

© ДРОЗДОВ Е. С., КОРОТКЕВИЧ А. Г., ЛИ Н. А., КЛОКОВ С. С., ГРИЩЕНКО М. Ю.

УДК 616.37-006.2-08-035

DOI: 10.20333/25000136-2023-2-68-75

Периоперационный способ профилактики послеоперационной панкреатической фистулы при резекционных вмешательствах на поджелудочной железе

Е. С. Дроздов^{1,2}, А. Г. Короткевич³, Н. А. Ли¹, С. С. Клоков^{1,4}, М. Ю. Грищенко^{1,2}

¹ Сибирский государственный медицинский университет, Томск 634050, Российская Федерация

² Томский областной онкологический диспансер, Томск 634050, Российская Федерация

³ Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей Филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», Новокузнецк 654005, Российская Федерация

⁴ Медицинский центр им. Г.К. Жерлова, Северск 636013, Томская обл., Российская Федерация

Цель исследования. Разработать способ профилактики клинически значимой послеоперационной панкреатической фистулы (КЗ ППФ) при резекционных вмешательствах на поджелудочной железе (ПЖ) и оценить его эффективность в клинической практике.

Материал и методы. В исследование включено 96 пациентов, в том числе 57 (59 %) мужчин и 49 (41 %) женщин. Пациентам были выполнены стандартные объемы оперативных вмешательств: панкреатодуоденальная резекция, дистальная и центральная резекция ПЖ. Пациенты были разделены на две группы. Контрольная группа (46 пациентов) включала пациентов, которым проводилась стандартная профилактика послеоперационной панкреатической фистулы (ППФ), включающая в себя октреотид. Основную группу составили 50 пациентов, которым проводилась комплексная медикаментозная периоперационная профилактика ППФ, включающая в себя предоперационное назначение ферментозаместительной терапии, а также периоперационное назначение препаратов преднизолон, октреотид, дротаверин и апротекс.

Результаты. Среди пациентов в сравниваемых группах не было статистически значимых различий по возрасту, полу, оценке по ASA и индексу массы тела. При оценке послеоперационных осложнений выявлено статистически значимое снижение «больших» осложнений (Clavien – Dindo III – IV) в основной группе пациентов по сравнению с контрольной группой (8 случаев (16 %) против 16 случаев (34,8 %), соответственно, $p=0,03$). Выявлено уменьшение частоты КЗ ППФ у пациентов из основной группы с «мягкой» паренхимой ПЖ (7,4 % против 29,6 %, $p=0,03$), а также у пациентов промежуточного и высокого риска стратифицированных по Fistula risk score (6,1 % против 26,7 %, $p = 0,02$).

Заключение. Предложенный способ профилактики ППФ позволяет снизить частоту развития КЗ ППФ, а также «больших» послеоперационных осложнений у пациентов из группы высокого риска с «мягкой» паренхимой ПЖ.

Ключевые слова: поджелудочная железа, послеоперационные осложнения, панкреатическая фистула, панкреатодуоденальная резекция, дистальная резекция поджелудочной железы.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Дроздов ЕС, Короткевич АГ, Ли НА, Клоков СС, Грищенко МЮ. Периоперационный способ профилактики послеоперационной панкреатической фистулы при резекционных вмешательствах на поджелудочной железе. *Сибирское медицинское обозрение*. 2023;(2):68-75. DOI: 10.20333/25000136-2023-2-68-75

Perioperative method for prevention of postoperative pancreatic fistula during resection interventions on the pancreas

E. S. Drozdov^{1,2}, A. G. Korotkevich³, N. A. Li¹, S. S. Klokov⁴, M. Yu. Grishchenko^{1,2}

¹ Siberian state medical university, Tomsk 634050, Russian Federation

² Tomsk Regional Oncology Hospital, Tomsk 634050, Russian Federation

³ Novokuznetsk State Institute for Advanced Training of Doctors Branch of the Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education «Russian Medical Academy of Continuing Professional Education», Novokuznetsk 654005, Russian Federation

⁴ The medical center of G. K. Zherlov, Seversk 636013, Tomsk Region, Russian Federation

The aim of the research. To develop a method for prevention of clinically significant postoperative pancreatic fistula (CS-POPF) during resection interventions on the pancreas (P) and evaluate its efficacy in clinical practice.

Material and methods. The study included 96 patients, including 57 (59 %) males and 49 (41 %) females. The patients underwent standard volumes of surgical interventions: pancreaticoduodenal resection, distal and central resection of the pancreas. The patients were divided into two groups. The control group (46 patients) included patients who received standard preventive procedures against postoperative pancreatic fistula (POPF), including octreotide. The main group consisted of 50 patients who underwent complex medical perioperative POPF prevention, including preoperative enzyme replacement therapy as well as perioperative administration of prednisolone, octreotide, drotaverine and aprotex.

Results. Among patients in the compared groups, there were no statistically significant differences in age, gender, ASA score and body mass index. When assessing postoperative complications, a statistically significant decrease in “major” complications (Clavien-Dindo III-IV) was revealed in the main group of patients compared with the control group (8 cases (16 %) versus 16 cases (34.8 %), respectively, $p = 0.03$). There was a decrease in the incidence of CS-POPF

in patients from the main group with “soft” pancreatic parenchyma (7.4 % vs 29.6 %, $p = 0.03$), as well as in patients with intermediate and high risk stratified by the Fistula risk score (6.1 % vs 26.7 %, $p=0.02$).

Conclusion. The proposed method for POPF prevention makes it possible to reduce the incidence of CS-POPF, as well as “major” postoperative complications in high-risk patients with “soft” pancreatic parenchyma.

Key words: pancreas, postoperative complications, pancreatic fistula, pancreaticoduodenal resection, distal pancreatic resection.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Drozdov ES, Korotkevich AG, Li NA, Klokov SS, Grishchenko MYu. Perioperative method for prevention of postoperative pancreatic fistula during resection interventions on the pancreas. *Siberian Medical Review*. 2023;(2):68-75. DOI: 10.20333/25000136-2023-2-68-75

Введение

Операции на поджелудочной железе (ПЖ) сопряжены с высоким риском послеоперационных осложнений, среди которых послеоперационные панкреатические фистулы (ППФ) занимают особое место, являясь с одной стороны одним из самых частых осложнений, а также основной причиной большинства других серьезных осложнений. Частота данного осложнения при операциях на поджелудочной железе может достигать до 40 % [1, 2].

К настоящему времени предложено множество интраоперационных методик профилактики ППФ. Для пациентов перенесших панкреатодуоденальную резекцию (ПДР), эти методы включают различные варианты панкреатодигестивных анастомозов, стратегии дренирования брюшной полости, стентирования панкреатического протока (внутреннего и наружного). При дистальных резекциях ПЖ используют различные варианты пересечения паренхимы и обработки культи ПЖ [3, 4]. Однако большинство авторов сходятся во мнении, что применение только «хирургических» способов профилактики ППФ не может быть достаточно эффективным, поскольку в основе возникновения ППФ лежит множество факторов, а именно воспалительный каскад в области пересечения ПЖ, экзокринная секреция и активация панкреатических ферментов, спазм протоковой системы ПЖ [5]. Существуют также работы показывающие роль предоперационной ферментной недостаточности, как фактора риска ППФ [6].

Одной из возможных причин развития осложнений является послеоперационный панкреатит, который развивается на фоне повреждения панкреатической паренхимы и активации воспалительного каскада. Ранее считалось, что при остром воспалении ПЖ активация панкреатических ферментов, таких как трипсиноген, является наиболее важным патогенетическим фактором. Однако недавние экспериментальные исследования острого панкреатита на животных показали, что воспалительный каскад происходит параллельно с активацией трипсиногена, и что ацинарные клетки могут вести себя, подобно воспалительным клеткам [7]. По мнению ряда авторов, одним из способов профилактики послеоперационного панкреатита, и как следствие других осложнений является периоперационное применение

глюкокортикоидов (ГК). Данный метод показало свою эффективность, как при ПДР, так и при дистальной резекции, позволяя уменьшить частоту «больших» послеоперационных осложнений, а также ППФ [8, 9].

Огромное количество работ посвящено применению аналогов соматостатина для профилактики ППФ и других осложнений хирургии ПЖ. Данные работ противоречивы, в одних из них показана эффективность, в других не эффективность данной группы препаратов [10, 11]. Существуют работы показывающие эффективность ингибиторов протеолитических ферментов, а также многокомпонентных лекарственных схем для профилактики ППФ, как при ПДР, так и при дистальной резекции ПЖ у пациентов высокого риска развития данного осложнения [12, 13].

Однако проблема профилактики ППФ далека от своего решения, а большинство работ изучающих возможность медикаментозной профилактики ППФ, описывает применение данных препаратов только в интра- и послеоперационном периоде. Нами сделано предположение, что разработка периоперационной многокомпонентной лекарственной схемы профилактики ППФ, действующей на большинство звеньев патогенеза ППФ и в которой входящие в нее препараты применялись бы периоперационно, может быть эффективным инструментом профилактики ППФ, что может улучшить послеоперационные результаты.

Цель исследования. Разработать способ профилактики клинически значимой послеоперационной панкреатической фистулы (КЗ ППФ) при резекционных вмешательствах на ПЖ и оценить его эффективность в клинической практике.

Материал и методы

Проведено ретроспективно – проспективное, двухцентровое исследование. В исследование включено 96 пациентов проходивших лечение в ОГАУЗ «Медицинский центр им. Г.К. Жерлова» и ОГАУЗ «Томский областной онкологический диспансер». Всем пациентам, включенным в исследование, были выполнены различные варианты резекционных хирургических вмешательств на ПЖ, а именно ПДР, дистальная и центральная резекция ПЖ.

Критерии включения:

- 1) пациенты с доброкачественными и злокачественными образованиями поджелудочной

железы, большого дуоденального соска, терминального отдела холедоха, двенадцатиперстной кишки, которым показано оперативное лечение;

- 2) возраст пациента более 18 лет;
 - 3) отсутствие тяжелой сопутствующей патологии.
- Критерии исключения:

- 1) наличие отдаленного метастазирования;
- 2) пациенты, оперированные по поводу хронического панкреатита и его осложнений
- 3) аллергическая реакция на один из препаратов включенных в разработанную схему профилактики ППФ.

Пациенты были разделены на две группы. Контрольная группа – включала в себя пациентов, которым проводилась стандартная профилактика послеоперационной панкреатической фистулы (ППФ), включающая в себя октреотид 1 мл (300 мкг) подкожно три раза в день, в течении 5-7 дней. В основную группу включены пациенты, которым проводилась комплексная периоперационная профилактика ППФ, включающая в себя назначение за 10 дней до планируемого оперативного вмешательства ферментозаместительной терапии препаратом креон 25000, перорально, в дозировке 50000 ЕД (2 кишечно растворимые капсулы) во время еды, 3 раза в сутки. В день операции за 2 часа до ее начала преднизолон 2 мл (60 мг) внутривенно, октреотид 1 мл (300 мкг) подкожно, а протекс 200000 АТрЕ внутривенно капельно, дротаверин 2 мл (50 мг) внутривенно. Введение препаратов преднизолон, октреотид и дротаверин продолжают в прежней дозировке каждые 8 часов, в течение 3 дней. А протекс вводят 2 дня после операции в дозировке 100000 АТрЕ в сутки, внутривенно.

Для классификации ППФ использовали рекомендации International Study Group on Pancreatic Surgery (ISGPS) [14]. Фистулы типа В и С считались клинически значимыми. Тяжесть послеоперационных осложнений классифицировалась по Clavien–Dindo [15].

Для стратификации пациентов по степени риска послеоперационной панкреатической фистулы использовали бальную прогностическую модель разработанную Callery MP et al. – Fistula Risk Score (FRS) [16]. Согласно данной модели пациенты разделяются на группы незначительного, низкого, промежуточного и высокого риска.

Периоперационное ведение пациентов в обеих группах осуществляли с использованием протоколов ускоренного восстановления. Все операции выполнены из лапаротомного доступа. Формирование панкреато-дигестивного анастомоза при ПДР и центральной резекции проводили, как по методике панкреато-юноанастомоз (инвагинационный и «проток – слизистая» варианты), так и панкреатогастроанастомоз.

Формирование анастомозов выполняли с помощью монофиламентной нити PDS, 3-0. Дренаж брюшной полости осуществляли при помощи двух дренажей по типу Джексон–Прат. При выполнении дистальной резекции закрытие культи ПЖ осуществляли, как с использованием швигирующей – режущих степлерных аппаратов, так и ручным способом с прошиванием культи нитью PDS 3-0. Область культи ПЖ дренировали одним дренажем Джексона – Прага. Уровень амилазы в отделяемом из дренажей определяли на 1-й, 3-й, 5-й и т. д. послеоперационные дни. Критерием удаления дренажей являлся уровень амилазы в отделяемом из брюшной полости не превышающий уровень амилазы в плазме крови более чем в три раза, а также отсутствие патологического отделяемого по дренажу.

При проведении статистической обработки полученных результатов использовали программу Statsoft Statistica 10.0. Нормальность распределения количественных показателей оценивали с использованием критерия Колмогорова-Смирнова. Описательные данные представлены в формате $M \pm \sigma$ (среднее значение и стандартное отклонение, для данных имеющих нормальное распределение), медиана (Me) с указанием первого (Q1) и третьего (Q3) квартиля (для данных имеющих признаки, отличающиеся от нормального) или число пациентов и процент. Для критериев имеющих нормальное распределение был применен тест Стьюдента, для оценки значимости различий выборок, не подчиняющихся критерию нормального распределения, использовали U критерий Манна-Уитни. Критерий χ^2 был использован в исследовании в случаях сравнения двух несвязанных групп по качественному признаку. Различия между сравниваемыми переменными считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В исследование включено 57 (59%) мужчин и 49 (41 %) женщин, средний возраст пациентов включенных в исследование составил $63,1 \pm 6,5$ лет. При сравнении основной и контрольной группы не выявлено статистически значимой разницы в возрасте, индексе массы тела, этиологии заболевания по поводу которого выполнено оперативное вмешательство, сопутствующим заболеваниям, оценке по ASA (табл. 1).

Наиболее часто выполненным оперативным вмешательством являлась ПДР, которая выполнена в 63 (65,6 %) случаях. Дистальная резекция выполнена в 28 (29,2) случаях, центральная резекция в 5 (5,2 %) случаях. Статистических различий между группами в частоте выполнения различных вариантов хирургических вмешательств, а также методики формирования панкреато-дигестивного анастомоза выявлено не было ($p=0,908$ и $0,640$ соответственно). При

пальпаторной оценке плотности ПЖ «мягкая» паренхима выявлена в 27 случаях, как в основной, так и в контрольной группе ($p=0,643$) (табл. 1).

При оценке основных интраоперационных и послеоперационных показателей, сравниваемые группы пациентов были сопоставимы по длительности операции, интраоперационной кровопотере, частоте инфекционных осложнений, нарушении эвакуации из желудка, аррозивным кровотечениям, повторным операциям, длительности госпитализации (табл. 2).

При анализе общей частоты осложнений в основной и контрольной группе различия между группами были статистически не значимы (73,9 % против 74 %, $p=0,992$). Однако при анализе частоты «малых» (Clavien-Dindo I-II) и «больших» (Clavien-Dindo III-IV) осложнений, установлено, что «малые» осложнения чаще встречались в основной группе (27 (54 %) случаев против 15 (32,6 %) случаев, $p=0,03$), тогда как

«большие» осложнения, чаще наблюдались в контрольной группе (16 (34,8 %) случаев против 8 (16 %) случаев, $p=0,03$). Летальность между сравниваемыми группами была сопоставимой.

При анализе частоты возникновения ППФ между сравниваемыми группами значимых различий в частоте данного осложнения не выявлено (39,1 % против 28 %, $p=0,247$). Тем не менее имеется тенденция к более частому возникновению КЗ ППФ в контрольной группе, по сравнению с основной без статистически значимых различий (21,7 % против 10 %, $p=0,113$).

Однако при подгрупповом анализе частоты развития КЗ ППФ у пациентов с «мягкой» (54 пациента) и «жесткой» (42 пациента) паренхимой ПЖ, установлены статистически значимые различия. Так у пациентов с «мягкой» паренхимой из основной группы, частота развития КЗ ППФ была значимо ниже в сравнении с контрольной группы (2 случая против 8, $p=0,03$), тогда как при «жесткой» паренхиме

Таблица 1

Основные характеристики пациентов включенных в исследование

Table 1

Main characteristics of patients included in the study

	Группа		p
	Контрольная (n=46)	Основная (n=50)	
Пол, n (%)			
– мужской	26 (56,5)	31 (62)	0,619
– женский	20 (43,5)	29 (48)	
Возраст (лет), среднее	62 (56; 69)	63 (57; 69)	0,235
ИМТ (кг/м ²), среднее	26,4 ± 4,1	24,9 ± 3,9	0,06
Этиология			
– протоковая аденокарцинома	22 (47,8)	26 (52)	0,872
– НЭО	7 (15,3)	6 (12)	
– другое	17 (36,9)	18 (36)	
Сопутствующие заболевания, n (%)			
– сердечно-сосудистые	29 (63)	34 (68)	0,609
– сахарный диабет	15 (32,6)	15 (30)	0,783
– ХОБЛ	8 (17,4)	7 (14)	0,648
Варианты хирургических вмешательств, n (%)			
– ПДР	31 (67,4)	32 (64)	0,908
– дистальная резекция	13 (28,2)	15 (30)	
– центральная резекция	2 (4)	3 (6)	
Методика формирования панкреатодигестивного анастомоза, n (%)			0,640
– панкреатоюноанастомоза,	40 (87)	45 (90)	
– панкреатогастроанастомоз	6 (13)	5 (10)	
Диаметр ГПП, мм, среднее	2,8 ± 1,5	2,9 ± 1,3	0,727
Пальпаторная оценка плотности ткани ПЖ, n (%)			
– «мягкая»	27 (54,3)	27 (54)	0,643
– «жесткая»	19 (45,7)	23 (46)	
Предоперационное билиарное дренирование, n (%)			
– чрескожное	14 (30,4)	17 (34)	0,708
– транспапиллярное	8 (57,1)	7 (41,2)	
	6 (42,9)	10 (58,8)	

Примечание: ИМТ – индекс массы тела, ПЖ – поджелудочная железа, НЭО – нейроэндокринная опухоль, ПДР – панкреатодуоденальная резекция, ГПП – главный панкреатический проток, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

Note: ИМТ (BMI) – body mass index, ПЖ (P) – pancreas, НЭО (NET) – neuroendocrine tumour, ПДР (PDR) – pancreaticoduodenal resection, ГПП (MPD) – main pancreatic duct, ХОБЛ (COPD) – chronic obstructive pulmonary disease.

Таблица 2

Основные интраоперационные и послеоперационные показатели

Table 2

Main intraoperative and postoperative parameters

	Группа		p
	Контрольная (n=46)	Основная (n=50)	
Длительность операции, минут, среднее	225 ± 54	215 ± 48	0,339
Интраоперационная кровопотеря, мл, среднее	450 (290; 590)	480 (270; 580)	0,668
ППФ, n (%)	18 (39,1)	14 (28)	0,247
– Биохимическая несостоятельность	8 (17,4)	9 (18)	0,937
– Клинически значимые (тип В + С по ISGPS)	10 (21,7)	5 (10)	0,113
Послеоперационные осложнения (по Clavien – Dindo), общее, n (%)	34 (73,9)	37 (74)	0,992
– без осложнений (0)	12 (26,1)	13 (26)	0,992
– малые осложнения (I – II)	15 (32,6)	27 (54)	0,03
– большие осложнения (III – IV)	16 (34,8)	8 (16)	0,03
– летальность (V)	3 (6,5)	2 (4)	0,579
Нарушение эвакуации из желудка, n (%)	8 (17,4)	5 (10)	0,290
Инфекционные осложнения, n (%)	13 (28,3)	9 (18)	0,232
Аррозивные кровотечения, n (%)	5 (10,9)	2 (4)	0,196
Повторные операции, n (%)	4 (8,6)	3 (6)	0,612
Послеоперационный койко-день, суток, среднее	13,3 ± 4,8	11,7 ± 3,9	0,07

Примечание: ППФ – послеоперационная панкреатическая фистула.

Note: ППФ (POPF) – postoperative pancreatic fistula.

статистически значимых различий в частоте возникновения КЗ ППФ в основной и контрольной группе не выявлено (p=0,802) (табл. 3). Также при анализе частоты возникновения КЗ ППФ в основной и контрольной группе основываясь на шкале FRS статистически значимых различий в подгруппах риска не выявлено. Однако при объединении пациентов промежуточного и высокого риска установлено, что частота развития КЗ ППФ в основной группе была ниже (p=0,02) (табл. 4).

Послеоперационные панкреатические фистулы остаются одним из самых частых и грозных осложнений в хирургической панкреатологии. Частота развития данного осложнения даже в высоко потоковых хирургических центрах специализирующихся на хирургии ПЖ составляет от 10 % до 28 % [17]. Не удивительным является факт, что к настоящему времени проведено большое количество работ изучающих возможность уменьшения частоты данного осложнения.

Таблица 3

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

Table 3

The incidence of clinically significant postoperative pancreatic fistulas in patients with “soft” and “hard” pancreatic parenchyma

	Группа		p
	Контрольная (n=46)	Основная (n=50)	
«Жесткая» паренхима ПЖ, n (%)	19 (41,3)	23 (46)	0,802
КЗ ППФ, n (%)	2 (10,5)	3 (13)	
«Мягкая» паренхима ПЖ, n (%)	27 (58,7)	27 (54)	0,03
КЗ ППФ, n (%)	8 (29,6)	2 (7,4)	

Примечание: КЗ ППФ – послеоперационная панкреатическая фистула.

Note: КЗ ППФ (CS-POPF) – clinically significant postoperative pancreatic fistula.

Таблица 4

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

Table 4

Incidence of severe postoperative pancreatic fistulas in the stratification of patients using the FRS

	Группа		p
	Контрольная (n=46)	Основная (n=50)	
– Незначительный риск по FRS, n (%)	6 (13)	5 (10)	-
– КЗ ППФ, n (%)	0	1 (2)	
– Низкий риск по FRS, n (%)	10 (21,7)	12 (24)	0,840
– КЗ ППФ, n (%)	2 (20)	2 (16,7)	
– Промежуточный риск по FRS, n (%)	16 (34,8)	16 (32)	0,144
– КЗ ППФ, n (%)	4 (25)	1 (6,3)	
– Высокий риск по FRS, n (%)	14 (30,4)	17 (34)	0,08
– КЗ ППФ, n (%)	4 (28,6)	1 (5,9)	
– Промежуточный и высокий риск по FRS, n (%)	30 (65,2)	33 (66)	0,02
– КЗ ППФ (%)	8 (26,7)	2 (6,1)	

Примечание: КЗ ППФ – послеоперационная панкреатическая фистула.

Note: КЗ ППФ (CS-POPF) – clinically significant postoperative pancreatic fistula.

К настоящему времени основными механизмами лежащими в основе возникновения ППФ по мнению большинства авторов являются воспалительные реакции в области пересеченной ПЖ с развитием локального панкреатита различной степени выраженности, активация протеолитических ферментов, спазм гладкомышечной мускулатуры протоковой системы ПЖ [18, 19].

По результатам ранее проведенных работ, одним из факторов оказывающих влияние на вероятность развития ППФ является периперационная ферментная недостаточность, однако механизмы лежащими в основе данного факта остаются не до конца изученными [6]. По результатам систематического обзора проведенного D.S. Tseng et al., экзокринная панкреатическая недостаточность встречается у каждого второго пациента со злокачественными образованиями поджелудочной железы или периампулярной области [20]. Согласно результатам ряда работ и гайдлайнов, назначение ферментозаместительной терапии, показано всем пациентам, которым планируются хирургические вмешательства на ПЖ, не зависимо от наличия или отсутствия симптомов экзокринной недостаточности и данных лабораторного тестирования [21].

Имеются работы показывающие эффективность назначения ГК при резекционных вмешательствах на ПЖ. Так в работе проведенной M. Laaninen et al. показано, что применение гидрокортизона позволяет уменьшить частоту «больших» осложнений при ПДР (18 % против 41 %; $p < 0,05$). В работе проведенной A. Antila et al. применение ГК при дистальной резекции позволило уменьшить частоту КЗ ППФ (5,9 % против 42,9 %, $p = 0,028$), а также «больших» осложнений (5,9 % против 21,4 %, $p = 0,034$) [8,9]. Однако существуют работы, которые не показывают эффективность данной группы препаратов при операциях на ПЖ [22].

При разработке предложенного способа профилактики ППФ было сделано предположение, что для его эффективности, по возможности необходимо воздействовать на большинство известных механизмов участвующих в развитии ППФ. Таким образом, в способ были включены ферментозаместительный препарат, аналог соматостатина, глюкокортикоид, спазмолитик, а также ингибитор протеолиза. Еще одной из гипотез, выдвинутой нами при разработке способа профилактики, которая может увеличить его эффективность, было использование первых доз препаратов до начала хирургического лечения.

В проведенном исследовании общая частота послеоперационных осложнений в обеих группах составила 74 % (71/96), что приблизительно соотносится с результатами других исследований [12]. По общей

частоте осложнений сравниваемы группы пациентов были сопоставимы. Однако в основной группе частота «больших» осложнений (Clavien-Dindo III-IV) была статистически значима ниже, чем в контрольной группе (16 % против 34,8 % соответственно, $p = 0,03$), что очевидно связано со снижением частоты КЗ ППФ в основной группе. И хотя данный показатель не отразился в статистически значимой разнице длительности послеоперационного койко-дня в сравниваемых группах, наблюдается тенденция к снижению данного показателя в основной группе в сравнении с контрольной (11,7±3,9 дней против 13,3±4,8 дней, $p = 0,07$).

Как видно из проведенной работы, разработанная методика профилактики КЗ ППФ является эффективной у пациентов с «мягкой» паренхимой ПЖ определенной пальпаторно. Так у пациентов с «мягкой» паренхимой из контрольной группы КЗ ППФ возникли в 8 (29,6 %, 8/27) случаях, тогда как в основной группе данный показатель составил 2 (7,4 %, 2/27) случая ($p = 0,03$). Тогда как при сравнении пациентов с «жесткой» паренхимой в контрольной и основной группах частота КЗ ППФ была сопоставимой (10,5 % и 13 % соответственно, $p = 0,802$). При стратификации пациентов по степени риска основанной на FRS, разработанный способ профилактики ППФ был эффективным в группе пациентов промежуточного и высокого риска по FRS ($p = 0,02$).

«Мягкая» паренхима ПЖ является общепризнанным фактором риска ППФ [23]. Однако поскольку разработанный способ профилактики ППФ предполагает свое начало до операционного вмешательства, возникает вопрос о возможности дооперационной стратификации пациентов по степени риска, определения жесткости паренхимы ПЖ. Возможности использования FRS ограничены, поскольку одним из критериев данной шкалы является интраоперационная кровопотеря, которая как очевидно не может быть определена до операции. К настоящему времени предложено несколько дооперационных методик стратификации риска пациентов основанных на оценке жесткости паренхимы ПЖ с применением КТ, МРТ, эластометрии [24, 25].

Одним из ограничений проведенного исследования является его ретроспективно – проспективный характер, и не вызывает сомнений необходимость проведения рандомизированного исследования для достоверной оценки эффективности предложенного способа профилактики ППФ. Также одним из ограничений может являться малый массив пациентов включенных в исследование.

Выводы

Предложенный способ профилактики ППФ показал свою эффективность в плане снижения частоты

развития КЗ ППФ, а также «больших» послеоперационных осложнений у пациентов из группы высокого риска с «мягкой» паренхимой ПЖ. Способ может найти широкое применение в клинической практике, а также улучшить послеоперационные результаты при резекционных вмешательствах на ПЖ.

Литература / References

1. Nishikawa M, Yamamoto J, Hoshikawa M, Einama T, Noro T, Aosasa S, Tsujimoto H, Ueno H, Kishi Y. Stapler sizes optimized for pancreatic thickness can reduce pancreatic fistula incidence after distal pancreatectomy. *Surgery Today*. 2020;50(6):623-631. DOI: 10.1007/s00595-019-01929-z
2. Coppola A, Cammarata R, La Vaccara V, Farolfi T, Caputo D. New Frontiers of Early Diagnosis of Pancreatic Fistula after Pancreaticoduodenectomy. *Journal of Clinical Medicine*. 2022;11(21):6423. doi: 10.3390/jcm11216423
3. Hai H, Li Z, Zhang Z, Cheng Y, Liu Z, Gong J, Deng Y. Duct-to-mucosa versus other types of pancreaticojejunostomy for the prevention of postoperative pancreatic fistula following pancreaticoduodenectomy. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2022;3(3):CD013462. DOI: 10.1002/14651858.CD013462. pub2
4. Marchegiani G, Bassi C. Prevention, prediction, and mitigation of postoperative pancreatic fistula. *The British Journal of Surgery*. 2021;108(6):602-604. DOI: 10.1093/bjs/znac125
5. Jiang L, Ning D, Chen X. Prevention and treatment of pancreatic fistula after pancreatic body and tail resection: current status and future directions. *Frontiers of Medicine*. 2020;14(3):251-261. DOI: 10.1007/s11684-019-0727-3
6. Kawaida H, Kono H, Hosomura N, Amemiya H, Itakura J, Fujii H, Ichikawa D. Surgical techniques and postoperative management to prevent postoperative pancreatic fistula after pancreatic surgery. *World Journal of Gastroenterology*. 2019;25(28):3722-3737. DOI: 10.3748/wjg.v25.i28.3722
7. Morris-Stiff G, Khithani A, Cegniz T, Aleassa E, Anzlovar N. Perioperative pancreatic enzyme replacement therapy reduces morbidity in patients undergoing pancreaticoduodenectomy. *JAMA*. 2001; (286): 1754-1758.
8. Lee PJ, Papachristou GI. New insights into acute pancreatitis. *Nature reviews. Gastroenterology and hepatology*. 2019;16(8):479-496. DOI:10.1038/s41575-019-0158-2
9. Antila A, Siiki A, Sand J, Laukkarinen J. Perioperative hydrocortisone treatment reduces postoperative pancreatic fistula rate after open distal pancreatectomy. A randomized placebo-controlled trial. *Pancreatology*. 2019;19(5):786-792. DOI: 10.1016/j.pan.2019.05.457
10. Laaninen M, Sand J, Nordback I, Vasama K, Laukkarinen J. Perioperative Hydrocortisone Reduces Major Complications After Pancreaticoduodenectomy: A Randomized Controlled Trial. *Annals of Surgery*. 2016;264(5):696-702. DOI:10.1097/SLA.0000000000001883
11. Li T, D'Cruz RT, Lim SY, Shelat VG. Somatostatin analogues and the risk of post-operative pancreatic fistulas after pancreatic resection – A systematic review & meta-analysis. *Pancreatology*. 2020;20(2):158-168. DOI: 10.1016/j.pan.2019.12.015
12. Schorn S, Vogel T, Demir IE, Demir E, Safak O, Friess H, Ceyhan GO. Do somatostatin-analogues have the same impact on postoperative morbidity and pancreatic fistula in patients after pancreaticoduodenectomy and distal pancreatectomy? – A systematic review with meta-analysis of randomized-controlled trials. *Pancreatology*. 2020;20(8):1770-1778. DOI: 10.1016/j.pan.2020.10.043
13. PARANOIA Study Group; Writing group; Halle-Smith JM, Pande R, Hall L, Hodson J, Roberts KJ; Steering committee; Arshad A, Connor S, Conlon KCP, Dickson EJ, Giovinazzo F, Harrison E, de Liguori Carino N, Hore T, Knight SR, Loveday B, Magill L, Mirza D, Mitta A, Pandanaboyana S, Perry RJ, Pinkney T, Samra J, Siriwardena AK, Sato S, Skipworth J, Stättner S, Sutcliffe RP, Tingstedt B, Roberts KJ. Perioperative interventions to reduce pancreatic fistula following pancreaticoduodenectomy: meta-analysis. *The British Journal of Surgery*. 2022;109(9):812-821. DOI: 10.1093/bjs/znac074
14. Chong E, Ratnayake B, Lee S, French JJ, Wilson C, Roberts KJ, Loveday BPT, Manas D, Windsor J, White S, Pandanaboyana S. Systematic review and meta-analysis of risk factors of postoperative pancreatic fistula after distal pancreatectomy in the era of 2016 International Study Group pancreatic fistula definition. *HPB (Oxford)*. 2021;23(8):1139-1151. DOI: 10.1016/j.hpb.2021.02.015
15. Téoule P, Bartel F, Birgin E, Rückert F, Wilhelm TJ. The Clavien-Dindo Classification in Pancreatic Surgery: A Clinical and Economic Validation. *Journal of Investigative Surgery*. 2019;32(4):314-320. DOI: 10.1080/08941939.2017.1420837. Epub 2018 Jan 16. PMID: 29336625
16. Callery MP, Pratt WB, Kent TS, Chaikof EL, Vollmer CM Jr. A prospectively validated clinical risk score accurately predicts pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. *Journal of the American College of Surgeons*. 2013;216(1):1-14. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2012.09.002
17. Partelli S, Andreasi V, Schiavo Lena M, Rancoita PMV, Mazza M, Mele S, Guarneri G, Pecorelli N, Crippa S, Tamburrino D, Doglioni C, Falconi M. The role of acinar content at pancreatic resection margin in the development of postoperative pancreatic fistula and acute pancreatitis after pancreaticoduodenectomy. *Surgery*. 2021;170(4):1215-1222. DOI: 10.1016/j.surg.2021.03.047

18. Dalton EC, Johns MS, Rhodes L, Merritt WT 3rd, Petrelli NJ, Tiesi GJ. Meta-Analysis on the Effect of Pasireotide for Prevention of Postoperative Pancreatic Fistula. *The American Surgeon*. 2020;86(12):1728-1735. DOI: 10.1177/0003134820947371

19. Zhang B, Yuan Q, Li S, Xu Z, Chen X, Li L, Shang D. Risk factors of clinically relevant postoperative pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101(26):e29757. DOI: 10.1097/MD.00000000000029757

20. Tseng DS, Molenaar IQ, Besselink MG, van Eijck CH, Borel Rinkes IH, van Santvoort HC. Pancreatic Exocrine Insufficiency in Patients With Pancreatic or Periampullary Cancer: A Systematic Review. *Pancreas*. 2016;45(3):325-30. DOI: 10.1097/MPA.0000000000000473

21. Кригер АГ, Горин ДС, Калдаров АР, Галкин ГВ. Профилактика панкреатического свища после панкреатодуоденальной резекции. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2020;(11):61–65. [Kriger AG, Gorin DS, Kaldarov AR, Galkin GV. Prevention of pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy. *Pirogov Russian Journal of Surgery = Khirurgiya. Zurnal im. N.I. Pirogova*. 2020;(11):61–65. (In Russian) DOI: 10.17116/hirurgia.202011161

22. Tarvainen T, Sirén J, Kokkola A, Sallinen V. Effect of Hydrocortisone vs Pasireotide on Pancreatic Surgery Complications in Patients With High Risk of Pancreatic Fistula: A Randomized Clinical Trial. *JAMA surgery*. 2020;155(4):291-298. DOI: 10.1001/jamasurg.2019.6019

23. Xia W, Zhou Y, Lin Y, Yu M, Yin Z, Lu X, Hou B, Jian Z. A Predictive Risk Scoring System for Clinically Relevant Pancreatic Fistula After Pancreaticoduodenectomy. *Medical science monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*. 2018;(24):5719-5728. DOI: 10.12659/MSM.911499

24. Дроздов ЕС, Кошель АП, Родионова ОВ, Дибина ТВ, Клоков СС. Предикторы возникновения наружных панкреатических свищей после резекции поджелудочной железы. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2020;(11):107–114. [Drozdov ES, Koshel AP, Rodionova OV, Dibina TV, Klokov SS. Predictors of external pancreatic fistulae after pancreatic resection. *Pirogov Russian Journal of Surgery = Khirurgiya. Zurnal im. N.I. Pirogova*. 2020;(11):107–114. (In Russian)] DOI: 10.17116/hirurgia.2020111107

25. Дроздов ЕС, Ли НА, Баранов АИ, Мерзликин НВ, Кушеева ВА, Шкатов ДА, Клоков СС, Грищенко МЮ. Предикторное значение ультразвуковой эластометрии в возникновении послеоперационной панкреатической фистулы после резекции поджелудочной железы. *Сибирское медицинское обозрение*. 2022;(4):103-108. [Drozdov ES, Li NA, Baranov AI, Merzlikin NV, Kusheeva VA, Shkatov DA, Klokov SS, Grishchenko MYu. Predictive value of ultrasonic elastometry in the occurrence of postoperative pancreatic fistula after pancreatic resection. *Siberian Medical Review*. 2022;(4):103-108. (In Russian)] DOI: 10.20333/25000136-2022-4-103-108

Сведения об авторах

Дроздов Евгений Сергеевич, к.м.н., врач-онколог, Томский областной онкологический диспансер; адрес: Российская Федерация, 634050, проспект Ленина, 115; доцент, Сибирский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 634050, г. Томск, ул Московский тракт 2; тел.: +7(923)4186405; e-mail: johnacro@list.ru. <https://orcid.org/0000-0003-4157-9744>

Короткевич Алексей Григорьевич, д.м.н., профессор, кафедра хирургии, урологии, эндоскопии и детской хирургии Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей Филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», адрес: Российская Федерация, 654005, г. Новокузнецк, проспект Строителей 5 тел.: +7(951)1896876; e-mail: alkorot@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6286-8193>

Ли Наталья Анатольевна, заведующая отделением внутрисветовой эндоскопической диагностики, Томский областной онкологический диспансер; адрес: Российская Федерация, 634050, проспект Ленина 115; e-mail: nat.an.li@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0001-5733-8561>

Клоков Сергей Сергеевич, к.м.н., главный врач, Медицинский центр им. Г.К. Жерлова; адрес: Российская Федерация, 636013, Северск, Томская обл., переулок Чекист 3; тел.: +7(3823)564265; e-mail: general@gastro.tomsk.ru. <https://orcid.org/0000-0001-9913-8496>

Грищенко Максим Юрьевич, к.м.н., главный врач, Томский областной онкологический диспансер; адрес: Российская Федерация, 634050, проспект Ленина 115; заведующий кафедрой, Сибирский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 634050, г. Томск, ул Московский тракт 2; e-mail: grishenko83@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-0961-7336>

Author information

Evgeniy S. Drozdov, Cand. Med. Sci., oncologist, Tomsk Regional Oncology Hospital; Address: 115 Lenin Ave., Tomsk, Russian Federation, 634050; Associate Professor, Siberian State Medical University; Address: 2 Moskovsky tract, Tomsk, Russian Federation 634050; Phone: 8(923) 4186405; e-mail: johnacro@list.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4157-9744>

Aleksey G. Korotkevich, Dr.Med.Sci., Professor, Novokuznetsk State Institute for Advanced Training of Doctors Branch of the Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education "Russian Medical Academy of Continuing Professional Education"; Address: 5 Builders Avenue, Novokuznetsk, Russian Federation 654005; Phone: +7(951)1896876; e-mail: alkorot@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6286-8193>

Natalya A. Li, Head of Intraluminal Endoscopic Diagnostic Department, Tomsk Regional Oncology Hospital; Address: 115 Lenin Ave., Tomsk, Russian Federation; e-mail: nat.an.li@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5733-8561>

Sergey S. Klokov, Cand.Med.Sci., Head of medicine, The medical center of G. K. Zherlov; Address: 3 perulok Chekist, Seversk, Tomsk region, Russian Federation 636013; Phone: 8(3823) 564265; e-mail: general@gastro.tomsk.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9913-8496>

Maxim Yu. Grishchenko, Cand.Med.Sci., Head of medicine, Tomsk Regional Oncology Hospital; Address: 115 Lenin Ave., Tomsk, Russian Federation 634050; head of the department, Siberian State Medical University; Address: 2 Moskovsky tract, Tomsk, Russian Federation 634050; e-mail: grishenko83@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0961-7336>

Дата поступления 27.11.2022

Дата рецензирования 28.01.2023

Принята к печати 14.02.2023

Received 27 November 2022

Revision Received 28 January 2023

Accepted 14 February 2023