

На правах рукописи

Дроздов Евгений Сергеевич

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

3.1.9. Хирургия

Автореферат диссертации на соискание учёной степени
доктора медицинских наук

Новосибирск – 2024

Работа выполнена в Новокузнецком государственном институте усовершенствования врачей – филиале федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор

Короткевич Алексей Григорьевич

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор

Дарвин Владимир Васильевич

(Бюджетное учреждение высшего образования Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Сургутский государственный университет», кафедра хирургических болезней, заведующий)

доктор медицинских наук, доцент

Деговцов Евгений Николаевич

(Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра госпитальной хирургии им. Н. С. Макохи, заведующий)

доктор медицинских наук

Горин Давид Семенович

(Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени С. С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы», хирургическое отделение № 5, заведующий отделением)

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2024 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета 21.2.046.03, созданного на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Новосибирского государственного медицинского университета (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, д. 52; <https://new.ngmu.ru/dissers/dissertation/376>)

Автореферат разослан «_____» _____ 2024 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

А. С. Полякевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. 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 (Патютко Ю. И., 2018; Ergenc M., 2021). 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 % (Malleo G., 2016; Nimptsch U, 2016; Кригер А. Г., 2017; Ревешвили А. Ш., 2018; Kutlu O. C., 2018; Kawaida H., 2019; Strobel O., 2019). Средняя длительность послеоперационного койко-дня, по данным исследований, колеблется от 14 до 20 и более дней (Восканян С. Э., 2015; Williams G. A., 2019).

Основным фактором, который лежит в основе тяжести течения послеоперационного периода, длительности реабилитации, а также частоты послеоперационных осложнений является операционный стресс (Ljungqvist O., 2012; Фишер В. В., 2017). Одним из возможных решений борьбы с операционным стрессом и, как следствие, улучшения послеоперационных результатов, является концепция ускоренного восстановления после операции (Fast track 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 (Расулов А. О., 2016; Ni X., 2019; Scheib S. A., 2019; Негардинов А. З., 2020; Tong Y, 2020). 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 (Pecorelli N., 2017; Agarwal V., 2018; Aoyama T, 2018; Wang Y., 2019, Израилов Р. Е., 2019). Открытым и малоизученным остается вопрос «универсальности» данных программ и вопрос 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 уменьшение общей выживаемости при операциях по поводу злокачественных образований поджелудочной железы (Gruber E. S., 2019, Дикова Т. С., 2021, Perra T., 2022, Monaghan B., 2022). 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 (Steffens D, 2018, Gravier F. E., 2022, Liu C., 2022)].

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 (Callery M. P., 2013, Kuwahara T., 2017, Ohgi K., 2020, Коваленко З. А., 2021, Zhang B., 2022). Однако, при оценке данных способов, установлено, что они обладают рядом недостатков, а именно: использованием субъективных критериев (пальпаторной оценки 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 (Хатьков И. Е., 2019, Хацко В. В., 2020).

Одним из актуальных вопросов хирургической панкреатологии является профилактика несостоятельности панкреатодигестивного соустья, а также культы поджелудочной железы и, как следствие, развития послеоперационной панкреатической фистулы. С целью профилактики данного осложнения к настоящему времени предложено большое количество методик и способов профилактики данного осложнения (Лубянский В. Г., 2018, Горский В. А., 2018, Jiang Y., 2021, Tangtawee P., 2021, Kuan L. L., 2021, Guo C., 2022). 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 периодов, что позволит снизить частоту послеоперационных осложнений, летальности, улучшить качество жизни, а также уменьшить длительность пребывания пациентов в стационаре.

Степень разработанности темы исследования. Не смотря 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 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 в стационаре, но и снизить частоту послеоперационных осложнений.

Теоретическая и практическая значимость. На основании выполненного исследования сделаны выводы об эффективности программ ускоренного восстановления при операциях 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. Были разработаны несколько методов прогнозирования возможных осложнений после операций на поджелудочной железе, в том числе после панкреатодуоденальной и дистальной резекции ПЖ, а также доказано значение саркопении как независимого фактора риска послеоперационных осложнений. Показано, что эндосонографическая эластография является эффективным методом для предоперационной стратификации пациентов с высоким риском возникновения клинически значимой панкреатической фистулы.

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

Методология и методы исследования. Для достижения цели был проведен ретроспективный и проспективный анализ историй болезни пациентов, которым выполнены хирургические вмешательства на поджелудочной железе, а также выполнено рандомизированное двухцентровое клиническое исследование. Все этапы проведенной научной работы выполнены с соблюдением принципов современной доказательной медицины. Объектом исследования были 320 пациентов, прооперированных по поводу различной патологии как самой поджелудочной железы, так и смежных органов. Предметом исследования являлись особенности периоперационного ведения пациентов, факторы риска послеоперационных осложнений и способы их профилактики. На основе полученных данных были разработаны методы прогнозирования возможных осложнений после операции, а также комплексная периоперационная программа ускоренного восстановления.

Основные 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 современных методов статистического анализа. Для описания количественных данных были использованы среднее значение (М) 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 использовали 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 числовыми показателями использовался коэффициент корреляции Пирсона. Создание прогностических

моделей осуществляли с использованием методики логистического регрессионного анализа.

Для выявления оптимальных точек отсечения (ОТО) 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. 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» (г. Томск).

Результаты диссертации внедрены в учебный процесс кафедры хирургии с курсом мобилизационной подготовки и медицины катастроф, факультетской

хирургии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск).

Публикации результатов исследования. 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 диссертации. 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.

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, 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 следующие: панкреатодуоденальная резекция,

дистальная и центральная резекции ПЖ, операции типа Begger 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.

Включенные в исследование пациенты были разделены на 2 группы. В основную группу (ОГ) были включены 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 преоперационном ведении которых применялись только ПУВ. В подгруппе 1.2 (50 пациентов) наряду с ПУВ применяли также разработанный нами периоперационный способ профилактики ППФ. Подгруппа 1.3 включала 21 пациента, которым на догоспитальном этапе проводили преабилитацию, а периоперационное ведение осуществляли с применением ПУВ. Также в ОГ входили 25 пациентов, включенных в рандомизированное исследование. В группе сравнения (СГ) было 138 пациентов, периоперационное ведение данной группы осуществляли по стандартной методике, основанной в основном на предпочтениях оперирующего хирурга и лечащего врача (114 пациентов – ретроспективная группа, 24 пациента включены в рандомизированное исследование). Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

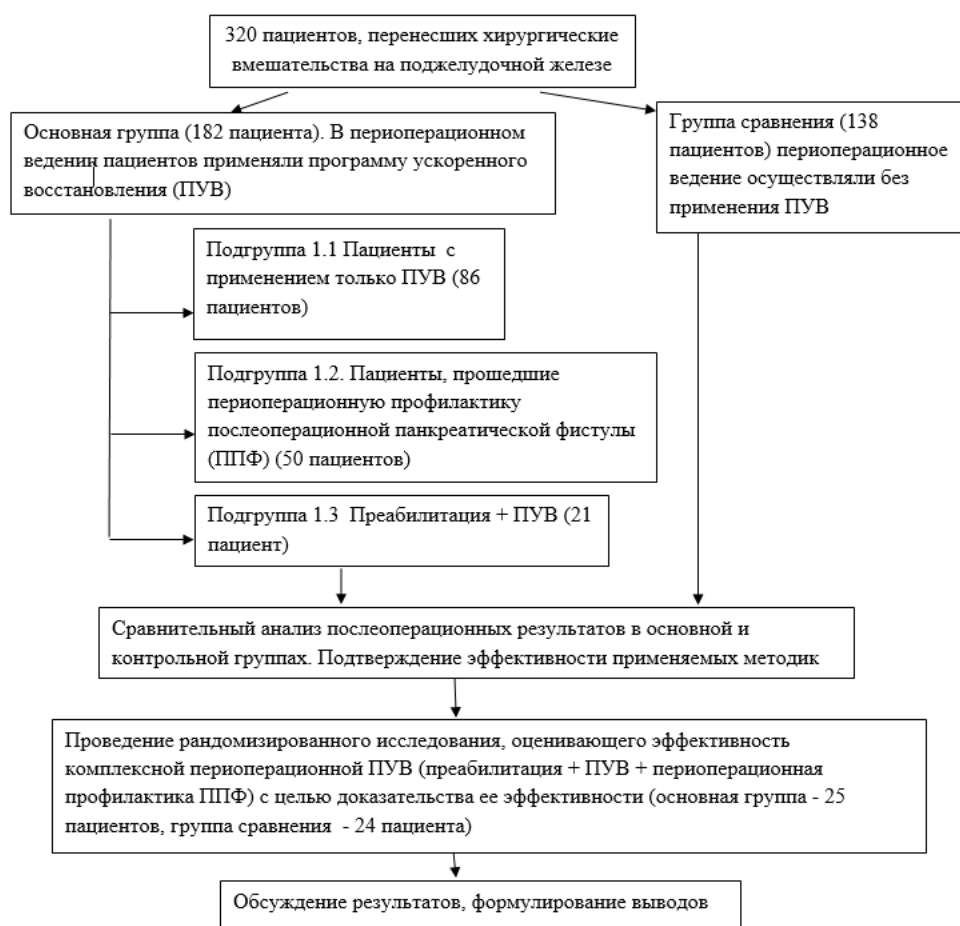


Рисунок 1 – Дизайн исследования

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 ($p = 0,617$). Распределение участников исследования в зависимости от возраста и пола представлено в таблице 1.

Таблица 1 – Распределение пациентов в сравниваемых группах по возрасту и полу

Возраст, лет	Основная группа				Группа сравнения			
	мужчины		женщины		мужчины		женщины	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1	2	3	4	5	6	7	8	9
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

Продолжение таблицы 1

1	2	3	4	5	6	7	8	9
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 патологии. Следует отметить, что статистически значимых различий между сравниваемыми группами по основной патологии (нозологрии) не было. Результаты представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Структура основной патологии (нозологрии) в сравниваемых группах, по поводу которой 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 в при протоковой аденокарциноме – в 22 случаях, при ХП – в 11 случаях, при раке терминального отдела холедоха – в 21 случае, при опухолях БДС – в 19 случаях, при нейроэндокринных опухолях – в 1 случае, при раке ДПК – в 1 случае.

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 ($p = 0,556$).

При сравнении исследуемых групп статистически значимых различий по видам оперативного вмешательства выявлено не было ($p = 0,302$). Результаты представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Виды оперативных вмешательств в сравниваемых группах

Вариант оперативного вмешательства	Основная группа (n = 182)		Группа сравнения (n = 138)		p
	абс	%	абс	%	
ПДР	97	53,3	57	41,3	0,302
ДР	43	23,6	42	30,4	
Операция Beger, Frey	32	17,6	31	22,5	
ЦР	6	3,3	4	2,9	
ПЭ	4	2,2	4	2,9	

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

При ПДР реконструктивный этап выполнялся по двум методикам в зависимости от предпочтений оперирующего хирурга. При реконструкции на одной петле тонкого кишечника последовательно формировали 3 анастомоза. Панкреатоеюноанастомоз (панкреатогастроанастомоз), 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, однорядный, монофиламентной нитью, 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 дуоденоюноанастомоз. Петли тонкого кишечника анастомозировали между собой конец в бок двурядным швом с отступом не менее 60 см от гепатикоеюноанастомоза, и не менее 40 см от дуодено- или гастроеюноанастомоза.

При подозрении или верифицированном злокачественном процессе тела или хвоста ПЖ дистальную резекцию (ДР) выполняли в модификации антеградной модульной панкреатоспленэктомии (РАМПС). При доброкачественных образованиях, кистозных опухолях ПЖ, а также НЭО G1, G2 в ряде случаев выполняли спленосохранный вариант ДР ПЖ.

При хирургическом лечении пациентов с хроническим панкреатитом и его осложнениями выполняли различные варианты дуоденумсохраняющих вмешательств. Все операции выполнены из лапаротомного доступа. Среди дуоденумсохраняющих вмешательств выполняли операцию Бегера, Фрея, а также Бернскую модификацию операции Бегера. 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.

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. 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.

Инструментальное обследование включало в себя следующее: ультразвуковое исследование органов брюшной полости, компьютерную и магнитно-резонансную томографию, а также эндоскопическое исследование (ЭГДС, эндоскопическая ультрасонография). При проведении КТ у ряда пациентов проводили оценку наличия саркопении путем определения скелетно-мышечного индекса (СМИ) = площадь скелетных мышц на уровне L3 позвонка / 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. Эндоскопическую ультрасонографию (ЭУС) осуществляли с

использованием совмещенного с эндоскопической видеосистемой универсального ультразвукового центра Hitachi Aloka Pro Sound F75, поддерживающего функции эластографии и эластометрии.

Оценку состояния пациента перед хирургическим вмешательством осуществляли, согласно классификации физического статуса пациента по ASA (Американского общества анестезиологов – ASA physical status classification system). 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).

Периоперационное ведение пациентов до 2014 года осуществляли по стандартной методике, основанной на личных предпочтениях лечащего врача. С 2014 года в клиниках, включенных в исследование, разработана и внедрена в практику программа ускоренного восстановления после операции. Разработанная ПУВ состоит из 17 элементов.

Предоперационные элементы: многопрофильное предоперационное консультирование, отказ от предоперационной подготовки толстого кишечника, отказ от курения и алкоголя (рекомендовали при первом амбулаторном приеме), отказ от премедикации, отказ от длительного предоперационного голодания (прием прозрачной жидкости до 300 мл, 50 г глюкозы за 2 ч до операции, отказ от твердой пищи – за 6 ч).

Интраоперационные элементы: поддержание нормотермии во время операции, сбалансированная инфузионная терапия (цель – ориентированная инфузионная терапия, близкий к нулевому баланс жидкости), отказ от длительного стояния назогастрального зонда.

Послеоперационные элементы: профилактика послеоперационной тошноты и рвоты, стимуляция желудочно-кишечного тракта, пероральный прием жидкостей с первого послеоперационного дня (ПОД), энтеральное питание со 2-го ПОД, отказ от инфузионной терапии с 4-го ПОД, активизация пациентов с первого ПОД, удаление эпидурального катетера на 3-й ПОД, удаление уретрального катетера на 3-й ПОД, удаление послеоперационных дренажей на 3-й ПОД.

Проведение статистического анализа медицинских данных, обработку результатов лечения выполняли с помощью пакета прикладных программ Statsoft Statistica 10.0, а также StatTech v. 4.1.2.

Описательная статистика использовалась для оценки, анализа и количественного описания полученных данных. Различия считали статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

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).

Определение ОТО 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.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

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. 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 незначимы. 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 встречающимся сопутствующим заболеваниям.

Наиболее частой нозологией, по поводу которой выполнено оперативное вмешательство, в обеих группах являлись протоковая аденокарцинома (29 (33,7 %) случаев – ОГ (1.1) и 50 (43,9 %) случаев – СГ, $p = 0,146$) и хронический панкреатит (32 (37,2 %) случаев – ОГ (1.1) и 36 (31,6 %) случаев – СГ, $p = 0,405$). По остальным нозологическим формам группы пациентов также были сопоставимы.

При оценке физического статуса пациентов наиболее часто встречаемым классом в обеих группах являлась оценка ASA II (53 (61,6 %) пациента 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 %) в СГ (ЧЧХС – 9, холецистостомия – 4, дренирование холедоха по Керу – 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 незначима ($p = 0,796$). 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. Наиболее часто выполненным оперативным вмешательством в обеих группах являлась ПДР (31 (36 %) случаев в ОГ (1.1) и 46 (40,4 %) в СГ, $p = 0,535$).

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: 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).

Мы не обнаружили значимых различий в частоте ППФ, которые встречались у 32,5 % пациентов при применении ПУВ и у 31,5 % пациентов 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, послеоперационный период которых осложнился ППФ. Так, при наличии ППФ частота гастростаза различной степени выраженности составила в ОГ (1.1) 12 (44,4 %), 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 ($p = 0,013$).

Активизация в первый послеоперационный день ($p < 0,001$), отхождение газов ($p < 0,001$), начало энтерального питания ($p < 0,001$), удаление внутрибрюшных дренажей ($p < 0,001$), уретрального катетера ($p < 0,001$), а также отмена послеоперационной инфузионной терапии ($p < 0,001$) значительно раньше проходили в ОГ 1.1.

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 2).

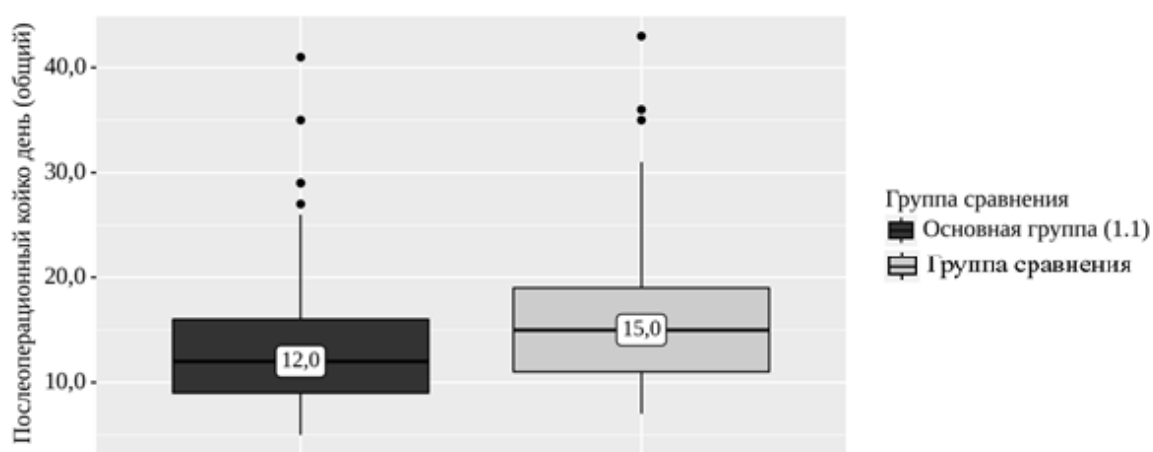


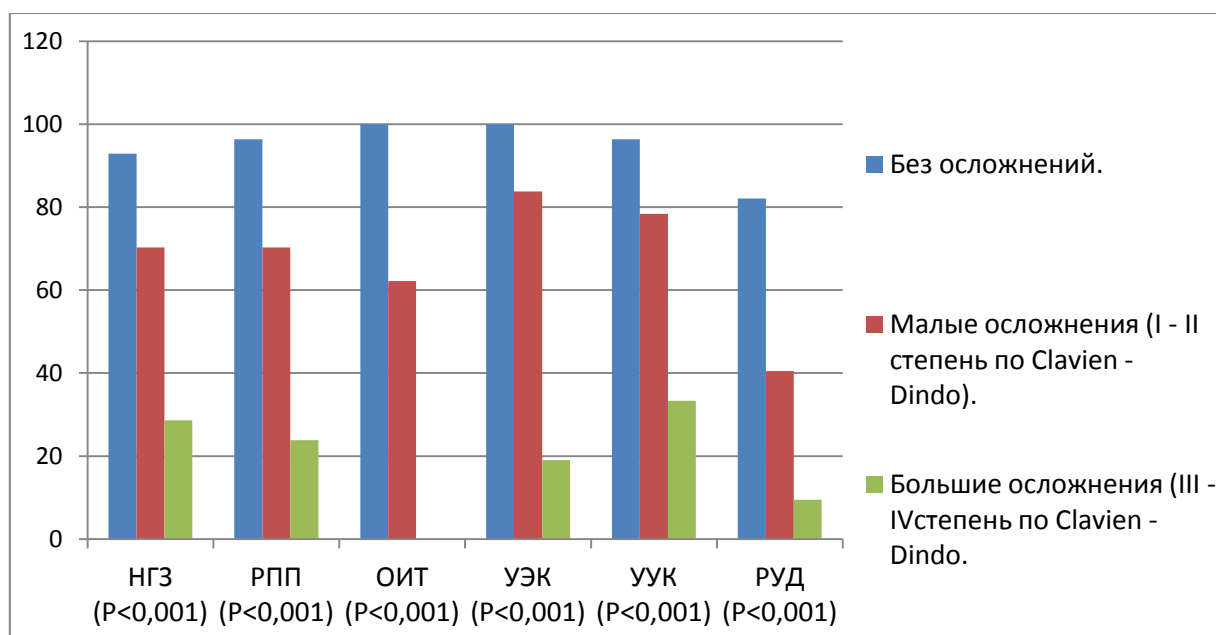
Рисунок 2 – Общий послеоперационный койко-день в зависимости от группы сравнения

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, $p < 0,001$). 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 (21; 26) дней, $p = 0,269$).

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

В ходе анализа установлено, что имелаась неоптимальная приверженность (менее 75 %) к следующим компонентам ПУВ: отказ от назогастрального зонда или удаление зонда в первый послеоперационный день – 58 (67,4 %), прием твердой пищи на второй ПОД – 58 (67,4 %), отмена послеоперационной инфузионной терапии на четвертый ПОД – 51 (59,3 %), удаление эпидурального катетера на четвертый ПОД – 63 (73,3 %), удаление уретрального катетера на второй ПОД – 63 (73,3 %), удаление внутрибрюшных дренажей на третий ПОД – 40 (46,5 %).

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 3).



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

Результаты внедрения программ предоперационной подготовки (преабилитации). Оценку эффективности программ предоперационной подготовки (преабилитации) проводили только для пациентов, перенесших ПДР. 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 длительностью 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 сопоставимы ($p = 0,966$). Пациенты были сопоставимы по возрасту ($p = 0,703$), ИМТ ($p = 0,159$), оценке по ASA ($p = 0,678$), а также по большинству остальных предоперационных и интраоперационных показателей.

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 ($p = 0,562$). При повторном измерении данного показателя перед операцией выявлены статистически значимые изменения в анализируемых группах. Так, в ОГ (1.3) показатель Т6МХ увеличился и составил $482,1 \pm 33,9$ ($p < 0,001$), тогда как в СГ 1.3 значимых различий не выявлено – $436,7 \pm 38,5$ ($p = 0,250$). 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 не значимым (36,0 г/л против 35,0 г/л, $p = 0,352$). Динамика показателей ПНИ и

альбумина в ОГ (1.3) свидетельствует об эффективности преабилитации в нормализации нутриционного статуса пациентов.

Различные послеоперационные осложнения развились у 12 (57,1 %) пациентов ОГ (1.3) и у 16 (69,6 %) – СГ 1.3. И хотя наблюдается тенденция снижения частоты осложнений в ОГ (1.3), статистически значимых различий достигнуть не удалось ($p = 0,392$). Также группы были сопоставимы по частоте летальности ($p = 0,605$), инфекционным осложнениям ($p = 0,836$), ППФ ($p = 0,943$). 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.

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

Анализ факторов риска неудачи программ ускоренного восстановления при операциях на поджелудочной железе. При анализе пациентов из ОГ (1.1 и 1.3) нами 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 неудачной, если у пациента имеются один или несколько из следующих 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). При сравнении пред- и интраоперационных показателей между данными группами, установлены факторы, имеющие статистически значимые различия, а именно: в группе неУВ чаще встречались пациенты с оценкой ASA III (60,0 % против 34,3 %, $p = 0,009$), старше 70 лет (45,0 % против 23,9 %, $p = 0,023$), с наличием саркопении (40,0 % против 20,9 %, $p = 0,033$), а также с «мягкой» паренхимой ПЖ (57,5 % против 31,3 %, $p = 0,007$). Далее проведен

мультивариантный логистический регрессионный анализ, результаты которого представлены в таблице 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 4 – Мультивариантный анализ факторов риска неудачи протокола ускоренного восстановления и соответствующие баллы прогностической модели

Фактор риска	Отношение шансов	95 % ДИ	p	Баллы
Возраст, лет				
- ≤ 69	1,0	—	0,03	0
- 70–74	1,7	1,2–2,4		1
- 75–79	4,6	1,8–11,9		2
≥ 80	7,2	2,1–23,2		3
Саркопения				
- нет	1,0	—	0,01	0
- да	4,75	1,7–11,9		2
Оценка по ASA				
- I/II	1,0	—	0,04	0
- III	1,8	1,1–2,6		1
Плотность паренхимы ПЖ				
- «жесткая»	1,0	—	< 0,01	0
- «мягкая»	5,9	1,8–15,4		2

Минимальное количество баллов составляет 0, максимальное – 8. Площадь под ROC-кривой разработанной балльной системы 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 5, более или равной 5, риск неудачи ПУВ для пациента оценивается как высокий. Чувствительность, специфичность и общая точность (ЧСТ) модели составили 85,0 %; 80,6 % и 82,2 % соответственно.

Анализируя соотношения частоты приверженности компонентам ПУВ в сравниваемых группах установлено, что в группе неУВ значимо меньшая приверженность была только для послеоперационных компонентов, а именно: удаления назогастрального зонда в конце операции или в первый ПОД ($p = 0,078$), приема пищи на второй ПОД ($p = 0,019$), отмены послеоперационной инфузионной

терапии на четвертый ПОД ($p = 0,007$), удаления эпидурального катетера на четвертый ПОД ($p = 0,039$), раннего удаления внутрибрюшных дренажей ($p = 0,013$).

Способ профилактики послеоперационной панкреатической фистулы.

С учетом значительного влияния ППФ на частоту осложнений, длительность послеоперационного койко-дня нами была поставлена задача разработать способ профилактики клинически значимой послеоперационной панкреатической фистулы (КЗ ППФ). При разработке способа профилактики ППФ было предположено, что для достижения максимальной эффективности следует воздействовать на основные механизмы, приводящие к развитию ППФ. 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).

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 не высокими. По основным пред- и интраоперационным показателям группы были сопоставимы. Однако оценивая послеоперационные результаты, установлено значимое снижение частоты больших послеоперационных осложнений (Clavien – Dindo III-IV) в ОГ 1.2 в сравнении с СГ 1.2 (16 % против 34,8 %, $p = 0,033$). Общая частота развития ППФ в обеих группах была сопоставимой (28,0 % против 39,1 %, $p = 0,247$). 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 ($p = 0,035$). При анализе возникновения КЗ ППФ, основываясь на шкале Fistula Risk Score (FRS), в

ОГ (1.2) и СГ 1.2 установлены значимые различия у пациентов промежуточного и высокого риска (6,1 % против 26,7 %, $p = 0,025$).

Послеоперационная панкреатическая фистула является одним из наиболее частых и значимых осложнений при операции на ПЖ. 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), сложно применимы в клинической практике, отсутствует возможность дооперационной стратификации пациентов по степени риска. Нами была поставлена задача разработки ряда прогностических шкал и методов оценки риска развития послеоперационных осложнений.

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. Данные, необходимые 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 неКЗППФ (80 пациентов); 2) пациенты, у которых в послеоперационном периоде развилась КЗ ППФ – группа КЗППФ (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, нозологию, 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 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 «плотная».

По большинству предоперационных показателей группы пациентов были сопоставимы, однако имелись статистически значимые различия по среднему диаметру главного панкреатического протока, в группе неКЗППФ – $(5,4 \pm 1,8)$ мм, в группе КЗППФ – $(2,5 \pm 1,7)$ мм ($p < 0,001$), а также по частоте случаев значения

плотности паренхимы в области предполагаемой резекции ПЖ ≤ 30 НУ, по данным КТ (33,8 % против 73,9 % соответственно, $p < 0,001$). При оценке интраоперационных параметров установлены значимые различия по объему кровопотери, составляющей в группе неКЗППФ 410 (210; 550) мл, в группе КЗППФ – 640 (450; 800) мл ($p < 0,001$). Полученные факторы включены в мультивариантный логистический анализ. С целью разработки прогностической модели для каждого фактора из мультивариантного логистического анализа были присвоены баллы в зависимости от выраженности каждого признака (Таблица 5). Минимальная сумма баллов в данной модели составляла 0, максимальная – 8 баллов.

Таблица 5 – Мультивариантный анализ факторов риска развития клинически значимой послеоперационной панкреатической фистулы и соответствующие баллы прогностической модели.

Фактор риска	ОШ	95% ДИ	p	Баллы
Плотность паренхимы ПЖ, по данным КТ:				
- Плотная ($> +30$ НУ)	1,0	—	0,003	0
- Мягкая ($\leq +30$ НУ)	4,81	1,8–12,1		2
Диаметр главного панкреатического протока, мм				
- ≥ 5	1,0	—	$< 0,001$	0
- 4	1,7	1,1–2,5		1
- 3	5,6	1,9–15,1		2
- ≤ 2	8,8	2,0–26,1		3
Интраоперационная кровопотеря, мл				
- ≤ 500	1,0	—	0,001	0
- 501–700	1,5	1,1–2,2		1
- 701–1000	4,3	1,6–10,7		2
- > 1000	6,7	1,8–21,2		3

Площадь под ROC-кривой (AUC) составила $0,864 \pm 0,044$ с 95 % ДИ 0,747–0,920. Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$). ОТО показателя баллы, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 4. При сумме баллов выше данной величины или равной ей прогнозировали развитие КЗППФ. ЧСТ 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).

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, перенесшие дистальную резекцию (ДР) ПЖ. Данные, необходимые для включения в анализ для разработки прогностической модели, получены у 70 пациентов. Пациенты были разделены на следующие группы: 1) группа без ППФ; 2) группа ППФ, которая наряду с пациентами, у которых развились КЗ ППФ, включала также и пациентов с биохимической несостоятельностью (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. 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 ($p = 0,002$). При оценке послеоперационных показателей выявлены значимые различия в показателе уровня альбумина в первый ПОД, 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 ОТО значения 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 значение разницы альбумина (АДО – АПО1) выше 14 г/л является прогностическим фактором развития ППФ при ДР. Стоит отметить, что ОТО являлся показатель 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. 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 НУ по данным компьютерной томографии ($p = 0,006$) и

разностью показателей альбумина (АПО1 – АДО) более 14 г/л ($p = 0,007$). Наилучшей прогностической точностью обладает модель, включающая в себя комбинацию из трех выявленных факторов риска (Таблица 6). На разработанную модель получен патент на изобретение (патент РФ № 2741222 от 22.01.2021).

Таблица 6 – 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 %
Разность альбумина > 14 г/л	73,1 %	72,7 %	72,9 %
Комбинация трех факторов	84,6 %	79,5 %	81,4 %

Влияние саркопении на послеоперационные результаты при резекционных вмешательствах на поджелудочной железе. В анализ были включены пациенты из ОГ 1.1 (82) и СГ (26) – всего 108 пациентов. У 64 (59,3 %) пациентов не было саркопении, тогда как у 44 (40,7 %) пациентов выявлено наличие саркопении. Ожидаемо статистически значимые различия у пациентов без и с саркопенией 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 остальным пред- и интраоперационным показателям пациенты были сопоставимы.

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 в 12 (18,8 %) случаях ($p = 0,021$). Также у пациентов с саркопенией значимо 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. 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 ($p < 0,001$).

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), определенной по данным КТ, с одной из сторон, к квадрату роста пациента ($\text{иБПМ} = \text{ПБПМ} / (\text{длина тела в метрах})^2$). Данный способ технически является более простым и менее трудоемким, чем вычисление СМИ (Рисунок 4).

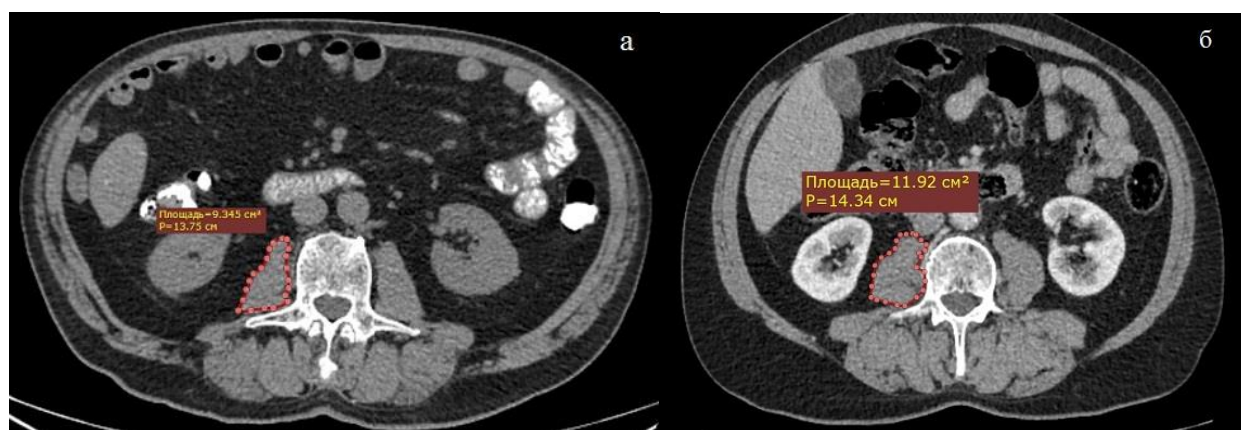


Рисунок 4 – Компьютерная томография органов брюшной полости на уровне L3 (выделена большая поясничная мышца (БПМ): а) пациент с саркопенией, мужчина (площадь БПМ – 9,345 см², иБПМ – 2,85 см²/м²); б) пациент без саркопении, мужчина (площадь БПМ – 11,92 см², иБПМ – 4,22 см²/м²).

Путем проведения ROC-анализа определена ОТО значения иБПМ для диагностики саркопении, которое составляло 3,5 см²/м² (AUC 0,866 ± 0,044 с 95 % ДИ 0,800–0,971, $p < 0,001$) для мужчин и 2,7 см²/м² (AUC составила 0,843 ± 0,053 с 95 % ДИ 0,750–0,956, $p < 0,001$) для женщин. Если значение иБПМ у пациента ниже указанных значений, делается вывод о наличии у него саркопении (патент РФ № 2745878 от 02.04.2021). ЧСТ разработанного способа диагностики саркопении для мужчин и женщин составили 86,9 %, 82,3 %, 84,2 % и 80,9 %, 83,3 %, 82,3 % соответственно.

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. Нами была поставлена задача разработки нового способа предоперационной оценки риска развития ППФ с применением ЭУС эластометрии и расчетом коэффициента деформации (КД), равного отношению жесткости парапанкреатической клетчатки (референтной области) к жесткости паренхимы ПЖ в области планируемой резекции.

Для решения данной задачи ЭУС эластометрия с расчетом КД была выполнена 30 пациентам из ОГ 1.1 (23 ПДР, 7 дистальных резекций ПЖ). 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 большинству пред- и интраоперационных показателей.

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 безКЗППФ, $p = 0,029$). Среднее значение КД составило 36 ± 17 (95 % ДИ 28–44) в группе пациентов безКЗППФ и 18 ± 5 (95 % ДИ 14–22) – при развитии КЗ ППФ ($p < 0,001$). При проведении ROC-анализа, значение AUC составило $0,874 \pm 0,067$ с 95 % ДИ 0,742–1,000 ($p = 0,003$). 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. ЧСТ разработанной модели в прогнозировании риска ППФ составляет 85,7 %, 82,6 % и 83,3 % соответственно.

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. 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. Была произведена оценка предоперационных значений вышеперечисленных показателей, а также их значение в 1-й, 2-й, 3-й и 4-й послеоперационные дни (ПОД). 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. По основным параметрам группы были сопоставимы. 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 различие 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 ($p < 0,001$).

При проведении ROC-анализа 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, $p < 0,001$). 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 %.

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 %.

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 AUC (95 % ДИ) составляло $0,909 \pm 0,044$ (0,822–0,996), ОТО являлось значение 124,7 ($p < 0,001$). ЧСТ 90,9 %, 87,4 %, 88,0 %. 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).

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 %. Полученные данные свидетельствует о невысокой прогностической ценности данного лабораторного показателя.

Оценка эффективности комплексной периоперационной программы ускоренного восстановления. Основываясь на результатах, описанных ранее, была поставлена задача разработать комплексную периоперационную программу ускоренного восстановления (КПУВ) и оценить её влияние на послеоперационные результаты для пациентов, перенесших хирургические вмешательства на ПЖ. Для решения данной задачи с января 2021 по декабрь 2022 года было проведено двухцентровое, проспективное, рандомизированное, контролируемое исследование. Пациенты, подходящие для исследования, распределены по двум группам 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 реабилитации, идентичную той, что использовали для ОГ 1.3; 2) проведение комплексной периоперационной профилактики ППФ пациентам с высоким предоперационным риском развития КЗ ППФ (стратификацию пациентов по степени риска проводили при помощи оценки жесткости ткани ПЖ с применением эндоснографической эластометрии); 3) программу ускоренного восстановления.

По большинству основных пред- и интраоперационных показателей группы пациентов были сопоставимы. 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 %) дуоденумсохранных 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 %) дуоденумсохранных резекций головки ПЖ ($p = 0,741$).

Однако 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 КГ (Р) данные показатели составляли 71 (61; 76) и 36 (27; 43) соответственно ($p < 0,001$).

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 значительно быстрее проходило в КПУВ ($p < 0,001$). 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 ($p < 0,001$).

Для сравнения эффективности разработанной КПУВ над «стандартным» ПУВ и контрольной группой, произведено сравнение длительности койко-дня между КПУВ, ОГ 1.1 и СГ(Р) (Таблица 7). В результате проведенного анализа нами были выявлены статистически значимые различия ($p = 0,004$).

Таблица 7 – 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 $p_{\text{СГ(Р)} - \text{КПУВ}} = 0,002$ $p_{\text{СГ(Р)} - \text{ОГ 1,1}} = 0,044$
	ОГ 1.1	12	9–16	86	
	СГ(Р)	14	12–17	24	

Наряду с оценкой клинической эффективности ПУВ, таких как частота осложнений и послеоперационный койко-день, нами была поставлена задача оценки экономической эффективности данных программ.

Расчет затрат на лечение определяли, ориентируясь на 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 из затрат на питание пациентов и общехозяйственные затраты.

Медианы общих затрат на лечение пациентов в ОГ 1.1 составили 92 308 (58 964; 138 462) рублей, в СГ(Р) – 121 382 (96 316; 151 523) рублей ($p = 0,008$). Медианы общих затрат на лечение в КПУВ составили 71 774 (57 896; 94 443) рублей, в ОГ 1.1 – 92 308 (5 896; 138 462) рублей ($p = 0,021$).

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 удастся 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 работ, опубликованных автором по теме диссертации

1. 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, № 1. – С. 79–93.

2. 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.

3. 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 (48). – С. 167–176.

4. 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.

5. 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.

6. 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.

7. 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.

8. 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.

9. 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.

10. 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.

11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2021620934 Российская Федерация. База данных пациентов, перенесших хирургические вмешательства на поджелудочной железе: № 2021620814 : заявл. 28.04.2021: опубл. 11.05.2021 / Баранов А. И., **Дроздов Е. С.**, Клоков С. С., Дибина Т. В., Пикалова Л. В.; патентообладатель федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – 272 КБ.
18. Патент на изобретение № 2741222 С1 Российская Федерация, (51) МПК, А61В, 8/00 (2006.01). Способ прогнозирования развития послеоперационной панкреатической фистулы после дистальной резекции поджелудочной железы: № 2020129223 : заявл. 04.09.2020 : опубл. 22.01.2021 / Кошель А. П., **Дроздов Е. С.**, Родионова О. В., Дибина Т. В., Клоков С. С.; патентообладатель федеральное

государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – 1 с.

19. Патент на изобретение № 2742217 С1 Российская Федерация, (51) МПК, А61В, 8/00 (2006.01). Способ прогнозирования риска развития послеоперационной панкреатической фистулы после панкреатодуоденальной резекции : № 2020129224,; заявл. 04.09.2020 : опубл. 03.02.2021 / Кошель А. П., **Дроздов Е. С.**, Родионова О. В., Дибина Т. В., Клоков С. С.; патентообладатель федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – 1 с.

20. Патент на изобретение № 2745878 С1 Российская Федерация, (51) МПК, А61В 5/00 (2006.01), А61В 6/03 (2006.01). Способ оценки риска развития послеоперационных осложнений после панкреатодуоденальной резекции : № 2020129222,; заявл. 04.09.2020 : опубл. 02.04.2021 / Кошель А. П., **Дроздов Е. С.**, Родионова О. В., Дибина Т. В., Клоков С. С., Провоторов А. С.; патентообладатель федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – 1 с.

21. Патент на изобретение № 2793521 С1 Российская Федерация, (51) МПК, А61В 8/12 (2006.01). Способ прогнозирования развития послеоперационной панкреатической фистулы при планировании резекционных вмешательств на поджелудочной железе : № 2022119571 : заявл. 18.07.2022 : опубл. 04.04.2023 / **Дроздов Е. С.**, Короткевич А. Г., Ли Н. А., Кушеева В. А., Грищенко М. Ю.; патентообладатель федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – 2 с.

22. Патент на изобретение № 2798660 С1 Российская Федерация, G01N 33/68 (2006.01), G01N 33/74 (2006.01). Способ прогнозирования развития клинически значимой панкреатической фистулы после панкреатодуоденальной резекции : № 2023110582 : заявл. 25.04.2023 : опубл. 23.06.2023 / **Дроздов Е. С.**, Короткевич А. Г., Грищенко М. Ю.; патентообладатель федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – 2 с.

23. Патент на изобретение № 2798721 С1 Российская Федерация, А61К 9/00, А61К 35/39. А61К 31/573, А61К 35/42, А61Р 1/00. Способ профилактики послеоперационной панкреатической фистулы при резекционных вмешательствах на поджелудочной железе : № 2022126653 : заявл. 13.10.2022 : опубл. 23.06.2023 / **Дроздов Е. С.**, Короткевич А. Г., Ли Н. А., Клоков С. С., Грищенко М. Ю; патентообладатель федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – 2 с.

24. 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.

25. 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 // Материалы конференции // Pancreatology. – 2019. – Т. 19, № S1. – С. S30–S31.

26. 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.

27. 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.

28. Ускоренная реабилитация пациентов после дистальных резекций поджелудочной железы: опыт одного центра / А. П. Кошель, **Е. С. Дроздов**, С. С. Клоков [и др.] // Генетика в гастроэнтерологии: возможности и перспективы : материалы 46-й научной сессии ЦНИИ гастроэнтерологии // Доказательная гастроэнтерология. – 2020. – Т. 9, № 1–2. – С. 70.

29. Prediction of clinically relevant pancreatic fistula after pancreas resection / A. Koshel, **E. Drozdov**, T. Dibina, S. Klokov // 52nd meeting of the European Pancreatic Club combined with the International Association of Pancreatology // Pancreatology. – 2020. – Т. 20, № S1. – С. S170.

30. 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. // 52nd meeting of the European Pancreatic Club

combined with the International Association of Pancreatology // Pancreatology. – 2020. – Т. 20, № S1. – С. S167–S168.

31. **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.

32. **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. – С. 45.

33. **Drozdov, E.** A new clinical method for prediction of postoperative complication after pancreas resection / **E. Drozdov**, A. Baranov // 53rd meeting of the European Pancreatic Club // Pancreatology. – 2021. – Т. 21, № S1. – С. S101.

34. **Drozdov, E.** Predictive model for assessing the risk of developing postoperative pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy / **E. Drozdov**, A. Baranov // 53rd meeting of the European Pancreatic Club // Pancreatology. – 2021. – Т. 21, № S1. – С. S107.

35. **Drozdov, E.** Predictive Value of Sarcopenia on Postoperative Outcomes after Pancreas Resection / **E. Drozdov**, A. Baranov // Материалы конференции // НРВ. – 2021. – Т. 23, № S3. – С. S890–S891.

36. **Drozdov, E.** Clinical risk score model for prediction of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy / **E. Drozdov**, A. Baranov, N. Schefer // Материалы конференции // НРВ. – 2021. – Т. 23, № S3. – С. S958–S959.

37. 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.] // 26-й Российский онкологический конгресс, 15–17 ноября 2022, Москва : материалы конгресса // Злокачественные опухоли. – 2022. – Т. 12, № 3S1. – С. 147–148.

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	рандомизированных контролируемых исследований
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
ЧСТ	чувствительность, специфичность, общая точность
ЭУС	эндоскопическая ультрасонография