. Н. Рак поджелудочной железы и внепеченочных желчных путей / Н. Н. Блохин, А. Б. Итин, А. А. Клименков. – Москва : Медицина, 1982. – 272 с.
9. Влияние операционного стресса на эндотелиальную дисфункцию и кальций-магниевое равновесие при включении в состав премедикации раствора

сульфата магния / В. В. Фишер, И. В. Яцук, В. А. Батурич, Е. В. Волков // Вестник современной клинической медицины. – 2017. – Т. 10, № 2. – С. 47–53.

10. Влияние предоперационной пероральной углеводной нагрузки на периоперационный период (пилотное исследование) / И. А. Смешной, И. Н. Пасечник, Д. А. Тимашков [и др.] // Consilium Medicum. – 2019. – Т. 21, № 8. – С. 88–92.

11. Возможности ранней реабилитации больных в онкохирургической практике / В. Э. Хороненко, В. М. Хомяков, Д. С. Баскаков [и др.] // Доктор. Ру. – 2016. – № 12-1 (129). – С. 53–58.

12. Возможность компьютерной томографии с контрастным усилением в оценке объема культи поджелудочной железы при панкреатодуоденальной резекции / Ю. С. Гальчина, Г. Г. Кармазановский, Е. В. Кондратьев [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2020. – № 6. – С. 31–37.

13. Выбор оптимального вида кассеты сшивающего аппарата при дистальной резекции поджелудочной железы / Е. С. Дроздов, А. И. Баранов, Д. А. Шкатов, С. С. Клоков // Сибирское медицинское обозрение. – 2021. – № 4. – С. 85–91.

14. Диагностическое значение С-реактивного белка и прокальцитонина как прогностических маркеров клинически значимой панкреатической фистулы после панкреатодуоденальной резекции / Е. С. Дроздов, А. Г. Короткевич, Н. А. Ли [и др.] // Медицина в Кузбассе. – 2023. – № 2. – С. 36–44.

15. Дикова Т. С. и др. Саркопения, саркопеническое ожирение, миостеатоз как факторы неблагоприятного прогноза при опухолях желудочно-кишечного тракта: обзор литературы / Т. С. Дикова, А. Ю. Зацепина, Д. С. Федоринов, В. К. Лядов // Современная онкология. – 2021. – Т. 23, № 1. – С. 141–147.

16. Дифференцированный подход к применению минимально инвазивных методов лечения опухолевой механической желтухи / Э. И. Гальперин, А. Г. Гхаладзе, П. С. Ветшев, Т. Г. Дюжева // Анналы хирургической гепатологии. – 2019. – Т. 24, № 2. – С. 10–24.

17. Дроздов, Е. С. Влияние физических упражнений и нутритивной

поддержки на непосредственные послеоперационные результаты у пациентов, перенесших панкреатодуоденальную резекцию / Е. С. Дроздов, С. С. Клоков // Терапевтический архив. – 2021. – Т. 93, № 2. – С. 45

18. Дроздов, Е. С. Индекс большой поясничной мышцы, как предиктор частоты послеоперационных осложнений у пациентов после резекционных вмешательств на поджелудочной железе / Е. С. Дроздов, С. С. Клоков // Терапевтический архив. – 2021. – Т. 93, № 2 (прил.). – С. 45.

19. Егоров, В. И. Экстирпация культи поджелудочной железы и тотальная дуоденопанкреатэктомия в профилактике и лечении осложнений резекции поджелудочной железы / В. И. Егоров // Анналы хирургической гепатологии. – 2014. – Т. 19, № 2. – С. 9–13.

20. Завершающая панкреатэктомия при несостоятельности панкреатоюноанастомоза / И. Е. Седаков, Н. Г. Семикоз, А. В. Жильцов [и др.] // Новообразование. – 2017. – Т. 9, № 4. – С. 217–223.

21. Значение саркопении в развитии послеоперационных осложнений у пациентов, перенесших резекционные вмешательства на поджелудочной железе / Е. С. Дроздов, Е. Б. Топольницкий, С. С. Клоков [и др.] // Сибирское медицинское обозрение. – 2021. – № 1. – С. 49–57

22. 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.

23. Комплексная периоперационная восстановительная программа при операциях на поджелудочной железе / Е. С. Дроздов, А. Г. Короткевич, С. С. Клоков [и др.] // Сибирское медицинское обозрение. – 2023. – № 4. – С. 58–67.

24. Костюченко, Л. Н. Важность определения нутриционного риска в неoadьювантном периоде у пациентов с онкопатологией поджелудочной железы / Л. Н. Костюченко, А. Э. Лычкова, Т. А. Васина // Медицинский алфавит. – 2020. – № 17. – С. 44–48.

25. КТ-предикторы послеоперационных специфических осложнений при

резекциях поджелудочной железы / Ю. С. Гальчина, Е. В. Кондратьев, Г. Г. Кармазановский [и др.] // Российский электронный журнал лучевой диагностики. – 2020. – Т. 10, № 2. – С. 102–115.

26. Кучерявый, Ю. А. Мальнутриция при хроническом панкреатите: механизмы патогенеза / Ю. А. Кучерявый // *Consilium medicum*. – 2015. – Т. 17, № 8. – С. 42–46.

27. Лапароскопические операции на поджелудочной железе: 11-летний опыт специализированного центра / И. Е. Хатьков, В. В. Цвиркун, Р. Е. Израилов [и др.] // Альманах клинической медицины. – 2018. – Т. 46, № 6. – С. 640–647.

28. Лубянский, В. Г. Результаты дуоденумсохраняющих резекций поджелудочной железы при хроническом панкреатите с применением технологий герметизации панкреатокишечного анастомоза / В. Г. Лубянский, В. В. Сероштанов // *Acta biomedica scientifica*. – 2019. – Т. 4, № 2. – С. 122–126.

29. Луфт, В. М. Концепция «Быстрая Метаболическая Оптимизация» при предоперационной подготовке пациентов в абдоминальной хирургии / В. М. Луфт, А. В. Дмитриев // *Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова*. – 2017. – № 10. – С. 65–71.

30. 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.

31. Минимально инвазивные стентовые технологии в гепатопанкреатобилиарной хирургии / О. Э. Карпов, П. С. Ветшев, С. В. Бруслик [и др.] // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2021. – Т. 26, № 3. – С. 13–22.

32. Набиева, Ж. Г. Роль энтерального зондового питания в управлении секреторной активностью поджелудочной железы и оценка белково-энергетической недостаточности у больных острым панкреатитом / Ж. Г. Набиева, Е. Е. Ачкасов, А. В. Пугаев // *Харизма моей хирургии*. – 2018. – С. 195–198.

33. Негардинов, А. З. Сравнительный анализ результатов радикального хирургического лечения пациентов с раком левой половины ободочной и прямой кишки при лапароскопическом и открытом способах оперативного вмешательства в рамках Fast Track Surgery / А. З. Негардинов, А. В. Кочатков // *Онкология*.

Журнал им. П. А. Герцена. – 2020. – Т. 9, № 4. – С. 11–17.

34. Непосредственные результаты модифицированной операции Appleby: собственный опыт и литературные данные / В. И. Егоров, Р. В. Петров, Н. С. Старостина [и др.] // Доктор.Ру. Гастроэнтерология. – 2016. – № 1 (118). – С. 94–99.

35. Овечкин, А. М. Хирургический стресс-ответ, его патофизиологическая значимость и способы модуляции / А. М. Овечкин // Регионарная анестезия и лечение острой боли. – 2008. – Т. 2, № 2. – С. 49–62.

36. Опыт внедрения программы ускоренной послеоперационной реабилитации (fast track) в хирургической панкреатологии / К. В. Лядов, З. А. Коваленко, В. К. Лядов [и др.] // Вестник восстановительной медицины. – 2014. – № 5. – С. 21–25.

37. Опыт использования стент-графтов в лечении пациентов с аррозионным кровотечением после операций на поджелудочной железе / Б. Г. Алесян, А. Б. Варава, Д. С. Горин, В. П. Лусников // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2022. – Т. 21, № 5. – С. 29–37.

38. Опыт применения программ ускоренной реабилитации у пациентов, перенесших дистальную резекцию поджелудочной железы / А. П. Кошель, Е. С. Дроздов, С. С. Клоков [и др.] // Вестник хирургии имени И. И. Грекова. – 2020. – Т. 179; № 4. – С. 62–71.

39. Основные факторы риска развития панкреатической фистулы после панкреатодуоденальной резекции / А. Ю. Навматуля, А. И. Кузнецов, Ф. Р. Альмухаметова [и др.] // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н. И. Пирогова. – 2022. – Т. 17, № 1. – С. 49–53.

40. Особенности анестезиологического пособия в профилактике послеоперационной тошноты и рвоты / Ю. С. Кабылов, Ж. Б. Бошкоев, Б. С. Ниязов, С. Б. Ниязова // Медицина Кыргызстана. – 2018. – № 5. – С. 50–53.

41. Периоперационная нутритивная поддержка. Клинические рекомендации / И. Н. Лейдерман, А. И. Грицан, И. Б. Заболотских [и др.] // Вестник интенсивной терапии имени А. И. Салтанова. – 2018. – № 3. – С. 5–21.

42. Периоперационное энтеральное питание в хирургии хронического панкреатита: проспективное рандомизированное исследование / А. В. Воробей, А. Ч. Шулейко, Ю. Н. Орловский [и др.] // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2018. – Т. 23, № 4. – С. 100–107.

43. Периоперационный способ профилактики послеоперационной панкреатической фистулы при резекционных вмешательствах на поджелудочной железе / Е. С. Дроздов, А. Г. Короткевич, Н. А. Ли [и др.] // *Сибирское медицинское обозрение*. – 2023. – № 2. – С. 68–75.

44. 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.

45. Практические рекомендации по нутритивной поддержке онкологических больных / А. В. Сытов, И. Н. Лейдерман, С. В. Ломидзе [и др.] // *Злокачественные опухоли*. – 2019. – Т. 9, № 3S2. – С. 639–647.

46. Предикторное значение ультразвуковой эластометрии в возникновении послеоперационной панкреатической фистулы после резекции поджелудочной железы / Е. С. Дроздов, Н. А. Ли, А. И. Баранов [и др.] // *Сибирское медицинское обозрение*. – 2022. – № 4. – С. 103–108.

47. Предикторы возникновения наружных панкреатических свищей после резекции поджелудочной железы / Е. С. Дроздов, А. П. Кошель, О. В. Родионова [и др.] // *Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова*. – 2020. – № 11. – С. 107–114.

48. Применение клеевого покрытия при вмешательствах на поджелудочной железе / В. А. Горский, А. П. Эттингер, А. В. Воленко [и др.] // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2017. – Т. 22, № 4. – С. 39–45.

49. Принципы лечения больных с наружными панкреатическими свищами (с комментарием) / Е. В. Степан, А. С. Ермолов, М. Л. Рогаль, Ю. С. Тетерин // *Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова*. – 2017. – № 3. – С. 42–49.

50. Причины неудовлетворительных результатов дуоденумсохраняющих резекций поджелудочной железы / В. Г. Лубянский, В. В. Сероштанов, И. В. Аргучинский, Е. Н. Семенова // *Бюллетень медицинской науки*. – 2018. –

№ 2 (10). – С. 42–48.

51. Прогнозирование операционного риска и послеоперационных осложнений в абдоминальной хирургии / В. В. Хацко, О. С. Антонюк, З. С. Мамисашвили [и др.] // Вестник гигиены и эпидемиологии. – 2020. – Т. 24, № 4. – С. 486–490.

52. Прогнозирование панкреатической фистулы после панкреатодуоденальной резекции с помощью компьютерной томографии / И. Е. Хатьков, С. А. Домрачев, В. В. Цвиркун [и др.] // Медицинская визуализация. – 2019. – № 1. – С. 19–27.

53. Прогнозирование развития острого панкреатита как осложнения после оперативных вмешательств на поджелудочной железе / С. Э. Восканян, К. В. Котенко, И. Н. Корсаков, Е. В. Найденев // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2014. – № 9 (109). – С. 61–68.

54. Прогнозирование риска развития послеоперационной панкреатической фистулы у пациентов, перенесших дистальную резекцию поджелудочной железы: ретроспективное контролируемое исследование / Е. С. Дроздов, Е. Б. Топольницкий, С. С. Клоков, Т. В. Дибина // Кубанский научный медицинский вестник. – 2021. – Т. 28, № 2. – С. 33–45.

55. Прогностическая модель оценки риска развития послеоперационной панкреатической фистулы у пациентов, перенесших панкреатодуоденальную резекцию / Е. С. Дроздов, А. И. Баранов, С. С. Клоков, Н. А. Шефер // Медицинская наука и образование Урала. – 2022. – № 2. – С. 16–22.

56. Программа ускоренного выздоровления в гепатобилиарной хирургии: экспериментальная и клиническая оценка / В. В. Дарвин, А. Н. Варганова, С. В. Онищенко [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. – 2023. – № 28 (2). – С. 14–23.

57. Программы ускоренной реабилитации пациентов после операций на поджелудочной железе / А. П. Кошель, Е. С. Дроздов, С. С. Клоков [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. – 2020. – Т. 1. – С. 79–93.

58. Продленная эпидуральная аналгезия у пациентов средней и старшей

возрастных групп после онкологических операций на брюшной полости / В. А. Волчков, С. В. Ковалев, К. А. Моисеенко [и др.] // Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. – 2015. – № 1. – С. 84–90.

59. Пропп, А. Р. Сравнительная оценка непосредственных и отдаленных результатов традиционного и оригинального способов терминотерминальной панкреатоеюностомии при субтотальной резекции головки поджелудочной железы / А. Р. Пропп, Е. Н. Деговцов, С. А. Никулина // Анналы хирургической гепатологии. – 2020. – № 25 (1). – С. 38–47.

60. Протокол ускоренного восстановления больных при лапароскопической операции Фрея / Р. Е. Израилов, В. В. Цвиркун, Р. Б. Алиханов, А. В. Андрианов [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2019. – № 3. – С. 60–64.

61. Протокол ускоренного восстановления в хирургии поджелудочной железы: все ли компоненты важны? / А. В. Сажин, К. Д. Далгатов, М. В. Козодаева, А. О. Курсков // Анналы хирургии. – 2019. – Т. 24, № 5. – С. 320–325.

62. Протоколы ускоренной реабилитации в хирургической панкреатологии: опыт одного центра / Е. С. Дроздов, А. П. Кошель, С. С. Клоков, А. С. Провоторов // Сибирское медицинское обозрение. – 2020. – № 2. – С. 80–86.

63. Профилактика аррозивных кровотечений после панкреатодуоденальной резекции / М. Ю. Кабанов, К. В. Семенцов, Д. М. Яковлева, А. А. Тармаев // Профилактическая и клиническая медицина. – 2017. – № 3 (64). – С. 79–84.

64. Профилактика осложнений панкреатодуоденальной резекции при раке поджелудочной железы / А. П. Кошель, С. С. Клоков, Ю. Ю. Ракина [и др., в том числе Е. С. Дроздов] // Вестник клуба панкреатологов. – 2020. – № 2. – С. 32–36.

65. Профилактика панкреатического свища после панкреатодуоденальной резекции / А. Г. Кригер, Д. С. Горин, А. Р. Калдаров, Г. В. Галкин // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2020. – № 11. – С. 61–65.

66. Распространенность саркопении у пациентов с хроническим панкреатитом: метаанализ / И. В. Маев, Д. Н. Андреев, Ю. А. Кучерявый,

А. И. Левченко // Терапевтический архив. – 2020. – Т. 92, № 12. – С. 43–47.

67. Редкое клиническое наблюдение пациента со смешанной нейроэндокринной-не-нейроэндокринной опухолью большого дуоденального соска / Е. С. Дроздов, М. Ю. Грищенко, В. И. Харитонкин [и др.] // Сибирский онкологический журнал. – 2023. – Т. 22, № 2. – С. 168–174

68. Результаты внедрения комплексной периоперационной программы ускоренного восстановления при операциях по поводу злокачественных образований поджелудочной железы / Е. С. Дроздов, С. С. Клоков, Д. А. Шкатов [и др.] // Злокачественные опухоли. – 2022. – Т. 12, № 3S1. – С. 147–148.

69. Результаты использования протоколов ускоренной реабилитации после операции у пациентов с кистозными образованиями поджелудочной железы, перенесших резекционные и резекционно-дренирующие вмешательства / А. П. Кошель, Е. С. Дроздов, С. С. Клоков [и др.] // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2020. – Т. 13; № 3. – С. 167–176.

70. Результаты комплексной профилактики острого послеоперационного панкреатита после прямых операций на поджелудочной железе / С. Э. Восканян, М. В. Забелин, Е. В. Найденов [и др.] // Анналы хирургии. – 2015. – № 6. – С. 14–19.

71. Результаты протокола ускоренного восстановления у больных колоректальным раком / А. О. Расулов, С. С. Гордеев, А. И. Овчинникова, Ю. Ю. Ковалева // Тазовая хирургия и онкология. – 2016. – № 2. – С. 18–23.

72. Реконструктивно-пластические операции при раке поджелудочной железы: качество или количество? / А. П. Кошель, С. С. Клоков, Ю. Ю. Ракина [и др., в том числе Е. С. Дроздов] // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2019. – № 1. – С. 42–46

73. Роль преабилитации у пациентов, перенесших панкреатодуоденальную резекцию / А. П. Кошель, Е. С. Дроздов, Е. Б. Топольницкий [и др.] // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2021. – Т. 14, № 2. – С. 128–135.

74. Романовский, И. В. Гипергликемия как прогностически неблагоприятный компонент кардиохирургических операций / И. В. Романовский,

А. Ю. Тимофеев, Е. В. Стельмакова // Интернаука. – 2018. – № 10. – С. 9–10.

75. Саркопения: особенности патогенеза и диагностики / И. И. Григорьева, Т. А. Раскина, М. В. Летаева [и др.] // Фундаментальная и клиническая медицина. – 2019. – Т. 4, № 4. – С. 105–116.

76. Сравнительный анализ резекционных и дренирующих вмешательств у пациентов с кистозными образованиями поджелудочной железы / А. П. Кошель, С. С. Клоков, Ю. Ю. Ракина [и др., в том числе Е. С. Дроздов] // Вестник клуба панкреатологов. – 2020. – № 3. – С. 18–22

77. Стандартизированные алгоритмы лфк и физиотерапии как неотъемлемые компоненты программы ускоренной послеоперационной реабилитации в хирургической панкреатологии / И. С. Стилиди, К. В. Лядов, З. А. Коваленко [и др.] // Вестник восстановительной медицины. – 2017. – № 1. – С. 79–84.

78. Тарасова, И. А. Инсулинорезистентность после хирургических вмешательств / И. А. Тарасова, А. Л. Шестаков, В. В. Никола // Сахарный диабет. – 2017. – № 20 (2). – С. 119–125.

79. Тарасова, И. А. Программа ускоренного выздоровления при реконструктивных операциях у пациентов с заболеваниями пищевода : специальность 14.01.17 «Хирургия» : диссертация на соискание учёной степени кандидата медицинских наук / Тарасова Ирина Александровна ; Российский научный центр хирургии им. академика Б. В. Петровского. – Москва, 2017. – 129 с. – Библиогр.: с. 121–127. – Текст : непосредственный.

80. Ускоренная реабилитация пациентов после дистальных резекций поджелудочной железы: опыт одного центра / А. П. Кошель, Е. С. Дроздов, С. С. Клоков [и др.] // Доказательная гастроэнтерология. – 2020. – Т. 9, № 1 (2). – С. 70.

81. Федоткина, Ю. А. Тромбозы в онкологии. Часть 2 / Ю. А. Федоткина, Е. П. Панченко // Атеротромбоз. – 2017. – № 2. – С. 3–12.

82. Фомин, В. С. Резонансная электростимуляция в лечении послеоперационных моторно-эвакуаторных нарушений: теоретическое

обоснование и лечебный алгоритм применения / В. С. Фомин, В. Н. Яковенко // Фарматека. – 2019. – Т. 26, № 7. – С. 82–87.

83. Харламов, К. Е. Протоколизированно-персонифицированный подход к управлению гемодинамикой в составе протокола ERAS при операциях на органах брюшной полости / К. Е. Харламов, М. Я. Ядгаров, В. В. Лихванцев // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2021. – Т. 18, № 4. – С. 55–61.

84. Хирургический взгляд на артериальную анатомию поджелудочной железы / А. Г. Кригер, Н. А. Пронин, М. В. Двухжилов [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. – 2021. – № 26 (3). – С. 112–122.

85. Хирургия протокового рака поджелудочной железы / Ю. И. Патютко, А. Г. Котельников, Е. В. Ястребова [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. – 2018. – Т. 22, № 4. – С. 18–30.

86. Шалимов, А. А. Хирургическое лечение больных раком поджелудочной железы и панкреатодуоденальной зоны / А. А. Шалимов // Анналы хирургической гепатологии. – 1996. – Т. 1, № 1. – С. 62–66.

87. Эволюция хирургии рака головки поджелудочной железы и периампулярной зоны / Ю. И. Патютко, А. Г. Котельников, А. Н. Поляков, Д. В. Подлужный // Анналы хирургической гепатологии. – 2019. – Т. 24, № 3. – С. 45–53.

88. Энтеральное питание в коррекции стрессовой гипергликемии у больных, оперированных по поводу новообразований поджелудочной железы / В. А. Зырьянов, Н. Г. Панова, М. Д. Любимов, А. Е. Шестопалов // Лечащий врач. – 2016. – № 4. – С. 86–91.

89. A Comparison between plastic and metallic biliary stent placement in patients receiving preoperative neoadjuvant chemoradiotherapy for resectable pancreatic cancer / K. Nakamura, M. Sho, T. Akahori [et al.] // World J Surg. – 2019. – Vol. 43. – P. 642–8.

90. A high c-reactive protein level on postoperative day 7 is associated with poor survival of patients with pancreatic ductal adenocarcinoma after resection / M. Tani, H. Iida, H. Maehira [et al.] // Am Surg. – 2022. – Vol. 88 (8). – P. 2024–2029.

DOI: 10.1177/00031348211023406.

91. A meta-analysis of the effect of preoperative biliary stenting on patients with obstructive jaundice / C. Sun, G. Yan, Z. Li, C. M. Tzeng // *Medicine (Baltimore)*. – 2014. – Vol. 93 (26). – P. e189. DOI: 10.1097/MD.000000000000189.

92. A meta-analysis of the effectiveness of the opioid receptor antagonist alvimopan in reducing hospital length of stay and time to GI recovery in patients enrolled in a standardized accelerated recovery program after abdominal surgery / P. G. Vaughan-Shaw, I. C. Fecher, S. Harris, J. S. Knight // *Dis Colon Rectum*. – 2012. – Vol. 55 (5). – P. 611–20. DOI: 10.1097/DCR.0b013e318249fc78.

93. A new enhanced recovery after surgery pathway for left-sided pancreatic cancer patients after distal pancreatectomy / Y. Wang, J. Li, Y. Weng [et al.] // *Transl Cancer Res*. – 2019. – Vol. 8 (7). – P. 2613–2620. DOI: 10.21037/tcr.2019.10.26.

94. 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 (1). – P. 1–14. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2012.09.002.

95. A randomised, multicentre trial of somatostatin to prevent clinically relevant postoperative pancreatic fistula in intermediate-risk patients after pancreaticoduodenectomy / Z. Cao, J. Qiu, J. Guo [et al.] // *J Gastroenterol*. – 2021. – Vol. 56 (10). – P. 938–948. DOI: 10.1007/s00535-021-01818-8.

96. A randomized controlled trial of stapled versus ultrasonic transection in distal pancreatectomy / L. Landoni, M. De Pastena, M. Fontana [et al.] // *Surg Endosc*. – 2022. – Vol. 36 (6). – P. 4033–4041. DOI: 10.1007/s00464-021-08724-3.

97. A scoring system for surgical site infection after pancreaticoduodenectomy using clinical data / B. Hu, H. Y. Tan, X. W. Rao [et al.] // *Surg Infect (Larchmt)*. – 2021. – Vol. 22 (2). – P. 240–244. DOI: 10.1089/sur.2020.082.

98. A simplified risk score for predicting postoperative nausea and vomiting: conclusions from cross-validations between two centers / C. C. Apfel, E. Läärä, M. Koivuranta [et al.] // *Anesthesiology*. – 1999. – Vol. 91 (3). – P. 693–700. DOI: 10.1097/00000542-199909000-00022.

99. A systematic review and meta-analysis on the role of omental or falciform ligament wrapping during pancreaticoduodenectomy / V. Andreasi, S. Partelli, S. Crippa [et al.] // *HPB (Oxford)*. – 2020. – Vol. 22 (9). – P. 1227–1239. DOI: 10.1016/j.hpb.2020.05.003.

100. A systematic review of information format and timing before scheduled adult surgery for peri-operative anxiety / J. Hounsome, A. Lee, J. Greenhalgh [et al.] // *Anaesthesia*. – 2017. – Vol. 72 (10). – P. 1265–1272.

101. ACS-NSQIP has the potential to create an HPB-NSQIP option / H. A. Pitt, M. Kilbane, S. M. Strasberg [et al.] // *HPB (Oxford)*. – 2009. – Vol. 11 (5). – P. 405–13. DOI: 10.1111/j.1477-2574.2009.00074.x.

102. Adamenko, O. Irrigation and passive drainage of pancreatic stump after distal pancreatectomy in high-risk patients: an innovative approach to reduce pancreatic fistula / O. Adamenko, C. Ferrari, J. Schmidt // *Langenbecks Arch Surg*. – 2020. – Vol. 405 (8). – P. 1233–1241. DOI: 10.1007/s00423-020-02012-9.

103. Adherence to ESPEN guidelines and associations with postoperative outcomes in upper gastrointestinal cancer resection: results from the multi-centre NOURISH point prevalence study / I. Deftereos, J. M. Yeung, J. Arslan [et al.] // *Clin Nutr ESPEN*. – 2022. – Vol. 47. – P. 391–398. DOI: 10.1016/j.clnesp.2021.10.019.

104. Adherence to the enhanced recovery after surgery protocol and outcomes after colorectal cancer surgery / U. O. Gustafsson, J. Hausel, A. Thorell [et al.] // *Arch Surg*. – 2011. – Vol. 146. – P. 571–577.

105. Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection: a randomized controlled trial / J. P. Neoptolemos, D. D. Stocken, C. Bassi [et al.] // *JAMA*. – 2010. – Vol. 304 (10). – P. 1073–81. DOI: 10.1001/jama.2010.1275.

106. Adverse side effects of dexamethasone in surgical patients / J. A. Polderman, V. Farhang-Razi, S. Van Dieren [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2018. – Vol. 8 (8). – P. CD011940. DOI: 10.1002/14651858.CD011940.pub2.

107. Albumin difference as a new predictor of pancreatic fistula following distal pancreatectomy: a retrospective study of 211 consecutive patients / J. Shen, Y. Zhang,

J. Hu [et al.] // *Langenbecks Arch Surg.* – 2020. – Vol. 405 (1). – P. 55–62. DOI: 10.1007/s00423-019-01849-z.

108. An analysis of the effectiveness of stapler closure combined with a titanium clip in distal pancreatectomy / B. Jia, Q. Chen, P. Jiang, Y. Liu // *Surg Today.* – 2022. – Vol. 52 (10). – P. 1430–1437. DOI: 10.1007/s00595-022-02470-2.

109. Association of patient controlled analgesia and total inpatient opioid use after pancreatectomy / R. G. Witt, T. E. Newhook, L. R. Prakash [et al.] // *J Surg Res.* – 2022. – Vol. 275. – P. 244–251. DOI: 10.1016/j.jss.2022.02.031.

110. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test : ATS committee on proficiency standards for clinical pulmonary function laboratories // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2002. – Vol. 166 (1). – P. 111–7. DOI: 10.1164/ajrccm.166.1.at1102.

111. Barton, J. G. Enhanced Recovery Pathways in Pancreatic Surgery. / J. G. Barton // *Surg Clin North Am.* – 2016. – Vol. 96 (6). – P. 1301–1312. DOI: 10.1016/j.suc.2016.07.003.

112. Bongers, B. C. Enhanced recovery after surgery programmes in older patients undergoing hepatopancreatobiliary surgery: what benefits might prehabilitation have? / B. C. Bongers, C. H. C. Dejong, M. den Dulk // *Eur J Surg Oncol.* – 2021. – Vol. 47 (3 Pt A). – P. 551–559. DOI: 10.1016/j.ejso.2020.03.211.

113. Cholangiocarcinoma landscape in Europe: Diagnostic, prognostic and therapeutic insights from the ENSCCA Registry / L. Izquierdo-Sanchez, A. Lamarca, A. La Casta [et al.] // *J Hepatol.* – 2022. – Vol. 76 (5). – P. 1109–1121. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.12.010.

114. Clinical benefit of preoperative exercise and nutritional therapy for patients undergoing hepato-pancreato-biliary surgeries for malignancy / H. Nakajima, Y. Yokoyama, T. Inoue [et al.] // *Ann Surg Oncol.* – 2019. – Vol. 26 (1). – P. 264–272. DOI: 10.1245/s10434-018-6943-2.

115. Clinical nutrition as part of the treatment pathway of pancreatic cancer patients: an expert consensus / A. Carrato, L. Cerezo, J. Feliu [et al.] // *Clin Transl Oncol.* – 2022. – Vol. 24 (1). – P. 112–126. DOI: 10.1007/s12094-021-02674-x.

116. Clinical outcomes of biliary drainage during a neoadjuvant therapy for

pancreatic cancer: metal versus plastic stents / M. Kuwatani, T. Nakamura, T. Hayashi [et al.] // *Gut and Liver*. – 2020. – Vol. 14. – P. 269–73.

117. Comparative analysis of open, laparoscopic and robotic distal pancreatic resection: The United Kingdom's first single-centre experience / S. K. Kamarajah, N. Sutandi, G. Sen [et al.] // *J Minim Access Surg*. – 2022. – Vol. 18 (1). – P. 77–83. DOI: 10.4103/jmas.JMAS_163_20.

118. Comparison of the fat-to-lesion strain ratio and the gland-to-lesion strain ratio with controlled precompression in characterizing indeterminate and suspicious breast lesions on ultrasound imaging / C. Chee, P. Lombardo, M. Schneider, R. Danovani // *Journal Of Ultrasound In Medicine*. – 2019. – Vol. 38 (12). – P. 3257–3266. DOI: 10.1002/jum.15037.

119. Completion pancreatectomy or a pancreas-preserving procedure during relaparotomy for pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy: a multicentre cohort study and meta-analysis / J. V. Groen, F. J. Smits, D. Koole [et al.] // *Br J Surg*. – 2021. – Vol. 108 (11). – P. 1371–1379. DOI: 10.1093/bjs/znab273.

120. Complications after pancreaticoduodenectomy are associated with higher amounts of intra- and postoperative fluid therapy: a single center retrospective cohort study / B. Kulemann, M. Fritz, T. Glatz [et al.] // *Ann Med Surg*. – 2017. – Vol. 16. – P. 23–29.

121. Composite length of stay, an outcome measure of postoperative and readmission length of stays in pancreatoduodenectomy / G. A. Williams, J. Liu, W. C. Chapman [et al.] // *J Gastrointest Surg*. – 2019. – Vol. 24. – P. 1–8.

122. Correlation between intraoperative fluid administration and outcomes of pancreatoduodenectomy / X. Cao, X. Wang, B. Zhao [et al.] // *Gastroenterol Res Pract*. – 2020. – Vol. 2020. – P. 8914367. DOI: 10.1155/2020/8914367.

123. Cost analysis of enhanced recovery programs in colorectal, pancreatic, and hepatic surgery: a systematic review / G. R. Joliat, M. Hübner, D. Roulin, N. Demartines // *World J Surg*. – 2020. – Vol. 44 (3). – P. 647–655. DOI: 10.1007/s00268-019-05252-z.

124. Critical appraisal of the techniques of pancreatic anastomosis following pancreaticoduodenectomy: A network meta-analysis / C. B. B. Ratnayake, C. I. Wells,

S. K. Kamarajah [et al.] // *Int J Surg.* – 2020. – Vol. 73. – P. 72–77.
DOI: 10.1016/j.ijssu.2019.12.003.

125. Current status of enhanced recovery after surgery (ERAS) protocol in gastrointestinal surgery / M. Pędziwiatr, J. Mavrikis, J. Witowski [et al.] // *Med Oncol.* – 2018. – Vol. 35 (6). – P. 95. DOI: 10.1007/s12032-018-1153-0.

126. Defining postoperative weight change after pancreatectomy: Factors associated with distinct and dynamic weight trajectories / M. T. Trudeau, F. Casciani, V. M. Gershuni [et al.] // *Surgery.* – 2020. – Vol. 168 (6). – P. 1041–1047.
DOI: 10.1016/j.surg.2020.07.056.

127. Desborough, J. P. The stress response to trauma and surgery / J. P. Desborough // *Br J Anaesth.* – 2000. – Vol. 85 (1). – P. 109–17.

128. Development of and adherence to an ERAS® and prehabilitation protocol for patients undergoing pancreatic surgery: An observational study / M. F. Olsén, T. Andersson, M. A. Nouh [et al.] // *Scand J Surg.* – 2023. – Vol. 112 (4). – P. 235–245.
DOI: 10.1177/14574969231186274.

129. Diagnostic accuracy of inflammatory markers as early predictors of infection after elective colorectal surgery: results from the IMACORS study / O. Facy, B. Paquette, D. Orry [et al.] // *Ann Surg.* – 2016. – Vol. 263 (5). – P. 961–966.
DOI: 10.1097/SLA.0000000000001303.

130. Distal Pancreatectomy Fistula Risk Score (D-FRS): Development and International Validation / M. De Pastena, E. A. van Bodegraven, T. H. Mungroop [et al.] // *Ann Surg.* – 2022. – Vol. 7. DOI: 10.1097/SLA.00000000000005497.

131. Do somatostatin-analogues have the same impact on postoperative morbidity and pancreatic fistula in patients after pancreaticoduodenectomy and distal pancreatectomy? – A systematic review with meta-analysis of randomized-controlled trials / S. Schorn, T. Vogel, I. E. Demir [et al.] // *Pancreatology.* – 2020. – Vol. 20 (8). – P. 1770–1778. DOI: 10.1016/j.pan.2020.10.043.

132. Drain use in pancreatic surgery: Results from an international survey among experts in the field / I. Pergolini, S. Schorn, R. Goess [et al.] // *Surgery.* – 2022. – Vol. 172 (1). – P. 265–272. DOI: 10.1016/j.surg.2021.11.023.

133. Drozdov, E. A new clinical method for prediction of postoperative complication after pancreas resection / E. Drozdov, A. Baranov // *Pancreatology*. – 2021. – T. 21 (Suppl 1). – C. S101

134. Drozdov, E. Clinical risk score model for prediction of pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy / E. Drozdov, A. Baranov, N. Schefer // *HPB*. – 2021. – T. 23 (Suppl 3). – C. S958-S959

135. Drozdov, E. Predictive model for assessing the risk of developing postoperative pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy / E. Drozdov, A. Baranov // *Pancreatology*. – 2021. – T. 21 (Suppl 1). – C. S107.

136. Drozdov, E. Predictive Value of Sarcopenia on Postoperative Outcomes after Pancreas Resection / E. Drozdov, A. Baranov // *HPB*. – 2021. – T. 23 (Suppl 3). – C. S890–S891

137. Drugs for preventing postoperative nausea and vomiting in adults after general anaesthesia: a network meta-analysis / S. Weibel, G. Rücker, L. H. Eberhart [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2020. – Vol. 10 (10). – P. CD012859. DOI: 10.1002/14651858.CD012859.pub2.

138. Duct-to-mucosa versus other types of pancreaticojejunostomy for the prevention of postoperative pancreatic fistula following pancreaticoduodenectomy / H. Hai, Z. Li, Z. Zhang [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2022. – Vol. 3 (3). – P. CD013462. DOI: 10.1002/14651858.

139. Duluklu, B. Effect of gum chewing on recovery after surgery for colorectal surgery patients: a randomized controlled trial / B. Duluklu, S. Senol Celik // *Gastroenterol Nurs*. – 2020. – Vol. 43 (6). – P. 422–428. DOI: 10.1097/SGA.0000000000000481.

140. Early nasojejunal nutrition versus early oral feeding in patients after pancreaticoduodenectomy: a randomized controlled trial / X. Liu, Q. Chen, Y. Fu [et al.] // *Front Oncol*. – 2021. – Vol. 11. – P. 656332. DOI: 10.3389/fonc.2021.656332.

141. Early oral feeding after pancreatoduodenectomy: a systematic review and meta-analysis / J. M. Halle-Smith, R. Pande, S. Powell-Brett [et al.] // *HPB (Oxford)*. – 2022. – Vol. 24 (10). – P. 1615–1621. DOI: 10.1016/j.hpb.2022.04.005.

142. Early oral feeding with vascular resection among patients undergoing pancreatoduodenectomy in a tertiary care hospital: a descriptive cross-sectional study / S. Regmee, Y. Limbu, A. Parajuli [et al.] // *JNMA J Nepal Med Assoc.* – 2022. – Vol. 60 (246). – P. 177–182. DOI: 10.31729/jnma.7272.

143. Early oral intake and early removal of nasogastric tube post-esophagectomy: A systematic review and meta-analysis / S. Kaaki, E. J. M. Grigor, D. E. Maziak, A. J. E. Seely // *Cancer Rep (Hoboken).* – 2022. – Vol. 5 (5). – P. e1538. DOI: 10.1002/cnr2.1538.

144. Early recognition of clinically relevant postoperative pancreatic fistula: a systematic review / F. J. Smits, I. Q. Molenaar, M. G. Besselink [et al.] // *HPB (Oxford).* – 2020. – Vol. 22 (1). – P. 1–11. DOI: 10.1016/j.hpb.2019.07.005.

145. Early removal of intraperitoneal drainage after pancreatoduodenectomy in patients without postoperative fistula at POD3: Results of a randomized clinical trial / J. Dembinski, C. Mariette, J. J. Tuech [et al.] // *J Visc Surg.* – 2019. – Vol. 156 (2). – P. 103–112. DOI:10.1016/j.jvisc Surg.2018.06.006.

146. Early versus late oral refeeding after pancreaticoduodenectomy for malignancy: a comparative belgian-french study in two tertiary centers / J. Navez, C. Hubert, S. Dokmak [et al.] // *J Gastrointest Surg.* – 2020. – Vol. 24 (7). – P. 1597–1604. DOI: 10.1007/s11605-019-04316-8.

147. Early, goal-directed mobilisation in the surgical intensive care unit: a randomised controlled trial / S. J. Schaller, M. Anstey, M. Blobner [et al.] // *Lancet.* – 2016. – Vol. 388 (10052). – P. 1377–1388. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31637-3.

148. 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 surgery.* – 2020. – Vol. 155 (4). – P. 291–298. DOI: 10.1001/jamasurg.2019.6019.

149. Effect of early vs late supplemental parenteral nutrition in patients undergoing abdominal surgery: a randomized clinical trial / X. Gao, Y. Liu, L. Zhang [et al.] // *JAMA Surg.* – 2022. – Vol. 157 (5). – P. 384–393. DOI: 10.1001/jamasurg.2022.0269.

150. Effect of enteral immunonutrition in patients undergoing surgery for gastrointestinal cancer: an updated systematic review and meta-analysis / J. Shen, S. Dai, Z. Li [et al.] // *Front Nutr.* – 2022. – Vol. 9. – P. 941975. DOI: 10.3389/fnut.2022.941975.

151. Effect of perioperative fluid volume restriction on the incidence of complications following pancreaticoduodenectomy / J. Park, S. S. Han, S. J. Park [et al.] // *ANZ J Surg.* – 2022. – Vol. 92 (7–8). – P. 1797–1802. DOI: 10.1111/ans.17751.

152. Effectiveness of preoperative group education for patients with colorectal cancer: managing expectations / L. L. Koet, A. Kraima, I. Derksen [et al.] // *Support Care Cancer.* – 2021. – Vol. 29 (9). – P. 5263–5271.

153. Effects of chewing gum against postoperative ileus after pancreaticoduodenectomy – a randomized controlled trial / T. Andersson, K. Bjerså, K. Falk, M. F. Olsén // *BMC Res Notes.* – 2015. – Vol. 8. – P. 37. DOI: 10.1186/s13104-015-0996-0.

154. Effects of exercise training in people with non-small cell lung cancer before lung resection: a systematic review and meta-analysis / F. E. Gravier, P. Smondack, G. Prieur [et al.] // *Thorax.* – 2022. – Vol. 77 (5). – P. 486–496. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2021-217242.

155. Effects of intensive physiotherapy on Quality of Life (QoL) after pancreatic cancer resection: a randomized controlled trial / D. Weyhe, D. Obonyo, V. Uslar, N. Tabriz // *BMC Cancer.* – 2022. – Vol. 22 (1). – P. 520. DOI: 10.1186/s12885-022-09586-1.

156. Effects of low cardiopulmonary reserve on pancreatic leak following pancreaticoduodenectomy / F. Ausania, C. P. Snowden, J. M. Prentis [et al.] // *Br J Surg.* – 2012. – Vol. 99 (9). – P. 1290–4. DOI: 10.1002/bjs.8859.

157. Effects of preoperative oral carbohydrate on postoperative discomfort in patients undergoing elective surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials / P. L. Cheng, E. W. Loh, J. T. Chen, K. W. Tam // *Langenbecks Arch Surg.* – 2021. – Vol. 406 (4). – P. 993–1005. DOI: 10.1007/s00423-021-02110-2.

158. Efficacy of pasireotide for prevention of postoperative pancreatic fistula in

pancreatic surgery: a systematic review and meta-analysis / X. Liu, T. Pausch, P. Probst [et al.] // *J Gastrointest Surg.* – 2020. – Vol. 24 (6). – P. 1421–1429. DOI: 10.1007/s11605-019-04479-4.

159. Efficacy of the slow firing method using a reinforced triple-row stapler for preventing postoperative pancreatic fistula during laparoscopic distal pancreatectomy / I. Matsumoto, K. Kamei, S. Satoi [et al.] // *Surg Today.* – 2022. – Vol. 52 (2). – P. 260–267. DOI: 10.1007/s00595-021-02344-z.

160. Electrolyte disorders are ERAS-associated in patients undergoing hepato-pancreato-biliary surgery / H. Peng, Q. Zhang, J. Qian [et al.] // *Langenbecks Arch Surg.* – 2020. – Vol. 405 (5). – P. 603–611. DOI: 10.1007/s00423-020-01922-y.

161. Empiric nasogastric decompression after pancreaticoduodenectomy is not necessary / D. Moris, J. J. Lim, M. Cerullo [et al.] // *HPB (Oxford).* – 2021. – Vol. 23 (12). – P. 1906–1913. DOI: 10.1016/j.hpb.2021.05.004.

162. Enhanced recovery after pancreatic surgery: A prospective randomized controlled clinical trial / M. Ergenc, S. Karpuz, M. Ergenc, C. Yegen // *J Surg Oncol.* – 2021. – Vol. 124 (7). – P. 1070–1076. DOI: 10.1002/jso.26614.

163. Enhanced recovery after surgery pathway in patients undergoing pancreaticoduodenectomy / M. Braga, N. Pecorelli, R. Ariotti [et al.] // *World J Surg.* – 2014. – Vol. 38. – P. 2960–2966. DOI: 10.1007/s00268-014-2653-5.

164. Enhanced recovery after surgery trends in adult spine surgery: a systematic review / Y. Tong, L. Fernandez, J. A. Bendo, J. M. Spivak // *Int J Spine Surg.* – 2020. – Vol. 14 (4). – P. 623–640. DOI: 10.14444/7083.

165. Enhanced recovery pathway in patients undergoing distal pancreatectomy: a case-matched study / N. Pecorelli, G. Capretti, G. Balzano [et al.] // *HPB (Oxford).* – 2017. – Vol. 19 (3). – P. 270–278. DOI: 10.1016/j.hpb.2016.10.014.

166. Enhanced recovery pathways in pancreatic surgery: State of the art / N. Pecorelli, S. Nobile, S. Partelli [et al.] // *World J Gastroenterol.* – 2016. – Vol. 22 (28). – P. 6456–68. DOI: 10.3748/wjg.v22.i28.6456.

167. Enhanced recovery protocols in patients undergoing pancreatic surgery: An umbrella review / J. Li, F. Lin, S. Yu, A. P. Marshall // *Nurs Open.* – 2022. – Vol. 9 (2).

– P. 932–941. DOI: 10.1002/nop2.923.

168. Enhancing the cost-effectiveness of surgical care in pancreatic cancer: a systematic review and cost meta-analysis with trial sequential analysis / M. Karunakaran, P. K. Jonnada, S. H. Chandrashekar [et al.] // *HPB (Oxford)*. – 2022. – Vol. 24 (3). – P. 309–321. DOI: 10.1016/j.hpb.2021.11.004.

169. Enteral nutrition versus parenteral nutrition after major abdominal surgery in patients with gastrointestinal cancer: a systematic review and meta-analysis / X. F. Zhao, N. Wu, G. Q. Zhao [et al.] // *J Investig Med*. – 2016. – Vol. 64 (5). – P. 1061–74. DOI: 10.1136/jim-2016-000083.

170. Enteral versus parenteral nutrition in the conservative treatment of upper gastrointestinal fistula after surgery: a multicenter, randomized, parallel-group, open-label, phase III study (NUTRILEAK study) / C. Gronnier, C. Chambrier, A. Duhamel [et al.] // *Trials*. – 2020. – Vol. 21 (1). – P. 448. DOI: 10.1186/s13063-020-04366-3.

171. Epidural analgesia for pancreatoduodenectomy: a critical appraisal / W. B. Pratt, R. A. Steinbrook, S. K. Maithel [et al.] // *J Gastrointest Surg*. – 2008. – Vol. 12. – P. 1207–1220.

172. Epidural and non-epidural analgesia in patients undergoing open pancreatectomy: a retrospective cohort study / J. V. Groen, D. E. F. Slotboom, J. Vuyk [et al.] // *J. Gastrointest. Surg*. – 2019. – Vol. 23 (12). – P. 2439–2448. DOI: 10.1007/s11605-019-04136-w.

173. ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition / T. Cederholm, R. Barazzoni, P. Austin [et al.] // *Clin Nutr*. – 2017. – Vol. 36 (1). – P. 49–64. DOI: 10.1016/j.clnu.2016.09.004.

174. ESPEN practical guideline: Clinical nutrition in surgery / A. Weimann, M. Braga, F. Carli [et al.] // *Clin Nutr*. – 2021. – Vol. 40 (7). – P. 4745–4761. DOI: 10.1016/j.clnu.2021.03.031.

175. Estimating fatty pancreas-A preoperative bedside assessment by bioelectric impedance analysis: implications for pancreatic surgery / M. Angrisani, M. Ceresoli, D. Ippolito [et al.] // *Pancreas*. – 2022. – Vol. 51 (4). – P. 345–350. DOI: 10.1097/MPA.0000000000002020.

176. Experience with 647 consecutive tumors of the duodenum, ampulla, head of the pancreas and common bile duct / F. Michelassi, F. Erroi, P. J. Dawson [et al.] // *Ann. Surg.* – 1989. – Vol. 210 (4). – P. 544–556.

177. Expert opinion on management of pancreatic exocrine insufficiency in pancreatic cancer / G. Roeyen, F. Berrevoet, I. Borbath [et al.] // *ESMO Open.* – 2022. – Vol. 7 (1). – P. 100386. DOI: 10.1016/j.esmoop.2022.100386.

178. External validation of postoperative pancreatic fistula prediction scores in pancreatoduodenectomy: a systematic review and meta-analysis / R. Pande, J. M. Halle-Smith, L. Phelan [et al.] // *HPB (Oxford).* – 2022. – Vol. 24 (3). – P. 287–298. DOI: 10.1016/j.hpb.2021.10.006.

179. Fagevik Olsén, M. Short-term effects of mobilization on oxygenation in patients after open surgery for pancreatic cancer: a randomized controlled trial / M. Fagevik Olsén, S. Becovic, E. Dean // *BMC Surg.* – 2021. – Vol. 21 (1). – P. 185. DOI: 10.1186/s12893-021-01187-2.

180. Fast-track programmes for hepatopancreatic resections: where do we stand? / L. Spelt, D. Ansari, C. Stureson [et al.] // *HPB (Oxford).* – 2011. – Vol. 13 (12). – P. 833–8. DOI: 10.1111/j.1477-2574.2011.00391.x.

181. Fast-track recovery programme after pancreatico- duodenectomy reduces delayed gastric emptying / G. Balzano, A. Zerbi, M. Braga [et al.] // *Br J Surg.* – 2008. – Vol. 95 (11). – P. 1387–93. DOI: 10.1002/bjs.6324.

182. Fawcett, W. J. Pre-operative fasting in adults and children: clinical practice and guidelines / W. J. Fawcett, M. Thomas // *Anaesthesia.* – 2019. – Vol. 74 (1). – P. 83–88. DOI: 10.1111/anae.14500.

183. Fibrin sealants for the prevention of postoperative pancreatic fistula following pancreatic surgery / Y. Deng, S. He, Y. Cheng [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2020. – Vol. 3 (3). – P. CD009621. DOI: 10.1002/14651858.CD009621.pub4.

184. First results from the Swedish National Pancreatic and Periampullary Cancer Registry / B. Tingstedt, B. Andersson, C. Jönsson [et al.] // *HPB (Oxford).* – 2019. – Vol. 21 (1). – P. 34–42. DOI: 10.1016/j.hpb.2018.06.1811.

185. Fit for surgery? Perspectives on preoperative exercise testing and training / K. Richardson, D. Z. H. Levett, S. Jack, M. P. W. Grocott // *Br J Anaesth.* – 2017. – Vol. 119 (suppl_1). – P. i34–i43. DOI: 10.1093/bja/aex393.

186. Fourth consensus guidelines for the management of postoperative nausea and vomiting / T. J. Gan, K. G. Belani, S. Bergese [et al.] // *Anesth Analg.* – 2020. – Vol. 131 (2). – P. 411–448. DOI: 10.1213/ANE.0000000000004833.

187. Gastric decompression and enteral feeding through a double-lumen gastrojejunostomy tube improves outcomes after pancreaticoduodenectomy / L. A. Mack, I. G. Kaklamanos, A. S. Livingstone [et al.] // *Ann Surg.* – 2004. – Vol. 240 (5). – P. 845–51. DOI: 10.1097/01.sla.0000143299.72623.73.

188. Gastrointestinal complications after pancreatoduodenectomy with epidural vs patient-controlled intravenous analgesia: a randomized clinical trial / R. Klotz, J. Larmann, C. Klose [et al.] // *JAMA Surg.* – 2020. – Vol. 155 (7). – P. e200794. DOI: 10.1001/jamasurg.2020.0794

189. Gillis, C. Prehabilitation, enhanced recovery after surgery, or both? A narrative review / C. Gillis, O. Ljungqvist, F. Carli // *Br J Anaesth.* – 2022. – Vol. 128 (3). – P. 434–448. DOI: 10.1016/j.bja.2021.12.007.

190. Gillis, C. Pre-operative nutrition and the elective surgical patient: why, how and what? / C. Gillis, P. E. Wischmeyer // *Anaesthesia.* – 2019. – Vol. 74 (1). – P. 27–35. DOI: 10.1111/anae.14506.

191. Global perceptions on ERAS® in pancreatoduodenectomy / M. Karunakaran, D. Roulin, S. Ullah [et al.] // *World J Surg.* – 2023. – Vol. 47 (12). – P. 2977–2989. DOI: 10.1007/s00268-023-07198-9.

192. Goal-directed fluid therapy enhances gastrointestinal recovery after laparoscopic surgery: a systematic review and meta-analysis / M. Virág, M. Rottler, N. Gede [et al.] // *J Pers Med.* – 2022. – Vol. 12 (5). – P. 734. DOI: 10.3390/jpm12050734.

193. Guidelines for perioperative care for pancreatoduodenectomy: enhanced recovery after surgery (ERAS) recommendations 2019 / E. Melloul, K. Lassen, D. Roulin [et al.] // *World J Surg.* – 2020. – Vol. 44 (7). – P. 2056–2084.

DOI: 10.1007/s00268-020-05462-w.

194. Guo, C. Does pancreatic duct stent placement lead to decreased postoperative pancreatic fistula rates after pancreaticoduodenectomy? A meta-analysis / C. Guo, B. Xie, D. Guo // *Int J Surg.* – 2022. – Vol. 103. – P. 106707.

DOI: 10.1016/j.ijssu.2022.106707.

195. Health-related quality of life after pancreatectomy: results from a randomized controlled trial / A. A. Eaton, M. Gonen, P. Karanicolas [et al.] // *Ann. Surg. Oncol.* – 2016. – Vol. 23 (7). – P. 2137–2145. DOI: 10.1245/s10434-015-5077-z.

196. High ratio of C-reactive protein/procalcitonin predicts *Mycoplasma pneumoniae* infection among adults hospitalized with community acquired pneumonia / F. Li, S. Kong, K. Xie [et al.]. // *Scand J Clin Lab Invest.* – 2021. – Vol. 81 (1). – P. 65–71. DOI: 10.1080/00365513.2020.1858491.

197. Hu, Y. Early postoperative mobilization in patients undergoing abdominal surgery: a best practice implementation project / Y. Hu, A. McArthur, Z. Yu // *JBIS Database System Rev Implement Rep.* – 2019. – Vol. 17 (12). – P. 2591–2611. DOI: 10.11124/JBISRIR-D-19-00063.

198. Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes / G. E. Umpierrez, S. D. Isaacs, N. Bazargan [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2002. – Vol. 87 (3). – P. 978–82.

199. Hypoalbuminemia and clinical outcomes: what is the mechanism behind the relationship? / S. Kim, S. A. McClave, R. G. Martindale [et al.] // *Am Surg.* – 2017. – Vol. 83 (11). – P. 1220–1227. DOI: 10.1177/000313481708301123.

200. Hypotension during fluid-restricted abdominal surgery: effects of norepinephrine treatment on regional and microcirculatory blood flow in the intestinal tract / L. B. Hildebrand, E. Koepfli, O. Kimberger [et al.] // *Anesthesiology.* – 2011. – Vol. 114. – P. 557–564 DOI: 10.1097/ALN.0b013e31820bfc81.

201. IMPACT Investigators. A factorial trial of six interventions for the prevention of postoperative nausea and vomiting / C. C. Apfel, K. Korttila, M. Abdalla [et al.] // *N Engl J Med.* – 2004. – Vol. 350 (24). – P. 2441–51. DOI: 10.1056/NEJMoa032196.

202. Impact of Enhanced Recovery After Surgery on Postoperative Recovery for Pancreaticoduodenectomy: Pooled Analysis of Observational Study / Y. Cao, H. Y. Gu, Z. D. Huang [et al.] // *Front Oncol.* – 2019. – Vol. 9. – P. 687. DOI: 10.3389/fonc.2019.00687.

203. Impact of enhanced recovery after surgery programs on pancreatic surgery: A meta-analysis / H. B. Ji, W. T. Zhu, Q. Wei [et al.] // *World J Gastroenterol.* – 2018. – Vol. 24 (15). – P. 1666–1678. DOI: 10.3748/wjg.v24.i15.1666.

204. Impact of enhanced recovery after surgery protocol on pancreaticoduodenectomy: a meta-analysis of non-randomized and randomized controlled trials / X. Y. Wang, J. P. Cai, C. S. Huang [et al.] // *HPB (Oxford).* – 2020. – Vol. 22 (10). – P. 1373–1383. DOI: 10.1016/j.hpb.2020.07.001.

205. Impact of enhanced recovery protocols after pancreatoduodenectomy: meta-analysis / C. Kuemmerli, C. Tschuor, M. Kasai [et al.] // *Br J Surg.* – 2022. – Vol. 109 (3). – P. 256–266. DOI: 10.1093/bjs/znab436.

206. Impact of epidural analgesia on mortality and morbidity after surgery: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / D. M. Pöpping, N. Elia, H. K. Van Aken [et al.] // *Ann Surg.* – 2014. – Vol. 259. – P. 1056–1067.

207. Impact of preoperative sarcopenia on postoperative outcomes following pancreatic resection: A systematic review and meta-analysis / C. B. Ratnayake, B. P. Loveday, S. V. Shrikhande [et al.] // *Pancreatol.* – 2018. – Vol. 18 (8). – P. 996–1004. DOI: 10.1016/j.pan.2018.09.011.

208. Implementation of enhanced recovery after surgery for pancreatoduodenectomy increases the proportion of patients achieving textbook outcome: A retrospective cohort study / S. Lof, A. Benedetti Cacciaguerra, R. Aljarrah [et al.] // *Pancreatol.* – 2020. – Vol. 20 (5). – P. 976–983. DOI: 10.1016/j.pan.2020.05.018.

209. Improved outcomes in 394 pancreatic cancer resections: the impact of enhanced recovery pathway / V. Agarwal, M. J. Thomas, R. Joshi [et al.] // *J Gastrointest Surg.* – 2018. – Vol. 22 (10). – P. 1732–1742. DOI: 10.1007/s11605-018-3809-7.

210. Inadequate glycemic control is associated with increased surgical site

infection in total joint arthroplasty: a systematic review and meta-analysis / N. Shohat, K. Muhsen, R. Gilat [et al.] // *J Arthroplasty*. – 2018. – Vol. 33 (7). – P. 2312–2321.

211. Influence of different regimens of volumetric therapy on perioperative intestinal flora in the surgical patients with pancreas tumor, a randomized controlled trial study / X. Lu, Y. Wang, Y. Luo, B. Yu // *BMC Anesthesiol*. – 2022. – Vol. 22 (1). – P. 162. DOI: 10.1186/s12871-022-01693-7.

212. Influence of food intake on the healing process of postoperative pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy: a multi-institutional randomized controlled trial / T. Fujii, A. Nakao, K. Murotani [et al.] // *Ann Surg Oncol*. – 2015. – Vol. 22 (12). – P. 3905–12. DOI: 10.1245/s10434-015-4496-1.

213. Influence of the retrocolic versus antecolic route for alimentary tract reconstruction on delayed gastric emptying after pancreatoduodenectomy: a multicenter, noninferiority randomized controlled trial / H. Toyama, I. Matsumoto, T. Mizumoto [et al.] // *Ann Surg*. – 2021. – Vol. 274 (6). – P. 935–944. DOI: 10.1097/SLA.0000000000004072.

214. Intraoperative fluid management in hepato-biliary-pancreatic operation using stroke volume variation monitoring: A single-center, open-label, randomized pilot study / Y. Iwasaki, Y. Ono, R. Inokuchi [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2020. – Vol. 99 (50). – P. e23617. DOI: 10.1097/MD.00000000000023617.

215. Intraoperative ultrasound elastography is useful for determining the pancreatic texture and predicting pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy / Y. Kawabata, T. Okada, H. Iijima [et al.] // *Pancreas*. – 2020. – Vol. 49 (6). – P. 799–805. DOI: 10.1097/MPA.0000000000001576.

216. Is nasogastric or nasojejunal decompression necessary following gastrectomy for gastric cancer? A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials / D. Wang, T. Li, J. Yu [et al.] // *J Gastrointest Surg*. – 2015. – Vol. 19 (1). – P. 195–204.

217. Is routine nasogastric decompression after hepatic surgery necessary? A systematic review and meta-analysis / Z. Wen, X. Zhang, Y. Liu [et al.] // *Int J Nurs Stud*. – 2019. – Vol. 100. – P. 103406. DOI: 10.1016/j.ijnurstu.2019.103406.

218. Is the Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Program Effective and Safe in Laparoscopic Colorectal Cancer Surgery? A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials / X. Ni, D. Jia, Y. Chen [et al.] // *J Gastrointest Surg.* – 2019. – Vol. 23 (7). – P. 1502–1512. DOI: 10.1007/s11605-019-04170-8.

219. Karunakaran, M. Is enhancing recovery after pancreatic cancer surgery even possible? – A narrative review / M Karunakaran, SG.Barreto // *Chin Clin Oncol.* – 2021. – Vol. 10 (5). – P. 49. DOI: 10.21037/cco-21-36.

220. Kelliher, L. J. S. Anaesthesia for pancreatic surgery / L. J. S. Kelliher, A. Krige // *Anesthesiol Clin.* – Vol. 40 (1). – P. 107–117. DOI: 10.1016/j.anclin.2021.11.005.

221. Koretz, R. L. Do data support nutrition support? Part II. enteral artificial nutrition / R. L. Koretz // *J Am Diet Assoc.* – 2007. – Vol. 107 (8). – P. 1374–80. DOI: 10.1016/j.jada.2007.05.006.

222. Kuan, L. L. Outcomes of peri-operative glucocorticosteroid use in major pancreatic resections: a systematic review / L. L. Kuan, A. R. Dennison, G. Garcea // *HPB (Oxford).* – 2021. – Vol. 23 (12). – P. 1789–1798. DOI: 10.1016/j.hpb.2021.07.001.

223. Laviano, A. Nutrition support and clinical outcome in advanced cancer patients / A. Laviano, L. Di Lazzaro, A. Koverech // *Proc Nutr Soc.* – 2018. – Vol. 77 (4). – P. 388–393. DOI: 10.1017/S0029665118000459.

224. Li, Y. The optimal choice for pancreatic anastomosis after pancreaticoduodenectomy / Y. Li, R. Hua // *Minerva Surg.* – 2022. – Vol. 77 (1). – P. 65–71. DOI: 10.23736/S2724-5691.21.08802-X.

225. Ljungqvist, O. Enhanced recovery after surgery: a review / O. Ljungqvist, M. Scott, K. C. Fearon // *JAMA Surg.* – 2017. – Vol. 152 (3). – P. 292–8.

226. Ljungqvist, O. Rhoads lecture 2011: insulin resistance and enhanced recovery after surgery / O. Ljungqvist, E. Jonathan // *J Parenter Enter Nutr.* – 2012. – Vol. 36 (4). – P. 389–98.

227. Malleo, G. Postpancreatectomy complications and management / G. Malleo, C. M. Vollmer Jr. // *Surg. Clin. North Am.* – 2016. – Vol. 96 (6). – P. 1313–1336.

DOI: 10.1016/j.suc.2016.07.013.

228. Malnutrition and pancreatic surgery: prevalence and outcomes / M. La Torre, V. Ziparo, G. Nigri [et al.] // *J Surg Oncol.* – 2013. – Vol. 107 (7). – P. 702–8. DOI: 10.1002/jso.23304.

229. Management of the pancreatic transection plane after left (distal) pancreatectomy: Expert consensus guidelines by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS) / Y. Miao, Z. Lu, C. J. Yeo [et al.] // *Surgery.* – 2020. – Vol. 168 (1). – P. 72–84. DOI: 10.1016/j.surg.2020.02.018

230. Meta-analysis and systematic review of counselling on surgery / H. Liang, X. Wei, W. Li [et al.] // *Ann Palliat Med.* – 2021. – Vol. 10 (5). – P. 5641–5651.

231. Meta-analysis comparing upfront surgery with neoadjuvant treatment in patients with resectable or borderline resectable pancreatic cancer / E. Versteijne, J. A. Vogel, M. G. Besselink [et al.] // *Br J Surg.* – 2018. – Vol. 105 (8). – P. 946-958. DOI: 10.1002/bjs.10870.

232. Meta-Analysis on the effect of pasireotide for prevention of postoperative pancreatic fistula / E. C. Dalton, M. S. Johns, L. Rhodes [et al.] // *Am Surg.* – 2020. – Vol. 86 (12). – P. 1728–1735. DOI: 10.1177/0003134820947371.

233. Moole, H. Efficacy of preoperative biliary drainage in malignant obstructive jaundice: a meta-analysis and systematic review / H. Moole, M. Bechtold, S. R. Puli // *World J Surg Oncol.* – 2016. – Vol. 14 (1). – P. 182. DOI: 10.1186/s12957-016-0933-2.

234. Morris-Stiff, G. Perioperative pancreatic enzyme replacement therapy reduces morbidity in patients undergoing pancreatoduodenectomy / G. Morris-Stiff, A. Khithani, T. Cegniz // *HPB.* – 2020. – T. 22. – C. 226.

235. Morrow, M. Comparison of conventional surgical resection, radioactive implantation, and bypass procedures for exocrine carcinoma of the pancreas 1975–1980 / M. Morrow, B. Hilaris, M. F. Brennan // *Ann. Surg.* – 1984. – Vol. 199 (1). – P. 1–5.

236. Multicenter study on endoscopic ultrasound-guided expandable biliary metal stent placement: choice of access route, direction of stent insertion, and drainage route / V. Dhir, E. L. Artifon, K. Gupta [et al.] // *Dig Endosc.* – 2014. – Vol. 26 (3). –

P. 430–5. DOI: 10.1111/den.12153.

237. multicenter, prospective trial of selective drain management for pancreatoduodenectomy using risk stratification / M. T. McMillan, G. Malleo, C. Bassi [et al.] // *Ann Surg.* – 2017. – Vol. 265 (6). – P. 1209–1218. DOI: 10.1097/SLA.0000000000001832.

238. Multicentre randomized clinical trial of the effect of chewing gum after abdominal surgery / E. M. de Leede, N. J. van Leersum, H. M. Kroon [et al.] // *Br J Surg.* – 2018. – Vol. 105 (7). – P. 820–828. DOI: 10.1002/bjs.10828.

239. Nasogastric decompression vs no decompression after pancreaticoduodenectomy: the randomized clinical IPOD trial / D. Bergeat, A. Merdrignac, F. Robin [et al.] // *JAMA Surg.* – 2020. – Vol. 155 (9). – P. e202291. DOI: 10.1001/jamasurg.2020.2291.

240. Nasogastric drainage may be unnecessary after pancreaticoduodenectomy: a comparison of routine vs selective decompression / J. W. Kunstman, N. D. Klemen, A. L. Fonseca [et al.] // *J Am Coll Surg.* – 2013. – Vol. 217 (3). – P. 481–488.

241. Nationwide in-hospital mortality following pancreatic surgery in germany is higher than anticipated / U. Nimptsch, C. Krautz, G. F. Weber [et al.] // *Ann Surg.* – 2016. – Vol. 264 (6). – P. 1082–1090. DOI: 10.1097/SLA.0000000000001693.

242. Nationwide prospective audit of pancreatic surgery: design, accuracy, and outcomes of the Dutch Pancreatic Cancer Audit / L. B. van Rijssen, B. G. Koerkamp, M. J. Zwart [et al.] // *HPB (Oxford).* – 2017. – Vol. 19 (10). – P. 919–926. DOI: 10.1016/j.hpb.2017.06.010

243. Needle catheter jejunostomy in patients undergoing surgery for upper gastrointestinal and pancreato-biliary cancer-impact on nutritional and clinical outcome in the early and late postoperative period / M. Wobith, L. Wehle, D. Haberzettl [et al.] // *Nutrients.* – 2020. – Vol. 12 (9). – P. 2564. DOI: 10.3390/nu12092564.

244. Nehme, F. Preoperative biliary drainage for pancreatic cancer / F. Nehme, J. H. Lee // *Dig Endosc.* – 2022. – Vol. 34 (3). – P. 428–438. DOI: 10.1111/den.14081.

245. Neoadjuvant treatment: A window of opportunity for nutritional prehabilitation in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma / I. Trestini,

M. Cintoni, E. Rinninella [et al.] // *World J Gastrointest Surg.* – 2021. – Vol. 13 (9). – P. 885–903. DOI: 10.4240/wjgs.v13.i9.885.

246. No need for routine drainage after pancreatic head resection: the dual-center, randomized, controlled PANDRA trial (ISRCTN04937707) / H. Witzigmann, M. K. Diener, S. Kienkötter [et al.] // *Ann Surg.* – 2016. – Vol. 264 (3). – P. 528–537. DOI: 10.1097/SLA.0000000000001859.

247. Nutrition management in enhanced recovery after abdominal pancreatic surgery / E. Márquez Mesa, C. Baz Figueroa, J. P. Suárez Llanos [et al.] // *Cir Esp.* – 2017. – Vol. 95 (7). – P. 361–368. DOI: 10.1016/j.ciresp.2017.06.004.

248. Nutritional and metabolic derangements in pancreatic cancer and pancreatic resection / T. M. Gilliland, N. Villafane-Ferriol, K. P. Shah [et al.] // *Nutrients.* – 2017. – Vol. 9 (3). – P. 243. DOI: 10.3390/nu9030243.

249. Nutritional predictors of postoperative outcome in pancreatic cancer / M. Kanda, T. Fujii, Y. Kodera [et al.] // *Br J Surg.* – 2011. – Vol. 98 (2). – P. 268–74. DOI: 10.1002/bjs.7305.

250. Nygren, J. The metabolic effects of fasting and surgery / J. Nygren // *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* – 2006. – Vol. 20 (3). – P. 429–38.

251. Onodera, T. Prognostic nutritional index in gastrointestinal surgery of malnourished cancer patients / T. Onodera, N. Goseki, G. Kosaki // *Nihon Geka Gakkai Zasshi.* – 1984. – Vol. 85. – P. 1001–5.

252. Open pancreaticoduodenectomy case volume predicts outcome of laparoscopic approach: a population-based analysis / O. C. Kutlu, J. E. Lee, M. H. Katz [et al.] // *Ann Surg.* – 2018. – Vol. 267 (3). – P. 552–560.

253. Optimizing the outcomes of pancreatic cancer surgery / O. Strobel, J. Neoptolemos, D. Jäger, M. W. Büchler // *Nature reviews Clinical oncology.* – 2019. – Vol. 16 (1). – P. 11–26.

254. Pancreatic attenuation on computed tomography predicts pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy / K. Ohgi, Y. Okamura, T. Sugiura [et al.] // *HPB (Oxford).* – 2020. – Vol. 22 (1). – P. 67–74. DOI: 10.1016/j.hpb.2019.05.008.

255. Pancreatic exocrine insufficiency in pancreatic cancer / M. Vujasinovic,

R. Valente, M. Del Chiaro [et al.] / *Nutrients*. – 2017. – Vol. 9 (3). – P. 183. DOI: 10.3390/nu9030183.

256. Pancreatic fat and body composition measurements by computed tomography are associated with pancreatic fistula after pancreatectomy / K. Tanaka, S. Yamada, F. Sonohara [et al.] // *Ann Surg Oncol*. – 2021. – Vol. 28 (1). – P. 530–538. DOI: 10.1245/s10434-020-08581-9.

257. Pancreatic outflow tract reconstruction after pancreaticoduodenectomy: a meta-analysis of randomized controlled trials / X. X. Wang, Y. K. Yan, B. L. Dong [et al.] // *World J Surg Oncol*. – 2021. – Vol. 19 (1). – P. 203. DOI: 10.1186/s12957-021-02314-2.

258. Pancreatic ultrasound elastography is not useful to predict the risk of pancreatic fistulas after pancreatic resection / G. Marasco, C. Ricci, V. Grasso [et al.] // *Updates Surg*. – 2020. – Vol. 72 (4). – P. 1081–1087. DOI: 10.1007/s13304-020-00748-z.

259. Pancreatoduodenectomy with or without prophylactic falciform ligament wrap around the hepatic artery for prevention of postpancreatectomy haemorrhage: randomized clinical trial (PANDA trial) / T. Welsch, B. Müsle, S. Korn [et al.] // *Br J Surg*. – 2021. – Vol. 109 (1). – P. 37–45. DOI: 10.1093/bjs/znab363.

260. Pancreatogastrostomy versus pancreatojejunostomy: an up-to-date meta-analysis of RCTs / K. Perivoliotis, E. Sioka, A. Tatsioni [et al.] // *Int J Surg Oncol*. – 2017. – Vol. 2017. – P. 7526494. DOI: 10.1155/2017/7526494.

261. Perioperative acinar cell count method works well in the prediction of postoperative pancreatic fistula and other postoperative complications after pancreaticoduodenectomy / V. Teränen, I. Rinta-Kiikka, K. Holli-Helenius [et al.] // *Pancreatology*. – 2021. – Vol. 21 (2). – P. 487–493. DOI: 10.1016/j.pan.2021.01.005.

262. Perioperative fluid administration in pancreatic surgery: a comparison of three regimens / L. Gottin, A. Martini, N. Menestrina [et al.] // *J Gastrointest Surg*. – 2020. – Vol. 24 (3). – P. 569–577. DOI: 10.1007/s11605-019-04166-4.

263. Perioperative hydrocortisone reduces major complications after pancreaticoduodenectomy: a randomized controlled trial / M. Laaninen, J. Sand, I. Nordback [et al.] // *Ann Surg*. – 2016. – Vol. 264 (5). – P. 696–702. DOI: 10.1097/SLA.0000000000001883.

264. 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 (5). – P. 786–792. DOI: 10.1016/j.pan.2019.05.457.

265. Perra, T. Sarcopenia and risk of pancreatic fistula after pancreatic surgery: a systematic review / T. Perra, G. Sotgiu, A. Porcu // *J Clin Med*. – 2022. – Vol. 11 (14). – P. 4144. DOI: 10.3390/jcm11144144.

266. Perspectives on participation in a feasibility study on exercise-based cardiac telerehabilitation after transcatheter aortic valve implantation: qualitative interview study among patients and health professionals / C. B. Thorup, A. Villadsen, J. J. Andreasen [et al.] // *JMIR Form Res*. – 2022. – Vol. 6 (6). – P. e35365. DOI: 10.2196/35365.

267. Physical activity for chronic pancreatitis: a systematic review / B. Monaghan, A. Monaghan, D. Mockler [et al.] // *HPB (Oxford)*. – 2022. – Vol. 24 (8). – P. 1217–1222. DOI: 10.1016/j.hpb.2022.02.003.

268. Plasma metabolomics of early parenteral nutrition followed with enteral nutrition in pancreatic surgery patients / Z. Jiang, C. Wen, C. Wang [et al.] // *Sci Rep*. – 2019. – Vol. 9 (1). – P. 18846. DOI: 10.1038/s41598-019-55440-z.

269. Postoperative albumin drop is a marker for surgical stress and a predictor for clinical outcome: a pilot study / M. Hübner, S. Mantziari, N. Demartines [et al.] // *Gastroenterol Res Pract*. – 2016. – Vol. 2016. – P. 8743187. DOI: 10.1155/2016/8743187.

270. Postoperative arginine-enriched immune modulating nutrition: Long-term survival results from a randomised clinical trial in patients with oesophagogastric and pancreaticobiliary cancer / A. Adiamah, K. E. Rollins, A. Kapeleris [et al.] // *Clin Nutr*. – 2021. – Vol. 40 (11). – P. 5482–5485. DOI: 10.1016/j.clnu.2021.09.040.

271. Postoperative infectious complications after pancreatic resection / K. Okano, T. Hirao, M. Unno [et al.] // *Br J Surg*. – 2015. – Vol. 102 (12). – P. 1551–60. DOI: 10.1002/bjs.9919.

272. Postoperative serum hyperamylasemia (POH) predicts additional morbidity

after pancreatoduodenectomy: It is not all about pancreatic fistula / E. Bannone, G. Marchegiani, G. Perri [et al.] // *Surgery*. – 2022. – Vol. 172 (2). – P. 715–722.

273. Prakash, K. Midazolam versus dexamethasone-ondansetron in preventing post-operative nausea-vomiting in patients undergoing laparoscopic surgeries / K. Prakash, T. Meshram, P. Jain // *Acta Anaesthesiol Scand*. – 2021. – Vol. 65 (7). – P. 870–876. DOI: 10.1111/aas.13813.

274. Pre-, peri- and post-operative factors for the development of pancreatic fistula after pancreatic surgery / K. Søreide, A. J. Healey, D. J. Mole, R. W. Parks // *HPB (Oxford)*. – 2019. – Vol. 21 (12). – P. 1621–1631. DOI: 10.1016/j.hpb.2019.06.004.

275. Prediction of clinically relevant pancreatic fistula after pancreas resection / A. Koshel, E. Drozdov, T. Dibina, S. Klovov // *Pancreatology*. – 2020. – T. 20 (Suppl 1). – C. 170.

276. Prediction of clinically relevant pancreatic fistula after pancreatic surgery using preoperative CT scan: A systematic review and meta-analysis / Y. Yue, M. Li, X. Zhang [et al.] // *Pancreatology*. – 2020. – Vol. 20 (7). – P. 1558–1565. DOI: 10.1016/j.pan.2020.09.009.

277. Prediction of pancreatic anastomotic failure after pancreatic head resection using preoperative diffusion-weighted MR imaging / N. Miyamoto, S. Yabusaki, K. Sakamoto [et al.] // *Jpn J Radiol*. – 2015. – Vol. 33 (2). – P. 59–66. DOI: 10.1007/s11604-014-0377-y.

278. Prediction of pancreatic fistula after pancreatectomy by virtual touch tissue imaging and quantification (VTIQ) technology / X. F. Tian, T. T. Kuang, Y. Dong [et al.] // *Pancreatology*. – 2021. – Vol. 21 (8). – P. 1498–1505. DOI: 10.1016/j.pan.2021.09.008.

279. Prehabilitation in patients undergoing pancreaticoduodenectomy: a randomized controlled trial / F. Ausania, P. Senra, R. Meléndez [et al.] // *Rev Esp Enferm Dig*. – 2019. – Vol. 111 (8). – P. 603–608. DOI: 10.17235/reed.2019.6182/2019.

280. Prehabilitation program improves outcomes of patients undergoing elective liver resection / B. Wang, V. G. Shelat, J. J. L. Chow [et al.] // *J Surg Res*. – 2020. –

Vol. 251. – P. 119–125. DOI: 10.1016/j.jss.2020.01.009.

281. Preoperative 6-minute walk distance accurately predicts postoperative complications after operations for hepato-pancreato-biliary cancer / K. Hayashi, Y. Yokoyama, H. Nakajima [et al.] // *Surgery*. – 2017. – Vol. 161 (2). – P. 525–532. DOI: 10.1016/j.surg.2016.08.002.

282. Preoperative biliary drainage for cancer of the head of the pancreas / N. A. van der Gaag, E. A. Rauws, C. H. van Eijck [et al.] // *N Engl J Med*. – 2010. – Vol. 362 (2). – P. 129–37. DOI: 10.1056/NEJMoa0903230.

283. Preoperative biliary drainage for malignant biliary obstruction: results from a national database / Y. Shaib, M. A. Rahal, M. O. Rammal [et al.] // *J Hepato-Biliary-Pancreat Sci*. – 2017. – Vol. 24 (11). – P. 637–642.

284. Pre-operative biliary drainage for obstructive jaundice / Y. Fang, K. S. Gurusamy, Q. Wang [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2012. – Vol. 9 (9). – P. CD005444.

285. Preoperative biliary drainage in resectable pancreatic cancer: a systematic review and network meta-analysis / P. J. Lee, A. Podugu, D. Wu [et al.] // *HPB*. – 2018. – Vol. 20 (6). – P. 477–486.

286. Preoperative carbohydrate loading before elective abdominal surgery: A systematic review and network meta-analysis of phase II/III randomized controlled trials / C. Ricci, C. Ingaldi, L. Alberici [et al.] // *Clin Nutr*. – 2022. – Vol. 41 (2). – P. 313–320. DOI: 10.1016/j.clnu.2021.12.016.

287. Preoperative carbohydrate treatment for enhancing recovery after elective surgery / M. D. Smith, J. McCall, L. Plank [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2014. – Vol. 14 (8). – P. CD009161. DOI: 10.1002/14651858.CD009161.pub2.

288. Preoperative endoscopic stent placement before pancreaticoduodenectomy: a meta-analysis of the effect on morbidity and mortality / M. M. Saleh, P. Norregaard, H. L. Jorgensen [et al.] // *Gastrointest Endosc*. – 2002. – Vol. 56 (4). – P. 529–534.

289. Preoperative exercise halves the postoperative complication rate in patients with lung cancer: a systematic review of the effect of exercise on complications, length of stay and quality of life in patients with cancer / D. Steffens, P. R. Beckenkamp,

M. Hancock [et al.] // *Br J Sports Med.* – 2018. – Vol. 52 (5). – P. 344.
DOI: 10.1136/bjsports-2017-098032.

290. Preoperative sarcopenia strongly influences the risk of postoperative pancreatic fistula formation after pancreaticoduodenectomy / Y. Nishida, Y. Kato, M. Kudo [et al.] // *J Gastrointest Surg.* – 2016. – Vol. 20 (9). – P. 1586–94.
DOI: 10.1007/s11605-016-3146-7.

291. Preventive effect of omental flap in pancreaticoduodenectomy against postoperative complications: a meta-analysis / Y. Tian, H. Ma, Y. Peng [et al.] // *Hepatogastroenterology.* – 2015. – Vol. 62 (137). – P. 187–9.

292. Procalcitonin and C-reactive protein/procalcitonin ratio as markers of infection in patients with solid tumors / M. Vassallo, C. Michelangeli, R. Fabre [et al.] // *Front Med (Lausanne).* – 2021. – Vol. 8. – P. 627967. DOI: 10.3389/fmed.2021.627967.

293. Prophylactic abdominal drainage for pancreatic surgery / S. He, J. Xia, W. Zhang [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2021. – Vol. 12 (12). – P. CD010583. DOI: 10.1002/14651858.CD010583.pub5.

294. Prophylactic effects of probiotics or synbiotics on postoperative ileus after gastrointestinal cancer surgery: A meta-analysis of randomized controlled trials / G. Tang, W. Huang, J. Tao, Z. Wei // *PLoS One.* – 2022. – Vol. 17 (3). – P. :e0264759. DOI: 10.1371/journal.pone.0264759.

295. Proposal of a Preoperative CT-Based Score to Predict the Risk of Clinically Relevant Pancreatic Fistula after Cephalic Pancreatoduodenectomy / M. L. Savin, F. Mihai, L. Gheorghe [et al.] // *Medicina (Kaunas).* – 2021. – Vol. 57 (7). – P. 650. DOI: 10.3390/medicina57070650.

296. Prospective randomized clinical trial of the value of intraperitoneal drainage after pancreatic resection / K. C. Conlon, D. Labow, D. Leung [et al.] // *Ann Surg.* – 2001. – Vol. 234 (4). – P. 487–494. DOI: 10.1097/00000658-200110000-00008.

297. Prospective randomized controlled trial of omental roll-up technique on pancreatojejunostomy anastomosis for reducing perioperative complication in patients undergoing pancreatoduodenectomy / P. Tangtawee, S. Mingphruedhi, N. Rungsakulkij

[et al.] // *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* – 2021. – Vol. 28 (5). – P. 450–456.
DOI: 10.1002/jhbp.948

298. Radiofrequency-assisted transection of the pancreas vs stapler in distal pancreatectomy: a propensity score matched cohort analysis / E. Pueyo-Pérez, C. Téllez-Marquès, A. Radosevic [et al.] // *Sci Rep.* – 2022. – Vol. 12 (1). – P. 7486.
DOI: 10.1038/s41598-022-11583-0.

299. Radiologically determined sarcopenia predicts morbidity and mortality following abdominal surgery: a systematic review and meta-analysis / K. Jones, A. Gordon-Weeks, C. Coleman, M. Silva // *World J Surg.* – 2017. – Vol. 41 (9). – P. 2266–2279. DOI: 10.1007/s00268-017-3999-2.

300. Randomized clinical trial of prehabilitation before planned liver resection / D. F. Dunne, S. Jack, R. P. Jones [et al.] // *Br J Surg.* – 2016. – Vol. 103 (5). – P. 504–12.
DOI: 10.1002/bjs.10096.

301. Randomized clinical trial of the effect of a fibrin sealant patch on pancreatic fistula formation after pancreatoduodenectomy / M. Schindl, R. Függer, P. Götzinger [et al.] // *Br J Surg.* – 2018. – Vol. 105 (7). – P. 811–819. DOI: 10.1002/bjs.10840.

302. Randomized controlled trial for evaluation of the routine use of nasogastric tube decompression after elective liver surgery / H. Ichida, H. Imamura, J. Yoshimoto [et al.] // *J Gastrointest Surg.* – 2016. – Vol. 20 (7). – P. 1324–30. DOI: 10.1007/s11605-016-3116-0

303. Recovery after laparoscopic colonic surgery with epidural analgesia, and early oral nutrition and mobilisation / L. Bardram, P. Funch-Jensen, P. Jensen [et al.] // *Lancet.* – 1995. – Vol. 345 (8952). – P. 763–4.

304. Restrictive intraoperative fluid optimisation algorithm improves outcomes in patients undergoing pancreaticoduodenectomy: a prospective multicentre randomized controlled trial / L. Weinberg, D. Ianno, L. Churilov [et al.] // *PLoS ONE.* – 2017. – Vol. 12 (9). – P. e0183313.

305. Risk factors of clinically relevant postoperative pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy: A systematic review and meta-analysis / B. Zhang, Q. Yuan, S. Li [et al.] // *Medicine (Baltimore).* – 2022. – Vol. 101 (26). – P. e29757.

DOI: 10.1097/MD.00000000000029757.

306. Roberts, S. M. Reappraisal of the role of dolasetron in prevention and treatment of nausea and vomiting associated with surgery or chemotherapy / S. M. Roberts, D. S. Bezinover, P. K. Janicki // *Cancer Manag Res.* – 2012. – Vol. 4. – P. 67–73. DOI: 10.2147/cmar.s15545.

307. Role of acoustic radiation force impulse imaging and contrast enhanced ultrasound in characterization CT indeterminate pancreatic cystic lesion / A. Koshel, E. Drozdov, T. Dibina, S. Klokov // *Pancreatology.* – 2020. – T. 20 (Suppl 1). – C. S167–S168

308. Safety and feasibility of enhanced recovery after surgery in patients undergoing pancreas resection and surgery drainage procedures for pancreatic cystic lesions/ A. Koshel, E. Drozdov, S. Klokov, T. Dibina // *Pancreatology.* – 2019. – T. 19. – C. 30–31.

309. Safety and feasibility of enhanced recovery after surgery in the patients underwent distal pancreatectomy for pancreatic cancer / T. Aoyama, K. Kazama, M. Murakawa [et al.] // *J Cancer Res Ther.* – 2018. – Vol. 14 (Supp.). – P. S724–S729. DOI: 10.4103/0973-1482.183186.

310. Salicath, J. H. Epidural analgesia versus patient-controlled intravenous analgesia for pain following intra-abdominal surgery in adults / J. H. Salicath, E. C. Yeoh, M. H. Bennett // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2018. – Vol. 8 (8). – P. CD010434.

311. Sarcopenia and sarcopenic obesity are independent adverse prognostic factors in resectable pancreatic ductal adenocarcinoma / E. S. Gruber, G. Jomrich, D. Tamandl [et al.] // *PLoS One.* – 2019. – Vol. 14 (5). – P. e0215915. DOI: 10.1371/journal.pone.0215915.

312. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis / A. J. Cruz-Jentoft, G. Bahat, J. Bauer [et al.] // *Age Ageing.* – 2019. – Vol. 48 (4). – P. 601. DOI: 10.1093/ageing/afz046.

313. Scarborough, B. M. Optimal pain management for patients with cancer in the modern era / B. M. Scarborough, C. B. Smith // *CA Cancer J Clin.* – 2018. –

Vol. 68 (3). – P. 182–196. DOI: 10.3322/caac.21453.

314. Scheib, S. A. Enhanced recovery after surgery in gynecology: a review of the literature / S. A. Scheib, M. Thomasee, J. L. Kenner // *J Minim Invasive Gynecol.* – 2019. – Vol. 26 (2). – P. 327–343. DOI: 10.1016/j.jmig.2018.12.010.

315. Schmid, H. A. Pasireotide (SOM230): development, mechanism of action and potential applications / H. A. Schmid // *Mol Cell Endocrinol.* – 2008. – Vol. 286 (1-2). – P. 69–74. DOI: 10.1016/j.mce.2007.09.006.

316. Schnelldorfer, T. The birth of pancreatic surgery: a tribute to Friedrich Wilhelm Wandesleben / T. Schnelldorfer // *World journal of surgery.* – 2010. – Vol. 34 (1). – P. 190–193.

317. Selective perioperative administration of pasireotide is more cost-effective than routine administration for pancreatic fistula prophylaxis / J. W. Denbo, R. S. Slack, M. Bruno [et al.] // *J Gastrointest Surg.* – 2017. – Vol. 21 (4). – P. 636–646. DOI: 10.1007/s11605-016-3340-7.

318. Short-term clinical outcomes of enteral nutrition versus parenteral nutrition after surgery for pancreatic cancer: a meta-analysis / Y. K. Kang, L. Dong, Y. Ge, G. Y. An // *Transl Cancer Res.* – 2019. – Vol. 8 (4). – P. 1403–1411. DOI: 10.21037/tcr.2019.07.47.

319. Single dose intravenous paracetamol or intravenous propacetamol for postoperative pain / E. D. McNicol, M. C. Ferguson, S. Haroutounian [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2016. – Vol. 2016 (5). – P. CD007126.

320. Somatostatin analogues and the risk of post-operative pancreatic fistulas after pancreatic resection – A systematic review & meta-analysis / T. Li, R. T. D'Cruz, S. Y. Lim, V. G. Shelat // *Pancreatology.* – 2020. – Vol. 20 (2). – P. 158–168. DOI: 10.1016/j.pan.2019.12.015.

321. Somatostatin analogues for the prevention of pancreatic fistula after open pancreatoduodenectomy: A nationwide analysis / B. T. Bootsma, V. D. Plat, T. van de Brug [et al.] // *Pancreatology.* – 2022. – Vol. 22 (3). – P. 421–426. DOI: 10.1016/j.pan.2022.03.006.

322. Søreide, K. Risk factors and preventive strategies for post-operative

pancreatic fistula after pancreatic surgery: a comprehensive review / K. Søreide, K. J. Labori // *Scand J Gastroenterol.* – 2016. – Vol. 51 (10). – P. 1147–54. DOI: 10.3109/00365521.2016.1169317.

323. Stimulation of the wrist acupuncture point PC6 for preventing postoperative nausea and vomiting / A Lee, SK Chan, LT.Fan // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2015. – Vol. 2015 (11). – P. CD003281. DOI: 10.1002/14651858.CD003281.

324. Su, F. Y. Evidence-based prophylaxis strategies for postoperative nausea and vomiting when considering ethnicity factor / F. Y. Su, W. T. Hung, L. K. Chen // *Taiwan J Obstet Gynecol.* – 2019. – Vol. 58 (4). – P. 465–470. DOI: 10.1016/j.tjog.2019.05.006.

325. Supervised preoperative walking on increasing early postoperative stamina and mobility in older adults with frailty traits: A pilot and feasibility study / S. Rampam, H. Sadiq, J. Patel [et al.] // *Health Sci Rep.* – 2022. – Vol. 5 (4). – P. e738. DOI: 10.1002/hsr2.738.

326. Surgeon vs pathologist for prediction of pancreatic fistula: results from the randomized multicenter RECOPANC study / S. Timme, G. Kayser, M. Werner [et al.] // *J Am Coll Surg.* – 2021. – Vol. 232 (6). – P. 935–945.e2. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2021.03.024.

327. Surgical outcomes and quality of life following exercise-based prehabilitation for hepato-pancreatico-biliary surgery: A systematic review and meta-analysis / A. Deprato, K. Verhoeff, K. Purich [et al.] // *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* – 2022. – Vol. 21 (3). – P. 207–217. DOI: 10.1016/j.hbpd.2022.02.004.

328. Surgical stress response / P. V. Giannoudis, H. Dinopoulos, B. Chalidis, G. M. Hall // *Injury.* – 2006/ – Vol. 37 (5). – P. S3–9.

329. Surgical techniques and postoperative management to prevent postoperative pancreatic fistula after pancreatic surgery / H. Kawaida, H. Kono, N. Hosomura [et al.] // *World J Gastroenterol.* – 2019. – Vol. 25 (28). – P. 3722–3737. DOI: 10.3748/wjg.v25.i28.3722.

330. Surgical treatment of cancer of the pancreas and periampullary region: cumulative results in 57 institutions in Japan / A. Nakase, Y. Matsumoto, K. Uchida,

I. Honjo // *Ann. Surg.* – 1977. – Vol. 185 (1). – P. 52–57.

331. Swart, M. Preoperative preparation: essential elements for delivering enhanced recovery pathways / M. Swart, K. Houghton // *Curr Anaesth Crit Care.* – 2010. – Vol. 21. – P. 142–7.

332. Systematic review and meta-analysis of enhanced recovery programmes in surgical patients / A. Nicholson, M. C. Lowe, J. Parker [et al.] // *Br J Surg.* – 2014. – Vol. 101 (3). – P. 172–88. DOI: 10.1002/bjs.9394.

333. Systematic review and meta-analysis of factors associated with post-operative pancreatic fistula following pancreatoduodenectomy / S. K. Kamarajah, J. R. Bundred, A. Lin [et al.] // *ANZ J Surg.* – 2021. – Vol. 91 (5). – P. 810–821. DOI: 10.1111/ans.16408.

334. Systematic review and meta-analysis of fluid therapy protocols in acute pancreatitis: type, rate and route / M. Di Martino, S. Van Laarhoven, B. Ielpo [et al.] // *HPB (Oxford).* – 2021. – Vol. 23 (11). – P. 1629–1638. DOI: 10.1016/j.hpb.2021.06.426.

335. Systematic review and meta-analysis of restrictive perioperative fluid management in pancreaticoduodenectomy / B. P. Chen, M. Chen, S. Bennett [et al.] // *World J Surg.* – 2018. – Vol. 42 (9). – P. 2938–2950. DOI: 10.1007/s00268-018-4545-6.

336. Systematic review and meta-analysis of risk factors of postoperative pancreatic fistula after distal pancreatectomy in the era of 2016 International Study Group pancreatic fistula definition / E Chong, B Ratnayake, S Lee [et al.] // *HPB (Oxford).* – 2021. – Vol. 23 (8). – P. 1139–1151. DOI: 10.1016/j.hpb.2021.02.015.

337. Systematic review and meta-analysis of the effect of transcutaneous electrical acupoint stimulation on gastrointestinal function after laparoscopic surgery / S. Zhang, W. Guo, Y. Jiao [et al.] // *Ann Palliat Med.* – 2021. – Vol. 10 (11). – P. 11840–11848. DOI: 10.21037/apm-21-3046.

338. Systemic prokinetic pharmacologic treatment for postoperative adynamic ileus following abdominal surgery in adults / U. Traut, L. Brügger, R. Kunz [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2008. – Vol. 23 (1). – P. CD004930. DOI: 10.1002/14651858.CD004930.pub3.

339. The clinical impact of the systolic volume variation guided intraoperative fluid administration regimen on surgical outcomes after pancreaticoduodenectomy: a retrospective cohort study / D. Negrini, J. Graaf, A. Gabriela Correia [et al.] // *Braz J Anesthesiol.* – 2022. – Vol. 72 (6). – P. 729–735.

340. The effect of coffee/caffeine on postoperative ileus following elective colorectal surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials / T. W. Yang, C. C. Wang, W. W. Sung [et al.] // *Int J Colorectal Dis.* – 2022. – Vol. 37 (3). – P. 623–630. DOI: 10.1007/s00384-021-04086-3.

341. The effect of intraoperative wound protector use on the risk of surgical site infections in patients undergoing pancreatoduodenectomy: a systematic review and meta-analysis / K. Hassan, S. Baloch, E. J. Z. Tan [et al.] // *Langenbecks Arch Surg.* – 2022. – Vol. 407 (2). – P. 459–468. DOI: 10.1007/s00423-021-02420-5.

342. The effect of surgical stress on insulin sensitivity, glucose effectiveness and acute insulin response to glucose load / D. Pei, T. W. Chen, Y. L. Kuo [et al.] // *J Endocrinol Invest.* – 2003. – Vol. 26 (5). – P. 397–402. DOI: 10.1007/BF03345193.

343. The impact of nutritional status on pancreatic cancer therapy / G. Capurso, N. Pecorelli, A. Burini [et al.] // *Expert Rev Anticancer Ther.* – 2022. – Vol. 22 (2). – P. 155–167. DOI: 10.1080/14737140.2022.2026771.

344. The Influence of intraoperative blood loss on fistula development following pancreatoduodenectomy / M. T. Trudeau, F. Casciani, L. Maggino [et al.] // *Ann Surg.* – 2022. – Vol. 276 (5). – P. e527–e535. DOI: 10.1097/SLA.0000000000004549.

345. The pancreas-to-muscle signal intensity ratio on T₁-weighted MRI as a predictive biomarker for postoperative pancreatic fistula after distal pancreatectomy: a single-center retrospective study / M. Fukada, K. Murase, T. Higashi [et al.] // *World J Surg Oncol.* – 2022. – Vol. 20 (1). – P. 250. DOI: 10.1186/s12957-022-02718-8.

346. The pancreatic surgery registry (StuDoQ|Pancreas) of the German Society for General and Visceral Surgery (DGAV) – presentation and systematic quality evaluation / U. F. Wellner, C. Klinger, K. Lehmann [et al.] // *Trials.* – 2017. – Vol. 18 (1). – P. 163. DOI: 10.1186/s13063-017-1911-x.

347. The prognostic value of external vs internal pancreatic duct stents in cr-popf

after pancreaticoduodenectomy: a systematic review and meta-analysis / Y. Jiang, Q. Chen, Z. Wang [et al.] // *J Invest Surg.* – 2021. – Vol. 34 (7). – P. 738–746. DOI: 10.1080/08941939.2019.1691687

348. The relationship between visceral obesity and post-operative complications: a meta-analysis / B.Saravana-Bawan, M. Goplen, M. Alghamdi, R. G. Khadaroo // *J Surg Res.* – 2021. – Vol. 267. – P. 71–81. DOI: 10.1016/j.jss.2021.04.034.

349. The role of nasogastric tube in decompression after elective colon and rectum surgery: a meta-analysis / W. Rao, X. Zhang, J. Zhang [et al.] // *Int J Colorectal Dis.* – 2011. – Vol. 26 (4). – P. 423–429.

350. The safety and feasibility of enhanced recovery after surgery in patients undergoing pancreaticoduodenectomy: an updated meta-analysis / Y. M. Sun, Y. Wang, Y. X. Mao, W. Wang // *Biomed Res Int.* – 2020. – Vol. 2020. – P. 7401276. DOI: 10.1155/2020/7401276.

351. The theory and practice of pancreatic surgery in france / O. Farges, N. Bendersky, S. Truant [et al.] // *Ann Surg.* – 2017. – Vol. 266 (5). – P. 797–804.

352. The use of prophylactic somatostatin therapy following pancreaticoduodenectomy: a meta-analysis of randomised controlled trials / A. Adiamah, Z. Arif, F. Berti [et al.] // *World J Surg.* – 2019. – Vol. 43 (7). – P. 1788–1801. DOI: 10.1007/s00268-019-04956-6.

353. Thomsen, T. Effect of preoperative smoking cessation interventions on postoperative complications and smoking cessation / T. Thomsen, H. Tønnesen, A. M. Møller // *Br J Surg.* – 2009. – Vol. 96 (5). – P. 451–61. DOI: 10.1002/bjs.6591.

354. Total pancreatectomy and pancreatic fistula: friend or foe? / R. Salvia, G. Lionetto, G. Perri [et al.] // *Updates Surg.* – 2021. – Vol. 73 (4). – P. 1231–1236. DOI: 10.1007/s13304-021-01130-3.

355. Transatlantic registries of pancreatic surgery in the United States of America, Germany, the Netherlands, and Sweden: Comparing design, variables, patients, treatment strategies, and outcomes / T. M. Mackay, E. M. Gleeson, U. F. Wellner [et al.] // *Surgery.* – 2021. – Vol. 169 (2). – P. 396–402. DOI: 10.1016/j.surg.2020.07.012

356. Trimodal prehabilitation for older surgical patients: a systematic review and meta-analysis / C. Liu, Z. Lu, M. Zhu, X. Lu // *Aging Clin Exp Res.* – 2022. – Vol. 34 (3). – P. 485–494. DOI: 10.1007/s40520-021-01929-5.

357. Understanding the pathophysiology of psychological distress and pancreatic cancer: a systematic review / T. M. Bettison, C. B. Nahm, A. J. Gill [et al.] // *Pancreas.* – 2018. – Vol. 47 (4). – P. 376–381. DOI: 10.1097/MPA.0000000000001016.

358. Use of activity tracking in major visceral surgery-the Enhanced Perioperative Mobilization (EPM) trial: study protocol for a randomized controlled trial / S. Wolk, T. Meißner, S. Linke [et al.] // *Trials.* – 2017. – Vol. 18 (1). – P. 77. DOI: 10.1186/s13063-017-1782-1.

359. Usefulness of endoscopic ultrasonography-elastography as a predictive tool for the occurrence of pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy / T. Kuwahara, Y. Hirooka, H. Kawashima [et al.] // *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* – 2017. – Vol. 24 (12). – P. 649–656. DOI: 10.1002/jhbp.514.

360. Using a reinforced stapler decreases the incidence of postoperative pancreatic fistula after distal pancreatectomy: a systematic review and meta-analysis / H. Oweira, A. Mazotta, A. Mehrabi [et al.] // *World J Surg.* – 2022. – Vol. 46 (8). – P. 1969–1979. DOI: 10.1007/s00268-022-06572-3.

361. Variation in hospital mortality after pancreatoduodenectomy is related to failure to rescue rather than major complications: a nationwide audit / L. B. van Rijssen, M. J. Zwart, S. van Dieren [et al.] // *HPB (Oxford).* – 2018. – Vol. 20 (8). – P. 759–767. DOI: 10.1016/j.hpb.2018.02.640.

362. Vasavada, B. Postoperative serum procalcitonin versus C-reactive protein as a marker of postoperative infectious complications in pancreatic surgery: a meta-analysis / B. Vasavada, H. Patel // *ANZ J Surg.* – Vol. 91 (5). – P. E260–E270. DOI: 10.1111/ans.16639.

363. Wang, C. C. Preoperative drainage in pancreatic cancer / C. C. Wang, J. H. Kao // *N Engl J Med.* – 2010. – Vol. 362 (14). – P. 1343–1345.

364. Weimann, A. Is there a rationale for perioperative nutrition therapy in the times of ERAS? / A. Weimann // *Innov Surg Sci.* – 2019. – Vol. 4 (4). – P. 152–157.

DOI: 10.1515/iss-2019-0012.

365. Yayla, A. Effects of early mobilization protocol performed after cardiac surgery on patient care outcomes / A. Yayla, N. Özer // Int J Nurs Pract. – 2019. – Vol. 25 (6). – P. e12784. DOI: 10.1111/ijn.12784.

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

1. Рисунок 1 – Дизайн исследования. С. 56
2. Рисунок 2 – Заболевание, по поводу которого выполнено предоперационное билиарное дренирование. С. 59
3. Рисунок 3 – Общий послеоперационный койко-день в зависимости от группы сравнения. С. 89
4. Рисунок 4 – Послеоперационный койко-день у пациентов без осложнений в зависимости от группы сравнения. С. 89
5. Рисунок 5 – Послеоперационный койко-день при осложнениях I и II степени по Clavien – Dindo в зависимости от группы сравнения. . С. 90
6. Рисунок 6 – Послеоперационный койко-день при осложнениях III и IV степени по Clavien – Dindo в зависимости от группы сравнения. С. 91
7. Рисунок 7 – Приверженность пациентов к элементам («неоптимальным») протокола ускоренного восстановления в зависимости от наличия осложнений. С. 93
8. Рисунок 8 – Длительность послеоперационного койко-дня в зависимости от группы сравнения. С. 101
9. Рисунок 9 – Средний показатель суммы баллов прогностической модели неудачи ПУВ в сравниваемых группах. С. 109
10. Рисунок 10 – ROC-кривая для разработанной прогностической модели неудачи протокола ускоренного восстановления. С. 110
11. Рисунок 11 – Анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений баллов. С. 111
12. Рисунок 12 – Длительность послеоперационного койко-дня в зависимости от группы сравнения. С. 115
13. Рисунок 13 – Анализ показателя «Баллы» прогностической модели в зависимости от группы сравнения. С. 124
14. Рисунок 14 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности развития КЗ ППФ от суммы баллов из

- прогностической модели. С. 125
15. Рисунок 15 – Анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений показателя «Баллы». С. 126
16. Рисунок 16 – ROC-кривые, характеризующие зависимость вероятности развития ППФ от показателя: а – разности альбумина (АДО – АПО1); б – среднего значения альбумина в первый послеоперационный день. С. 130
17. Рисунок 17 – Компьютерная томография органов брюшной полости. Опухоль хвоста поджелудочной железы (О). Измерена толщина паренхимы в области проведенной резекции (линия резекции определена на основании данных протокола операции). . . С. 133
18. Рисунок 18 – Частота развития ППФ в зависимости от разницы толщины паренхимы поджелудочной железы и высоты закрытия скоб степлера (РТ-В) (ППФ – послеоперационная панкреатическая фистула). С. 135
19. Рисунок 19 – Компьютерная томография. Исследование на уровне L3 (красным выделены поперечно-полосатые мышцы): а – пациент без саркопении, мужчина (скелетно - мышечный индекс $56,7 \text{ см}^2/\text{м}^2$); б – пациент с саркопенией, мужчина (скелетно-мышечный индекс $48,6 \text{ см}^2/\text{м}^2$). С. 136
20. Рисунок 20 – Послеоперационный койко-день в зависимости от группы сравнения. С. 139
21. Рисунок 21 – Компьютерная томография органов брюшной полости на уровне L3, выделена большая поясничная мышца (БПМ): а – пациент с саркопенией, мужчина (площадь БПМ – $9,345 \text{ см}^2$, иБПМ – $2,85 \text{ см}^2/\text{м}^2$); б – пациент без саркопении, мужчина (площадь БПМ – $11,92 \text{ см}^2$, иБПМ – $4,22 \text{ см}^2/\text{м}^2$). С. 140
22. Рисунок 22 – ROC-кривая, характеризующая зависимость наличия саркопении от показателя иБПМ (мужчины). С. 141
23. Рисунок 23 – Анализ чувствительности и специфичности модели в

- зависимости от пороговых значений показателя иБПМ (мужчины). С. 141
24. Рисунок 24 – ROC-кривая, характеризующая зависимость наличия саркопении от показателя иБПМ (женщины). С. 142
25. Рисунок 25 – Анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений показателя иБПМ (женщины). С. 142
26. Рисунок 26 – Среднее значение коэффициента деформации в зависимости от показателя группы сравнения. С. 145
27. Рисунок 27 – График регрессионной функции, характеризующий зависимость показателя баллы по FRS от показателя коэффициент деформации. С. 146
28. Рисунок 28 – ROC-кривая. Диагностическая точность показателя коэффициент деформации в прогнозировании КЗ ППФ. С. 147
29. Рисунок 29 – Анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений показателя коэффициент деформации. С. 147
30. Рисунок 30 – Эндоскопическая ультрасонография: А – исследование в В-режиме; Б – эндоскопическая ультрасонографическая эластометрия (В – область парапанкреатической клетчатки, А – область предполагаемой резекции поджелудочной железы). Коэффициент деформации – 77,67 («жесткая» поджелудочная железа). Послеоперационный период протекал без развития ППФ. С. 148
31. Рисунок 31 – Эндоскопическая ультрасонография: А – исследование в В-режиме области тела поджелудочной железы (СВ – селезеночная вена); Б – эндоскопическая ультрасонографическая эластометрия (В – область парапанкреатической клетчатки, А – область предполагаемой резекции поджелудочной железы). Коэффициент деформации – 7,03 («мягкая» поджелудочная железа). Послеоперационный период осложнился ППФ типа В. С. 148

32. Рисунок 32 – ROC-кривая. Диагностическая точность уровня СРБ в прогнозировании КЗ ППФ: а – третий ПОД; б – четвертый ПОД; в – динамика уровня СРБ между вторым и третьим ПОД; г – динамика уровня СРБ между первым и четвертым ПОД. С. 154
33. Рисунок 33 – ROC-кривая. Диагностическая точность уровня ПКТ в прогнозировании КЗ ППФ: а – второй ПОД; б – третий ПОД; в – четвертый ПОД. С. 155
34. Рисунок 34 – ROC-кривая. Диагностическая точность показателя СРБ/ПКТ в прогнозировании КЗ ППФ: а – второй ПОД; б – третий ПОД; в – четвертый ПОД. С. 156
35. Рисунок 35 – ROC-кривая. Диагностическая точность показателя уровня лейкоцитов в прогнозировании КЗ ППФ: а – третий ПОД; б – четвертый ПОД. С. 157
36. Рисунок 36 – Послеоперационный койко-день в зависимости от группы сравнения. С. 163
37. Рисунок 37 – Анализ показателя «койко-день» в зависимости от показателя «группа сравнения». С. 164
38. Рисунок 38 – Анализ показателя «стоимость лечения» в зависимости от показателя «группа сравнения» (ОГ 1.1 против СГ(Р)). С. 167
39. Рисунок 39 – Анализ показателя «стоимость лечения» в зависимости от показателя «группа сравнения» (КПУВ против ОГ 1.1). С. 169
40. Таблица 1 – Прогностическая модель оценки риска ППФ (FRS). С. 46
41. Таблица 2 – Распределение пациентов в сравниваемых группах по возрасту и полу. С. 57
42. Таблица 3 – Структура основной патологии (нозологии) в сравниваемых группах, по поводу которого выполнено оперативное вмешательство. С. 58
43. Таблица 4 – Способы предоперационного дренирования

	желчевыводящих протоков в сравниваемых группах.	C. 59
44.	Таблица 5 – Сопутствующие заболевания среди пациентов в сравниваемых группах.	C. 60
45.	Таблица 6 – Распределение видов оперативного вмешательства в зависимости от основной патологии и сравниваемой группы.	C. 61
46.	Таблица 7 – Классификация послеоперационных панкреатических фистул (ISGPS).	C. 73
47.	Таблица 8 – Классификация послеоперационного гастростаза (ISGPS).	C. 73
48.	Таблица 9 – Классификация послеоперационного кровотечения (ISGPS).	C. 74
49.	Таблица 10 – Элементы протокола ускоренного восстановления. . .	C. 77
50.	Таблица 11 – Характеристика пациентов основной и контрольной группы.	C. 82
51.	Таблица 12 – Послеоперационные осложнения и их структура в сравниваемых группах пациентов.	C. 85
52.	Таблица 13 – Послеоперационные результаты в сравниваемых группах пациентов.	C. 88
53.	Таблица 14 – Приверженность (комплаенс) к компонентам программы ускоренного восстановления.	C. 92
54.	Таблица 15 – Анализ динамики показателя теста 6-минутной ходьбы в группах сравнения.	C. 96
55.	Таблица 16 – Анализ динамики показателя частота сердечных сокращений в группах сравнения.	C. 96
56.	Таблица 17 – Анализ динамики показателя прогностического нутриционного индекса в группах сравнения.	C. 97
57.	Таблица 18 – Анализ динамики показателя альбумина в группах сравнения.	C. 98
58.	Таблица 19 – Послеоперационные осложнения и их структура.	C. 99
59.	Таблица 20 – Предоперационные показатели в сравниваемых	

	группах пациентов.	С. 103
60.	Таблица 21 – Интраоперационные показатели в сравниваемых группах пациентов.	С. 105
61.	Таблица 22 – Послеоперационные показатели в сравниваемых группах.	С. 106
62.	Таблица 23 – Приверженность (комплаенс) к компонентам программы ускоренного восстановления в сравниваемых группах.	С. 107
63.	Таблица 24 – Мультивариантный анализ факторов риска неудачи протокола ускоренного восстановления.	С. 108
64.	Таблица 25 – Прогностическая модель риска неудачи ПУВ при операциях на поджелудочной железе.	С. 109
65.	Таблица 26 – Основные послеоперационные показатели в сравниваемых группах.	С. 114
66.	Таблица 27 – Частота развития клинически значимых послеоперационных панкреатических фистул у пациентов с «мягкой» и «жесткой» паренхимой поджелудочной железы.	С. 116
67.	Таблица 28 – Частота развития клинически значимых послеоперационных панкреатических фистул при стратификации пациентов с помощью шкалы FRS.	С. 116
68.	Таблица 29 – Основные клинические и предоперационные параметры.	С. 120
69.	Таблица 30 – Интра- и послеоперационные параметры.	С. 121
70.	Таблица 31 – Мультивариантный анализ факторов риска развития клинически значимой послеоперационной панкреатической фистулы.	С. 123
71.	Таблица 32 – Прогностическая модель риска клинически значимой послеоперационной панкреатической фистулы у пациентов, перенесших панкреатодуоденальную резекцию.	С. 123
72.	Таблица 33 – Основные клинические и предоперационные параметры.	С. 127

73.	Таблица 34 – Основные интраоперационные и послеоперационные показатели.	С. 129
74.	Таблица 35 – Мультивариантный регрессионный логистический анализ факторов риска.	С. 131
75.	Таблица 36 – Чувствительность, специфичность и общая точность факторов риска развития послеоперационной панкреатической фистулы.	С. 131
76.	Таблица 37 – Виды используемых кассет сшивающих аппаратов, толщина паренхимы поджелудочной железы.	С. 134
77.	Таблица 38 – Основные клинические и предоперационные параметры.	С. 137
78.	Таблица 39 – Интраоперационные показатели, варианты оперативных вмешательств.	С. 138
79.	Таблица 40 – Послеоперационные осложнения в сравниваемых группах.	С. 139
80.	Таблица 41 – Диагностическая значимость разработанного способа диагностики саркопении.	С. 143
81.	Таблица 42 – Оценка жесткости паренхимы ПЖ в сравниваемых группах.	С. 145
82.	Таблица 43 – Сравнение эффективности методик оценки жесткости паренхимы поджелудочной железы.	С. 149
83.	Таблица 44 – Показатели СРБ, ПКТ, отношения СРБ к ПКТ, лейкоцитов в сравниваемых группах пациентов.	С. 151
84.	Таблица 45 – Диагностическая точность СРБ, ПКТ, отношения СРБ к ПКТ и лейкоцитов в прогнозировании КЗ ППФ.	С. 153
85.	Таблица 46 – Характеристика пациентов, включенных в исследование.	С. 160
86.	Таблица 47 – Интраоперационные показатели в сравниваемых группах.	С. 161
87.	Таблица 48 – Послеоперационные осложнения и результаты.	С. 163

88. Таблица 49 – Анализ показателя «койко-день» в зависимости от показателя «группа сравнения». С. 164
89. Таблица 50 – Сравнение медианы стоимости лечения в исследуемых группах пациентов. С. 166
90. Таблица 51 – Сравнение медианы стоимости лечения в исследуемых группах. С. 168