

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ «РОССИЙСКАЯ
МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ НЕПРЕРЫВНОГО
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ» МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ**

ЛАНЦЫНОВА

Айса Владимировна

**Модифицированная тотальная дуоденопанкреатэктомия:
обоснование методики, анализ результатов**

3.1.9. – Хирургия (медицинские науки)

ДИССЕРТАЦИЯ

**на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Тавобилов М.М.

г. Москва, 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список используемых сокращений.....	4
Введение.....	6
ГЛАВА 1. Роль тотальной дуоденопанкреатэктомии в лечении пациентов с опухолями поджелудочной железы низкого потенциала злокачественности (обзор литературы)	19
ГЛАВА 2. Характеристика пациентов и методы обследования.....	41
2.1. Характеристика пациентов с опухолями поджелудочной железы низкого потенциала злокачественности.....	41
2.2. Нозологический состав исследуемых групп.....	44
2.3. Лабораторные исследования у пациентов с опухолями поджелудочной железы низкого потенциала злокачественности.....	46
2.4. Инструментальные методы исследования у пациентов с опухолями поджелудочной железы низкого потенциала злокачественности.....	48
2.5. Показания к ТДПЭ у пациентов с опухолями поджелудочной железы низкого потенциала злокачественности.....	49
2.6. Органосохраняющая модификация тотальной дуоденопанкреатэктомии с сохранением желудка, селезенки, желудочных и селезеночных сосудов: технические аспекты.....	51
2.7 Оценка общехирургических и специфических осложнений групп исследования	60
2.8. Статистическая обработка данных.....	63
ГЛАВА 3. Анализ результатов лечения пациентов после тотальной дуоденопанкреатэктомии с резекцией желудка и спленэктомией.....	65
3.1. Анализ непосредственных результатов лечения.....	65

3.2. Изменения показателей крови и маркеров системной воспалительной реакции после тотальной дуоденопанкреатэктомии с резекцией желудка и спленэктомией.....	69
3.3. Изменения углеводного обмена после тотальной дуоденопанкреатэктомии с резекцией желудка и спленэктомией.....	74
ГЛАВА 4. Топографо-анатомическое обоснование тотальной дуоденопанкреатэктомии с сохранением желудка, селезенки, желудочных и селезеночных сосудов в модификации Боткинской больницы.....	75
ГЛАВА 5. Анализ результатов лечения пациентов после тотальной дуоденопанкреатэктомии с сохранением желудка, селезенки, желудочных и селезеночных сосудов.....	83
5.1. Анализ непосредственных результатов лечения.....	83
5.2. Изменения показателей крови и динамика маркеров системной воспалительной реакции после тотальной дуоденопанкреатэктомии с сохранением желудка, селезенки, желудочных и селезеночных сосудов.....	85
5.3. Изменения углеводного обмена после тотальной дуоденопанкреатэктомии с сохранением желудка, селезенки, желудочных и селезеночных сосудов.....	91
ГЛАВА 6. Обсуждение полученных результатов и заключение.....	92
Клинический пример.....	111
Выводы.....	115
Практические рекомендации.....	117
Список литературы.....	118
Благодарности.....	129

Список используемых сокращений

- ВВ – воротная вена
- ВБВ – верхняя брыжеечная вена
- ВБА – верхняя брыжеечная артерия
- ВПМО - внутривенная папиллярная муцинозная опухоль
- ГПП – главный панкреатический проток
- ДПК - двенадцатиперстная кишка
- ДР – дистальная резекция
- ИМТ - индекс массы тела
- ЛЖА – левая желудочная артерия
- ЛЖВ - левая желудочная вена
- ЛПГ - левосторонняя портальная гипертензия
- МСКТ - мультиспиральная компьютерная томография
- МРТ - магнитно-резонансная томография
- МРХПГ - магнитно-резонансная холангиопанкреатография
- ОПА – общая печеночная артерия
- ОРИТ - отделение реанимации и интенсивной терапии
- СПА – собственная печеночная артерия
- ПДР - панкреатодуоденальная резекция
- ПЖСА – правая желудочно-сальниковая артерия
- ПЖСВ – правая желудочно-сальниковая вена
- ПТВ – первая тощекишечная вена
- РЭА - раковый эмбриональный антиген
- СА – селезеночная артерия
- СВ- селезеночная вена
- НБВ – нижняя брыжеечная вена
- СД - сахарный диабет
- ТДПЭ - тотальная дуоденопанкреатэктомия
- УЗИ - ультразвуковое исследование
- ЭУС - эндоскопическое ультразвуковое исследование

CA19-9 – карбоангидратный антиген 19-9

ECOG - Восточная Кооперативная группа исследования рака

HbA1c - гликированный гемоглобин

HGD - дисплазия тяжелой степени

IC - инвазивная карцинома

LGD - дисплазия легкой степени

ISGPS - International Study Group in Pancreatic Surgery

Введение.

Актуальность темы.

В 1940-х и 1950-х годах показатели смертности после резекционных вмешательств на поджелудочной железе были крайне высокими, что послужило причиной внедрения в практику тотальной дуоденопанкреатэктомии [23]. Удаляя всю поджелудочную железу, хирурги того времени полагали, что послеоперационная заболеваемость и смертность могут снизиться, за счет отсутствия панкреатита культи поджелудочной железы и связанных с ним осложнений [31, 76]. В итоге результаты тотальной дуоденопанкреатэктомии оказались неутешительными. Хотя проблема панкреатических фистул была решена, возникли другие проблемы, главным образом, тяжелейший сахарный диабет, который было трудно контролировать, и мальабсорбция из-за потери экзокринной секреции поджелудочной железы [90]. Спленэктомия, обуславливая крайне высокий риск развития постспленэктомического сепсиса и инфекций, вызываемых инкапсулированными бактериями, при которых селезенка играет защитную роль в послеоперационном периоде [90]. Поэтому от тотальной дуоденопанкреатэктомии практически полностью отказались в пользу резекционных вмешательств [62].

За последние десятилетия перспективы развития хирургии поджелудочной железы значительно улучшились. Разработка современных ферментных препаратов для лечения экзокринной недостаточности, появление новых систем мониторинга гликемии, препаратов инсулина для управления гликемией у пациентов после тотальной дуоденопанкреатэктомии, привели к возобновлению интереса хирургов к данной операции [94].

В настоящее время тотальная дуоденопанкреатэктомия является вариантом хирургического лечения различных заболеваний поджелудочной железы [10]. Показания к выполнению тотальной дуоденопанкреатэктомии со временем сократились и в настоящее время ограничиваются мультифокальным опухолевым поражением поджелудочной железы, включающим как

аденокарциному поджелудочной железы, так и опухоли низкого потенциала злокачественности (внутрипротоковые папиллярные муцинозные опухоли, нейроэндокринные опухоли, метастазы рака почки в поджелудочную железу) [9, 21, 32]. Внутрипротоковые папиллярные муцинозные опухоли, по-видимому, имеют сегодня наиболее важную роль в показаниях к тотальной дуоденопанкреатэктомии [28]. Согласно международным консенсусным рекомендациям, для лечения внутрипротоковых папиллярных муцинозных опухолей главного панкреатического протока рекомендуется резекция протока с удалением всех участков дисплазии высокой степени [28, 34]. Поскольку внутрипротоковая муцинозная опухоль главного панкреатического протока может быть ассоциирована с обширной мультифокальной дисплазией высокой степени, роль тотальной дуоденопанкреатэктомии в таких случаях становится все более признанной [28, 34]. В США Murphy и соавторы сообщили о росте выполнения тотальной дуоденопанкреатэктомии по всей стране в период с 1998 по 2006 год и пришли к выводу, что такой рост был связан с увеличением числа диагностированных диффузных неопластических заболеваний, в частности внутрипротоковых папиллярных муцинозных опухолей [49]. Совершенствование и доступность методов диагностики, таких как ультразвуковое исследование органов гепатопанкреатобилиарной области, мультиспиральная компьютерная томография, магнитно-резонансная томография обеспечили увеличение числа диагностированных случаев внутрипротоковых папиллярных муцинозных опухолей [6, 28, 34, 54]. Внедрение в клиниках эндоскопической ультрасонографии также обеспечило улучшение диагностики патологии поджелудочной железы [54].

Основными аргументами против тотальной дуоденопанкреатэктомии были и остаются тяжелые метаболические последствия данной операции. В послеоперационном периоде у пациентов развиваются: эндокринная недостаточность с отсутствием секреции эндогенного инсулина и необходимостью инсулинотерапии; экзокринная недостаточность с развитием тяжелой стеатореи и необходимостью пожизненной ферментной терапии;

развитие стеатогепатита с прогрессирующей печеночной недостаточностью; отсутствие секреции бикарбоната с повышенным риском развития язв гастроэнтероанастомоза, приводящих к необходимости непрерывного приема ингибиторов протонной помпы; денервация кишечника, потеря желудочного пейсмейкера (интерстициальные клетки Cajal), что приводит к нарушению моторики желудочно-кишечного тракта и гастростазу; гипергликемия нарушает функцию лейкоцитов, влияя на адгезию, фагоцитоз и хемотаксис гранулоцитов, вызывая снижение их бактерицидной активности [40, 55, 68, 81]. Выполняемая во время тотальной дуоденопанкреатэктомии, спленэктомия усугубляет течение послеоперационного периода и отдаленные результаты высоким риском развития постспленэктомического сепсиса и инфекций, вызываемых инкапсулированными бактериями (бактериями со слабо опсонизированной полисахаридной капсулой), такими как *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* и *Haemophilus influenzae* типа b, или грамотрицательными бактериями, такими как *Escherichia coli* и виды *Pseudomonas* [12, 29]. В связи с вышеперечисленными осложнениями и последствиями тотальной дуоденопанкреатэктомии были начаты исследования по улучшению результатов путем разработки органосохраняющих модификаций данного оперативного вмешательства - с сохранением желудка и селезенки.

Сахарный диабет, развивающийся в исходе тотальной дуоденопанкреатэктомии, часто классифицируют как диабет типа 3c [37]. Эта форма диабета описывается как связанная с неустойчивыми колебаниями концентрации глюкозы в плазме крови с частыми эпизодами гипергликемии и гипогликемии [67]. Однако вариабельность гликемии у этих пациентов, насколько нам известно, крайне редко исследуется с помощью непрерывного мониторинга глюкозы [37, 67, 51]. В настоящее время не существует четких рекомендаций по лечению диабета после тотальной дуоденопанкреатэктомии, однако основной целью является поддержание приемлемого гликемического контроля (оцениваемого по уровню гликированного гемоглобина HbA1c) для минимизации риска микрососудистых осложнений [37, 67]. Отсутствие секреции

глюкагона поджелудочной железой у пациентов с диабетом, возникшим после тотальной дуоденопанкреатэктомии, как полагают, объясняет их восприимчивость к гипогликемии [5]. Кроме того, резекция желудка с его эндокринными клетками, которые входят в состав диффузной нейроэндокринной системы желудочно-кишечного тракта (гастроэнтеропанкреатической эндокринной системы) и синтезируют такие гормоны, как серотонин, мелатонин, глюкагон, самотостатин, вазоинтестинальный полипептид, гастрин, секретин, бомбезин, оказывает значительное влияние на процесс пищеварения и углеводный обмен [8, 37, 67]. Развивающиеся стеаторея, стеатогепатит, отсутствие секреции бикарбонатов после тотальной дуоденопанкреатэктомии в большей степени связаны с резекцией пилорического отдела желудка и нарушением физиологического процесса пищеварения [37, 67, 68, 81].

Блок оттока венозной крови от желудка - осложнение после тотальной дуоденопанкреатэктомии, которое в настоящее время плохо изучено, несмотря на высокую частоту развития в послеоперационном периоде от 5% до 28% [46]. Технически, при тотальной дуоденопанкреатэктомии предполагается лигирование правой желудочно-сальниковой, правой желудочной, селезеночной, коротких желудочных вен и левой желудочно-сальниковой вены. В случае травмы левой желудочной вены, развивается нарушение венозного оттока от желудка, что может привести к желудочному кровотечению из-за повышенного внутрисосудистого давления и перфорации стенки желудка из-за гипоксии и некроза [46]. Накао и соавторы в 2017 году опубликовали свой труд по проблеме нарушения оттока крови по желудочным венам после тотальной дуоденопанкреатэктомии [64]. Во многих исследованиях, посвященных тотальной дуоденопанкреатэктомии, не уделялось пристального внимания данной проблеме и это исследование было одним из первых, подробно рассматривающим особенности венозной гемодинамики. Накао в исследовании указывает на необходимость уделять пристальное внимание основным

дренажным венам желудка [64]. Особенно была подчеркнута важность сохранения левой желудочной вены [46, 64].

С углублением понимания функции селезенки большинство авторов выступают за сохранение селезенки как при выполнении дистальной резекции поджелудочной железы, так и при выполнении тотальной дуоденопанкреатэктомии при определенных морфологических формах опухолей [69, 73]. В настоящее время известно, что селезенка является самым большим скоплением лимфоидной ткани в организме [42]. У пациентов после спленэктомии повышен долгосрочный риск развития инфекционных заболеваний, а также злокачественных новообразований [29, 33, 42]. Основным жизнеугрожающим осложнением спленэктомии является молниеносный сепсис, который определяется как генерализованный неспецифический гриппоподобный продромальный синдром с последующим быстрым ухудшением состояния до полного фульминантного септического шока в течение 24-48 часов после начала заболевания [29, 57]. Хотя не существует специфического диагностического критерия для постспленэктомического сепсиса, быстрое выявление с последующим надлежащим лечением может предотвратить дальнейшее ухудшение состояния и летальный исход [57, 87]. Распространенность молниеносного постспленэктомического сепсиса после операции составляет от 0,1-0,5% до 5%, а смертность достигает 50% [57, 87]. Период наибольшего риска инфицирования приходится на первые три года после операции, однако риск остается повышенным на протяжении всей жизни человека, о чем свидетельствуют сообщения о случаях фульминантной инфекции через 20 лет после спленэктомии [29, 57, 87].

В связи с неудовлетворительными результатами классического варианта тотальной дуоденопанкреатэктомии с резекцией желудка и спленэктомии в настоящее время продолжается поиск путей улучшения результатов данного вмешательства.

Степень разработанности проблемы.

Классический объем тотальной дуоденопанкреатэктомии, включающий различные объемы резекций желудка вплоть до гастрэктомии и спленэктомии, обусловлен необходимостью лимфаденэктомии при раке поджелудочной железы [36]. При опухолях с низким потенциалом злокачественности, часто отличающихся мультифокальным поражением поджелудочной железы, отсутствует необходимость в расширенной лимфаденэктомии, резекции желудка и спленэктомии, в отличие от аденокарциномы поджелудочной железы [9, 34, 69, 73]. В настоящее время имеются единичные сообщения о пилоросохраняющей модификации тотальной дуоденопанкреатэктомии. D.H. Kim и соавторы в 2011 году представили результат лапароскопически-ассистированной пилоросохраняющей и спленосохраняющей модификации тотальной дуоденопанкреатэктомии при внутрипротоковой папиллярной муцинозной опухоли главного панкреатического протока [45]. Селезенка была сохранена по методике Warshaw [45]. В послеоперационном периоде сообщалось о развитии язвы в области гастроэнтероанастомоза, купируемой ингибиторами протонной помпы [45]. Период наблюдения составил 2 года без признаков рецидива опухоли [45].

Mallet-Guy и Vachon впервые описали методику дистальной резекции поджелудочной железы с сохранением селезенки в 1943 году, но популяризировал данную методику Kimura [47]. При этой операции селезеночные артерия и вена сохраняются путем перевязки панкреатических притоков. Тем не менее, сложное иссечение левой половины поджелудочной железы от селезеночных сосудов может сделать дистальную резекцию более трудной и длительной операцией, чем со спленэктомией. В 1988 году Warshaw сообщил об альтернативной технике дистальной резекции, известной как техника Warshaw, при которой селезеночные сосуды резецируются, а селезенка перфузируется сохраненными короткими желудочными сосудами [91].

В 2013 году была выполнена полностью лапароскопическая тотальная дуоденопанкреатэктомия двум пациентам с внутрипротоковой папиллярной

муцинозной опухолью [19]. В одном случае была выполнена тотальная дуоденопанкреатэктомия с резекцией желудка и спленэктомией, во втором случае - с сохранением пилорического отдела желудка и селезенки в модификации Kimura.

Hiroaki Kitade с соавторами в 2015 году сообщил о выполненной пилоросохраняющей тотальной дуоденопанкреатэктомии со спленэктомией [48]. Согласно данным автора операция была проведена пациентке 58 лет с множественными метастазами рака почки в поджелудочную железу, которая скончалась через 35 месяцев после операции от желудочно-кишечного кровотечения [48].

Brandon C. Charman и соавторы в 2016 году продемонстрировали случай лапароскопической тотальной дуоденопанкреатэктомии с сохранением селезенки у пациентки с внутрипротоковой папиллярной муцинозной опухолью главного панкреатического протока [16]. Аналогичный случай был представлен S. Ji и соавторами в 2020 году [39].

Относительно роботических тотальных дуоденопанкреатэктомий, проведенных по поводу опухолей поджелудочной железы низкого потенциала злокачественности, в настоящее время существует несколько работ [17, 20, 27, 43, 96], включающих небольшое количество пациентов и единичные случаи ТДПЭ с сохранением селезенки в каждом из исследований.

Насколько нам известно, настоящее исследование представляет собой первое исследование результатов тотальной дуоденопанкреатэктомии с сохранением желудка, селезенки, селезеночных и желудочных сосудов (ТДПЭ в модификации Боткинской больницы).

Цель исследования.

Улучшить результаты лечения пациентов с опухолями поджелудочной железы низкого потенциала злокачественности за счет внедрения модифицированного варианта тотальной дуоденопанкреатэктомии.

Задачи исследования:

1. Установить структуру и частоту развития послеоперационных осложнений у пациентов, которым выполнена тотальная дуоденопанкреатэктомия в «классическом объеме»;
2. Разработать и внедрить органосохраняющую модификацию тотальной дуоденопанкреатэктомии путем топографо-анатомического и клинического обоснования методики выполнения оперативного вмешательства;
3. Выявить взаимосвязь сохранения левой желудочной вены на частоту развития блока оттока венозной крови от желудка и риск развития несостоятельности гастроэнтероанастомоза после тотальной дуоденопанкреатэктомии;
4. Изучить влияние сохранения желудка и селезенки соответственно на управление гликемией и уровень маркеров воспалительной реакции у пациентов после органосохраняющей модификации тотальной дуоденопанкреатэктомии;
5. Провести сравнительный анализ непосредственных результатов лечения пациентов после тотальной дуоденопанкреатэктомии с сохранением желудка, селезенки, желудочных и селезеночных сосудов с контрольной группой;

Научная новизна работы:

1. Впервые проведено клиническое и топографо-анатомическое обоснование тотальной дуоденопанкреатэктомии с сохранением желудка, селезенки, желудочных и селезеночных сосудов;
2. Определены особенности изменений углеводного обмена при сохранении желудка у пациентов после органосохраняющей модификации тотальной дуоденопанкреатэктомии по сравнению с группой пациентов после классического объема тотальной дуоденопанкреатэктомии с резекцией желудка и спленэктомией;

3. Изучено влияние сохранения селезенки на уровень маркеров системной воспалительной реакции у пациентов после тотальной дуоденопанкреатэктомии с сохранением желудка, селезенки, желудочных и селезеночных сосудов по сравнению с группой пациентов после «классического» объема тотальной дуоденопанкреатэктомии.

Теоретическая значимость:

- Сформулирована новая научная идея органосохраняющей модификации тотальной дуоденопанкреатэктомии у пациентов с опухолями поджелудочной железы низкого потенциала злокачественности путем топографо-анатомического и клинического обоснования;
- Изучено влияние сохранения желудка на течение сахарного диабета после органосохраняющей модификации тотальной дуоденопанкреатэктомии;
- Определено положительное влияние сохранения селезенки на уровень маркеров системной воспалительной реакции у пациентов после тотальной дуоденопанкреатэктомии в органосохраняющей модификации.

Практическая значимость:

- Разработана и внедрена на практике органосохраняющая модификация тотальной дуоденопанкреатэктомии с сохранением желудка, селезенки, желудочных и селезеночных сосудов;
- Разработан и внедрен алгоритм ведения пациентов после тотальной дуоденопанкреатэктомии с сохранением желудка, селезенки, желудочных и селезеночных сосудов в раннем послеоперационном периоде с целью предотвращения развития тяжелых метаболических последствий операции.

Практическая значимость диссертационной работы подтверждается патентом №2776836 от 29 октября 2021 г: «Способ тотальной дуоденопанкреатэктомии» и патентом №2823874 от 13 декабря 2023 г: «Способ терапии сахарного диабета в исходе тотальной дуоденопанкреатэктомии».

Основные положения выносимые на защиту:

1. Разработана и обоснована на основании топографо-анатомических и клинических данных органосохраняющая тотальная дуоденопанкреатэктомия с сохранением желудка, селезенки, желудочных и селезеночных сосудов для пациентов с опухолями поджелудочной железы низкого потенциала злокачественности;
2. Доказано, что предоперационное определение анатомического варианта левой желудочной вены путем ее трехмерного моделирования обеспечивает снижение частоты интраоперационной травмы левой желудочной вены и соответственно нивелирует риск развития блока оттока венозной крови от желудка и последующего развития несостоятельности гастроэнтероанастомоза;
3. Установлено, что сохранение желудка при тотальной дуоденопанкреатэктомии в модификации Боткинской больницы обеспечивает меньшую вариабельность гликемии у пациентов и облегчает подбор инсулинотерапии в послеоперационном периоде за счет сохраненного этапа физиологического процесса пищеварения;
4. Определено и доказано положительное влияние сохранения селезенки на уровень и динамику показателей маркеров системной воспалительной реакции у пациентов с опухолями поджелудочной железы низкого потенциала злокачественности после тотальной дуоденопанкреатэктомии с сохранением желудка, селезенки, желудочных и селезеночных сосудов.

Внедрение результатов диссертационной работы

- Результаты настоящего исследования внедрены и активно применяются в отделении гепатопанкреатобилиарной хирургии №50 и онкохирургическом отделении №73 ММКНЦ им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы (акт внедрения в практическую деятельность от 12.12.2023 года).
- Данные, полученные в результате диссертационного исследования, используются в учебной работе кафедры хирургии ФГБОУ ДПО РМАНПО

Минздрава России (акт внедрения от 15.01.2024 года). Результаты диссертации включены в лекционный курс "Хирургия", в раздел № 9 «Хирургия органов брюшной полости» основной профессиональной образовательной программы высшего образования – подготовка кадров высшей квалификации в ординатуре по специальности «Хирургия»; в учебные планы циклов профессиональной переподготовки специалистов и циклов повышения квалификации врачей по направлению «Хирургия».

Апробация диссертационной работы

Проведение диссертационного исследования одобрено Комитетом по этике научных исследований ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (протокол заседания №18 от 13.12.2022 года). Основные положения диссертации представлены на заседании сотрудников кафедры хирургии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России 21.03.2023 года (протокол №3 от 21.03.2023 года). Апробация работы состоялась на совместном заседании сотрудников кафедры хирургии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России и врачей ГКБ им. С. П. Боткина ДЗМ (Протокол №3 от 25.01.2024 г.).

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на: XXIX Международном конгрессе «Актуальные проблемы гепатопанкреатобилиарной хирургии» (Москва, 2022 год), Национальный хирургический конгресс-2022 с международным участием XIV Съезд хирургов России (Москва, 2022 год), 48-я научная сессия ЦНИИГ «Детские корни взрослых проблем» (Москва, 03.03.2022 года), VI Международный форум онкологии и радиотерапии ForLife (Москва, 14 сентября 2023 года).

Научные публикации по теме диссертации

- По материалам диссертации опубликовано 6 печатных работ в отечественной литературе, все согласно Перечню рецензируемых научных изданий ВАК от 06.12.2022, 2 патента.

Личный вклад автора

- Личный вклад соискателя в диссертационное исследование заключается в участии в разработке, обосновании и внедрении органосохраняющей модификации тотальной дуоденопанкреатэктомии у пациентов с опухолями поджелудочной железы низкого потенциала злокачественности. Соискателем был проведен анализ актуальности и степени разработанности проблемы. Соискатель принимал участие в формулировке цели и задач диссертационной работы, выполнил статистическую обработку полученных результатов исследования, сравнительный анализ результатов лечения пациентов контрольной и основной групп исследования. Самостоятельно выполнялись этапы тотальной дуоденопанкреатэктомии. Исследователем осуществлялось наблюдение за пациентами как в раннем послеоперационном периоде, так и в позднем и на амбулаторном этапе лечения. Соискателем выполнена формулировка положений, выносимых на защиту, выводов и практических рекомендаций, подготовка публикаций, апробация результатов исследования.

Соответствие диссертации Паспорту научной специальности

- Диссертационное исследование «Модифицированная тотальная дуоденопанкреатэктомия: обоснование методики, анализ результатов» соответствует формуле специальности 3.1.9. – Хирургия и областям исследования: п. No 2 «Разработка и усовершенствование методов диагностики и предупреждения хирургических заболеваний», п. No 4 «Экспериментальная и клиническая разработка методов лечения хирургических болезней и их внедрение в клиническую практику».

Объем и структура работы

- Диссертация изложена на 131 страницах машинописи и иллюстрирована 40 таблицами и 32 рисунками. Состоит из введения, обзора современной медицинской литературы, описания клинического материала и методов

исследования, главы с изложением результатов ТДПЭ с резекцией желудка и спленэктомией, топографо-анатомического обоснования органосохраняющей модификации ТДПЭ, главы с собственными результатами, обсуждения полученных результатов и заключения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы, включающего в себя 96 работы, из них 6 отечественных и 90 зарубежных источников.

Глава 1.

Роль тотальной дуоденопанкреатэктомии в лечении пациентов с опухолями поджелудочной железы низкого потенциала злокачественности (обзор литературы).

1.1 Историческая справка

Первую зарегистрированную тотальную дуоденопанкреатэктомию (ТДПЭ) по поводу рака поджелудочной железы выполнил выдающийся немецкий хирург Т. Billroth в 1884 году [4, 31]. И.И. Греков в 1913 г. произвел практически полное удаление поджелудочной железы с оставлением «полоски паренхимы железы шириной 1 см вдоль медиального края двенадцатиперстной кишки» у 39-летней женщины с большой опухолью тела и хвоста поджелудочной железы [4]. Как указывал автор, через 9 лет после операции у пациентки не было рецидива, отмечалась удовлетворительная компенсация эндокринной и экзокринной недостаточности [4]. Первое современное сообщение о ТДПЭ при аденокарциноме поджелудочной железы было сделано Е. Rockey в 1943 году [72, 78]. Пациент умер в раннем послеоперационном периоде в связи с несостоятельностью гепатикоеноаноанастомоза и развития желчного перитонита [78]. Priestley выполнил первую успешную ТДПЭ у пациента с гипогликемией с непальпируемой опухолью островковых клеток размером 8 × 5 мм в 1944 году [58, 76], а к 1946 г. клиника Мейо, где работал автор, обладала опытом четырёх ТДПЭ [58, 76]. Gaston E.A. в 1948 году в своей работе описал 17 ТДПЭ, осуществленных разными авторами по поводу рака, нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы и хронического панкреатита с послеоперационной летальностью 59% [26]. В 1949 году J. Priestley опубликовал результаты наблюдения за пациенткой в течение 5,5 лет после экстирпации поджелудочной железы, показав возможность адекватной компенсации возникающих метаболических нарушений, дополнив исследования L. Fallis и D. Szilagy (1948) по этому поводу.

Ross D.E. [80] и Porter M.R. [74] были одними из первых, кто продвигал идею о том, что ТДПЭ должна стать стандартом хирургического лечения

заболеваний поджелудочной железы, так как данный объем вмешательства профилактирует развитие панкреатической фистулы в послеоперационном периоде. Кроме того, полная резекция поджелудочной железы позволяет устранить опухоль с мультифокальным характером роста и воспользоваться преимуществами более широкой лимфаденэктомии в случае рака поджелудочной железы [74, 78, 80]. Используя этот радикальный подход, многие хирурги надеялись улучшить общую выживаемость пациентов с аденокарциномой поджелудочной железы. Помимо этого, неудовлетворенность отдаленными результатами хирургического лечения протоковой аденокарциномы поджелудочной железы привела к разработке J. Fortner в 1972 году техники ТДПЭ, предложенной в двух вариантах: Fortner 1 — ТДПЭ с регионарной лимфодиссекцией, иссечением перипанкреатической ретроперитонеальной клетчатки и резекцией en bloc ретропанкреатического сегмента воротной вены, и Fortner 2, если при этом резецировалась еще и магистральная перипанкреатическая артерия (чревный ствол, общая печеночная или верхняя брыжеечная артерия) с последующей реконструкцией [24]. Напротив, Trede M. [89] считал, что частота осложнений после ТДПЭ в три раза выше по сравнению со стандартной панкреатогастродуоденальной резекцией (ПДР). Некоторые другие исследования также показали значительно более высокую заболеваемость и смертность у пациентов, перенесших ТДПЭ, по сравнению с теми, кто перенес менее обширную резекцию [18, 74, 78, 80].

В СССР и России наибольшим опытом выполнения ТДПЭ обладает Институт хирургии имени А.В. Вишневского, где первая такая операция была выполнена В.А. Вишневым в 1979 г. [2]. К 1995 г было сделано 26 ТДПЭ с летальностью 11,5%, а в 1999 г. на заседании Московского общества хирургов была приглашена пациентка через 21 год после ТДПЭ по поводу хронического панкреатита, продемонстрировавшая социальную адаптацию, хорошее качество жизни, компенсацию экзокринной и эндокринной недостаточности [2].

В 2003 году Buechler M.W. и соавторы [13] заявили, что ТДПЭ утратила свои показания, поскольку стандартные резекции поджелудочной железы могут

быть выполнены безопасно и с низким уровнем осложнений. Однако, Müller и соавторы [62] частично пересмотрели это положение в 2007 году. Они продемонстрировали, что ТДПЭ также может быть выполнена безопасно, и подчеркнули клиническую необходимость проведения этих операций по строгим показаниям и необходимость улучшения и совершенствования методики операции и периоперационного лечения данной группы пациентов.

1.2 Развитие органосохраняющих модификаций тотальной дуоденопанкреатэктомии

По мере накопления сообщений о серьезных метаболических последствиях ТДПЭ показания к выполнению данного вмешательства значительно сократились [21]. Вышеперечисленные метаболические последствия и осложнения «классической» модификации ТДПЭ привели к разработке органосохраняющих модификаций операции, направленных на улучшение результатов ТДПЭ и качества жизни пациентов.

1.2.1 Сохранение желудка при тотальной дуоденопанкреатэктомии

Сохранение привратника желудка, обусловлено рядом причин, а именно, отсутствием необходимости в расширенной лимфаденэктомии при опухолях поджелудочной железы низкого потенциала злокачественности, а также возможностью сохранения гормонально активных зон в области выходного отдела желудка, влияющих не только на полную нормализацию физиологического пищеварения в послеоперационном периоде, но и на создание условий для быстрого и точного подбора сахароснижающей терапии. Интраоперационная травма основных вен желудка приводит к блоку оттока венозной крови и к ишемии стенки желудка с последующей возможной перфорацией и развитием абдоминального сепсиса, тем самым увеличивая летальность после ТДПЭ [41]. Чтобы избежать ишемии стенки желудка, при возникновении блока оттока венозной крови часто выполняется субтотальная или полная гастрэктомия [46].

Tanaka M. и соавторы сообщили, что риск развития варикозного расширения вен зависит от количества сохраненных желудочных вен [88]. Чтобы избежать блока оттока венозной крови от желудка при выполнении ТДПЭ, необходимо сохранить хотя бы одну желудочную дренажную вену [46, 88]. Во многих случаях при классической ТДПЭ лигируются все дренажные вены желудка [84]. Тщательная предоперационная оценка топографической анатомии вен желудка и прецизионное их сохранение, главным образом левой желудочной вены, важны для минимизации риска развития блока оттока венозной крови от желудка особенно у пациентов с опухолями поджелудочной железы низкого потенциала злокачественности, при которых выполнении спленэктомии и резекции желудка не требуется по онкологическим принципам [35, 73].

Отток венозной крови от желудка осуществляется по трем основным венозным путям: (1) дистальный отдел желудка дренируется через правую желудочную и правую желудочно-сальниковую вены в воротную вену (ВВ) и верхнюю брыжеечную вену (ВБВ), (2) большая кривизна дренируется через короткие желудочные вены и левую желудочно-сальниковую вену в селезеночную вену (СВ) и (3) малая кривизна осуществляет отток венозной крови через левую желудочную вену (ЛЖВ), как правило, в ВВ [15, 65]. ЛЖВ физиологически крайне важна для оттока венозной крови от желудка, особенно во время операций на поджелудочной железе [46, 50, 63].

Левая желудочная вена (ЛЖВ), также известная как коронарная вена, играет важную роль в оттоке венозной крови от желудка. ЛЖВ осуществляет отток крови от всей малой кривизны, кардиальной части желудка, нижней части пищевода. Левая желудочная вена проходит вместе с левой желудочной артерией (ЛЖА) вдоль малой кривизны желудка между двумя перитонеальными слоями малого сальника и впадает в воротную или селезеночную вену (СВ). Место впадения ЛЖВ часто варьирует, в результате чего она может быть легко травмирована во время операции [50, 63]. Как правило, ЛЖВ проходит позади общей печеночной артерии или впереди от селезеночной артерии. Варианты впадения ЛЖВ также различаются [50, 63]. Левая желудочная вена чаще всего

впадает в основной ствол воротной вены, реже в селезеночную вену, но у некоторых людей топография ЛЖВ является атипичной [50].

В настоящее время существует несколько классификационных систем анатомических вариаций ЛЖВ, но эти системы сложны, и их клиническая значимость не была четко определена [50]. В 1950 году Douglass классифицировал ЛЖВ по месту ее соединения с портальной венозной системой. В 1993 году Roi сообщил об ультразвуковом исследовании ЛЖВ, но сосуд был выявлен только у 46% пациентов. С начала XXI века в ряде исследований были предприняты попытки выявить анатомические изменения в сосудистых структурах желудка с помощью МСКТ с трехмерной реконструкцией перед ТДПЭ или гастрэктомией [44, 61]. Используя результаты МСКТ 81 пациента со злокачественной опухолью желудка, Kawasaki и соавторы определили пять групп расположения ЛЖВ и подтвердили их интраоперационными данными [44].

В нашей работе мы опирались на одну из последних и наиболее полных классификаций анатомических вариантов ЛЖВ, предложенную Naeyemin Lee и Junhyun Lee в 2018 году [50]. Ход ЛЖВ классифицировался по анатомическому отношению к чревному стволу (ЧС), левой желудочной артерии (ЛЖА), общей печеночной артерии (ОПА) и селезеночной артерии (СА) (рис. 1). Справа налево, если ЛЖВ пересекала ОПА и дренировалась в портальную венозную систему, она классифицировалась как тип I. Если ЛЖВ проходила по передней поверхности ЧС и ЛЖА, она классифицировалась как тип II. Если ЛЖВ пересекала СА, она классифицировалась как тип III. Кроме того, типы I и III подразделялись на группы с передним (a) и задним (p) типом дренирования по их положению относительно ОПА или СА. Если ЛЖВ дренировалась непосредственно в паренхиму печени или в проксимальную часть ВВ вблизи её бифуркации, она классифицировалась как тип IV. Согласно этой номенклатуре, выделяли шесть типов расположения ЛЖВ: Ia, Ip, II, IIIa, IIIp и IV. Если у пациента были двойные или множественные ЛЖВ, то тип ЛЖВ определялся по ходу самой крупной вены.

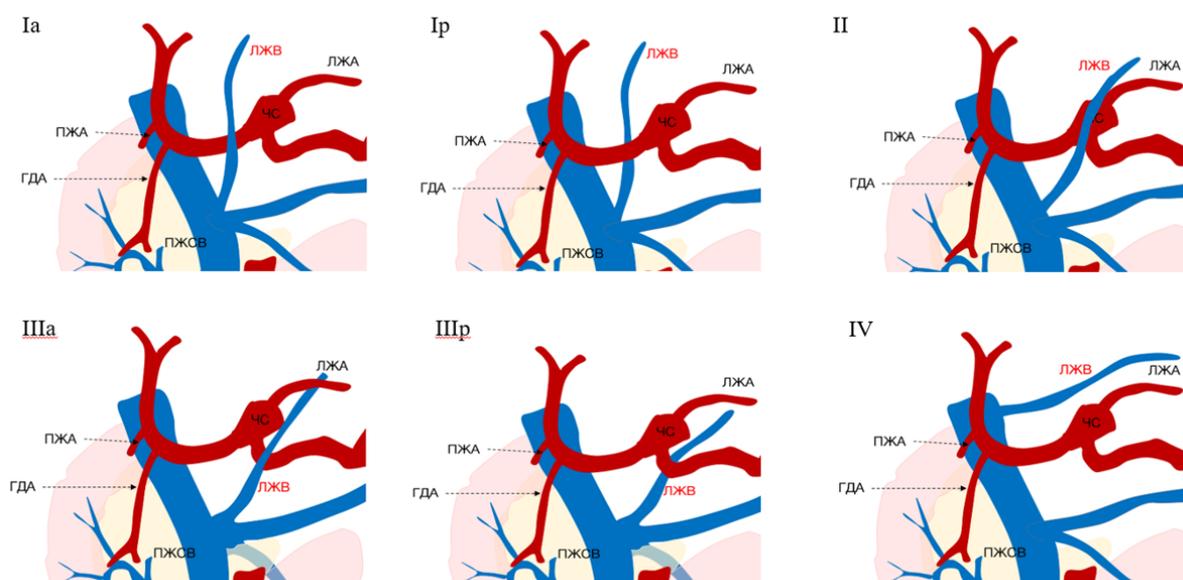


Рисунок 1. Анатомические варианты ЛЖВ согласно классификации Nayemin Lee и Junhyun Lee.

По данным Nayemin Lee и соавторов у 48,1% (n - 195) пациентов ЛЖВ проходила позади ОПА (тип Ip) (табл. 1). Следующим по частоте встречаемости типом, составившим 30% (n - 121) пациентов, был тип II, при котором ЛЖВ дренировалась переднезадним путем к ЛЖА. Типы Ia, IIIa, IIIp и IV наблюдались у 3,0% (n - 12), 12,3% (n - 50), 5,7% (23%) и 1,0% (n - 4) пациентов соответственно. У 14 пациентов (3,5%) были двойные ЛЖВ, и наиболее распространенными типами для самой крупной ЛЖВ были типы II (n - 8) и Ip (n - 6). Ни у одного пациента не было более двух ЛЖВ [50].

Анатомические варианты ЛЖВ и их частота встречаемости (Н. Lee и соавторы, 2018)

Тип ЛЖВ	Описание	Частота встречаемости
Ia	ЛЖВ проходит впереди ОПА	3% (n - 12)
Ip	ЛЖВ проходит позади ОПА	48,1% (n - 195)
II	ЛЖВ проходит впереди ЛЖА	29,9% (n - 121)
IIIa	ЛЖВ проходит впереди СА	12,3% (n - 50)
IIIp	ЛЖВ проходит позади СА	5,7% (n - 23)
IV	ЛЖВ впадает в проксимальную часть ВВ либо в печень	1% (n - 4)

У 49 (12,1%) пациентов ЛЖВ была повреждена во время лапароскопической гастрэктомии в исследовании Н. Lee и J. Lee (табл. 2). Частота травмы ЛЖВ различалась среди переменных типов дренирования ЛЖВ. При II типе ЛЖВ вероятность безопасного лигирования была выше, чем при I или III типах ($p = 0,025$).

**Частота травмирования ЛЖВ в зависимости от типа ЛЖВ по
данным Н. Лее и соавторов, 2018**

Тип ЛЖВ	Частота травмы ЛЖВ	p
Ia	8,3% (1/12)	
Ip	14,4% (28/195)	
II	5,8% (7/121)	
IIIa	18% (9/50)	
IIIp	17,4% (4/23)	
IV	0% (0/4)	
Согласно разделению на I, II, III типы:		0,025
I	14% (29/207)	
II	5,8% (7/121)	
III	17,8% (13/73)	
Согласно разделению на переднюю и заднюю группы:		0,117
Передняя группа (Ia+II+IIIa)	9,3% (17/183)	
Задняя группа (Ip+IIIp)	14,7% (32/218)	

Как правило, ЛЖВ, проходящая позади сосуда травмировалась чаще, чем передние типы дренирования, хотя эта тенденция не была значимой [50]. При многофакторном анализе было установлено, что тип ЛЖВ, отличный от типа II, является фактором риска повреждения ЛЖВ [50].

1.2.2 Сохранение селезёнки при тотальной дуоденопанкреатэктомии

Селезенка играет важную роль в обеспечении иммунологических функций [12, 29, 42, 53, 87]. Schwarz и соавторы показали, что спленэктомия оказала негативное влияние на общую выживаемость после ТДПЭ по поводу рака поджелудочной железы, предполагая, что спленэктомии следует избегать, если

этого не требует близость опухоли или инвазия [82]. Аргументы в пользу сохранения селезенки включали иммунологическую функцию селезенки, заключающуюся в защите организма от инфекций и в иммунном ответе организма при развитии различных онкологических заболеваний [86, 87]. Спленэктомия ассоциирована с риском развития постспленэктомического сепсиса, частота встречаемости которого достигает 5% среди населения в целом, а летальность составляет 50–70% [12, 29, 57, 87]. Пациенты в течение всей жизни после спленэктомии имеют риск развития постспленэктомического сепсиса, несмотря на своевременное выполнение профилактических прививок [12, 29, 57, 87]. У 985 пациентов, перенесших спленэктомию по поводу доброкачественных заболеваний, в 40% случаев через 5–9 лет после операции была выявлена злокачественная опухоль, преимущественно рак легких и яичников [86]. Таким образом, сохранение селезенки имеет ряд преимуществ для здоровья пациентов и отдаленной выживаемости. Как результат, сохранение селезенки становится предпочтительным подходом, особенно при дистальных резекциях поджелудочной железы по поводу доброкачественных опухолей и опухолей низкого потенциала злокачественности [35, 69, 73]. Сравнительные исследования по дистальным резекциям поджелудочной железы с сохранением селезенки и со спленэктомией продемонстрировали, что селезенку можно безопасно сохранить и что оба вмешательства сопоставимы по частоте развития послеоперационных осложнений [73].

В настоящее время существует два основных метода сохранения селезенки: отделение селезеночной артерии и вены от тела и хвоста поджелудочной железы с сохранением кровотока по селезеночным сосудам и сохранение кровоснабжения селезенки только за счет коротких желудочных сосудов [83]. Сохранение селезенки с лигированием селезеночных сосудов была описана Warshaw в 1988 г [91]. ДР поджелудочной железы с сохранением селезеночных сосудов и селезенки первоначально была описана детскими хирургами, позднее данная модификация дистальной резекции была успешно

выполнена Aldridge в 1991 году, однако популяризирована методика была корейским хирургом Kimura [7, 47].

Существующие в настоящее время две методики сохранения селезенки (в модификации Warshaw и Kimura) при ДР поджелудочной железы, были оценены и подвергнуты множественным сравнительным анализам в различных исследованиях. В результате было доказано, что ДР с сохранением селезенки в модификации Warshaw, сопровождается развитием серьезных осложнений [14, 22, 30, 38, 71, 83, 93]. В первую очередь, лигирование селезеночных сосудов и сохранение кровотока в селезенке только за счет коротких желудочных сосудов приводит к более высокой частоте развития инфаркта селезенки [14, 22, 30, 38, 71, 83, 93]. Bing-Qi Li и соавторы в своем мета-анализе подтвердили, что пациенты в группе ДР в модификации Warshaw имеют значительно более высокую частоту развития инфаркта селезенки по сравнению с пациентами после ДР с сохранением селезеночных сосудов (32,75% против 9,57% соответственно; $p < 0,00001$), что сходится с данными предыдущих исследований. Также в группе пациентов после ДР с сохранением селезенки в модификации Warshaw чаще выполнялась спленэктомия (4,26% против 0,28%; $p = 0,03$), в связи с развитием инфаркта селезенки в послеоперационном периоде.

Еще одна серьезная проблема, связанная с сохранением селезенки в модификации Warshaw, является варикозное расширение вен свода желудка [14, 22, 30, 38, 71, 83, 93]. Мета-анализ показал, что развитие варикозно-расширенных вен свода желудка, было значительно выше у пациентов после ДР с сохранением селезенки в модификации Warshaw, чем в группе с сохраненными селезеночными сосудами (28,57% против 4,14%; $p < 0,00001$) [14, 22, 30, 38, 71, 83, 93]. Несмотря на небольшое количество данных о кровотечениях после ДР с сохранением селезенки в модификации Warshaw, описанные случаи свидетельствуют о возможном развитии кровотечения через длительное время после операции. Miura сообщил об одном пациенте с желудочно-кишечным кровотечением из вен свода желудка через 6,5 лет после ДР поджелудочной железы [60]. Hui-Ming также описал случай кровотечения из варикозно-

расширенных вен свода желудка через 11 лет после ДР поджелудочной железы в модификации Warshaw [52]. Таким образом, частота кровотечений из варикозно-расширенных вен свода желудка может быть недооценена, поскольку адекватный период наблюдения более 5 лет был представлен только в одном исследовании [52, 60].

В связи с высокой частотой развития инфаркта селезенки, варикозного расширения вен свода желудка, осложнений III-IV класса согласно классификации Clavien-Dindo при дистальных резекциях с сохранением селезенки в модификации Warshaw, предпочтительной методикой операции при опухолях поджелудочной железы низкого потенциала злокачественности является ДР с сохранением селезенки и селезеночных сосудов [30, 83, 93].

ДР с сохранением селезенки и селезеночных сосудов отличается большей трудоемкостью операции, в связи с необходимостью лигирования всех притоков и ветвей СВ и СА к поджелудочной железе, что увеличивает продолжительность операции и интраоперационную кровопотерю. Негативные результаты при ДР с сохранением селезеночных сосудов были получены в одном исследовании, проведенном Mohammad Abu Hilal и соавторами. В данном исследовании были проанализированы результаты лечения 50 пациентов, 37 из них была выполнена ДР с сохранением селезеночных сосудов. Общая частота осложнений составила 46%, из них 48,6% в группе ДР с сохранением селезеночных сосудов и 38,5% в группе ДР в модификации Warshaw ($p=0,747$). Серьезные осложнения наблюдались у 7 пациентов (14%), из них шесть в группе ДР с сохранением селезеночных сосудов против одного пациента в группе ДР в модификации Warshaw ($p=0,660$). Два пациента (4%) были оперированы повторно, все в группе ДР с сохранением селезеночных сосудов, один с кровотечением из селезеночной вены, которое было устранено путем конверсии ДР в модификацию Warshaw, и один пациент с кровотечением, потребовавшим выполнения лапароскопической спленэктомии.

Левосторонняя портальная гипертензия

При сохранении селезенки с селезеночными сосудами во время ТДПЭ необходимо сохранить коллатеральные венозные пути для предотвращения развития левосторонней портальной гипертензии (ЛПГ) и последующего развития варикозного расширения вен свода желудка [70, 79]. Существует два важных коллатеральных пути, по которым осуществляется венозный отток от селезенки в ВБВ/ВВ после ТДПЭ (рис. 2) [1, 70]. Первый путь начинается с левой желудочно-сальниковой вены (ЛЖСВ), ответвляющейся от СВ. ЛЖСВ соединяется с правой желудочно-сальниковой веной, продолжается в ствол *Henle* и, наконец, достигает ВБВ. Второй путь также начинается с ЛЖСВ, которая соединяется с сальниковыми ветвями в большом сальнике, затем через сальниковые вены продолжается в краевые вены поперечной ободочной кишки в мезоколон и, наконец, через среднюю ободочную/верхнюю правую ободочную/правую ободочную/илеоцекальную вены соединяется с ВБВ. В случае преднамеренного или непреднамеренного разделения вышеупомянутых путей во время ТДПЭ, большее количество венозной крови от селезенки будет оттекать через короткие желудочные вены и стенку желудка (спленогастральный путь), что увеличивает риск развития варикозного расширения вен свода желудка [56]. Поэтому крайне важно сохранить коллатеральные пути в случае лигирования СВ при ТДПЭ [70].

Впервые о ЛПГ, как о портальной гипертензии без нарушения функции печени сообщил Greenwald в 1939 году. Хотя некоторые авторы сообщают, что перевязка СВ безопасна, другие обнаружили доказательства субклинической ЛПГ после перевязки СВ [70, 92]. ЛПГ, развивающаяся после перевязки СВ, обычно хорошо переносится пациентами при сохранении слияния НБВ с СВ или ЛЖВ с воротной веной [70, 79, 85, 92]. Однако реконструкция слияния СВ-ВБВ является клинически полезной, чтобы избежать образования варикозных вен свода желудка и желудочно-кишечных кровотечений в долгосрочной перспективе [56, 70]. С тех пор как Strasberg и соавторы сообщили о развитии новых нижних коллатеральных путей у пяти пациентов, перенесших

расширенную панкреатодуоденальную резекцию (ПДР) с перевязкой НБВ и СВ без реконструкции, появляется все больше данных о развитии венозных коллатералей с редкими случаями развития желудочно-кишечного кровотечения [85]. Недавнее исследование Такака и соавторов показало, что ПДР с перевязкой СВ можно безопасно выполнять без реконструкции СВ [88]. В своем последующем исследовании они пришли к выводу, что реконструкция СВ может потребоваться, в случае лигирования ЛЖВ [88]. Таким образом, в настоящее время нет единого мнения о том, следует ли выполнять реконструкцию СВ, чтобы избежать развития ЛППГ.

По данным Xiazhen Yu и соавторов даже после перевязки НБВ, средней ободочной вены и ЛЖВ ни у одного из пациентов не было эпизодов желудочно-кишечного кровотечения. Авторы выделили раннее развитие трех коллатеральных венозных путей и позднее развитие тромбоцитопении и спленомегалии у пациентов, но в мазках крови они обнаружили косвенные маркеры гипофункции селезенки [59]. Rosado и соавторы сообщили не только о верхних и нижних коллатеральных путях, но и о коллатеральных к тонкой кишке и почечной вене [79]. Декомпрессия селезеночной вены через другие венозные коллатерали с развитием варикозного расширения ПТВ и вен ободочной кишки описана и диагностирована у большинства пациентов в исследовании Xiazhen Yu. Авторы исследования пришли к выводу, что хирургам следует сохранять ПТВ при резекциях поджелудочной железы, чтобы венозный отток от пищевода мог осуществляться через венозные коллатерали гастроэнтероанастомоза, которые в конечном итоге дренируются в ПТВ. Это может помочь предотвратить развитие ЛППГ. У всех пациентов в исследовании при перевязке НБВ развивались варикозная трансформация ПТВ, в то время как у 55% пациентов с сохранением НБВ варикозного расширения ПТВ не происходило [59, 70, 79].

Strasberg и соавторы подчеркнули, что у пациентов в их исследовании вены большого сальника и вены толстой кишки также были основными каналами для оттока венозной крови [85]. Венозная дуга Warlow осуществляла отток венозной крови от селезенки через вены большого сальника и маргинальные коллатерали

поперечной ободочной кишки [85]. Xiazhen Yu и соавторы сохранили прикрепление большого сальника к поперечной ободочной кишке, следуя протоколу, описанному Strasberg. У 32 пациентов (74,4%) развилось варикозное расширение венной арки Barkow, что привело к улучшению венозного оттока от селезенки. Ни у одного пациента не развилось серьезного желудочно-кишечного кровотечения во время длительного наблюдения [85].

В исследовании Xiazhen Yu у 14 из 43 пациентов (32,5%), которым удалось сохранить ЛЖВ, не было эпизодов желудочно-кишечного кровотечения. Во время наблюдения у 11 пациентов (25,6%) развилось вторичное расширение аберрантной ЛВЖ, что послужило дренажным путем оттока для варикозно-расширенных вен желудка.

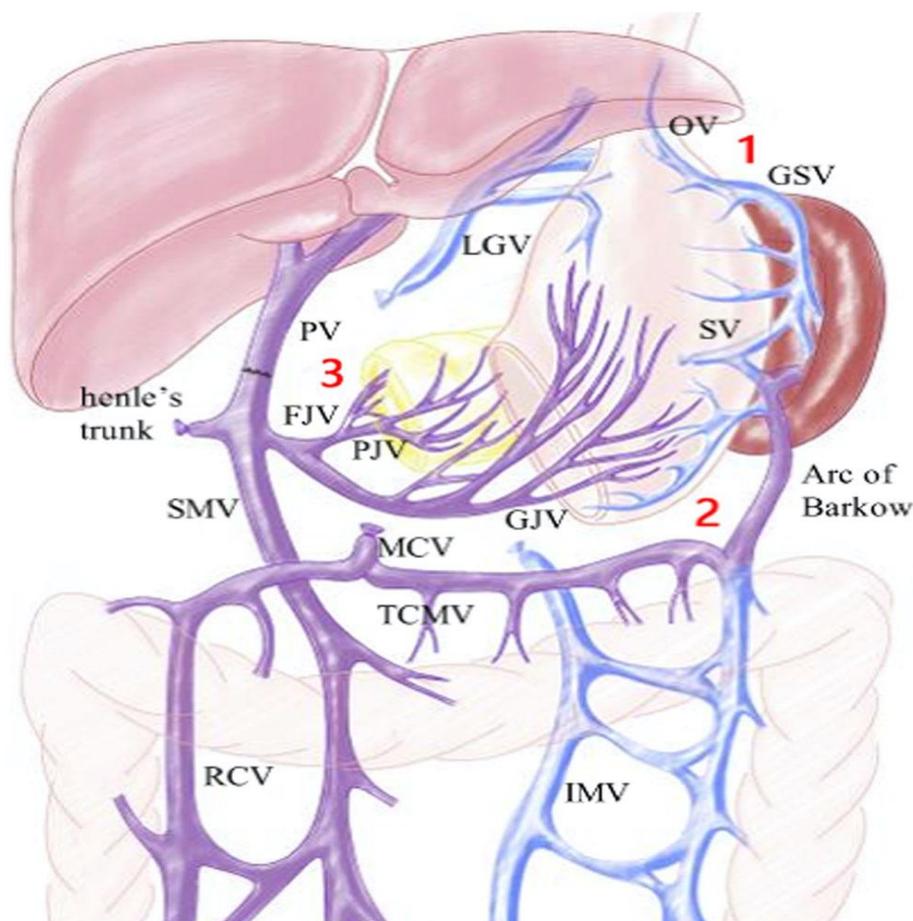


Рисунок 2. Коллатеральные пути оттока венозной крови при лигировании СВ при ТДПЭ.

Вышеперечисленные данные мировой литературы являются подтверждением, что хирургам следует уделять пристальное внимание этим коллатеральным венам (ПТВ, ЛЖВ, венозная арка Barkow) во время органосохраняющей модификации ТДПЭ.

1.3 Опухоли поджелудочной железы низкого потенциала злокачественности

Согласно классификации опухолей поджелудочной железы ВОЗ 2010 года в отдельную группу выделяют предзлокачественные изменения поджелудочной железы (опухоли поджелудочной железы низкого потенциала злокачественности), к которым относятся внутрипротоковые папиллярные муцинозные опухоли (ВПМО) и муцинозные кистозные опухоли. Более широкое использование и последние достижения в области лучевой диагностики привели к частому выявлению случайно диагностированных опухолей поджелудочной железы, включая ВПМО. Частота выявляемости ВПМО по данным МСКТ составляет 1,2-2,6 %, а по МРТ - 2,4-49,1 % [6, 34, 66]. Распространенность кистозных опухолей поджелудочной железы в популяции составляет 2,6 % в Германии и 2,2 % в Корее, причем заболеваемость увеличивается с возрастом [34, 66]. Около 80 % случайно обнаруженных кистозных опухолей относятся к ВПМО бокового типа [34, 66], и основная роль врача-клинициста заключается в выявлении пациентов с ВПМО с высоким риском малигнизации.

Классификация ВПМО

В международных доказательных рекомендациях Kyoto 2023 года по-прежнему используются классификации ВПМО, приведенные в консенсусных рекомендациях Fukuoka 2017 года, основанные на визуализационных методах исследования [34] и на гистологическом исследовании. Киста поджелудочной железы диаметром ≥ 5 мм, сообщающаяся с ГПП, рассматривается как ВПМО бокового типа. ВПМО ГПП характеризуется сегментарным или диффузным расширением ГПП ≥ 5 мм без других причин обструкции ГПП. Смешанный тип ВПМО отвечает критериям как бокового типа, так и ВПМО ГПП.

Данная классификация важна для определения метода лечения пациентов с ВПМО. Средние показатели встречаемости дисплазии тяжелой степени (HGD) в препаратах при резецированных ВПМО бокового типа и ВПМО ГПП составляют 31 % (15-48 %) и 62 % (36-100 %), соответственно, а показатели заболеваемости инвазивной карциномы (IC) составляют 19 % (6-38 %) и 43 % (11-81 %), соответственно [66]. Учитывая большое количество пациентов с ВПМО бокового типа, находящихся под динамическим наблюдением, реальная частота HGD и IC от общего числа пациентов с ВПМО бокового типа значительно ниже, и, таким образом, ВПМО ГПП имеет заметно более высокий риск развития HGD и IC, чем ВПМО бокового типа.

Патоморфологическая характеристика ВПМО

Степень дисплазии

Микроскопически ВПМО характеризуется папиллярным ростом столбчатых неопластических клеток с гиперсекрецией муцина. Патоморфологически ВПМО подразделяются на дисплазию низкой степени (LGD), тяжелой степени (HGD) и инвазивную карциному (IC) [66]. HGD эквивалентна "карциноме in situ" (CQ4-1) [11, 66]. У пациентов с диагностированной ВПМО показания к хирургическому вмешательству определяются в зависимости от степени подозрения на наличие компонентов HGD или IC.

Морфологические подтипы

ВПМО делятся на 3 морфологических подтипа: желудочные, кишечные и панкреатобилиарные. Эти морфологические подтипы ВПМО определяют течение заболевания, т.е. у пациентов с ВПМО желудочного типа чаще всего диагностируется ВПМО бокового типа с элементами LGD с наиболее благоприятным прогнозом, далее следуют ВПМО кишечного типа, а затем - ВПМО панкреатобилиарного типа с самым высоким риском малигнизации [26e28]. Подтип ВПМО также ассоциирован с патоморфологическими типами IC: ВПМО кишечного типа в основном связаны с развитием коллоидной карциномы, а ВПМО желудочного типа и панкреатобилиарного типа - с

протоковой аденокарциномой. Коллоидная карцинома прогностически более благоприятна, чем протоковая аденокарцинома.

Диагностика

У подавляющего большинства пациентов небольшие ВПМО, особенно бокового типа, протекают бессимптомно, в то время как некоторые пациенты описывают симптомы, связанные с развитием острого панкреатита при ВПМО, такие как вздутие живота, боль в верхних отделах живота, боль в спине.

К лабораторным методам исследования относятся клинический анализ крови, биохимический анализ крови с определением маркеров холестаза. Определение уровня опухолевых маркеров (СА19-9, РЭА) важно для оценки риска развития IC.

К основным методам лучевой диагностики для определения типа ВПМО и проведения дифференциальной диагностики кистозных опухолей поджелудочной железы относятся мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) с внутривенным контрастированием и магнитно-резонансная томография с контрастным усилением с режимом холангиопанкреатографии (МРТ + МРХПГ). Эндоскопическая ультрасонография (ЭУС) может быть использована, как дополнительный метод исследования, для исключения наличия солидных компонентов опухоли. При наличии солидного компонента с целью определения наличия элементов HGD и IC, под ЭУС-контролем выполняется тонкоигольная пункция опухоли.

По данным литературы, МСКТ с контрастным усилением, МРТ с контрастным усилением и ЭУС равнозначны в диагностике ВПМО с HGD/IC [54]. Даже с учетом недавнего усовершенствования методов визуализации точность диагностики кистозных образований поджелудочной железы, включая ВПМО, и прогнозирования HGD/IC составляет 47-78 % и 73-97 %, соответственно [54]. МРТ и ЭУС предпочтительнее с точки зрения исключения риска лучевой нагрузки, однако в некоторых регионах МРТ невозможно часто проводить из-за высокой стоимости, а диагностические возможности ЭУС сильно зависят от оператора.

Диагностическая чувствительность цитологического исследования содержимого кисты, полученного с помощью тонкоигольной аспирации (FNA) под контролем ЭУС невысока (в целом 28,7 %, в диапазоне 4,8-61,5 %) [66]. Исследование содержимого кисты, полученной с помощью ЭУС-FNA, также может быть полезно для подтверждения наличия муцина или других показателей муцин-продуцирующей опухоли, таких как повышенный уровень онкомаркера РЭА или мутаций, ассоциированных с ВПМО. Потенциальная опасность перитонеального распространения из-за утечки жидкости из кисты в брюшную полость или засева игольного тракта в случаях IC с помощью ЭУС-FNA ограничивает ее использование в некоторых частях мира и риски составляют по данным систематического обзора 0,3 %. Кроме того, высок риск инфицирования кистозного содержимого.

Оценка риска малигнизации ВПМО и показания к операции

Факторы, прогнозирующие риск развития HGD/IC при ВПМО, с 2012 года называются стигмами высокого риска и «тревожными» признаки [66]. Стигмы риска малигнизации ВПМО являются очень сильными предикторами HGD/IC, но не обладают идеальной специфичностью. Международное руководство 2023 года рекомендует тщательно подходить к выбору показаний к операции, основываясь не только на степени подозрения на HGD/IC, но и на общем состоянии пациента, его коморбидности и предполагаемой продолжительности жизни. Таким образом, в современных рекомендациях вместо терминов "абсолютные показания" и "относительные показания" к операции по-прежнему используются термины стигмы и «тревожные» признаки малигнизации ВПМО [11, 34].

Стигмы высокого риска малигнизации ВПМО

К стигмам высокого риска малигнизации относятся (1) механическая желтуха у пациента с кистозным поражением головки поджелудочной железы, (2) увеличивающийся муральный узел ≥ 5 мм или наличие солидного компонента, (3) ГПП ≥ 10 мм, и (4) подозрительные или положительные

результаты цитологического исследования содержимого кисты (если данное исследование проводилось).

Механическая желтуха - редкий симптом у пациентов с ВПМО, но если она развивается, то является сильным предиктором наличия HGD/IC у пациентов с ВПМО, с чувствительностью 75 %-83 % и специфичностью 61-65 % [11, 34].

Муральный узелок представляет собой выступающее поражение стенки кисты и обычно указывает на неинвазивное поражение, в то время как солидный компонент представляет собой образование в паренхиме поджелудочной железы и указывает на возможное наличие ВПМО с IC или сопутствующей протоковой аденокарциномы. На практике иногда бывает трудно отличить муральный узелок от солидного компонента (CQ1-1). Размер мурального узла обычно измеряется "высотой" узла при ЭУС, а не "шириной" или "максимальным диаметром" [54], в то время как при МСКТ/МРТ он измеряется максимальным диаметром.

Цитологическая оценка в соответствии с определением Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [66] показывает, что абсолютный риск HGD/IC при "подозрительных" и "положительных" результатах составляет 91-100 % и 100 %, соответственно, поэтому "подозрительные" и "положительные" результаты включены как стигмы высокого риска малигнизации ВПМО (CQ4-8).

«Тревожные» признаки

К «тревожным» признакам у пациентов с ВПМО относятся: (1) острый панкреатит, (2) повышенный уровень СА19- 9 в сыворотке крови, (3) дебют или декомпенсация СД в течение последнего года, (4) киста ≥ 30 мм, (5) накапливающий контраст муральный узел < 5 мм, (6) толстые/накапливающие контраст стенки кисты, (7) ГПП ≥ 5 мм и ≤ 10 мм, (8) резкое изменение калибра ГПП с дистальной атрофией поджелудочной железы, (9) лимфаденопатия и (10) скорость роста кисты $\geq 2,5$ мм/год [11, 34].

Около 20 % пациентов с ВПМО, которым выполняется резекционное вмешательство, имеют в анамнезе эпизод острого панкреатита. У большинства из этих пациентов был один эпизод, который протекал в легкой форме и

купировался консервативно. Хотя есть несколько сообщений о том, что острый панкреатит чаще наблюдается при ВПМО с HGD/IC [71,72], более крупные серии исследований показали, что частота встречаемости ВПМО с HGD/IC у пациентов с острым панкреатитом такая же, как и при LGD [66]. Основными механизмами возникновения острого панкреатита у пациентов с ВПМО являются обструкция ГПП из-за выделения муцина высокой вязкости или стеноз ГПП вследствие вовлечения опухоли. Вне зависимости от степени дисплазии ВПМО наличие острого панкреатита часто ухудшает качество жизни пациента, поэтому у пациентов с рецидивирующими эпизодами острого панкреатита следует рассмотреть вопрос о хирургическом лечении.

Повышение уровня СА19-9 (>37 Ед/л) является хорошим предиктором риска развития различных видов рака желудочно-кишечного тракта, включая аденокарциному поджелудочной железы, а для ВПМО с IC он имеет чувствительность 41 %-74 % и специфичность 85 %-96 % [66].

Недавние сообщения показали, что дебют СД встречается часто (25 %) у пациентов с ВПМО и несет повышенный риск развития HGD (отношение рисков 1,27) и IC (отношение рисков 1,61) [66].

Хирургическое лечение ВПМО

Оперативная стратегия при ВПМО соответствует предыдущим рекомендациям от 2017 года [11, 34]. ВПМО бокового типа обычно может быть полностью удалена путем резекционных вмешательств (ПДР, ДР и центральные резекции). Радикальные резекционные вмешательства с лимфаденэктомией должны выполняться при подозрении на наличие IC, а органосохраняющие без лимфаденэктомии, такие как центральная резекция поджелудочной железы или ДР с сохранением селезенки, могут быть выполнены при низком риске наличия IC на основании предоперационных и интраоперационных данных. Также могут быть использованы минимальноинвазивные подходы, такие как лапароскопическая или робоассистированная резекция. Обязательно проведение интраоперационного срочного гистологического исследования края резекции

поджелудочной железы для исключения вовлечения ГПП неопластическими клетками.

При операции по поводу ВПМО ГПП и смешанного типа показания к радикальной или органосохраняющей резекции такие же, как и при ВПМО бокового типа. Если результаты срочного гистологического исследования края среза свидетельствуют о наличии IC или HGD, то рекомендуется дополнительная резекция (CQ4- 6) [11, 34].

Учитывая частое мультифокальное поражение поджелудочной железы при ВПМО ГПП и смешанного типа, большая роль в лечении пациентов данной группы отводится ТДПЭ. Описанные выше тяжелые последствия данной операции, значительное увеличение количества пациентов с ВПМО, послужило причиной для развития органосохраняющих модификаций ТДПЭ для улучшения результатов лечения данной группы пациентов.

Целью настоящего исследования является внедрение и обоснование новой органосохраняющей модификации ТДПЭ при опухолях поджелудочной железы с низким потенциалом злокачественности. В нашем исследовании за «классический» объем вмешательства мы принимали ТДПЭ с резекцией желудка и спленэктомией, так как большинство авторов сообщает о данной модификации ТДПЭ. В связи с неудовлетворительными результатами «классических» ТДПЭ в настоящее время все еще проводится поиск путей улучшения результатов данного вмешательства.

Насколько нам известно, настоящее исследование представляет собой первое исследование результатов ТДПЭ с сохранением желудка, селезенки, селезеночных и желудочных сосудов. На основании полученных данных при разработке органосохраняющей модификации ТДПЭ было принято решение о выполнении данного оперативного вмешательства с сохранением селезенки и селезеночных сосудов, а не в модификации Warshaw с целью профилактики развития ЛПГ с рецидивирующими ЖКК и высоким риском развития инфаркта селезенки. Учитывая большую роль венозной арки Barkow в венозном оттоке от селезенки, особенно в случае тромбоза СВ, при ТДПЭ в органосохраняющей

модификации необходимо стараться сохранить ранее вышеуказанные венозные коллатерали (венозная арка Barkow, ПТВ) с целью профилактики развития явлений ЛПГ, которая, как правило осложняется варикозным расширением вен свода желудка и последующим развитием рецидивирующих желудочных кровотечений.

Глава 2.

Характеристика пациентов и методы исследования.

2.1 Характеристика пациентов с опухолями поджелудочной железы низкого потенциала злокачественности.

Нами было проведено ретроспективное и проспективное контролируемое открытое одноцентровое исследование в соответствии с целью и задачами исследования. В нашу работу были включены 62 пациента в возрасте от 39 до 77 лет, 26 мужчин и 36 женщин (табл. 3). Период исследования составил с 2007 по 2023 год. Для оценки результатов лечения пациенты, которые перенесли ТДПЭ были разделены на две группы: в основную группу были включены пациенты, которым выполнялась операция в органосохраняющем варианте, в контрольную - пациенты, оперированные «классическим» способом с резекцией желудка и спленэктомией.

Таблица 3

Распределение пациентов групп исследования по возрасту и полу

	Показатели	Основная группа (n=30) 2016-2023 гг	Контрольная группа (n=32) 2007-2016 гг	p-value
Пол	Мужчины	13 (43,3%)	13 (40,6%)	0,829
	Женщины	17 (56,7%)	19 (59,4%)	
Медиана возраста, лет		66 (IQR: 55-72)	59,5 (IQR: 54-71)	0,794

В основную группу вошло 30 пациентов, которым была выполнена органосохраняющая модификация ТДПЭ с сохранением желудка, селезенки, желудочных и селезеночных сосудов. Медиана возраста пациентов составила 66 лет (IQR: 55-72).

Показатели контрольной группы были следующими: общее число пациентов составило 32. Медиана возраста пациентов - 59,5 лет (IQR: 54-71). ТДПЭ выполнялась всем пациентам по «классической» методике с резекцией

желудка и спленэктомией. Таким образом, обе группы были сопоставимы по полу ($p=0,829$) и возрасту ($p=0,794$).

Все пациенты с подозрением на ВПМО с мультифокальным поражением поджелудочной железы были консультированы и обследованы в условиях консультативно-диагностического центра и центра амбулаторной онкологической помощи ММНКЦ им. С.П. Боткина. Тактика лечения всех пациентов на предмет ТДПЭ была определена и согласована на мультидисциплинарном консилиуме.

Размеры опухолей в обеих группах исследования оценивались по максимальному размеру кистозного компонента по данным МСКТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием (табл. 4).

Таблица 4

Распределение пациентов по размеру опухоли

Размеры опухоли, мм	Основная группа (n=30)	Контрольная группа (n=32)	p-value
10 - 25	9 (30%)	8 (25%)	0,906
26-31	15 (50%)	17 (53,1%)	
32-37	6 (20%)	7 (21,9%)	

Обе группы исследования были сопоставимы по размерам опухоли и преимущественно размер ВПМО составлял от 26 до 31 мм.

Всем пациентам за один месяц до операции выполнялась вакцинация для профилактики пневмококковых инфекций и менингококковых инфекций серогрупп А, С, W, Y.

Из 30 пациентов основной группы исследования у 15 до операции был установлен диагноз сахарного диабета 2 типа, в контрольной группе - у 14 пациентов из 32. Не было отмечено существенных различий в отношении среднего ИМТ, среднего уровня гликемии и гликированного гемоглобина до операции (табл. 5).

**Предоперационные показатели среднего уровня гликемии,
гликированного гемоглобина и ИМТ**

Показатель	Основная группа (n=30)	Контрольная группа (n=31)	p-value
Средний уровень гликемии, ммоль/л	6,5±2,5 (4,4-7,9)	6,4±3,5 (4,3-7,8)	0,995
Средний уровень Hb1Ac, %	6,7±1,5 (6,2-7,0)	6,9 ±1,5 (6,2-7,3)	0,989
ИМТ, кг/м ²	26,3 ± 3,2 (22,3-29,5)	24,8 ± 3,5 (22,5-28,7)	0,979

Критериями включения были пациенты от 25 до 80 лет с мультифокальным поражением поджелудочной железы опухолями низкого потенциала злокачественности с наличием одной и более стигмы высокого риска и/или двух и более «тревожных» признаков малигнизации опухоли. К стигмам высокого риска малигнизации мы относили: механическую желтуху у пациентов с кистозными опухолями поджелудочной железы; муральный узелок, накапливающий контраст, размером ≥ 10 мм или наличие солидного компонента; диаметр главного панкреатического протока ≥ 10 мм; подозрительный или положительный результат цитологического исследования содержимого кисты. К «тревожным» признакам малигнизации согласно консенсусу 2023 года мы относили: острый панкреатит в анамнезе; повышенный уровень онкомаркера Ca19-9; дебют или декомпенсация сахарного диабета в течение года; размер кисты ≥ 30 мм; муральный узелок, накапливающий контраст, размером до 5 мм; утолщенная и/или накапливающая контраст стенка кисты; главный панкреатический проток диаметром ≥ 5 мм и ≤ 10 мм; резкое изменение диаметра главного панкреатического протока с атрофией хвоста поджелудочной железы; наличие лимфаденопатии; скорость роста кисты $\geq 2,5$ мм в год.

Критериями не включения пациентов в исследование были гистологически верифицированная протоковая аденокарцинома поджелудочной железы, низкий соматический статус по шкале ECOG (шкала Eastern Cooperative Oncology Group) (3 и выше), низкая комплаентность пациента, высокий операционно-анестезиологический риск (согласно классификации американского общества анестезиологов (ASA) IV и выше, по классификации Московского научного общества анестезиологов-реаниматологов (МНОАР) IV и выше), наличие абсолютных противопоказаний к оперативному лечению.

2.2 Нозологический состав исследуемых групп.

В таблице 6 представлено распределение пациентов обеих групп исследования по нозологическим группам согласно гистологическому исследованию операционного материала.

В исследование были включены пациенты с мультифокальным поражением поджелудочной железы опухолями низкого потенциала злокачественности. Преимущественно ТДПЭ выполнялась в обеих группах по поводу ВПМО ГПП и смешанного типа с наличием стигм и/или «тревожных» признаков высокого риска малигнизации.

Распределение пациентов исследования по нозологическому составу

Нозология Степень дисплазии	Основная группа (n=30)	Контрольная группа (n=32)	p
ВПМО ГПП: -LGD -HGD -IC	19 (63,3%) -12 (63,2%) -7 (36,8%) -1 (5,3%)	23 (71,9%) -11 (47,8%) -8 (34,8%) -4 (17,4%)	0,589
ВПМО смешанного типа -LGD -HGD -IC	8 (26,7%) -5 (62,5%) -3 (37,5%) -0	9 (28,1%) -4 (44,4%) -2 (22,2%) -3 (33,3%)	1,0
ВПМО в сочетании с постнекротической кистой LGD	1 (3,3%)	0	0,484
ВПМО в сочетании с муцинозной кистозной опухолью LGD	2 (6,7%)	0	0,222

Учитывая кистозный характер опухоли, невозможность достоверно определить степень дисплазии предоперационно, нами были получены различия групп исследования по нозологическому составу. По данным гистологического исследования операционного материала у семи пациентов контрольной группы были выявлены единичные фокусы IC (21,9%). У одного пациента основной группы исследования также были выявлены единичные фокусы IC (3,3%). ВПМО с LGD преобладала в основной группе исследования (66,7% против

46,9%). Обе группы исследования были сопоставимы по количеству пациентов с элементами НГД (33,3% и 31,3%).

2.3 Лабораторные исследования у пациентов с опухолями поджелудочной железы низкого потенциала злокачественности.

К стандартным методам лабораторной диагностики, проводившимся всем пациентам, относятся клинический анализ крови, клинический анализ мочи, биохимический анализ крови с обязательным определением уровня мочевины, креатинина, электролитов, уровня общего и прямого билирубина, общего белка и альбумина, оценка свертывающей системы крови. Определение клинического анализа крови проводилось на гематологическом анализаторе <ADVIA 2120i> (Siemens Healthcare Diagnostics Inc., США). У всех пациентов перед операцией определяли уровень опухолевых маркеров СА19-9 и РЭА (рис. 3, 4).

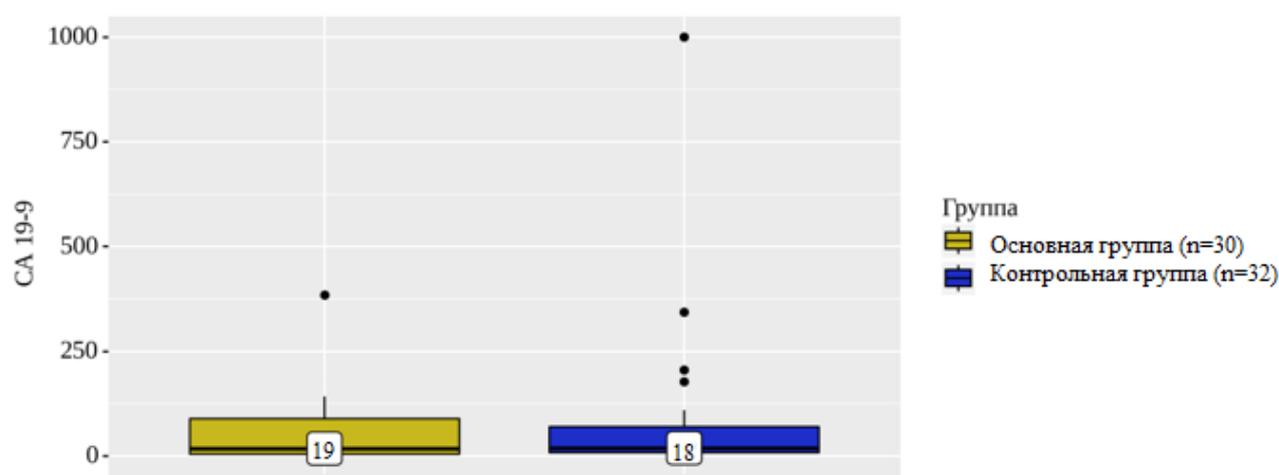


Рисунок 3. Уровень онкомаркера СА19-9 в зависимости от группы исследования

Для определения опухолевых маркеров использовался современный анализатор <UniCell DxI 800> (Beckman Coulter, США) с панелью реактивов РЭА, GI-monitor (СА19-9).

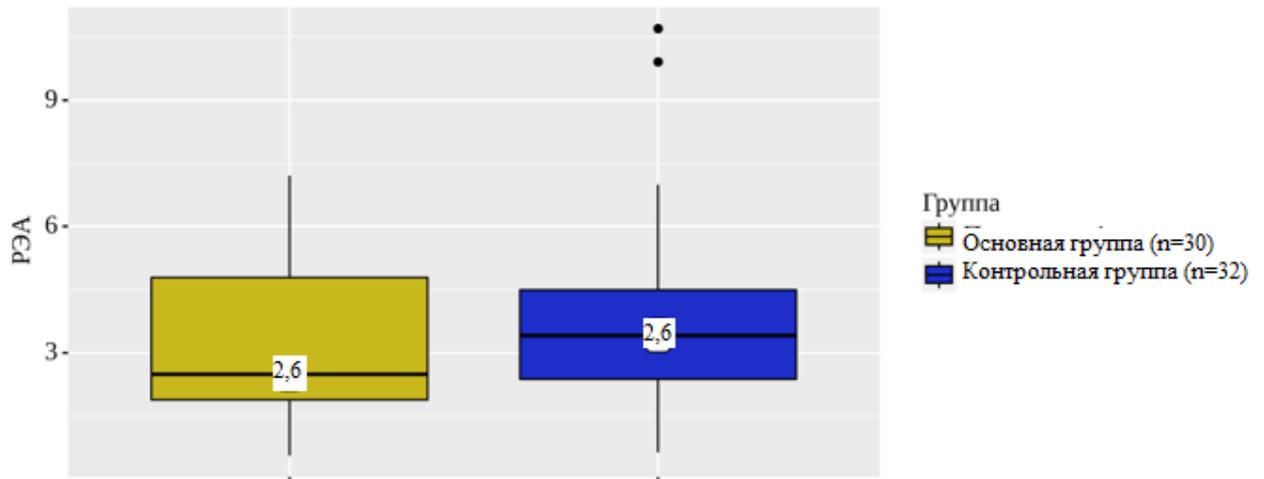


Рисунок 4. Уровень онкомаркера РЭА в зависимости от группы исследования

Обе группы исследования были сопоставимы по уровню опухолевых маркеров (рис. 3, 4). В основной группе медианы РЭА и СА19-9 составили 2,6 (IQR: 1,4-4,0) и 19,0 (IQR: 6,7-70,8), в контрольной – 2,62 (IQR: 1,4-4,1) и 18,1 (IQR: 9,1-69,0) соответственно ($p=0,876$ и $p=0,842$ соответственно).

Специфические методы лабораторной диагностики в настоящем исследовании можно разделить на две группы: маркёры системной воспалительной реакции и показатели гликемического контроля. К маркерам системного воспаления были отнесены С-реактивный белок (СРБ), ферритин и прокальцитонин. Уровень данных показателей определялся в раннем послеоперационном периоде на первые, третьи, пятые, седьмые сутки, а в дальнейшем на 14 и 30 сутки после операции. Уровень гликированного гемоглобина (HbA1c), средний уровень гликемии и средняя суточная доза инсулина короткого и пролонгированного действия использовались в качестве контроля адекватности подобранной инсулинотерапии. Вышеперечисленные показатели определялись на 30, 60 и 90 сутки после операции, за исключением уровня HbA1c. Анализ уровня HbA1c проводился на 90 сутки после ТДПЭ.

2.4 Инструментальные методы исследования у пациентов с опухолями поджелудочной железы низкого потенциала злокачественности

Всем пациентам в предоперационном периоде проводились следующие инструментальные методы исследования: ультразвуковое исследование гепатопанкреатобилиарной области, почек, УЗИ органов малого таза у женщин, мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) брюшной полости и малого таза с болюсным контрастированием, эндосонография (ЭУС) панкреатобилиарной области, магнитно-резонансная холангиопанкреатография (МРХПГ). В случае невозможности проведения мультиспиральной компьютерной томографии, пациентам проводилась магнитно-резонансная томография с внутривенным контрастированием. Ультразвуковое исследование проводилось на ультразвуковом цветном универсальном сканере высшего класса <GE Logic 7> (General Electric, США). МРТ и МРХПГ выполнялись на магнитно-резонансном томографе <GE Signa Excite1,5T> (GE, США) (рис. 5).

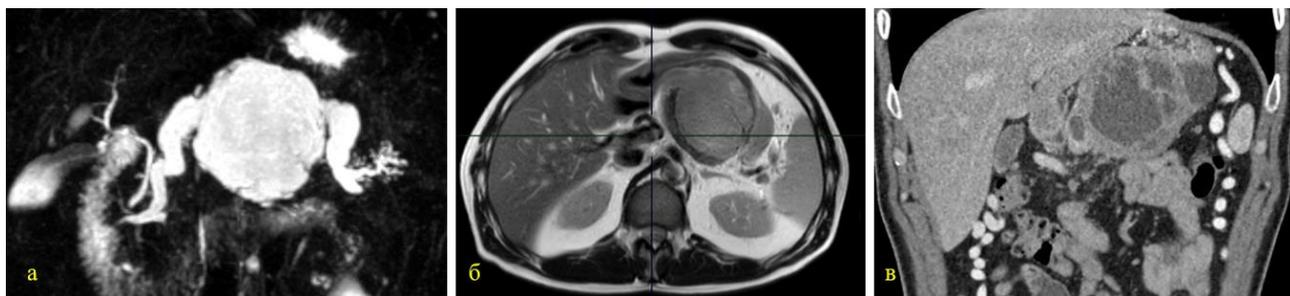


Рисунок 5. Пациент с ВПМО главного панкреатического протока: а) МРХПГ; б) МРТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием; в) МСКТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием

Для проведения ЭУС гепатопанкреатобилиарной области использовалось видеоэндоскопическое оборудование экспертного класса: дуоденовидеоскоп <Olympus TJF-150> (Olympus, Япония), эндоскопическое УЗИ - гастровидеоскоп <Olympus GFUCT-180> (Olympus, Япония) с возможностью тонкоигольной биопсии иглой <Olympus NA-200H-8022> (1400x2,8 mm, 22G, 80 mm).

МСКТ органов брюшной полости и малого таза проводилась на компьютерном томографе <Toshiba, Aquilion Prime> (Toshiba, Япония) в многофазном режиме. Срезы производились толщиной по 1 мм с наименьшим

интервалом, тип аппарата - 128-срезовый. Использовался йодсодержащий внутривенный контраст в объеме инъекции 3-5 мл в секунду. Время сканирования: панкреатическая паренхиматозная фаза на 40-50 секунде и портальная венозная на 65-70 секунде от момента введения. Реконструкция: аксиальные изображения и реформации (как в коронарных, так и в сагиттальных проекциях) с шагом в 1 мм (рис. 6).

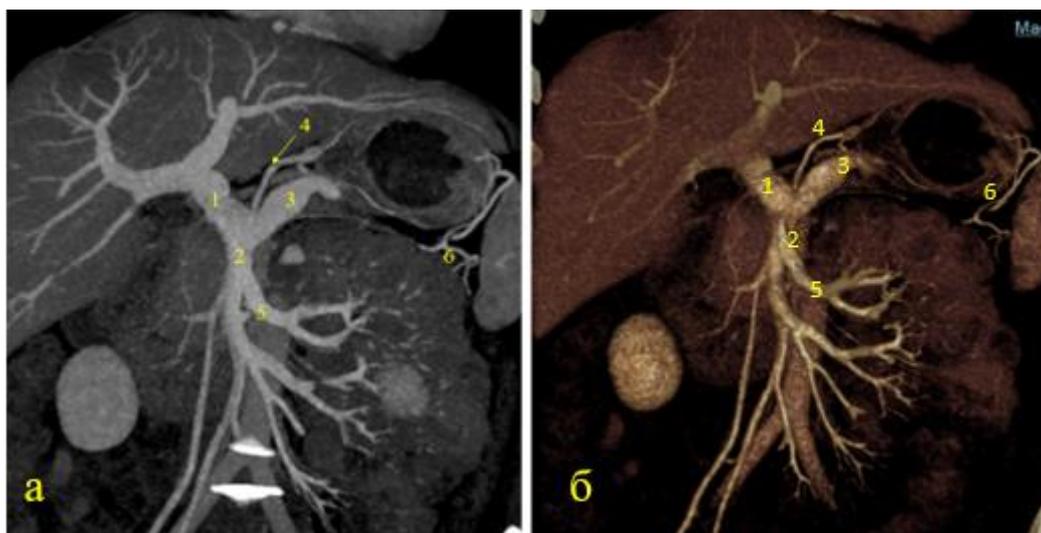


Рисунок 6. а) МСКТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием; б) Венозная сосудистая реконструкция: 1 – воротная вена, 2 – верхняя брыжеечная вена, 3 – селезеночная вена, 4 – левая желудочная вена, 5 – нижняя брыжеечная вена, 6 – венозная арка Warlow.

Во всех случаях выполнялись трехмерные реформации для оценки сосудистых взаимоотношений (рис. 6б).

2.5 Показания к ТДПЭ у пациентов с опухолями поджелудочной железы низкого потенциала злокачественности

ВПМО являются потенциальными предшественниками аденокарциномы поджелудочной железы. Трансформация ВПМО в рак поджелудочной железы происходит постепенно и требует развития поэтапно LGD, HGD и, в конечном итоге, IC поджелудочной железы. Для определения показаний к ТДПЭ у пациентов с ВПМО, мы использовали стигмы и «тревожные признаки» риска

малигнизации ВПМО, утвержденные в Международных рекомендациях Kyoto 2023 года и описанные ранее (табл. 7).

Таблица 7

**Стигмы и предикторы риска малигнизации ВПМО
(Kyoto consensus guidelines, 2023)**

Стигмы	«Тревожные» признаки
1. Механическая желтуха у пациентов с кистозными опухольями поджелудочной железы	1. Острый панкреатит в анамнезе
2. Муральный узелок, накапливающий контраст, размером ≥ 10 мм или наличие солидного компонента	2. Повышенный уровень СА19-9
3. Диаметр ГПП ≥ 10 мм	3. Дебют или декомпенсация СД в течение последнего года
4. Подозрительный или положительный результат цитологического исследования содержимого кисты	4. Размер кисты ≥ 30 мм
	5. Муральный узелок, накапливающий контраст, размером до 5 мм
	6. Утолщенная/накапливающая контраст стенка кисты
	7. ГПП диаметром ≥ 5 мм и ≤ 10 мм
	8. Резкое изменение калибра ГПП с атрофией хвоста поджелудочной железы
	9. Наличие лимфаденопатии
	10. Скорость роста кисты $\geq 2,5$ мм в год

Таким образом, в настоящем исследовании показаниями к ТДПЭ были следующие совокупности условий:

- Пациенты с ВПМО ГПП или смешанного типа с мультифокальным поражением поджелудочной железы
- с наличием одной и более стигмы высокого риска и/или двух и более «тревожных» признаков малигнизации опухоли

2.6 Органосохраняющая модификация ТДПЭ с сохранением желудка, селезенки, желудочных и селезеночных сосудов у пациентов с опухолями поджелудочной железы низкого потенциала злокачественности: технические аспекты.

Диагностическая лапароскопия, как первый этап операции, с целью исключения канцероматоза или метастазов печени нами не проводилась, в связи со строгой селекцией и отбором пациентов с опухолями низкого потенциала злокачественности. ТДПЭ с технической точки зрения нами рассматривалась как сочетание двух вмешательств: ПДР с сохранением пилорического отдела желудка и ДР поджелудочной железы с сохранением селезеночных сосудов и селезенки. Положение пациента стандартное - на спине с разведенными руками, справа от пациента локация оперирующего хирурга, слева - первого и второго ассистентов. Хирург на мобилизационном этапе всегда использует бинокулярную лупу в связи с необходимостью прецизионного лигирования притоков и ветвей селезеночных сосудов и сохранения желудочных сосудов.

Доступ

Обычно используется верхнесрединная лапаротомия с обходом пупочного кольца слева, продленная на 3-4 см ниже пупка. Только в двух случаях потребовалось расширить доступ влево, в связи со спаечным процессом и выраженным гиперстеническим типом телосложения. После вскрытия брюшной полости производится стандартная ревизия с целью исключения метастазов в печени, большом сальнике, корне брыжейки ободочной кишки, париетальной и висцеральной брюшине. Оценивается состояние лимфатических узлов по ходу

печеночной артерии, ЧС, а также субпилорических лимфоузлов и ворот селезенки.

Первый этап (резекционный)

«Правая половина» поджелудочной железы

Операция начинается с отделения корня брыжейки поперечной ободочной кишки от большого сальника. После вскрытия сальниковой сумки осуществляется широкий маневр Kocher. Выделяются элементы ствола Henle с разделным лигированием правой желудочно-сальниковой (ПЖСВ) и нижней панкреатодуоденальной вен и обязательным сохранением правой верхней ободочной вены. Перевязка одной ПЖСВ не приводит к развитию блока оттока венозной крови в послеоперационном периоде, так как основной венозный отток от желудка осуществляется по ЛЖВ. Далее производится мобилизация нижнего края поджелудочной железы с выделением ВБВ. Выполняется комбинированная холецистэктомия с отдельной перевязкой пузырного протока и артерии. Мобилизуется общий печеночный проток немного выше уровня культи пузырного протока, берется на держалку. Важно отметить, что мобилизация элементов гепатодуоденальной связки и лимфаденэктомия на данном этапе осуществляется в минимальном объеме до уровня правых желудочных сосудов с целью их сохранения (рис. 7).

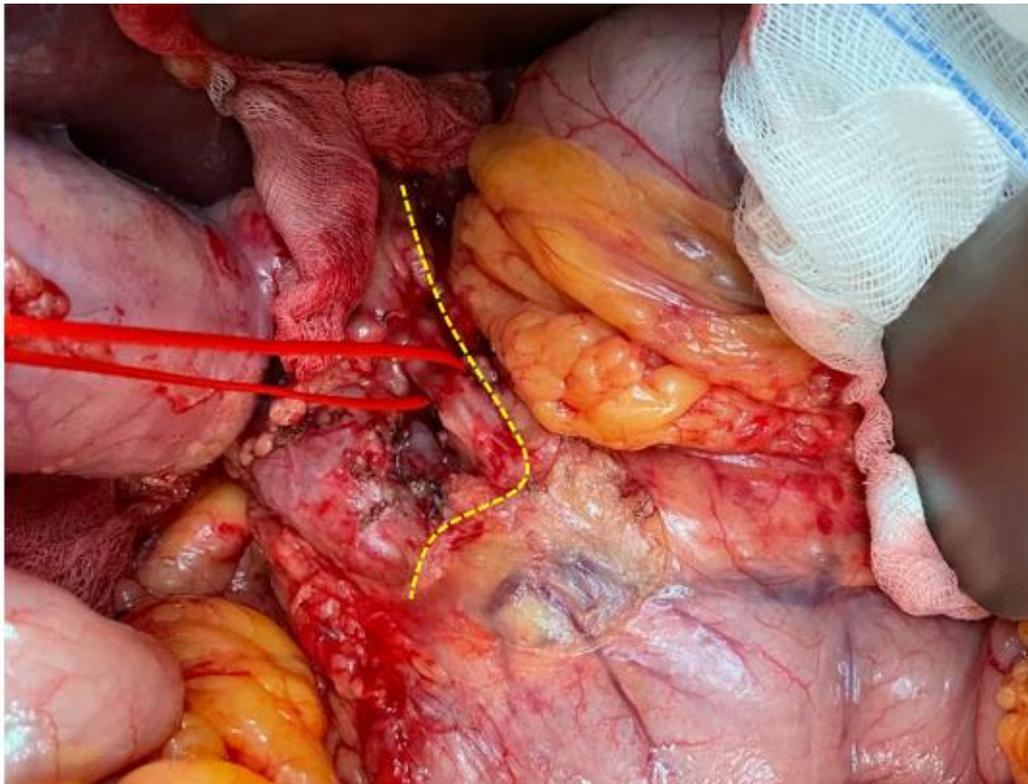


Рисунок 7. Уровень диссекции гепатодуоденальной связки при органосохраняющей модификации ТДПЭ обозначен пунктирной линией. Интраоперационное фото.

Вскрывается малый сальник в бессосудистой зоне, производится мобилизация ОПА, собственной печеночной артерии (СПА) с выделением устья гастродуоденальной артерии (ГДА). ГДА берется на держалку. Мобилизуется верхний край поджелудочной железы. Выполняется туннелизация под перешейком поджелудочной железы на уровне мезентерикопортального конfluence. При наличии технических условий выделяется ПЖСА и мобилизуется от паренхимы поджелудочной железы с полным сохранением ГДА и ПЖСА. В данном случае лигируются только ветви ГДА: передняя и задняя верхние панкреатодуоденальные артерии (рис. 8). При отсутствии такой технической возможности (анатомические особенности, выраженная инфильтрация тканей в связи с ранее перенесенным панкреатитом), выполняется лигирование ПЖСА, лигирование и прошивание ГДА на уровне ее отхождения

от ОПА. Выполняется туннелизация на уровне постбульбарного отдела двенадцатиперстной кишки (ДПК).

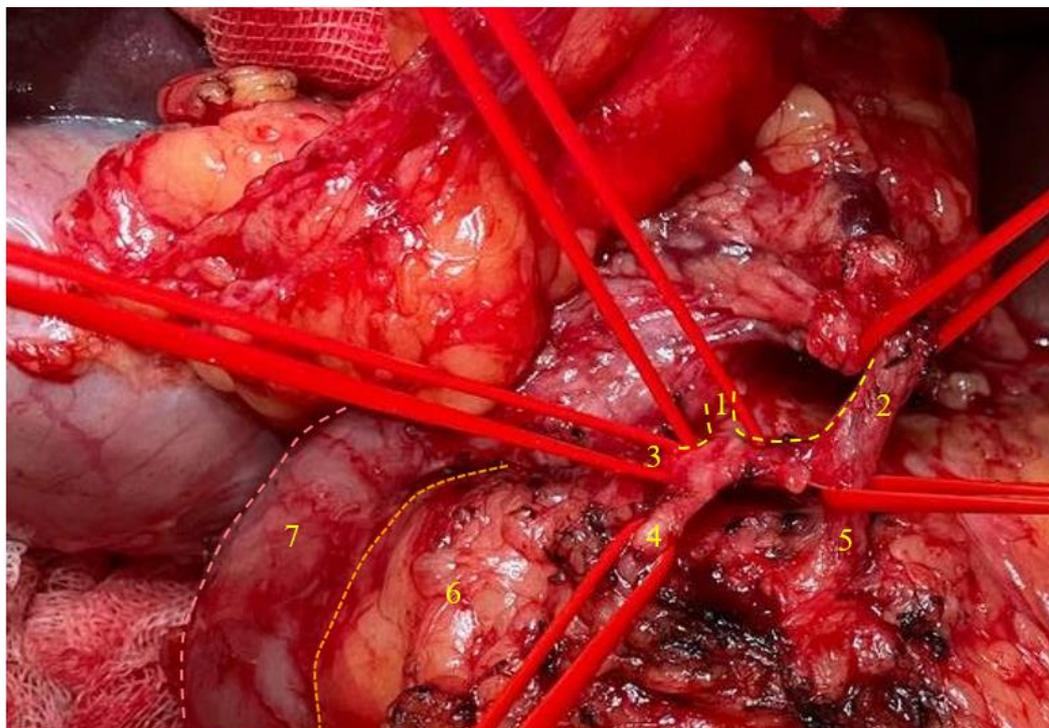


Рисунок 8. Мобилизационный этап органосохраняющей модификации ТДПЭ: 1- ГДА; 2 - ПЖСА; 3 – ретродуоденальная артерия; 4 - задняя верхняя панкреатодуоденальная артерия; 5 – передняя верхняя панкреатодуоденальная артерия; 6 - головка поджелудочной железы; 7 - ДПК. Интраоперационное фото.

Пересечение ДПК, в случае выполнения пилоросохраняющей операции, осуществляется на один сантиметр ниже пилорического отдела желудка линейным сшивающим аппаратом (рис. 9).

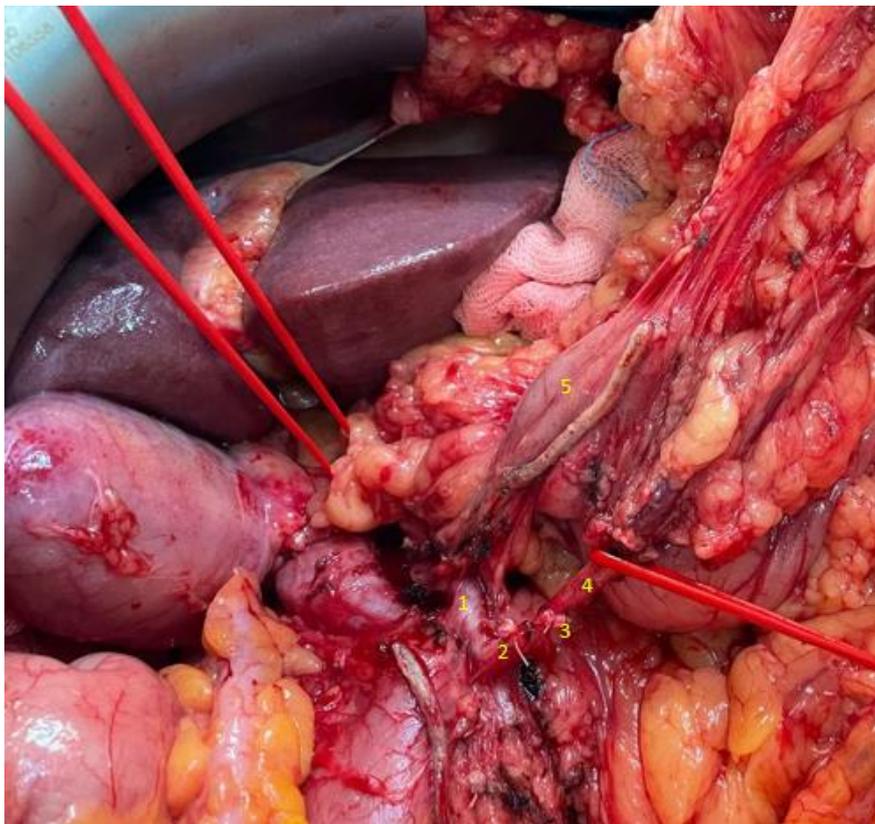


Рисунок 9. Мобилизационный этап органосохраняющей модификации ТДПЭ: 1 – ГДА, 2 и 3 - лигированные верхние передняя и задняя панкреатодуоденальные артерии, 4 – ПЖСА, 5 - желудок. Интраоперационное фото.

Пересечение общего печеночного протока осуществляется выше культы пузырного протока. Во всех случаях берется посев желчи на стерильность. Тощая кишка пересекается на 15-20 см ниже связки Трейтца с помощью линейного сшивающего аппарата, после чего выполняется мобилизация тощей кишки с переводом ее в верхний этаж брюшной полости. Пересечение поджелудочной железы выполняется «холодным» скальпелем, с остановкой кровотечения прошиванием и биполярной коагуляцией. Головка поджелудочной железы и крючковидный отросток мобилизуются с использованием биполярной коагуляции и отдельного лигирования всех притоков ВБВ, ВВ и ПТВ с целью предотвращения блока оттока и ишемии тощей кишки.

Таким образом, на резекционном этапе и работе на «правой половине» поджелудочной железы при органосохраняющей модификации ТДПЭ особое внимание уделяется сохранению правых желудочных сосудов и ПТВ. При

наличии технических возможностей сохранялись ПЖСА и ГДА, однако учитывая особенности артериального кровоснабжения желудка, этот этап не был обязательным.

«Левая половина» поджелудочной железы

При мобилизации левой половины поджелудочной железы первым этапом выделяется устье селезеночной артерии и вены с обязательной идентификацией места впадения и анатомического хода ЛЖВ, как основной вены, осуществляющей отток венозной крови от желудка (рис. 10). Следует помнить, что ЛЖВ может впадать как в СВ, так и в дистальный отдел ВВ и в мезентерикопортальный конгломерат. Далее выполняется тщательное раздельное лигирование всех притоков селезеночной вены и ветвей селезеночной артерии, главным образом, дорсальной панкреатической, большой и каудальной панкреатических артерий.

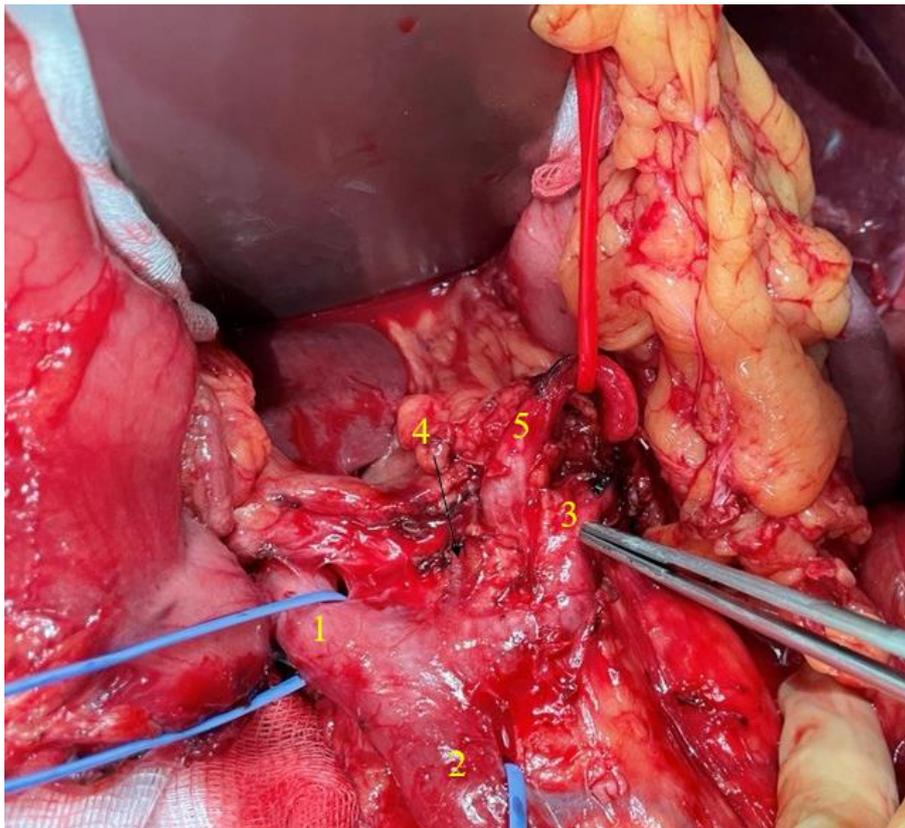


Рисунок 10. Резекционный этап органосохраняющей модификации ТДПЭ: 1- ВВ, 2 – ВБВ, 3 – СВ, 4 – ЛЖВ, 5 – СА. Интраоперационное фото.

Диссекцию и мобилизацию тканей ближе к воротам селезенки необходимо проводить крайне осторожно, чтобы избежать травмирования венозной арки Варков, как «запасного» варианта оттока венозной крови от селезенки в случае лидирования ЛЖВ (рис. 11).

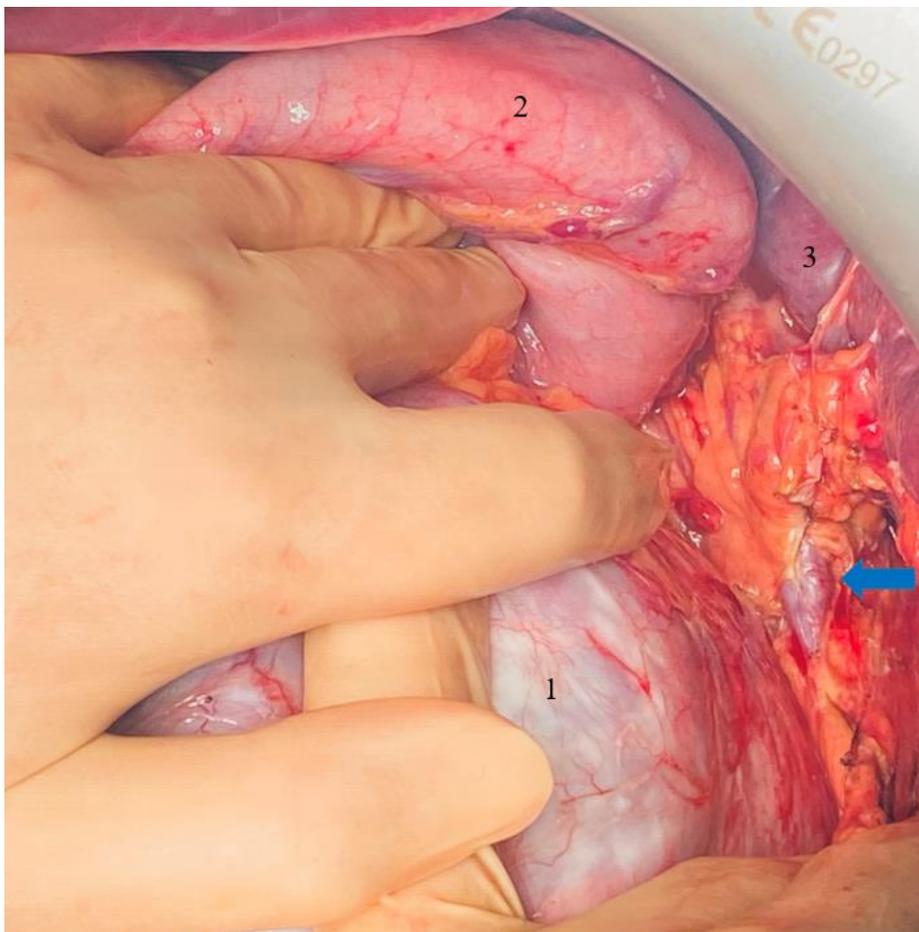


Рисунок 11. Варикозно расширенная венозная арка Варков у пациента с ВПМО ГПП, перенесенным панкреатитом с формированием парапанкреатического жидкостного скопления и сдавлением СВ: 1 – ВПМО ГПП, 2 – желудок, 3 – селезенка. Интраоперационное фото.

Органокомплекс, состоящий из двенадцатиперстной кишки, поджелудочной железы, общего желчного протока, желчного пузыря, и 20 см тощей кишки направляется на плановое гистологическое исследование.

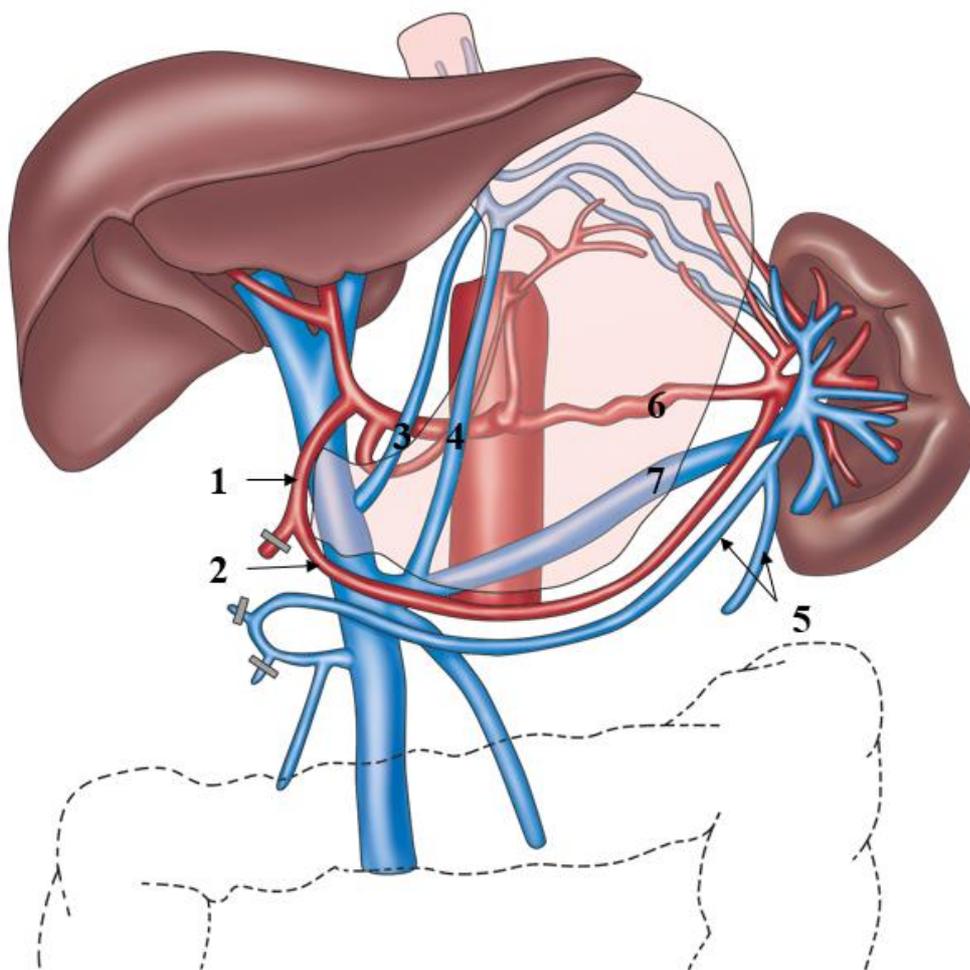


Рисунок 12. Схематическое изображение окончательного вида операционного поля после резекционного этапа ТДПЭ в модификации Боткинской больницы с сохранением желудка, селезенки, желудочных и селезеночных сосудов. 1– ГДА, 2 – ПЖСА, 3 и 4- правая и левая желудочные вены, 5 – левая желудочно-сальниковая вена с венозной аркой Barksow, 6 – СА, 7 – СВ.

На рисунке 12 представлено схематическое изображение операционного поля после органосохраняющей модификации ТДПЭ: сохранен пилорический отдел желудка с ПЖВ, ЛЖВ и селезёнка с селезеночными сосудами и венозной аркой Barksow.

Для сравнения представлено схематическое изображение операционного поля после «классической» ТДПЭ с резекцией желудка и спленэктомией на рисунке 13.

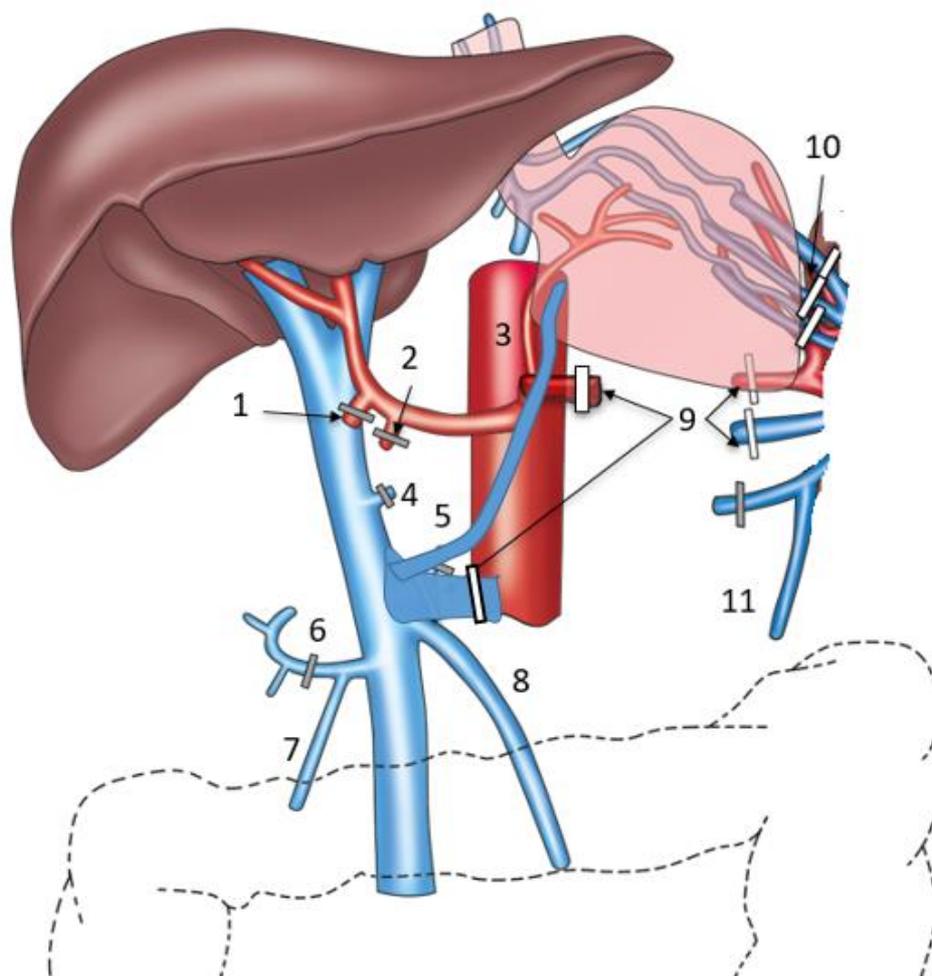


Рисунок 13. Схематическое изображение окончательного вида операционного поля после резекционного этапа ТДПЭ в «классической» модификации. 1– ГДА, 2 – правая желудочная артерия, 3 - левая желудочная артерия, 4 и 5 – правая и левая желудочные вены, 6 – ПЖСВ, 7 – правая верхняя ободочная вена, 8 – НБВ, 9 – СА и СВ, 10 – короткие желудочные сосуды, 11 – венозная арка Варков.

При «классической» модификации ТДПЭ отток венозной крови от желудка осуществляется за счет ЛЖВ, так как остальные варианты оттока (ПЖВ, ПЖСВ, короткие желудочные вены) лигируются в процессе ТДПЭ с резекцией

желудка и спленэктомией. Таким образом, в случае травмы и лигирования ЛЖВ при «классической» модификации ТДПЭ в послеоперационном периоде развивается блок оттока венозной крови от желудка с крайне высоким риском развития гастростаза тяжелой степени тяжести и несостоятельности гастроэнтероанастомоза.

Второй этап (реконструктивный)

Реконструктивный этап при ТДПЭ в модификации Боткинской больницы заключается в формировании на одной петле: терминолатерального однорядного гепатикоеюноанастомоза рассасывающимся монофиламентным шовным материалом, терминолатерального однорядного дуоденоэнтероанастомоза и однорядного энтероэнтероанастомоза по типу «бок в бок» рассасывающимся полифиламентным/монофиламентным шовным материалом (формируется для предотвращения заброса желчи в просвет желудка). Обязательно интраоперационно в процессе формирования гастроэнтероанастомоза устанавливаются зонды в желудок для декомпрессии и в тонкую кишку для энтерального питания. Во всех случаях интраоперационно визуально и с использованием ультразвукового датчика оценивается кровоток в селезенке и селезеночных сосудах. Все операции завершаются установкой двух дренажей к зоне анастомозов: справа через контрапертуру - к гепатикоеюноанастомозу, слева - к гастроэнтероанастомозу и ложу удаленной поджелудочной железы.

2.7 Оценка общехирургических и специфических осложнений групп исследования

Общехирургические осложнения в настоящем исследовании оценивались по классификации хирургических осложнений Clavien-Dindo (табл. 8).

Классификация хирургических осложнений Clavien-Dindo

Класс осложнения	Определение
I	Любое отклонение от нормального течения послеоперационного периода без необходимости медикаментозного лечения* или хирургических, эндоскопических, радиологических вмешательств
II	Требующие лечения медикаментозными препаратами, помимо допускаемых для I класса осложнений, также включены переливание крови и общее парентеральное питание
III	Требующие хирургических, эндоскопических, радиологических вмешательств
IIIa	Вмешательства, выполняемые не под общей анестезией
IIIb	Вмешательства, выполняемые под общей анестезией
IV	Жизнеопасные осложнения (включая осложнения со стороны ЦНС)**, требующие лечения в отделениях ОРИТ
IVa	Дисфункция одного органа (включая гемодиализ)
IVb	Полиорганная недостаточность
V	Смерть пациента

* - за исключением противорвотных препаратов, анальгетиков, диуретиков и растворов/препаратов для коррекции электролитных нарушений

** - кровоизлияние в мозг, ишемический инсульт, субарахноидальное кровоизлияние, но исключая транзиторную ишемическую атаку.

Специфические осложнения оценивались с использованием классификации Международной исследовательской группы по хирургии поджелудочной железы (International Study Group of pancreatic surgery - ISGPS).

Согласно принятой классификации ISGPS 2007 года, выделяют три степени гастростаза: А, В и С (табл. 9).

Классификация степени тяжести гастростаза (ISGPS, 2007)

Степень гастростаза	Назогастральное дренирование	Начало приема твердой пищи, день после операции	Тошнота, дискомфорт в желудке	Использование прокинетиков
А	4-7 дней или повторная установка через 3 дня после операции	7-й	±	±
В	8-14 дней или повторная установка через 7 дней после операции	14-й	+	+
С	Более 14 дней или повторная установка через 14 дней после операции	21-й	+	+

В 2007 году группа экспертов ISGPS опубликовала согласительный документ, посвященный единой классификации кровотечений после операций на поджелудочной железе (табл. 10 и 11).

Таблица 10

Основные характеристики геморрагических осложнений (ISGPS, 2007)

Время после первичной операции	-раннее кровотечение (≤ 24 ч) -позднее кровотечение (> 24 ч)
Локализация источника кровотечения	-в просвет -внутрибрюшное
Тяжесть кровотечения	-легкое кровотечение -тяжелое кровотечение (уменьшение гемоглобина ≥ 3 г/дл; геморрагический шок; необходимость в трансфузии ≥ 3 доз эритроцитарной взвеси; необходимость в повторном вмешательстве)

Геморрагические осложнения оценивались по времени развития кровотечения после операции, локализации источника кровотечения и тяжести кровопотери с последующим определением класса кровотечения по ISGPS (табл. 11).

Таблица 11

Классификация геморрагических осложнений (ISGPS, 2007)

Класс кровотечения	Характеристика
А	Раннее, внутрибрюшное или внутрипросветное, легкая кровопотеря
В	Раннее, внутрибрюшное или внутрипросветное, тяжелое Позднее, внутрибрюшное или внутрипросветное, легкая кровопотеря
С	Позднее, внутрибрюшное или внутрипросветное, тяжелое

2.8 Статистическая обработка результатов.

Данные настоящего исследования обрабатывались с использованием пакета статистических программ STATISTICA for Windows 6.1 (StatSoft, Inc., 2004) и IBM SPSS Statistics 22.0 for Mac (IBM, 2016).

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 2.5.4 (разработчик - ООО "Статтех", Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова-Смирнова (при числе исследуемых более 50). Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1 – Q3). Сравнение двух групп по

количественному показателю, имеющему нормальное распределение, при условии равенства дисперсий выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента, при неравных дисперсиях выполнялось с помощью t-критерия Уэлча. Различия считались достоверными при доверительной вероятности $>95\%$. Для оценки значимости показателей вычислялась медиана значений конкретного показателя по всей выборке, после чего производилось деление больных на группы выше или ниже медианы.

Глава 3. Анализ результатов лечения пациентов после ТДПЭ с резекцией желудка и спленэктомией.

В соответствии с поставленными целью и задачами нами было проведено исследование 32 пациентов с опухолями поджелудочной железы низкого потенциала злокачественности, перенесших ТДПЭ в «классическом» объеме с резекцией желудка и спленэктомией.

Полученные результаты были оценены по следующим параметрам:

1) Непосредственные результаты хирургического лечения:

- длительность хирургического вмешательства, объем кровопотери, длительность пребывания в стационаре
- общехирургические осложнения согласно классификации Clavien-Dindo
- специфические осложнения (гастростаз и кровотечение) согласно классификации ISGPS

2) изменения показателей крови и маркеров системной воспалительной реакции у пациентов после «классической» ТДПЭ

3) изменения углеводного обмена у пациентов после ТДПЭ с резекцией желудка и спленэктомией

3.1 Непосредственные результаты хирургического лечения.

Длительность хирургического вмешательства в контрольной группе исследования составила 465 ± 74 (390-612) мин.

Объем кровопотери составил 200 (110-420) мл.

Медиана длительности госпитализации в контрольной группе исследования составила 15 (IQR:11-20) койко-дней.

Общехирургические осложнения проанализированы с использованием классификации Clavien-Dindo (табл. 12). Количество осложнений составило 27: категории I - два, II- пять, III - пять, IV - 10, V - пять.

Распределение пациентов контрольной группы по количеству осложнений по классификации Clavien-Dindo

Grade	Контрольная группа (n=32)	Осложнение
I	2 (6,3%)	Раневая инфекция (n-2)
II	5 (15,6%)	Гастростаз класса «А» (n-3) и «В» (n-2) по ISGPS
III	5 (15,6%)	Жидкостные скопления (n-2) Эвентрация (n-3)
IV	10 (31,25%)	Несостоятельность гастроэнтероанастомоза (n-3) Кровотечение класса «В» по ISGPS (n-6) Кровотечение класс «С» по ISGPS (n-1)
V	5 (15,6%)	Несостоятельность гастроэнтероанастомоза, кровотечение класс «С» по ISGPS (n-1) Гипогликемия (n-3) Постспленэктомический сепсис (n-1)
Всего	27 (84,4%)	

Как можно видеть из таблицы 12, при классическом варианте ТДПЭ послеоперационная летальность составила 15,6%. Три летальных исхода были связаны с тяжелыми эпизодами гипогликемии и выраженными водно-электролитными нарушениями на фоне некупируемой ферментными препаратами диареи. Один летальный исход был связан с развитием молниеносного постспленэктомического сепсиса на третьи сутки после операции.

Также обращает на себя внимание преобладание количества тяжёлых (класс III и IV по Clavien-Dindo) послеоперационных осложнений в ретроспективной группе исследования. Несостоятельность гастроэнтероанастомоза, во всех случаях была связана с нарушением венозного оттока от желудка, за счет лигирования ЛЖВ, подтвержденного интраоперационными данными.

В одном случае несостоятельность гастроэнтероанастомоза была купирована переводом пациента на зондовое питание и миниинвазивными вмешательствами, в трех случаях потребовалось повторное вмешательство в объёме релапаротомии, ушивании дефекта гастроэнтероанастомоза, санации и дренирование брюшной полости. У одного пациента после релапаротомии по поводу несостоятельности гастроэнтероанастомоза развилось кровотечение из культи селезеночной вены, что привело к повторному вмешательству, развитию полиорганной недостаточности и летальному исходу.

Распределение специфических осложнений у пациентов контрольной групп после ТДПЭ представлены в таблицах 13 и 14. В контрольной группе исследования гастростаз был диагностирован у 11 пациентов (34,38%).

**Распределение пациентов по наличию гастростаза в
послеоперационном периоде по классификации ISGPS, 2007**

Гастростаз	Контрольная группа (n=32)
А	3 (9,4%)
В	2 (6,25%)
С	6 (18,75%)
Всего	11 (34,38%)

У трех (9,4%) пациентов – класса «А», у двух (6,25%) – класса «В», у шести пациентов (18,75%) - класса «С». У четырех пациентов с гастростазом класса «С» была выявлена несостоятельность гастроэнтероанастомоза.

**Распределение пациентов по количеству геморрагических
осложнений по классификации ISGPS, 2007**

Кровотечение	Контрольная группа (n=32)
А	0
В	6 (18,8%)
С	2 (6,3%)
Всего	8 (25%)

В группе пациентов после классического объема ТДПЭ, было отмечено восемь геморрагических осложнений (25%): у шести пациентов – класса «В», у двух пациентов - класса «С». Один пациент с кровотечением класса С по ISGPS умер на 28-е сутки после операции.

3.2 Изменения показателей крови и маркеров системной воспалительной реакции у пациентов после ТДПЭ с резекцией желудка и спленэктомией.

Послеоперационные показатели лейкоцитов и тромбоцитов на первые, третьи, пятые, седьмые, 14-е и 30-е сутки представлены в таблицах 15 и 16.

Таблица 15

Послеоперационные показатели уровня лейкоцитов периферической крови (WBC, $10^9/л$) в контрольной группе (n=32).

Пациент	WBC 1	WBC 3	WBC 5	WBC 7	WBC 14	WBC 30
1	9,231	9,476	11,687	11,57	8,362	8,7
2	13,8	11,454	14,401	17,366	10,9	7,8
3	9,693	13,911	12,27	16,5	11,4	9,2
4	10,462	11,21	9,38	4,668	5,121	5,462
5	10,261	12,249	12,162	4,103	4,5	5,6
6	14,8	12,49	6,92	11,54	6,2	5,6
7	12,2	11,4	9,7	7,6	8,9	5,6
8	13,4	9,92	20,7			
9	15,277	15,006	11,839	10,221	7,83	7,2
10	12,3	15,9	12,13	13,7	13,4	6,51
11	9,8	3,98	4,13	5,03	5,3	6,54
12	22,5	21,2	10,11	10,2	9,8	6,7
13	11,2	8,15	8,77	5,61	5,03	6,02
14	9,9	9	10,8	7,8	8,11	7,8
15	11,7	14,7	14,5	15,8	11,92	7,8
16	7,9	10,18	7,78	5,02	9,8	6,7
17	11,844	9,876	9,829	7,39	5,8	7,64
18	11,84	13,251	7,817	7,8	9,8	4,25
19	9,231	9,476	11,687	11,57	8,362	8,7
20	13,8	11,454	14,401	17,366	10,9	7,8
21	9,693	13,911	12,27	16,5	11,4	9,2
22	10,462	11,21	9,38	4,668	5,121	5,462
23	10,261	12,249	12,162	4,103	4,5	5,6
24	14,8	12,49	6,92	11,54	6,2	5,6
25	12,2	11,4	12,7	11,6	8,9	5,6
26	13,4	9,92	20,7	35,44	14,4	4,7
27	15,277	15,006	11,839	10,221	7,83	7,2
28	11,844	13,876	14,829	11,39	8,8	7,64
29	11,84	13,251	17,817	12,8	9,8	4,25
30	9,231	12,476	14,687	11,57	8,362	8,7
31	13,8	11,454	14,401	17,366	10,9	7,8
32	9,693	13,911	12,27	16,5	11,4	9,2

Средний уровень лейкоцитов на первые, третьи, пятые, седьмые, 14-е и 30-е сутки составил соответственно $11,8 \times 10^9/\text{л}$, $11,9 \times 10^9/\text{л}$, $11,6 \times 10^9/\text{л}$, $11,6 \times 10^9/\text{л}$, $8,9 \times 10^9/\text{л}$ и $7,0 \times 10^9/\text{л}$ ($N - 4-9 \times 10^9/\text{л}$).

Таблица 16

Послеоперационные показатели уровня тромбоцитов (PLT, $10^9/\text{л}$) в контрольной группе (n=32).

Пациенты	PLT 1	PLT 3	PLT 5	PLT 7	PLT 14	PLT 30
1	376	439	703	250	950	878
2	277	287	137	126	207	203
3	165	175	181	290	273	676
4	139	155	196	309	440	445
5	217	227	253	275	401	225
6	180	182	202	494	860	673
7	216	222	355	505	446	384
8	228	240	314			
9	264,5	239,9	244,4	281,2	357	939
10	173	176	379	447	449	753
11	180	372	549	837	582	480
12	201	191	326	340	567	445
13	165	388	221	167	520	255
14	262	242	238	256	759	665
15	153	191	183	565	469	397
16	122	169	278	183	148	134
17	210	255	311,7	427	588	390,8
18	245,4	211	229,2	267	487	425
19	172,5	169,3	217	399,8	367	342,7
20	155,8	149,8	179,6	205,4	445	506
21	125,4	138,2	138	155,5	193,2	296
22	195,3	598	1075	805	648,3	598,2
23	183,7	266	423,1	598	48,5	253
24	302	283	381	621	406	425
25	197	182	585	865	460	459
26	114,7	259	278	265	392	340
27	190,1	178,3	181,3	299	635	598
28	116,1	138,1	158,1	342	563	643
29	234,6	408	721	608	608,6	623
30	240,1	237,4	265,8	389,7	514	589
31	192,3	248	427	434	568	623
32	376	439	703	250	950	878

Средний уровень тромбоцитов на первые, третьи, пятые, седьмые, 14-е и 30-е сутки составил соответственно $193,8 \times 10^9/\text{л}$, $238,7 \times 10^9/\text{л}$, $278,0 \times 10^9/\text{л}$, $365,9 \times 10^9/\text{л}$, $500,5 \times 10^9/\text{л}$ и $493,0 \times 10^9/\text{л}$ ($N - 150-400 \times 10^9/\text{л}$).

Также нами была проведена оценка динамики маркеров системной воспалительной реакции периферической крови у пациентов после ТДПЭ с резекцией желудка и спленэктомией. При анализе течения послеоперационного периода в аспекте развития послеоперационных септических осложнений были оценены показатели СРБ, ферритина и прокальцитонина на первые, третьи, пятые, седьмые, 14-е и 30-е сутки после выполнения ТДПЭ (табл. 17-19).

Таблица 17

Динамика уровня С-реактивного белка (CRP, мг/л) в контрольной группе пациентов (n=32)

Пациенты	CRP 1	CRP 3	CRP 5	CRP 7	CRP 14	CRP 30
1	49	78	157	250	37,58	35,7
2	52	84	190	290	57,2	39,5
3	67	92	134,9	290	57	29,6
4	69	102	132	300	78	22,5
5	45	112	284	270	56	19,7
6	62	127	327	256	76	27
7	54	158,2	115,7	94,9	86,3	32
8	54	98	248			
9	149,7	141,6	61	118,9	26,8	25,7
10	165	154	120	78	22,5	20,7
11	43	159	183	55,5	72,5	50,2
12	58	173	209	78,9	56,7	44,5
13	68	123	154	76	45	25
14	60	145	231	78	36,8	14,1
15	48	132	205	76,9	56,7	23,8
16	67	127	301	84,5	35,7	14,9
17	79	110	283	76	70	46
18	58	135	213	67	37	25
19	52	123	230	68	25	10,7
20	65	98	137	76	67,5	14
21	45	99	268	67	34,3	15,1
22	68	120	223	76	54,2	17
23	64	154	213	98	28,5	15,3
24	69	149	273	99	45,6	25,3
25	67	156	214	78	45,7	15,9
26	153	98,6	52,4	34,5	15,6	10,4
27	343,3	101,6	67,8	25,6	20,2	15,6
28	298,7	145,2	45,6	24,5	18,1	11,3
29	359,7	296,7	146,7	89,6	20,5	12,6
30	198,7	154,6	96,5	40,6	11,5	10,6
31	119,7	89,6	34,5	29,7	12,3	9,6
32	49	78	157	250	37,58	35,7

Средний уровень СРБ на первые, третьи, пятые, седьмые, 14-е и 30-е сутки составил соответственно 66,0 мг/л, 127,0 мг/л, 186,5 мг/л, 78,0 мг/л, 37,6 мг/л и 22,3 мг/л (N – 0-6 мг/л).

Таблица 18

Динамика уровня ферритина (S-Fer, мкг/л) в контрольной группе пациентов (n=32)

Пациенты	S-Fer 1	S-Fer 3	S-Fer 5	S-Fer 7	S-Fer 14	S-Fer 30
1	152	123	230	168	125	90,7
2	165	198	334	574	299	123
3	145	199	456	345	129	75,1
4	168	324	499	235	94,2	67
5	64	154	213	98	58,4	26,9
6	169	349	573	199	75,6	95,3
7	167	356	514	178	95,7	85,9
8	112	389	548			
9	106,8	111,4	300	508	156	45,7
10	165	154	320	578	132	50,7
11	143	359	583	255	155	23,5
12	158	373	509	278,9	156,7	44,5
13	168	323	454	376	145	25
14	160	345	531	378	168	82,8
15	178	332	505	396	176	33,8
16	167	327	301	184,5	135,7	94,9
17	179	210	283	176	170	98
18	158	135	213	167	137	95
19	152	290	450	367	267	90,7
20	289	545	499	365	124	84
21	145	467	453	347	132	75,1
22	289	589	456	376	145	67
23	189	523	421	345	123	26,9
24	169	367	456	324	125	95,3
25	167	345	467	345	120	85,9
26	158	235	413	367	137	95
27	152	289	513	468	225	123
28	165	298	437	367	177	84
29	145	298	479	367	176	75,1
30	168	320	543	344	165	67
31	64	154	213	223	123	26,9
32	169	149	273	199	75,6	95,3

Средний уровень ферритина на первые, третьи, пятые, седьмые, 14-е и 30-е сутки составил соответственно 165,0 мкг/л, 367,0 мкг/л, 455,0 мкг/л, 298,0 мкг/л, 141,0 мкг/л и 84,0 мкг/л (N для женщин и мужчин 10-120 мкг/л и 20-250 мкг/л соответственно).

Таблица 19

Динамика уровня прокальцитонина (PCT, нг/мл) в контрольной группе пациентов (n=32)

Пациенты	PCT 1	PCT 3	PCT 5	PCT 7	PCT 14	PCT 30
1	0,5	0,46	1	0,68	0,47	0,48
2	0,65	0,98	1,37	0,76	0,45	0,34
3	0,45	0,99	2,68	0,35	0,44	0,35
4	0,68	1,2	0,48	0,39	0,47	0,37
5	0,5	0,5	0,168	0,37	0,48	0,38
6	0,5	1,49	0,73	0,47	0,49	0,14
7	0,67	1,56	0,49	0,48	0,43	0,27
8	2	1	2			
9	0,47	0,5	0,5	0,759	0,45	0,28
10	0,5	1	2	0,7	0,39	0,49
11	2	10	1	0,5	0,27	0,5
12	0,5	2	1,5	0,5	0,265	0,43
13	0,5	5	1	0,5	0,125	0,42
14	0,5	0,5	1	0,49	0,49	0,23
15	0,5	0,5	2	0,43	0,33	0,24
16	2	1	0,77	0,65	0,321	0,27
17	0,5	10	5,6	1	0,5	0,29
18	2	3	2	0,5	0,43	0,46
19	0,5	0,46	1	0,68	0,47	0,48
20	0,65	0,98	1,37	0,76	0,45	0,34
21	0,45	0,99	2,68	0,35	0,44	0,35
22	0,68	1,2	0,48	0,39	0,47	0,37
23	0,5	0,5	0,168	0,37	0,48	0,38
24	0,5	1,49	0,73	0,47	0,49	0,14
25	0,67	1,56	0,49	0,48	0,43	0,27
26	1	5	1	0,5	0,5	0,46
27	1	2	5	0,5	0,5	0,25
28	0,5	1	0,5	0,44	0,5	0,35
29	0,5	0,5	0,42	0,32	0,49	0,39
30	0,5	1	0,5	0,5	0,47	0,41
31	0,5	10	2	0,5	0,48	0,28
32	2	2	1	0,5	0,46	0,33

Средний уровень прокальцитонина на первые, третьи, пятые, седьмые, 14-е и 30-е сутки составил соответственно 0,5 нг/мл, 1,0 нг/мл, 1,0 нг/мл, 0,5 нг/мл, 0,46 нг/мл и 0,35 нг/мл (N – 0-0,5 нг/мл).

3.3. Изменения углеводного обмена у пациентов после ТДПЭ с резекцией желудка и спленэктомией

Средний суточный уровень гликемии, определенный с использованием систем непрерывного мониторинга глюкозы крови, у пациентов контрольной группы исследования на 30, 60 и 90 сутки составил 7,2 ммоль/л, 7,4 ммоль/л и 7,6 ммоль/л соответственно.

Необходимо отметить, что тяжелые эпизоды гипогликемии были отмечены у 80,6% пациентов (25 больных) после ТДПЭ в «классическом» варианте, из которых 18 (58%) пациентам потребовалась госпитализация в эндокринологическое отделение с целью коррекции гипогликемической терапии.

Средний уровень HbA1c был у пациентов контрольной группы исследования на 90 сутки 7,2%.

Послеоперационные показатели среднего ИМТ на 30, 60 и 90 сутки после операции у пациентов контрольной группы составили 20,2 кг/м², 20,6 кг/м² и 21,2 кг/м².

Средняя суточная доза инсулина короткого и пролонгированного действия у пациентов контрольной группы составила 13,8±4,6 и 17,4±5,6 соответственно.

Глава 4. Топографо-анатомическое обоснование тотальной дуоденопанкреатэктомии с сохранением желудка, селезенки, желудочных и селезеночных сосудов.

Для улучшения результатов ТДПЭ в хирургической клинике Боткинской больницы была разработана и внедрена на практике ТДПЭ в модификации, при которой полностью сохраняются желудок с пилорическим отделом и селезенка с их артериальным и венозным кровоснабжением. Данный хирургический подход позволяет сохранить артериальную и венозную сосудистую архитектуру желудка и селезенки для предотвращения «блока» притока и оттока крови, что в свою очередь, позволяет профилактировать возможную варикозную трансформацию вен свода желудка и развитие портального сегментарного блока, постспленэктомического сепсиса, а также снижает риск развития постпрандиальной гипергликемии в послеоперационном периоде.

При выполнении органосохраняющей модификации ТДПЭ в хирургической клинике Боткинской больницы всем пациентам проводилась МСКТ с внутривенным контрастированием и трехмерной сосудистой реконструкцией с определением не только артериальной анатомии, но и с точной идентификацией анатомического варианта левой желудочной вены и прогнозированием риска ее интраоперационной травмы (рис. 14, 15).

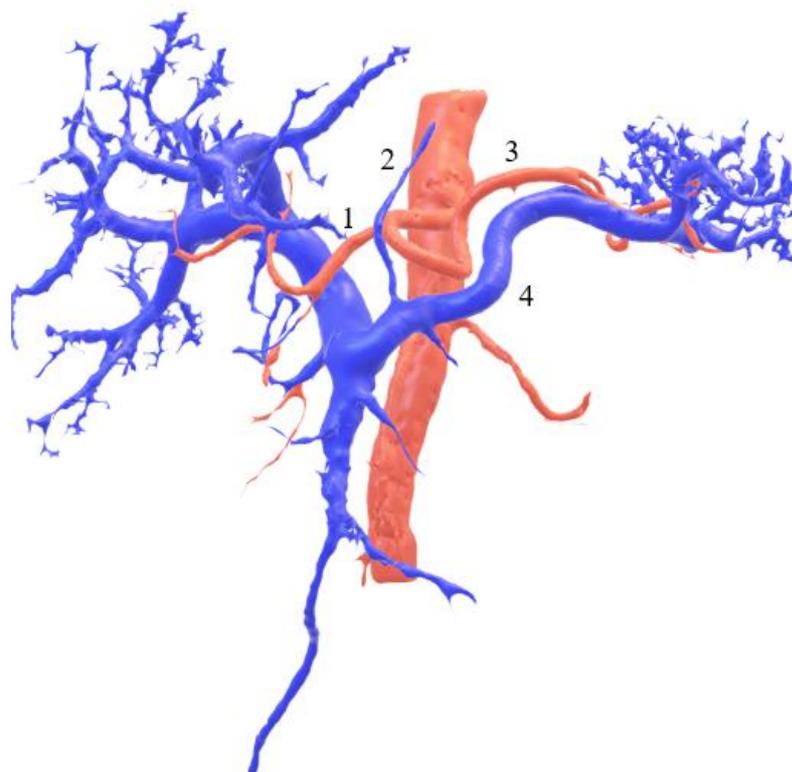


Рисунок 14. Трехмерная реконструкция сосудистой анатомии пациента перед ТДПЭ: (1) ОПА; (2) ЛЖВ, проходящая по передней поверхности ОПА - риск травмы низкий; (3) СА; (4) СВ.

На основании предоперационных снимков МСКТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием и интраоперационных данных 62 пациентов, подвергшихся ТДПЭ в хирургической клинике Боткинской больницы, были подробно изучены анатомические варианты ЛЖВ. Также проведен анализ частоты травматизации ЛЖВ в зависимости от анатомического варианта с определением взаимосвязи травмы ЛЖВ с развитием блока оттока венозной крови от желудка и развитием последующих осложнений (гастростаз и несостоятельность гастроэнтероанастомоза).

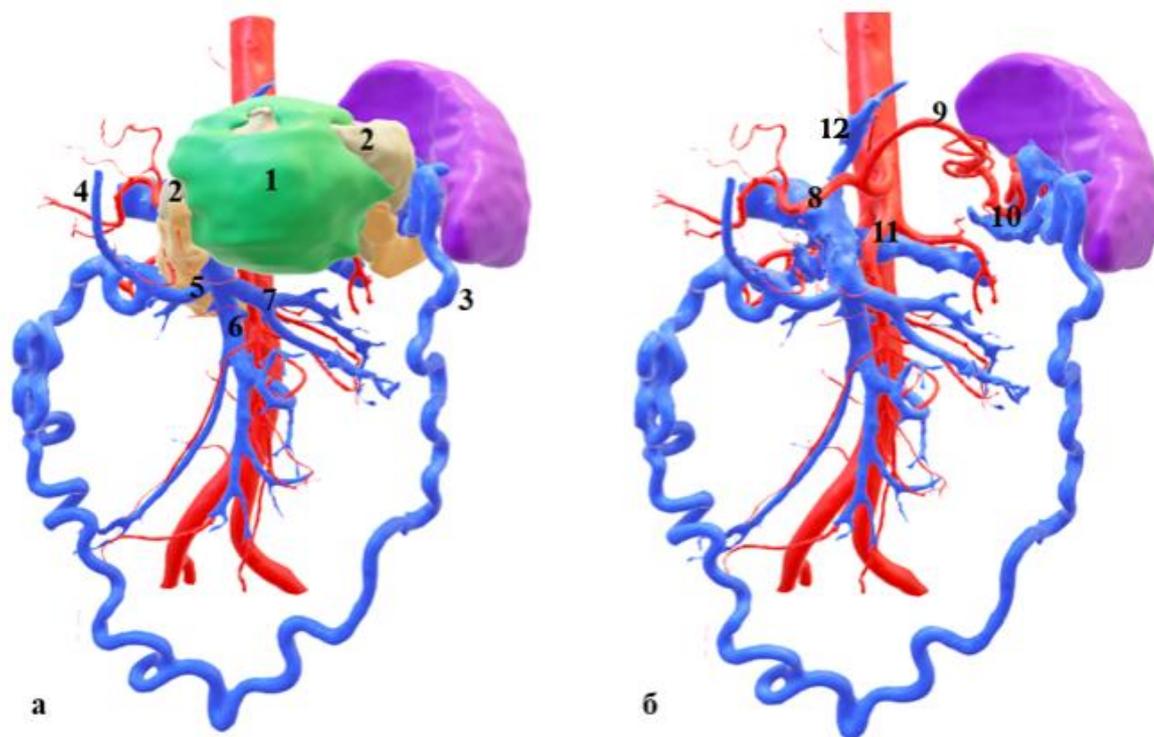


Рисунок 15. Трехмерная реконструкция сосудистой анатомии пациента с ВПМО ГПП перед ТДПЭ: (1) кистозная опухоль; (2) ГПП; (3) венозная арка Barkow; (4) ПЖСВ; (5) ствол Henle; (6) ВБВ; (7) НБВ; (8) ОПА; (9) СА; (10) тромбированная СВ; (11) ВБА; (12) ЛЖВ, проходящая позади ОПА, риск травмы ЛЖВ - высокий.

Наиболее распространенным вариантом расположения ЛЖВ по данным хирургической клиники Боткинской больницы был Ір тип, при котором ЛЖВ проходит позади ОПА (табл. 20, рис. 15 и 16). Данный вариант анатомии ЛЖВ встречался у 32 пациентов из 62 (51,6%).

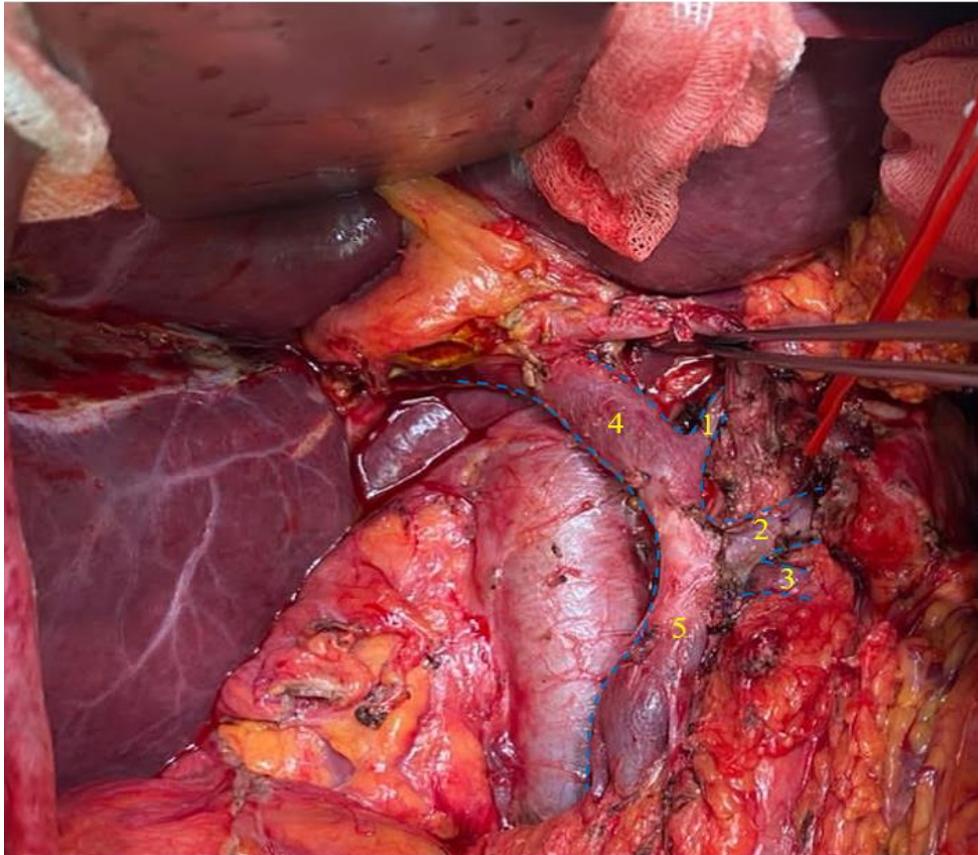


Рисунок 16. Анатомический вариант ЛЖВ (Ip тип): 1 – ЛЖВ; 2 – СВ; 3 – НБВ; 4 – ВВ. Интраоперационное фото.

Следующим по частоте встречаемости анатомическим вариантом ЛЖВ, составившим 22,6% (n=14) пациентов, был тип II, при котором ЛЖВ проходила впереди ЛЖА. Варианты Ia, Ша, IIIp и IV наблюдались у 1,6% (n = 1), 11,3% (n=7), 6,5% (n=4) и 0 пациентов соответственно. У 4 пациентов (6,5%) были двойные ЛЖВ, и наиболее распространенными вариантами для самой крупной ЛЖВ были II (n = 1) и Ip (n = 3). Ни у одного пациента не было более двух ЛЖВ.

Анатомические варианты левой желудочной вены и их частота встречаемости по данным Боткинской больницы (n=62)

Тип ЛЖВ Передний/задний	Описание	Частота встречаемости (%, n)	Частота травмы (%, n)
Ia	ЛЖВ проходит впереди ОПА	1,6% (n=1)	0% (n=0)
Ip	ЛЖВ проходит позади ОПА	56,5% (n=35)	34,3% (12/35)
II	ЛЖВ проходит впереди ЛЖА	24,2% (n=15)	0 % (n=0)
IIIa	ЛЖВ проходит впереди СА	11,3 % (n=7)	28,6% (2/7)
IIIp	ЛЖВ проходит позади СА	6,5 % (n=4)	75% (3/4)
IV	ЛЖВ впадает в проксимальную часть ВВ либо непосредственно в печень	0 % (n=0)	0% (n=0)

У 17 (27,4%) пациентов ЛЖВ была повреждена во время ТДПЭ, выполненной в хирургической клинике Боткинской больницы (табл. 21). Частота

травмы ЛЖВ различалась среди переменных типов дренирования ЛЖВ. При II типе ЛЖВ вероятность сохранения ЛЖВ была выше, чем при I и III типах.

Как правило, ЛЖВ, проходящая позади артериального сосуда травмировалась чаще, чем передние варианты дренирования. При многофакторном анализе было установлено, что тип ЛЖВ, отличный от типа II, является фактором риска повреждения ЛЖВ, а особенно Ip тип, при котором частота травмы ЛЖВ составила 34,3% (12 из 35).

Таблица 21

Частота интраоперационной травмы ЛЖВ в зависимости от модификации ТДПЭ по данным Боткинской больницы (n=62)

Тип ЛЖВ: передний/задний Травма ЛЖВ (t)	Основная группа (n=30)	Контрольная группа (n=32)
Ia	n=1 t=0	n=0 t=0
Ip	n=17 t= 1	n=18 t=11
II	n=6 t=0	n=9 t=0
IIIa	n=4 t=1	n=3 t=1
IIIp	n=2 t=1	n=2 t=2
IV	n=0 t=0	n=0 t=0

Учитывая большую роль ЛЖВ в оттоке венозной крови от желудка, нами была проанализирована частота развития гастростаза и несостоятельности гастроэнтероанастомоза в зависимости от случаев травмы ЛЖВ (табл. 22). В основной группе пациенты явления гастростаза выявлены у девяти пациентов (30%), у трех пациентов - класса «А», у четырех – класса «В», у двух пациентов – класса «С». В основной группе гастростаз был преимущественно связан с сохранением пилорического сфинктера, только в двух случаях развития тяжелого гастростаза причиной был блок оттока венозной крови за счет интраоперационной травмы ЛЖВ. Явления гастростаза у всех пациентов основной группы удалось купировать консервативно переводом на зондовое питание.

Таблица 22

Частота развития гастростаза в зависимости от модификации ТДПЭ

Grade	Основная группа (n=30)	Контрольная группа (n=32)	p-value
A	3 (10%)	3 (9,38%)	1,0
B	4 (13,3%)	2(6,25%)	0,418
C	2 (6,7%)	6 (18,75%)	0,258
Всего	9 (30%)	11 (34,38%)	0,789

В свою очередь в контрольной группе гастростаз отмечен у 11 пациентов, что составило 34,38%. У трех пациентов диагностирован гастростаз класса «А» согласно классификации ISGPS, у двух – класса «В», у шести пациентов - гастростаз класса «С». У четырех пациентов с гастростазом класса «С» была выявлена несостоятельность гастроэнтероанастомоза, что потребовало выполнения релапаротомии. Все пациенты с несостоятельностью гастроэнтероанастомоза нуждались в длительной интенсивной терапии, в связи с развитием полиорганной дисфункции, сложностью коррекции гликемии на фоне зондового питания, что значительно ухудшало течение

послеоперационного периода и увеличивало послеоперационный койко-день. Интраоперационные данные подтвердили, что у всех пациентов явления гастростаза были связаны преимущественно с нарушением венозного оттока от желудка за счет лигирования ЛЖВ, что привело к ишемии стенки желудка и перфорации.

Полученные данные свидетельствуют о том, что выполнение ТДПЭ в органосохраняющем варианте позволяет снизить риск развития блока оттока венозной крови от желудка и несостоятельности гастроэнтероанастомоза в послеоперационном периоде. Определение анатомического варианта ЛЖВ и прогнозирование ее интраоперационной травмы путем трехмерного предоперационного моделирования позволяет улучшить результаты ТДПЭ, путем сохранения основной дренажной вены желудка, профилактики развития венозного застоя и минимизации риска развития несостоятельности гастроэнтероанастомоза.

Глава 5. Анализ результатов лечения пациентов с опухолями поджелудочной железы низкого потенциала злокачественности после органосохраняющей модификации ТДПЭ.

В соответствии с поставленной целью и задачами нами было проведено исследование 30 пациентов с опухолями поджелудочной железы низкого потенциала злокачественности, перенесших ТДПЭ с сохранением желудка, селезенки, желудочных и селезеночных сосудов. Полученные результаты были оценены по следующим параметрам:

1) Непосредственные результаты:

- длительность хирургического вмешательства
- объем кровопотери
- длительность пребывания в стационаре
- общехирургические осложнения согласно классификации Clavien-Dindo
- специфические осложнения (гастростаз и кровотечение) согласно классификации ISGPS

2) динамика гематологических показателей и маркеров системной воспалительной реакции у пациентов после органосохраняющей ТДПЭ

3) изменение показателей углеводного обмена у пациентов после органосохраняющей ТДПЭ

5.1. Непосредственные результаты хирургического лечения.

Длительность хирургического вмешательства в основной группе исследования составила 519 ± 76 (95% ДИ: 413-705) мин.

Объем кровопотери составил 420 (95% ДИ: 150-1600) мл.

Медиана длительности госпитализации в основной группе исследования составила 11 (IQR: 9-16) койко-дней.

Общехирургические осложнения проанализированы при помощи классификации Clavien-Dindo (табл. 23). Количество осложнений составило 12: категории I - два, II - три, III - пять, IV - два, V - 0.

Распределение пациентов основной группы исследования по количеству осложнений по классификации Clavien-Dindo

Grade	Основная группа (n=30)	Осложнение
I	2 (6,7%)	Раневая инфекция (n-2)
II	3 (10%)	Гастростаз класса «А» по ISGPS (n-3)
III	5 (16,7%)	Гастростаз класса «В» (n-4) и «С» (n-1) по ISGPS Жидкостное скопление (n-1)
IV	2 (6,7%)	Гастростаз класса «С» по ISGPS (n-1)
V	0	-
Всего:	12 (40%)	

Летальных исходов в основной группе исследования после органосохраняющей модификации ТДПЭ не было. В основном осложнения были связаны с развитием гастростаза и необходимостью зондового кормления. Причина развития гастростаза в данной группе была преимущественно связана с сохранной функцией пилорического сфинктера, в отличие от контрольной группы, где гастростаз и несостоятельность гастроэнтероанастомоза были следствием блока оттока венозной крови от желудка. Геморрагических осложнений у пациентов после ТДПЭ в модификации Боткинской больницы отмечено не было.

5.2. Изменения показателей крови и маркеров системной воспалительной реакции после органосохраняющей модификации ТДПЭ.

Послеоперационные показатели лейкоцитов представлены в таблице 24.

Таблица 24

Послеоперационные показатели уровня лейкоцитов периферической крови (WBC, $10^9/л$) в основной группе (n=30)

Пациент	WBC 1	WBC 3	WBC 5	WBC 7	WBC 14	WBC 30
1	10,5	5,9	7,8	16,2	16,5	6,7
2	18,56	8,32	5,7	5,59	6,13	6,05
3	14,2	10,1	7	5,63	6,1	7,8
4	9	11,8	6,96	5,89	5,16	6,2
5	9,88	13,53	10,52	7,78	8,3	7,16
6	9	11,8	14	9,8	5,6	6,7
7	10,4	10,47	8,14	4,66	7,41	6,9
8	12,6	12,72	8,3	6,39	7,01	6,95
9	13,92	9,2	9,4	8,23	7,2	7,04
10	9,426	4,497	4,346	5,7	6,7	5,7
11	10,5	9,8	5,7	8,3	6,7	6,02
12	8,248	8,516	7,13	7,28	6,8	6,9
13	19,3	17,9	16	10,2	8,9	8,76
14	10,7	9,9	9,8	6,7	6,5	5,8
15	12,3	11,6	12,1	10,9	6,56	9,83
16	14	15,3	16,4	11,46	7,35	6,5
17	10,7	12,4	13,1	10,4	8,35	3,72
18	9	8,38	8,16	10,28	7,54	5,17
19	8,4	5,4	5,6	8,5	8,2	6,7
20	13,4	9,92	9,6	8,7	4,7	4,7
21	15,277	15,006	11,839	10,221	7,83	7,2
22	12,3	13,9	12,13	10,7	9,7	6,51
23	9,8	3,98	4,13	5,03	5,3	6,54
24	14,5	15,6	10,11	10,2	9,8	6,7
25	11,2	8,15	8,77	5,61	5,03	6,02
26	9,9	9	10,8	7,8	8,11	7,8
27	11,7	14,7	14,5	9,6	7,4	7,8
28	7,9	10,18	7,78	5,02	9,8	6,7
29	11,844	9,876	9,829	7,39	5,8	7,64
30	11,84	13,251	7,817	7,8	9,8	4,25

Средний уровень лейкоцитов на первые, третьи, пятые, седьмые, 14 и 30 сутки составил соответственно $11,2 \times 10^9/\text{л}$, $10,2 \times 10^9/\text{л}$, $9,4 \times 10^9/\text{л}$, $8,2 \times 10^9/\text{л}$, $7,4 \times 10^9/\text{л}$ и $6,7 \times 10^9/\text{л}$ ($N - 4-9 \times 10^9/\text{л}$).

Таблица 25

Послеоперационные показатели уровня тромбоцитов (PLT, $10^9/\text{л}$) в основной группе (n=30)

Пациенты	PLT 1	PLT 3	PLT 5	PLT 7	PLT 14	PLT 30
1	275	207	276	200	210	205
2	178	150	92	224	296	207
3	249	153	152	188	251	283
4	160	141	150	177	463	248
5	206	192	183	197	292	531
6	250	290	242	189	344	256
7	190	185	138	302	327	195
8	199	185	145	191	228	241
9	209	155	140	159	218	197
10	241	122	156	85,7		
11	146,9	119,9	108,5	223	176	250
12	147	120	176,5	234	210	276
13	129,5	121,1	145	195,3	210	250
14	163,7	221,4	408	488	398	378
15	167,1	146,6	184,1	314	340	268
16	127,7	117,8	222	231,8	240	235
17	163	435,4	400,2	345	299	287,6
18	159,4	167,8	182	290	276	265
19	182,7	155,5	154,9	178,4	189	222,4
20	191,3	189,4	174,8	152,2	206	210
21	163	147,5	153	241	365	342
22	129,5	121,1	145	195,3	210	250
23	172,1	151,9	153,9	166,8	269	193,2
24	254,6	213	266	270	370	318
25	168	152,8	181,5	206,6	198	198
26	438,6	412,7	405	467	529	403
27	177,3	177,3	190	242	234	240
28	211,8	209,6	218	190	232	234
29	257,3	197,9	198,7	242	507,2	583
30	154,7	202	257,9	287,6	579	478

Средний уровень тромбоцитов на первые, третьи, пятые, седьмые, 14-е и 30-е сутки составил соответственно $177,3 \times 10^9/\text{л}$, $167,8 \times 10^9/\text{л}$, $181,5 \times 10^9/\text{л}$, $223,0 \times 10^9/\text{л}$, $269,0 \times 10^9/\text{л}$ и $250,0 \times 10^9/\text{л}$ (N – $150-400 \times 10^9/\text{л}$).

При анализе течения послеоперационного периода в аспекте развития послеоперационных септических осложнений были оценены показатели С-реактивного белка, ферритина и прокальцитонина на первые, третьи, пятые, седьмые, 14-е и 30-е сутки после выполнения ТДПЭ (табл. 26-28).

**Динамика уровня С-реактивного белка (CRP, мг/л) в основной
группе пациентов (n=30)**

Пациенты	CRP 1	CRP 3	CRP 5	CRP 7	CRP 14	CRP 30
1	160	78	35	15	5	5
2	230	87	29	17	5	5
3	150	70	45	20	15	5
4	178	98	56	15	10	5
5	210	102	78	26	12	5
6	145	77	45	22	10	10
7	162	75	54	23	10	5
8	158	80	34,2	25	17,6	2
9	173	90	30	22	17	5
10	240	154,8	290	300		
11	41,8	92,8	45,7	22,3	17,6	2,5
12	43	120	76,5	34,2	10	4
13	84,7	94,5	54,3	27	17,6	2,5
14	15,5	14,4	12,2	2,5	2,5	2,5
15	96	74,2	65	12,5	5	2,5
16	87	56	23,5	5	5	2,5
17	257,2	141,9	98	34	12,6	5
18	161,9	138,7	86	23	5	5
19	89	56	17	15	5	2,5
20	170	89	65	20	5	2,5
21	140	65	47	14	5	2,5
22	89	56	17	15	5	2,5
23	287,7	146,3	89	76	21	2,5
24	55,2	38,3	18,8	19,2	11,9	2
25	125,8	48,9	20,5	12,5	2	5
26	70,8	54,3	14,5	19,6	2,5	2,3
27	142,5	79,8	55,6	19,8	10,6	2,4
28	79,5	56,4	34,5	23,4	2,5	2
29	148,7	125,7	67,9	21,4	5	2
30	223,8	154,7	76,8	40,4	12,3	2,5

Средний уровень СРБ на первые, третьи, пятые, седьмые, 14-е и 30-е сутки составил соответственно 57,0 мг/л, 79,8 мг/л, 45,7 мг/л, 20,0 мг/л, 10,0 мг/л и 2,5 мг/л (N – 0-6 мг/л).

**Динамика уровня ферритина (S-Fer, мкг/л) в основной группе
пациентов (n=30)**

Пациенты	S-Fer 1	S-Fer 3	S-Fer 5	S-Fer 7	S-Fer 14	S-Fer 30
1	160	78	35	40	80	90
2	117	120	180	60	40	45
3	118	125	240	90	120	68
4	178	300	350	160	90	50
5	160	290	320	120	65	40
6	145	287	400	160	60	45
7	180	175	154	123	130	45
8	158	180	274,2	235	77,6	56
9	173	190	70	52	27	25
10	46,8	103,3	145,7	152,3	89	45
11	43	120	110	34,2	50	34
12	135,4	225,5	115	98	56	35
13	149	178	157	150	90	46
14	152	184	290	140	57,2	39,5
15	167	192	134,9	90	117	98
16	169	102	132	140	78	39
17	145	212	284	270	56	38
18	162	127	327	78	65	46
19	154	188,2	530,5	340	189	90
20	112	198	248	79	67	40
21	106,8	111,4	100,4	108,2	96,8	45,7
22	165	154	120	98	92,5	50,7
23	143	159	183	55,5	34,9	23,5
24	158	173	209	78,9	56,7	44,5
25	168	123	154	76	45	25
26	160	145	231	78	36,8	82,8
27	178	132	205	96,9	76,7	33,8
28	167	127	301	184,5	135,7	94,9
29	179	210	283	132	98	60
30	158	135	213	145	98	45

Средний уровень ферритина на первые, третьи, пятые, седьмые, 14-е и 30-е сутки составил соответственно 158,0 мкг/л, 323,5 мкг/л, 209,0 мкг/л, 145,0 мкг/л, 76,7 мкг/л и 45,0 мкг/л (N для женщин и мужчин 10-120 мкг/л и 20-250 мкг/л соответственно).

Динамика уровня прокальцитонина (PCT, нг/мл) в основной группе пациентов (n=30)

Пациенты	PCT 1	PCT 3	PCT 5	PCT 7	PCT 14	PCT 30
1	0,75	0,57	0,55	2,3	2,1	0,25
2	0,7	0,89	0,25	0,24	0,24	0,27
3	0,5	1	0,5	0,45	0,34	0,29
4	0,5	1	1	0,5	0,46	0,31
5	0,5	2	1	0,5	0,49	0,35
6	0,8	1	1	0,5	0,5	0,45
7	0,5	0,5	0,5	0,44	0,25	0,47
8	0,76	1	0,67	0,5	0,1	0,49
9	0,65	0,75	0,3	0,34	0,47	0,34
10	0,25	0,35	0,28	0,44	0,3	0,46
11	0,35	1	0,5	0,35	0,125	0,3
12	0,45	0,47	0,31	0,26	0,23	0,23
13	1	0,5	0,49	0,5	0,5	0,46
14	1	2	0,78	0,5	0,5	0,25
15	0,5	1	0,5	0,44	0,5	0,35
16	0,5	0,5	0,42	0,32	0,49	0,39
17	0,5	1	0,5	0,5	0,47	0,41
18	0,5	1,0	0,62	0,5	0,48	0,28
19	2	2	1	0,5	0,46	0,33
20	2	1	2	0,5	0,44	0,37
21	0,47	0,5	0,5	0,759	0,45	0,28
22	0,5	1	0,2	0,7	0,39	0,49
23	2	1,0	1	0,5	0,27	0,5
24	0,5	1,2	1,0	0,5	0,265	0,43
25	0,5	0,9	0,49	0,5	0,125	0,42
26	0,5	0,5	0,47	0,49	0,49	0,23
27	0,5	0,5	0,5	0,43	0,33	0,24
28	2	1	0,77	0,65	0,321	0,27
29	0,5	1,0	1,0	1	0,5	0,29
30	2	1,3	0,98	0,5	0,43	0,46

Средний уровень прокальцитонина на первые, третьи, пятые, седьмые, 14-е и 30-е сутки составил соответственно 0,5 нг/мл, 1,0 нг/мл, 0,5 нг/мл, 0,5 нг/мл, 0,45 нг/мл и 0,34 нг/мл (N – 0-0,5 нг/мл).

5.3 Изменения углеводного обмена у пациентов после органосохраняющей ТДПЭ

Средний суточный уровень гликемии у пациентов основной группы исследования на 30, 60 и 90 сутки составил 8,9 ммоль/л, 8,0 ммоль/л и 8,0 ммоль/л соответственно.

Семь пациентов (23,3%) после ТДПЭ в модификации Боткинской больницы испытали тяжелый эпизод гипогликемического состояния. Трем пациентами после ТДПЭ в модификации Боткинской больницы потребовалась экстренная госпитализация в эндокринологическое отделение для коррекции инсулинотерапии.

Средний уровень HbA1c у пациентов основной группы исследования на 90 сутки составил 7,7%.

Послеоперационные показатели среднего ИМТ на 30, 60 и 90 сутки после операции у пациентов основной группы составили 20,7 кг/м², 21,2 кг/м² и 24,3 кг/м².

Средняя суточная доза инсулина короткого и пролонгированного действия у пациентов основной группы составила 10,8±2,7 и 12±4,6 соответственно.

Глава 6. Обсуждение полученных результатов и заключение.

В соответствии с поставленными целью и задачами нами был проведен сравнительный анализ результатов лечения пациентов, перенесших ТДПЭ в органосохраняющей модификации и «классическом» объеме. Все пациенты находились на лечении в отделении гепатопанкреатобилиарной хирургии №50 ГБУЗ ГKB им. С.П. Боткина.

В контрольную группу исследования были включены пациенты с опухолями поджелудочной железы низкого потенциала злокачественности, которым была выполнена ТДПЭ с резекцией желудка и спленэктомией (n=32). В основной группе исследования пациентам выполнялась органосохраняющая модификация ТДПЭ с сохранением желудка, селезенки, желудочных и селезеночных сосудов (n=30).

В исследовании был проведен сравнительный анализ непосредственных результатов ТДПЭ, включая общие и специфические осложнения, сравнительный анализ динамики уровня маркеров системной воспалительной реакции, анализ углеводного обмена после ТДПЭ в различных модификациях.

6.1. Анализ непосредственных результатов ТДПЭ.

Длительность хирургического вмешательства в контрольной группе составила 465 ± 74 (95% ДИ: 390-612) мин. В основной группе - 519 ± 76 (95% ДИ: 413-705) мин. Статистически значимых различий выявлено не было ($p=0,938$) (рис. 17).

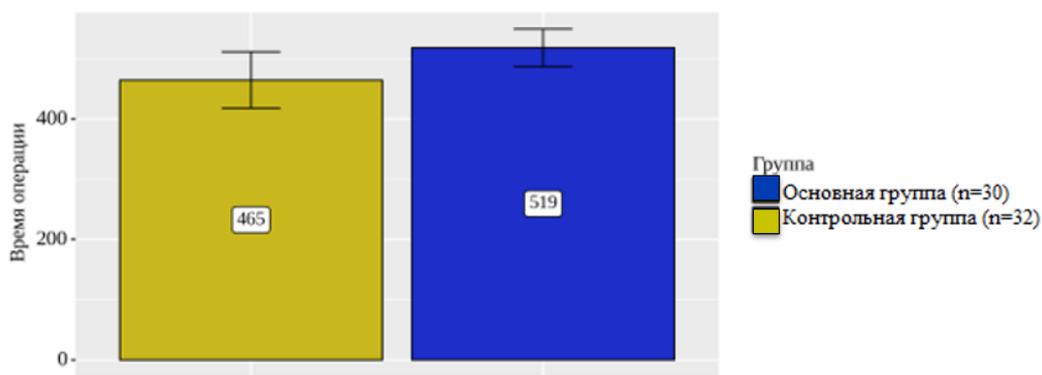


Рисунок 17. Анализ длительности хирургического вмешательства в зависимости от группы исследования.

В объеме кровопотери также не было выявлено статистически значимых различий: 200 мл (95% ДИ: 155-1100) и 420 мл (95% ДИ: 150-1600) ($p = 0,436$) (рис. 18).

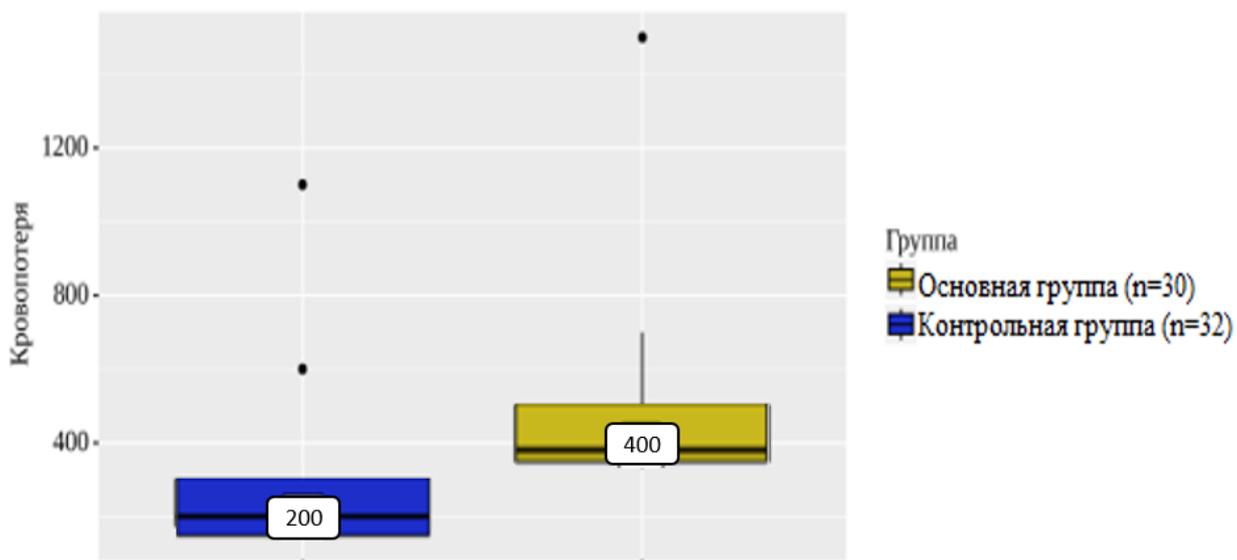


Рисунок 18. Анализ объема кровопотери в зависимости от группы исследования.

Медиана длительности госпитализации в основной группе составила 11 (IQR: 9-16) койко-дней, в контрольной – 15 (IQR: 11-20) койко-дней, что было статистически значимо ($p=0,017$) (рис. 19).

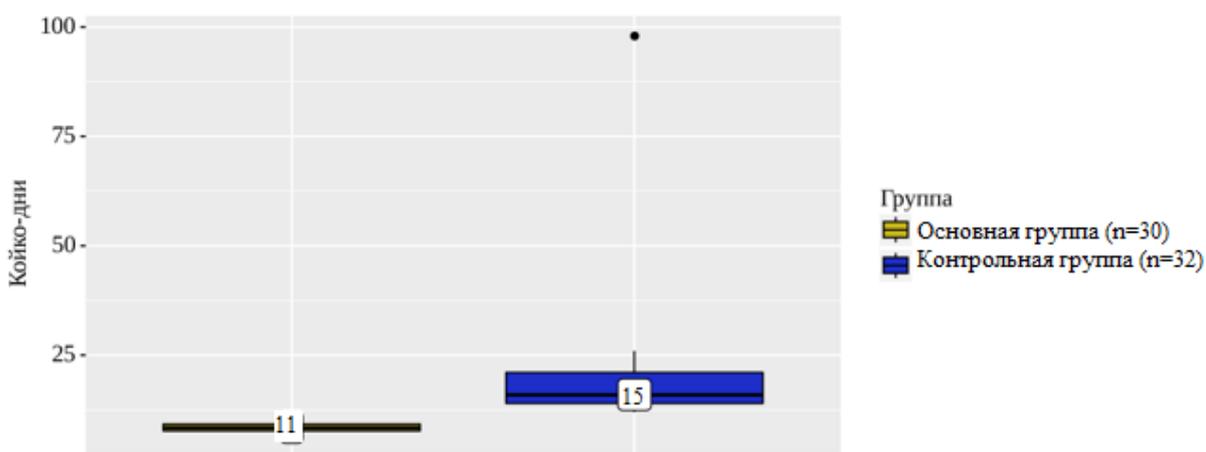


Рисунок 19. Анализ длительности госпитализации в зависимости от группы исследования.

Анализ общехирургических осложнений, проанализированных с использованием классификации Clavien-Dindo, представлен в табл. 29.

Таблица 29

Распределение пациентов по количеству осложнений по классификации Clavien-Dindo

Grade	Основная группа (n=30)	Контрольная группа (n=32)	p
I	2 (6,7%)	2 (6,3%)	1,0
II	3 (10%)	5 (15,6%)	0,709
III	5 (16,7%)	5 (15,6%)	1,0
IV	2 (6,7%)	10 (31,25%)	0,023
V	0	5 (15,6%)	0,053
Всего:	12 (40%)	27 (84,4%)	<0,001

Как можно видеть из таблицы, летальных исходов при выполнении ТДПЭ в модификации хирургической клиники Боткинской больницы отмечено не было, а при «классическом» варианте ТДПЭ послеоперационная летальность составила 15,6%. Также обращает на себя внимание значимое снижение количества тяжёлых (класса IV по Clavien-Dindo) послеоперационных осложнений в основной группе исследования (p=0,023).

Сравнительный анализ распределения специфических осложнений у пациентов после ТДПЭ был оценен по классификации ISGPS. Распределение пациентов по частоте развития гастростаза, представлено в таблице 30.

**Распределение пациентов по наличию гастростаза в
послеоперационном периоде по классификации ISGPS**

Grade	Основная группа (n=30)	Контрольная группа (n=32)	p-value
A	3 (10%)	3 (9,4%)	1,0
B	4 (13,3%)	2(6,25%)	0,418
C	2 (6,7%)	6 (18,75%)	0,258
Всего	9 (30%)	11 (34,38%)	0,789

В основной группе пациентов явления гастростаза выявлены у девяти пациентов (три - класса «А», четыре – класса «В», два - класса «С»). В свою очередь в контрольной группе явления гастростаза отмечены у 11 пациентов, что составило 34,38%. У трех (9,4%) больных – класса «А», у двух (6,25%) – класса «В», класса «С» - у шести (18,75%) пациентов.

Геморрагических осложнений в основной группе пациентов отмечено не было (табл. 31). В контрольной группе они выявлены у 8 (25%) пациентов. У шести пациентов – класс «В», класс «С» - у двух пациентов. Риск развития геморрагических осложнений класса «В» было статистически значимо выше в контрольной группе ($p=0,024$). Аналогично, и риск развития геморрагических осложнений вне зависимости от степени тяжести в контрольной группе был выше ($p=0,005$).

**Распределение пациентов по количеству геморрагических
осложнений по классификации ISGPS 2016**

Grade	Основная группа (n=30)	Контрольная группа (n=32)	p-value
A	0	0	
B	0	6 (18,8%)	0,024
C	0	2 (9,4%)	0,492
Всего	0	8 (25%)	0,005

Отсутствие осложнений в основной группе пациентов, свидетельствует о том, что модификация оперативного вмешательства с сохранением селезенки и селезеночных сосудов не влияет негативно на количество гемморрагических осложнений в послеоперационном периоде.

6.2 Анализ изменений показателей крови и маркеров системной воспалительной реакции после ТДПЭ

Сравнительный анализ среднего уровня лейкоцитов и тромбоцитов основной и контрольной групп исследования на первые, третьи, пятые, седьмые, 14 и 30 сутки представлен в табл. 32.

**Сравнительный анализ среднего уровня лейкоцитов ($\cdot 10^9/\text{л}$) после
ТДПЭ у пациентов основной и контрольной групп исследований**

Показатель	Основная группа (n=30)	Контрольная группа (n=32)	p-value
Лейкоциты 1	11,2 (9,9-13,4)	11,8 (9,8-13,8)	0,637
Лейкоциты 3	10,2 (9,0-13,3)	11,9 (9,9-13,9)	0,118
Лейкоциты 5	9,4 (7,8-11,9)	11,6 (7,8-11,8)	0,048
Лейкоциты 7	8,2 (6,4-10,2)	11,6 (7,8-16,5)	0,024
Лейкоциты 14	7,4 (6,1-8,3)	8,9 (7,8-10,9)	0,629
Лейкоциты 30	6,7 (6,1-7,2)	7,0 (5,6-7,8)	0,761

При сравнении среднего уровня лейкоцитов на первый, третий, 14-й и 30-е сутки у пациентов основной и контрольной групп исследования, не удалось установить статистически значимых различий (p-0,637, 0,118, 0,629, 0,761 соответственно). Были выявлены существенные различия уровня лейкоцитов на пятые и седьмые сутки (рис. 20, 21).

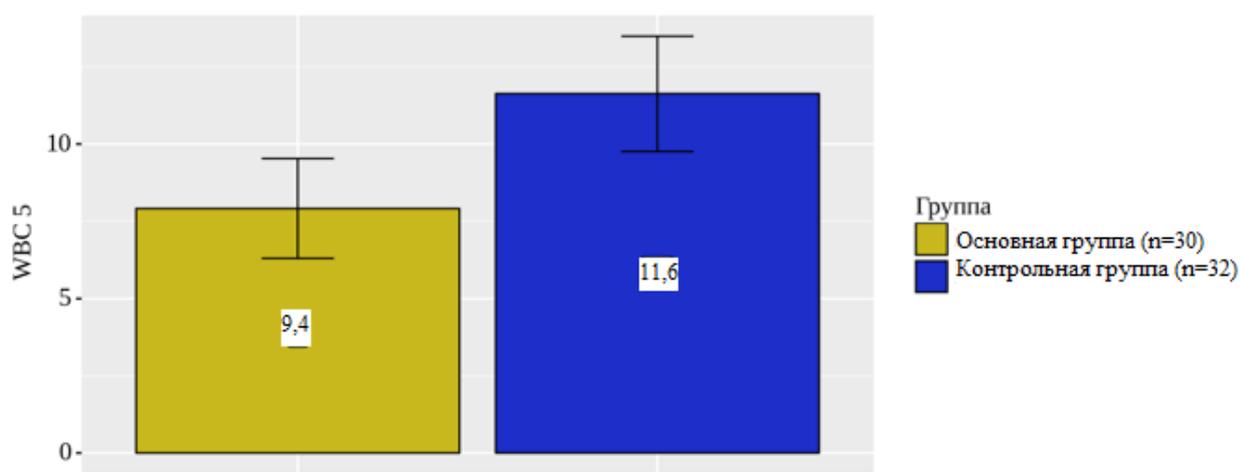


Рисунок 20. Анализ показателя среднего уровня лейкоцитов на пятые сутки после ТДПЭ в зависимости от группы исследования

Средний уровень лейкоцитов на пятые сутки после ТДПЭ в основной группе составил $9,4 \cdot 10^9/\text{л}$, а в контрольной группе - $11,6 \cdot 10^9/\text{л}$ ($p=0,048$).

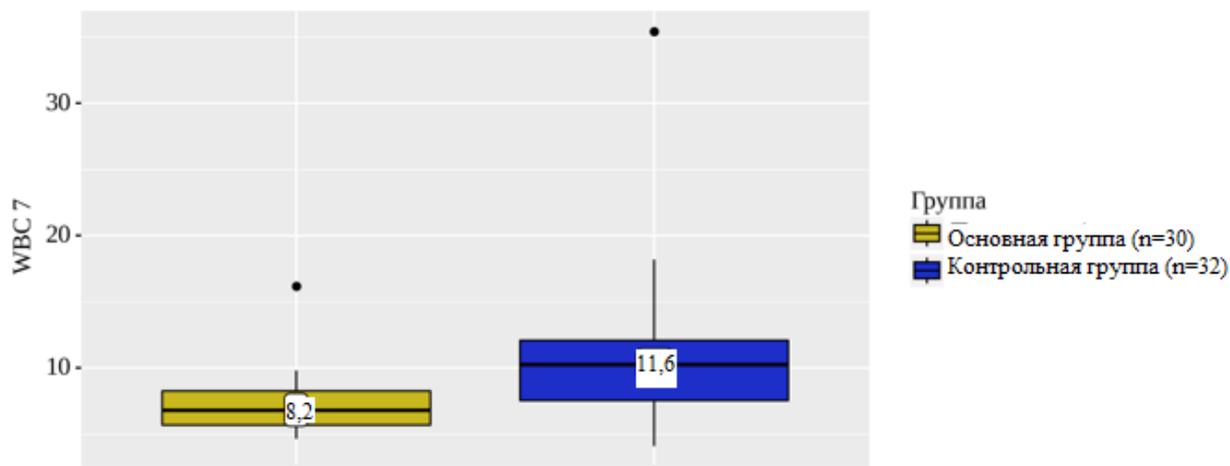


Рисунок 21. Анализ показателя среднего уровня лейкоцитов на седьмые сутки после ТДПЭ в зависимости от группы исследования

Средний уровень лейкоцитов на седьмые сутки составил $8,2 \cdot 10^9/\text{л}$ и $11,6 \cdot 10^9/\text{л}$ в основной и контрольной группах исследования соответственно ($p=0,024$), однако эта разница нивелировалась к 14-м суткам наблюдения (рис. 22).

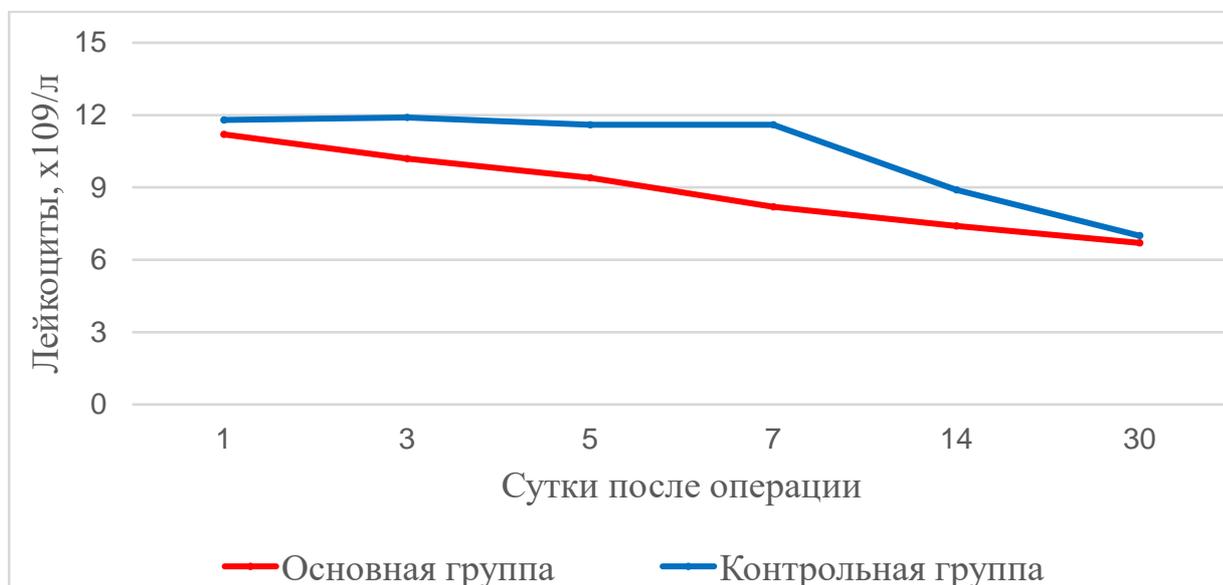


Рисунок 22. Динамика среднего уровня лейкоцитов у пациентов основной и контрольной групп исследования в послеоперационном периоде.

Таким образом, между группами не наблюдалось существенных различий в отношении количества лейкоцитов, как показано в графике, исключая данные по количеству лейкоцитов на пятые и седьмые сутки.

При сравнении показателя уровня тромбоцитов на первые сутки не удалось установить статистически значимых различий ($p=0,634$) (табл. 33).

Таблица 33

Сравнительный анализ среднего уровня тромбоцитов ($\cdot 10^9/\text{л}$) после ТДПЭ у пациентов основной и контрольной групп исследований

Показатель	Основная группа (n=30)	Контрольная группа (n=32)	p-value
Тромбоциты 1	177,3 (160,0-209,0)	193,8 (165,0-240,1)	0,634
Тромбоциты 3	167,8 (147,5-202,0)	238,7 (178,3-283,0)	0,001
Тромбоциты 5	181,5 (150,0-222,0)	278,0 (202,0-423,1)	<0,001
Тромбоциты 7	223,0 (190,0-270,0)	365,9 (256,0-505,0)	<0,001
Тромбоциты 14	269,0 (210,0-344,0)	500,5 (392,0-608,6)	<0,001
Тромбоциты 30	250,0 (222,4-287,6)	493,0 (384,0-665,0)	<0,001

В дальнейшем с третьих суток наблюдались статистически значимые различия в уровне тромбоцитов после операции, которые сохранялись на протяжении всего периода наблюдения.

В результате оценки послеоперационного уровня тромбоцитов на 14-е сутки, были выявлены существенные различия ($p < 0,001$). Средний уровень тромбоцитов в основной группе на 14-е сутки составил 269 ± 81 тыс\мкл, а в контрольной группе - 476 ± 221 тыс\мкл (рис. 23).

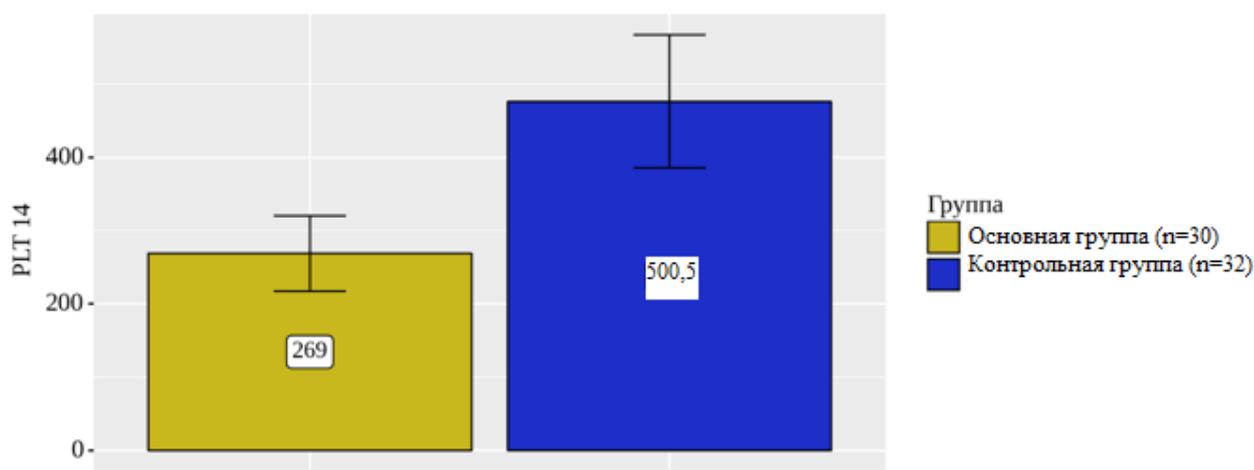


Рисунок 23. Анализ показателя уровня тромбоцитов на 14-е сутки после операции в зависимости от группы исследования

В соответствии с представленной таблицей при анализе показателя уровня тромбоцитов на 30-е сутки в зависимости от показателя "Группа", нами были выявлены статистически значимые различия ($p=0,001$) (рис. 24).

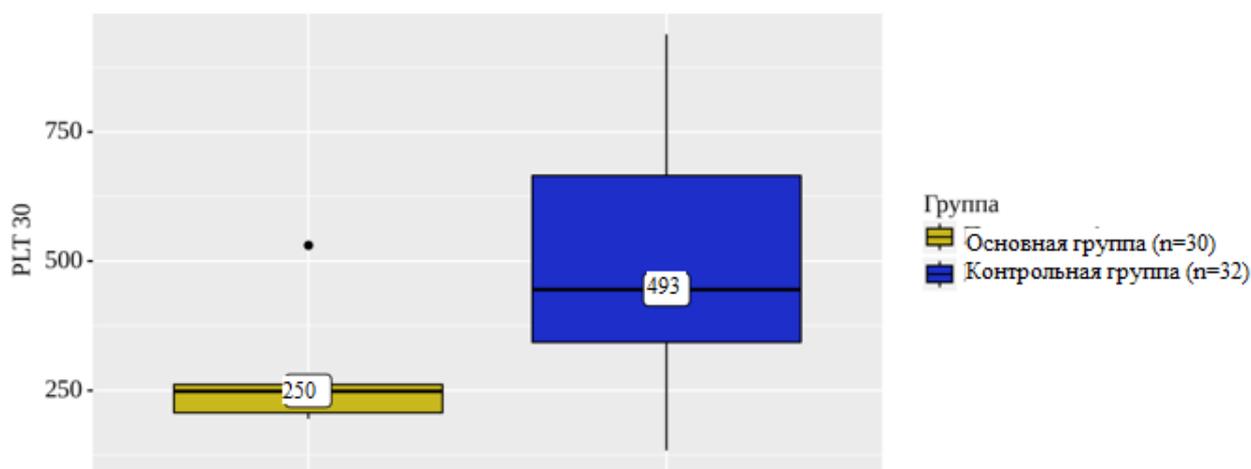


Рисунок 24. Анализ показателя уровня тромбоцитов на 30-е сутки после операции в зависимости от группы исследования

У пациентов в контрольной группе значительно увеличилось количество тромбоцитов с третьих суток после операции, по сравнению с основной группой ($P < 0,001$) (рис. 25).

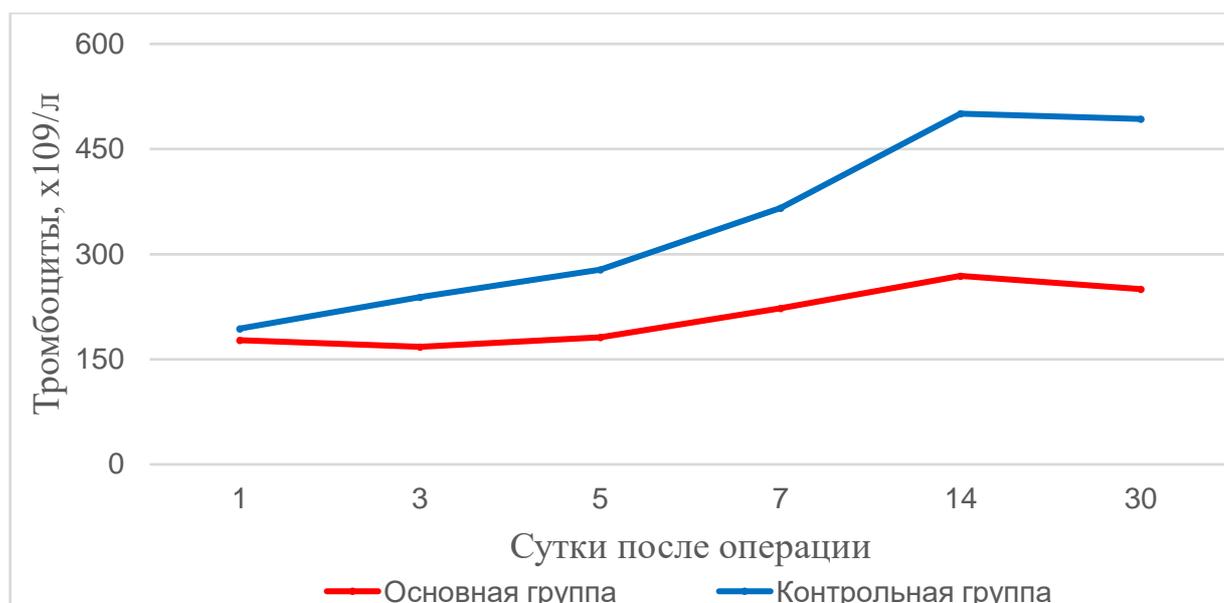


Рисунок 25. Динамика среднего уровня тромбоцитов после ТДПЭ у пациентов основной и контрольной групп исследования.

В дальнейшем нами была проведена сравнительная оценка уровня маркеров системной воспалительной реакции у пациентов после ТДПЭ в «классическом объеме» и в модификации Боткинской больницы (табл. 34, 35, 36).

Таблица 34

Сравнительный анализ среднего уровня С-реактивного белка (СРБ, мг/л) основной и контрольной групп исследований

Показатель	Основная группа (n=30)	Контрольная группа (n=32)	p-value
СРБ 1	57,0 (45,0-110,0)	66,0 (54,0-119,7)	0,998
СРБ 3	79,8 (56,4-98,0)	127,0 (98,6-154,0)	<0,001
СРБ 5	45,7 (29,0-65,0)	186,5 (120,0-230,0)	<0,001
СРБ 7	20,0 (15,0-23,4)	78,0 (67,0-99,0)	<0,001
СРБ 14	10,0 (5,0-12,3)	37,6 (25,0-57,0)	<0,001
СРБ 30	2,5 (2,5-5,0)	22,3 (14,1-32,0)	<0,001

Медиана С-реактивного белка с третьих суток после операции была статистически значимо ниже в группе пациентов, которым была выполнена органосохраняющая ТДПЭ ($p < 0,001$) (рис. 26).

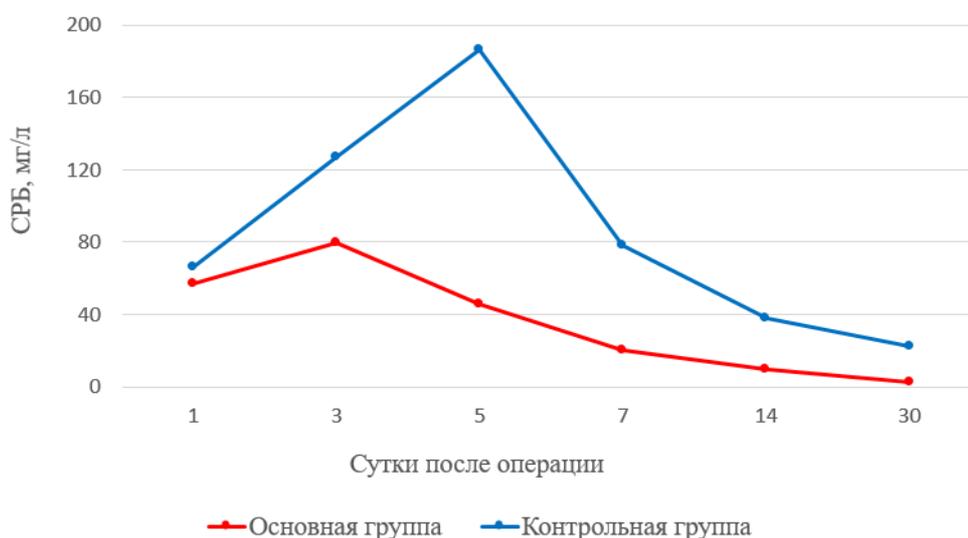


Рисунок 26. Динамика среднего уровня СРБ после ТДПЭ у пациентов основной и контрольной групп исследования.

Полученные данные свидетельствуют о меньшей степени выраженности системной воспалительной реакции у пациентов основной группы исследования по сравнению с контрольной, за счет сохранения селезенки и снижения риска развития инфекционных осложнений.

**Сравнительный анализ среднего уровня ферритина (S-Fer, мкг/л)
основной и контрольной групп исследований**

Показатель	Основная группа (n=30)	Контрольная группа (n=32)	p-value
Ферритин 1	158,0 (145,0-167,0)	165,0 (152,0-169,0)	0,988
Ферритин 3	323,5 (199,0-359,0)	367,0 (127,0-192,0)	0,078
Ферритин 5	209,0 (134,9-284,0)	455,0 (320,0-509,0)	<0,001
Ферритин 7	145,0 (223,0-376,0)	298,0 (78,0-145,0)	<0,001
Ферритин 14	76,7 (56,0-96,8)	141,0 (125,0-168,0)	<0,001
Ферритин 30	45,0 (39,0-56,0)	84,0 (50,7-95,0)	0,003

Медиана ферритина также с третьих суток была значительно ниже в основной группе исследования ($p < 0,001$), однако эта разница нивелировалась к 30-м суткам наблюдения (рис. 27).

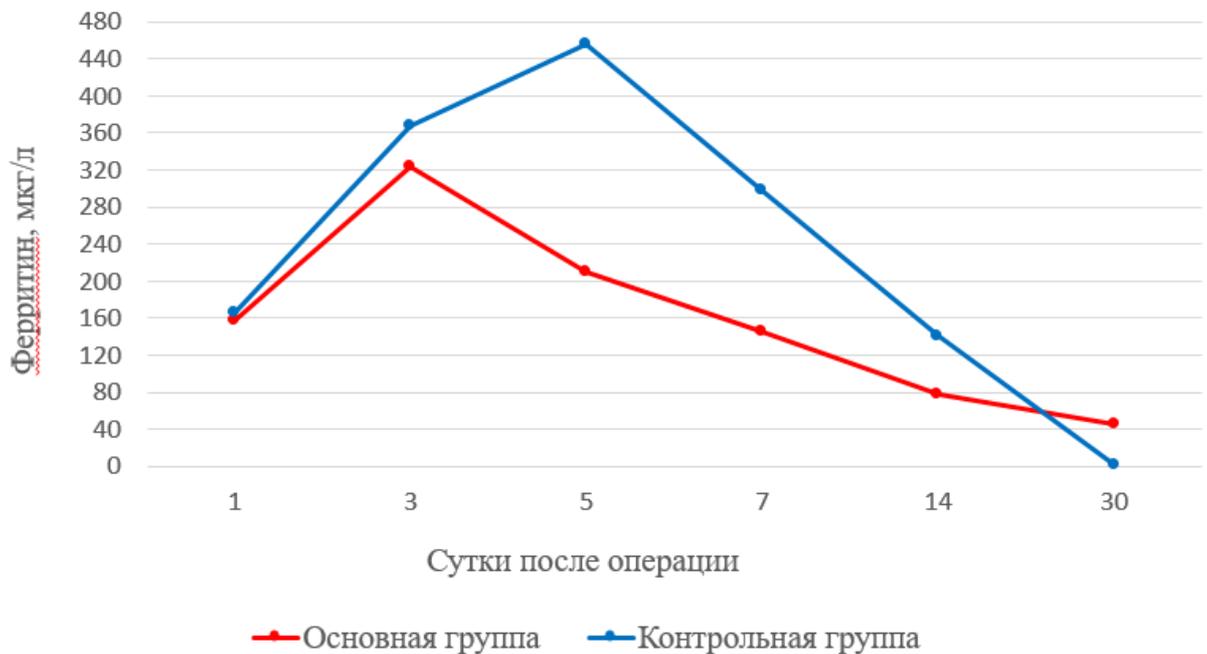


Рисунок 27. Динамика среднего уровня ферритина после ТДПЭ у пациентов основной и контрольной групп исследования.

Как можно видеть из вышепредставленных графиков, на пятые сутки послеоперационного периода происходило снижение степени выраженности системной воспалительной реакции с нормализацией показателей в основной группе исследования.

Обратная ситуация была зафиксирована в контрольной группе исследования, где всем пациентам была выполнена спленэктомия. Также важно отметить, что на пятые-шестые сутки после операции у пациентов контрольной группы отмечался пик уровня СРБ и ферритина с последующим медленным снижением к 30-м суткам.

**Сравнительный анализ среднего уровня прокальцитонина
(РСТ, нг/мл) основной и контрольной групп исследований**

Показатель	Основная группа (n=30)	Контрольная группа (n=32)	p-value
Прокальцитонин 1	0,5 (0,5-0,8)	0,5 (0,5-0,68)	0,964
Прокальцитонин 3	1,0 (0,57-1,0)	1,0 (0,98-2,0)	0,094
Прокальцитонин 5	0,5 (0,49-1,0)	1,0 (0,5-2,0)	0,009
Прокальцитонин 7	0,5 (0,44-0,5)	0,5 (0,47-0,65)	0,873
Прокальцитонин 14	0,45 (0,27-0,49)	0,46 (0,43-0,49)	0,333
Прокальцитонин 30	0,34 (0,28-0,43)	0,35 (0,27-0,42)	0,899

Статистически значимая разница в уровне прокальцитонина зафиксирована на пятые сутки послеоперационного периода (p=0,009).

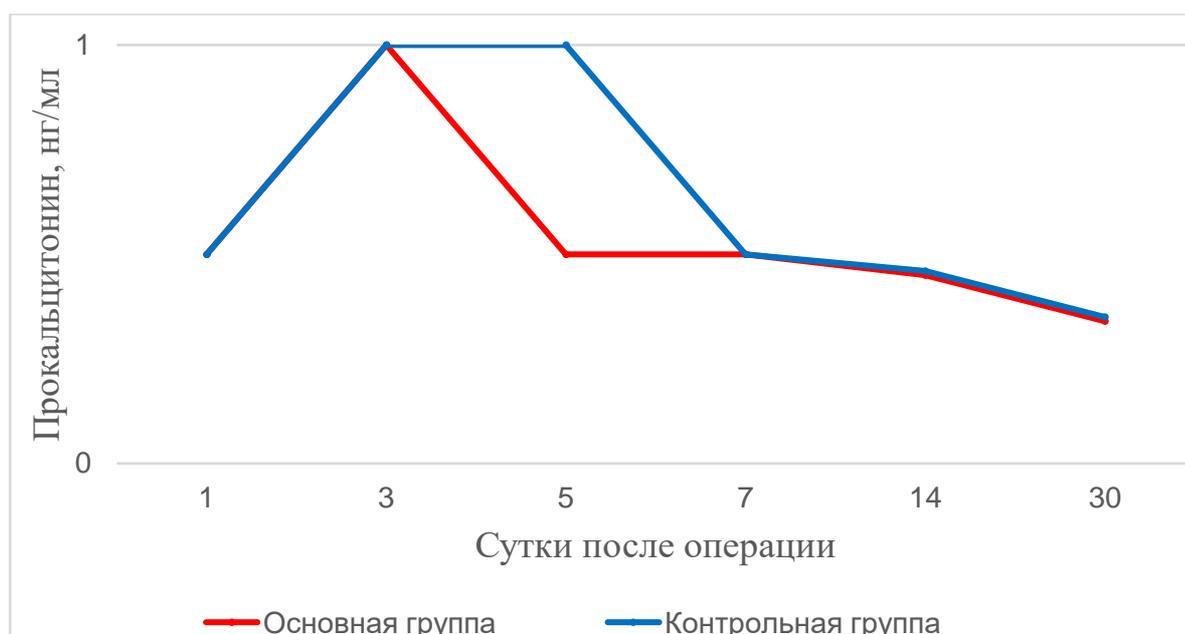


Рисунок 28. Динамика среднего уровня прокальцитонина после ТДПЭ у пациентов основной и контрольной групп исследования.

У пациентов основной группы, начиная с третьих-четвертых суток послеоперационного периода, начиналось снижение уровня прокальцитонина с нормализацией на пятые-шестые сутки. В контрольной группе исследования повышенный уровень прокальцитонина был отмечен вплоть до пятых, шестых суток исследования с последующей медленной нормализацией (рис. 28).

6.3. Анализ показателей углеводного обмена после ТДПЭ

Средний суточный уровень гликемии, определенный с использованием систем непрерывного мониторинга глюкозы крови, был выше у пациентов первой группы на 30, 60 и 70 сутки в сравнении со второй (8,9 ммоль/л против 7,2 ммоль/л, $p=0,74$; 8,0 ммоль/л против 7,4 ммоль/л, $p=0,598$; 8,0 ммоль/л против 7,6 ммоль/л, $p=0,578$, соответственно) (табл. 37).

Таблица 37

Послеоперационные показатели среднего уровня гликемии

	Средний уровень гликемии, ммоль/л			p
	30 сутки	60 сутки	90 сутки	
Основная группа (n=30)	8,9 (3,6-17)	8,0 (3,5-12,5)	8,0 (4,2-12,0)	p - 0,078 p - 0,098 p - 0,197
Контрольная группа (n=32)	7,2 (2,3-24)	7,4 (2,4-22)	7,6 (2,5-21)	

Средний уровень HbA1c был выше у пациентов 1 группы на 90 сутки (7,7% против 7,2% ($p=0,489$) соответственно) (табл. 38).

Таблица 38

Послеоперационные показатели среднего уровня гликированного гемоглобина

	HbA1c, %	p
	90 сутки	
Основная группа (n=30)	7,7 (6,7-9,0)	0,489
Контрольная группа (n=32)	7,2 (5,1-8,2)	

Послеоперационные показатели среднего ИМТ были сопоставимы на 30 и 60 сутки после операции с тенденцией к увеличению ИМТ у пациентов после ТДПЭ в модификации Боткинской больницы на 90-е сутки (24,3 кг/м² по сравнению 21,2 кг/м², p=0,078) (табл. 39).

Таблица 39

Послеоперационные показатели ИМТ

	Средний ИМТ (кг/м²)			p
	30 сутки	60 сутки	90 сутки	
Основная группа (n=30)	20,7 (18-23)	21,2 (19-23)	24,3 (20-25)	p-0,998 p-0,698 p-0,078
Контрольная группа (n=32)	20,2 (18-22)	20,6 (18-23)	21,2 (18-28)	

При анализе средней суточной дозы инсулина прандиального и базального действия было выявлено, что в группе пациентов после ТДПЭ в модификации Боткинской больницы, потребность в инсулинах была выше, что связано с более быстрой нормализацией ИМТ пациентов и сохраненной функцией физиологического пищеварения за счет пилоросохраняющего варианта ТДПЭ (табл. 40). При более низкой средней суточной дозе инсулинов у пациентов после «классической» ТДПЭ было зафиксировано большее количество

гипогликемических состояний и более низкий ИМТ, что связано со стеатореей и сложностью подбора адекватной ферментной терапии.

Таблица 40

Сравнительный анализ суточной дозы инсулина прандиального и базального действия

Показатель	Основная группа (n=30)	Контрольная группа (n=32)	p
Суточная доза инсулина прандиального действия, ЕД/кг	13,8±4,6 (9-14)	10,8±2,7 (6-11)	0,041
Суточная доза инсулина базального действия, ЕД/кг	17,4±5,6 (15-21)	12±4,6 (11-16)	0,027

За счет применения систем непрерывного мониторинга уровня гликемии, нами была определена вариабельность гликемии у пациентов основной и контрольной групп исследования (рис. 29).



Рисунок 29. Результат НМГ: а) НМГ пациента на 90-е сутки после ТДПЭ с резекцией желудка и спленэктомией; б) НМГ пациента на 90-е сутки после ТДПЭ с сохранением желудка, селезенки, желудочных и селезеночных сосудов.

Несмотря на адекватную коррекцию экзокринной недостаточности, высокую приверженность пациентов к лечению, в контрольной группе исследования мы получили высокую вариабельность гликемии с частыми тяжелыми эпизодами гипогликемии.

В настоящем исследовании проведен анализ результатов хирургического лечения 62 пациентов с тотальным поражением поджелудочной железы

опухолями низкого потенциала злокачественности. Главными причинами неудовлетворительных результатов классического объема тотальной дуоденопанкреатэктомии у пациентов с опухолями поджелудочной железы низкого потенциала злокачественности являются: интраоперационная травма ЛЖВ, приводящая к блоку оттока венозной крови от желудка с развитием гастростаза тяжелой степени тяжести и несостоятельности гастроэнтероанастомоза; спленэктомия с риском развития постспленэктомического сепсиса, летальность при котором достигает 60%. Все вышеперечисленное ухудшает течение и так лабильного сахарного диабета в исходе тотальной дуоденопанкреатэктомии и усложняет подбор инсулинотерапии и заместительной ферментной терапии.

Выполнение ТДПЭ в органосохраняющем варианте с сохранением желудка, селезенки, желудочных и селезеночных сосудов позволяет снизить риск развития блока оттока венозной крови от желудка и несостоятельности дуоденоэнтероанастомоза в послеоперационном периоде. Определение анатомического варианта ЛЖВ и прогнозирование риска ее интраоперационной травмы путем внедрения предоперационного трехмерного моделирования позволяет улучшить результаты ТДПЭ, за счет сохранения основной дренажной вены желудка, профилактики развития блока оттока венозной крови от желудка и минимизации риска развития несостоятельности дуоденоэнтероанастомоза. Сохранение селезенки с селезеночными сосудами обеспечивает профилактику развития инфекционных осложнений и постспленэктомического сепсиса, что было доказано оценкой динамики маркеров системной воспалительной реакции. Сохранение физиологического процесса пищеварения обеспечивает уменьшение вариабельности гликемии, улучшает контроль гликемии в послеоперационном периоде и упрощает подбор инсулинотерапии.

Таким образом, учитывая многофакторное отрицательное влияние ТДПЭ на качество жизни пациентов с опухолями поджелудочной железы низкого потенциала злокачественности, на сложность подбора инсулинотерапии после операции, мы считаем, что для нивелирования негативных последствий ТДПЭ и

улучшения качества жизни пациентов необходимо внедрение и унификация органосохраняющей модификации ТДПЭ с сохранением желудка, селезенки, желудочных и селезеночных сосудов. То положительное влияние, которое оказывает органосохраняющая модификация ТДПЭ, разработанная в хирургической клинике Боткинской больницы, безусловно доказана, основываясь на вышеперечисленных статистических данных

Для подтверждения вышеизложенных положений представляется клинический случай.

Клинический пример.

Пациентка Г., 69 лет госпитализирована в отделение гепатопанкреатобилиарной хирургии №50 ГБУЗ ГKB им. С.П. Боткина для хирургического лечения по поводу ВПМО смешанного типа.

Из анамнеза: с 2016 года неоднократные приступы острого панкреатита, в связи с очередным обострением пациентка была госпитализирована в отделение гепатопанкреатобилиарной хирургии №50 ГБУЗ ГKB им. С.П. Боткина. Пациентка дообследована, по данным МСКТ и МРТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием в головке поджелудочной железы определяется кистозное образование размерами 25x22x30 мм. Тело и хвост поджелудочной железы атрофичны, ГПП расширен до 6-7 мм, прослеживается на всем протяжении поджелудочной железы (рис. 30). Также пациентке выполнена МРХПГ (рисунок), по данным которым подтверждено наличие панкреатической гипертензии до 6 мм, кистозное образование головки поджелудочной железы (цистаденома ? постнекротическая киста ?). Уровень онкомаркеров СА19-9 23,33 Е/мл, РЭА 1,19 нг/мл. Проведен консилиум, от предложенного оперативного вмешательства в объеме ТДПЭ пациентка воздержалась, было принято решение о динамическом наблюдении.

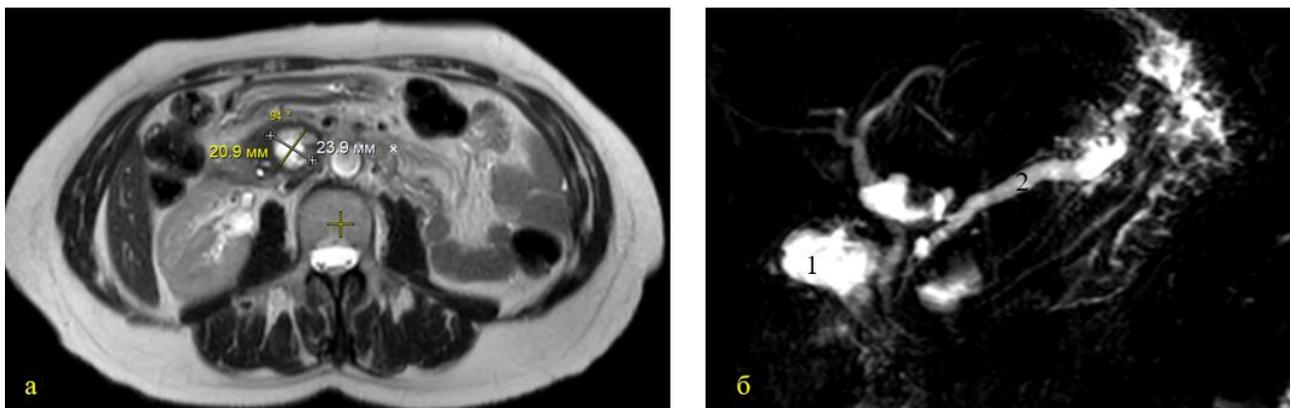


Рисунок 30. МРТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием (а) и МРХПГ (б): 1 – кистозная опухоль головки поджелудочной железы, 2 – ГПП.

По данным МСКТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием и МРХПГ в динамике от 2019 года (рис. 31) отмечена отрицательная динамика в виде нарастания панкреатической гипертензии до 10-11 мм, увеличения размеров кистозного образования в области головки поджелудочной железы (28x24x54 мм). Был проведен мультидисциплинарный консилиум: у пациентки с ВПМО смешанного типа, отрицательная динамика по данным контрольных исследований. Учитывая наличие стигм высокого риска малигнизации, пациентке показано хирургическое лечение в объеме ТДПЭ.

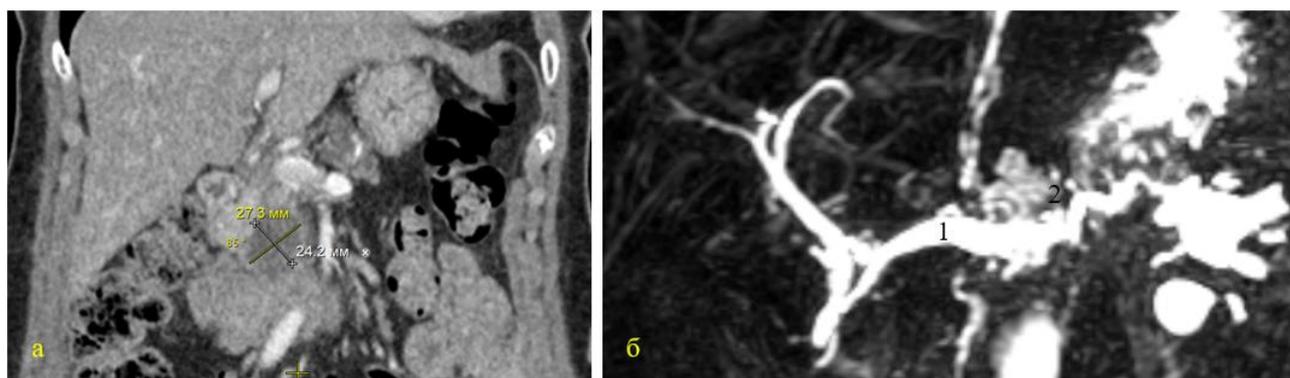


Рисунок 31. МСКТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием (а) и МРХПГ (б): 1 – ГПП, 2 – расширенные боковые ветви ГПП.

20.02.2019 года выполнена ТДПЭ с сохранением желудка, селезенки и селезеночных сосудов в модификации Боткинской больницы. Время операции

составило 490 минут, кровопотеря 300 мл. По данным гистологического исследования: в поджелудочной железе внутрипротоковая папиллярная муцинозная опухоль с преимущественным поражением главного панкреатического протока, а также с распространением на боковые протоки в области тела железы, смешанный тип поражения, опухоль низкой степени дифференцировки. Хронический обструктивный панкреатит с атрофией ацинарной ткани, агрегацией и гиперплазией эндокринных островков, также отмечается плоскоклеточная метаплазия эпителия протоков. Хроническая воспалительная псевдокиста головки поджелудочной железы. В пяти перипанкреатических регионарных лимфатических узлов реактивная гиперплазия.

Контроль гликемии осуществлялся по ранее описанному протоколу с использованием систем непрерывного мониторинга гликемии (рис. 32). С первых суток послеоперационного периода осуществлялось энтеральное питание в назоинтестинальный зонд белковым диабетическим питанием. На вторые сутки после операции пациентка была переведена в отделение. Назогастральный зонд удален на третьи сутки послеоперационного периода. После расширения пищевого рациона стартовая доза ферментных препаратов составила 40-50 тысяч единиц с последующим увеличением дозы до 100-120 тысяч единиц. Дренажи и назоинтестинальный зонд удалены на пятые сутки после операции. На седьмые сутки после операции пациентка была переведена в эндокринологическое отделение для подбора адекватной инсулинотерапии. На 12-е сутки после операции пациентка была выписана из стационара.

Обзор

29 мая 2019 - 4 июня 2019 (7 дней)

Глюкоза

Оценка A1c **6,0 %** или **42 mmol/mol**

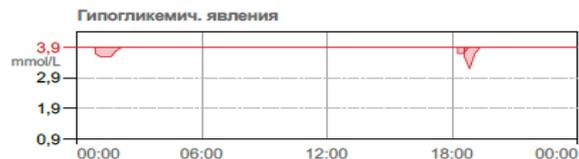
СТР: 1 / 14
ДАТА: 2019/06/04

СРЕДН. УРОВЕНЬ ГЛЮКОЗЫ	7,0 mmol/L
% выше целевого диапазона	17 %
% в пределах целевого диапазона	73 %
% ниже целевого диапазона	10 %

ГИПОГЛИКЕМИЧ. ЯВЛЕНИЯ	3
Средняя длит.	94 Мин

Использование датчика

ДААННЫЕ ДАТЧИКА ПРИНЯТЫ	93 %
Ежедн. скан.	30



ИСТОЧНИК ДАННЫХ: FreeStyle Libre 2.2.13
FreeStyle Libre 1.0

Рисунок 32. Результат НМГ у пациента после ТДПЭ с сохранением желудка, селезенки, желудочных и селезеночных сосудов на фоне расширения пищевого рациона и помповой инсулинотерапии.

Контроль лабораторных показателей, включая клинический анализ крови, СРБ, ферритин, прокальцитонин, С-пептид и гликированный гемоглобин, осуществлялся на 30-е сутки после операции. Пациентка один раз в шесть месяцев госпитализировалась в эндокринологическое отделение для проведения контрольного обследования. Период наблюдения пациентки составил три года. По данным контрольной МСКТ органов брюшной полости с болюсным контрастированием данных за рецидив заболевания не выявлено. Продолжено динамическое наблюдение.

Выводы:

1. Тотальная дуоденопанкреатэктомия с резекцией желудка и спленэктомией ассоциирована с высоким риском развития как общих, так и специфических осложнений, с преобладанием тяжелых осложнений класса IV (31,25%) по Clavien-Dindo. «Классический» объем тотальной дуоденопанкреатэктомии, включающий резекцию желудка, обуславливает развитие лабильного сахарного диабета и трудность подбора адекватной инсулинотерапии, за счет высокой суточной вариабельности гликемии с частым развитием тяжелых эпизодов гипогликемии (n-25, 80,6%) и неудовлетворительными результатами (15,6% осложнений класса V по Clavien-Dindo);
2. Разработанная органосохраняющая модификация тотальной дуоденопанкреатэктомии позволяет сохранить желудок и селезенку за счет сохранения полноценного артериального кровоснабжения (гастродуоденальная артерия, селезеночная артерия) и венозного оттока (левая желудочная вена, короткие желудочные сосуды, венозная арка Barkow);
3. Применение предоперационной сосудистой трехмерной реконструкции с определением анатомического варианта левой желудочной вены и прогнозированием риска ее интраоперационной травмы, сохранение пилорического отдела желудка с его кровоснабжением и иннервацией при органосохраняющей модификации тотальной дуоденопанкреатэктомии приводит к снижению частоты развития блока оттока венозной крови от желудка и несостоятельности дуоденоэнтероанастомоза (с 12,5% несостоятельности гастроэнтероанастомоза в контрольной группе до 0% в основной группе исследования);
4. Органосохраняющий вариант тотальной дуоденопанкреатэктомии у пациентов основной группы исследования снижает частоту гипогликемий, что подтверждается более высоким (но, при этом, целевым) уровнем гликированного гемоглобина (7,7% в основной группе против 7,2% в

контрольной группе). Помимо этого, такой вариант операции обеспечивает более быстрый набор массы тела (24,3 кг/м² по сравнению 21,2 кг/м², $p=0,048$) и упрощает подбор инсулинотерапии в послеоперационном периоде (дозы прандиального и базального инсулинов соответствуют физиологичным, в отличие от низких доз инсулинов у пациентов контрольной группы исследования), за счет сохранения физиологического процесса пищеварения и профилактики развития постпрандиальной гипергликемии;

5. Сохранение селезенки при тотальной дуоденопанкреатэктомии ассоциировано с положительным влиянием на уровень маркеров системной воспалительной реакции и снижает риск развития инфекционных осложнений. Медианы уровня С-реактивного белка с третьих суток после операции и ферритина с пятых суток после тотальной дуоденопанкреатэктомии были статистически достоверно значимо ниже у пациентов основной группы исследования по сравнению с контрольной ($p<0,001$);
6. При сравнительном анализе результатов лечения пациентов основной и контрольной групп исследования, было выявлено, что органосохраняющая тотальная дуоденопанкреатэктомия с сохранением желудка, селезенки, желудочных и селезеночных сосудов позволяет снизить количество тяжёлых (класс IV по Clavien-Dindo) послеоперационных осложнений ($p=0,023$) и нивелировать количество геморрагических осложнений в послеоперационном периоде ($p=0,005$).

Практические рекомендации:

-Предоперационное определение анатомического варианта левой желудочной вены путем трехмерного моделирования обеспечивает снижение риска ее интраоперационной травмы и полное сохранение венозного оттока от всех отделов желудка, что профилактирует развитие блока оттока с последующим риском развития несостоятельности гастроэнтероанастомоза;

-При тотальной дуоденопанкреатэктомии у пациентов с опухолями поджелудочной железы низкого потенциала злокачественности необходимо сохранять желудок с целью профилактики развития постпрандиальной гипергликемии, уменьшения вариабельности гликемии и упрощения подбора инсулинотерапии;

-При тотальной дуоденопанкреатэктомии у пациентов с опухолями поджелудочной железы низкого потенциала злокачественности сохранение селезенки, селезеночных сосудов позволяет снизить частоту развития инфекционных осложнений, риск развития левосторонней портальной гипертензии с рецидивирующими желудочно-кишечными кровотечениями.

Список литературы:

1. Егоров В. И. и др. Дистальная резекция поджелудочной железы с сохранением селезенки. На какие коллатерали можно рассчитывать? //Хирургия. Журнал им. НИ Пирогова. – 2011. – №. 11. – С. 10-19.
2. Егоров, В. И. И др. Тотальная панкреатэктомия //Хирургия. Журнал им. НИ Пирогова. – 2012. – №.7. – С. 85-92.
3. Кубышкин В. А. и др. Панкреатэктомия при опухолях поджелудочной железы //Хирургия. Журнал им. НИ Пирогова. – 2013. – №. 3. – С. 11-16.
4. Пархисенко Ю. А. и др. Хирургические операции на печени, желчных путях и поджелудочной железе Часть II. Хирургия поджелудочной железы //Анналы хирургической гепатологии. – 2015. – Т. 20. – №. 1. – С. 137-149.
5. Поливцева А. И. и др. Сахарный диабет в исходе тотальной пилоросохраняющей панкреатодуоденэктомии (тактика лечения) //Эндокринология: Новости. Мнения. Обучение. – 2022. – №. 3 (40). – С. 109-112.
6. Хатьков И. Е. и др. Диагностика и лечение внутрипротоковой папиллярной муцинозной опухоли поджелудочной железы //TERAPEVTICHESKII ARKHIV. – 2023. – Т. 95. – №. 8. – С. 686-691.
7. Aldridge M. C., Williamson R. C. N. Distal pancreatectomy with and without splenectomy //British Journal of Surgery. – 1991. – Т. 78. – №. 8. – С. 976-979.
8. Aleotti F. et al. Total pancreatectomy sequelae and quality of life: Results of islet autotransplantation as a possible mitigation strategy //Updates in Surgery. – 2021. – Т. 73. – С. 1237-1246.

9. Andreasi V. et al. Surgical principles in the management of pancreatic neuroendocrine neoplasms //Current Treatment Options in Oncology. – 2020. – T. 21. – C. 1-14.
10. Andrén-Sandberg Å., Ansorge C., Yadav T. D. Are there indications for total pancreatectomy in 2016? //Digestive surgery. – 2016. – T. 33. – №. 4. – C. 329-334.
11. Blair A. B. et al. Should non-invasive diffuse main-duct intraductal papillary mucinous neoplasms be treated with total pancreatectomy? //HPB. – 2022. – T. 24. – №. 5. – C. 645-653.
12. Brigden M. L. Overwhelming postsplenectomy infection //Western journal of medicine. – 1993. – T. 158. – №. 3. – C. 308.
13. Büchler M. W. et al. Changes in morbidity after pancreatic resection: toward the end of completion pancreatectomy //Archives of Surgery. – 2003. – T. 138. – №. 12. – C. 1310-1314.
14. Butturini G. et al. Perioperative and long-term results of laparoscopic spleen-preserving distal pancreatectomy with or without splenic vessels conservation: A retrospective analysis //Journal of surgical oncology. – 2012. – T. 105. – №. 4. – C. 387-392.
15. Buunen M. et al. Vascular anatomy of the stomach related to gastric tube construction //Diseases of the Esophagus. – 2008. – T. 21. – №. 3. – C. 272-274.
16. Chapman B. C. et al. Laparoscopic spleen-preserving total pancreatectomy for a main-duct intraductal papillary mucinous neoplasm //Annals of surgical oncology. – 2017. – T. 24. – C. 560-560.
17. Choi S. H. et al. Robot-assisted spleen-preserving laparoscopic distal pancreatectomy //Annals of surgical oncology. – 2011. – T. 18. – C. 3623-3623.

18. Cooperman A. M. et al. Pancreatoduodenal resection and total pnacreatectomy--an institutional review //Surgery. – 1981. – T. 90. – №. 4. – C. 707-712.
19. Dallemagne B. et al. Full laparoscopic total pancreatectomy with and without spleen and pylorus preservation: a feasibility report //Journal of hepato-biliary-pancreatic sciences. – 2013. – T. 20. – C. 647-653.
20. de Mesquita Neto J. W. B. et al. Fully robotic total pancreatectomy: technical aspects and outcomes //Journal of Robotic Surgery. – 2019. – T. 13. – C. 77-82.
21. Del Chiaro M. et al. Are there still indications for total pancreatectomy? //Updates in surgery. – 2016. – T. 68. – C. 257-263.
22. Elabbasy F. et al. Minimally invasive spleen-preserving distal pancreatectomy: Does splenic vessel preservation have better postoperative outcomes? A systematic review and meta-analysis //Hepatobiliary & pancreatic diseases international. – 2015. – T. 14. – №. 4. – C. 346-353.
23. Falconi M. Total pancreatectomy: how, when and why? //Updates in Surgery. – 2021. – T. 73. – №. 4. – C. 1203-1204.
24. Fortner J. G. Regional pancreatectomy for cancer of the pancreas, ampulla, and other related sites. Tumor staging and results //Annals of surgery. – 1984. – T. 199. – №. 4. – C. 418.
25. Frey S. et al. Aberrant left gastric vein: what should surgeons know? //Surgical and Radiologic Anatomy. – 2022. – T. 44. – №. 9. – C. 1247-1250.
26. Gaston E. A. Total pancreatectomy //New England Journal of Medicine. – 1948. – T. 238. – №. 11. – C. 345-354.
27. Giulianotti P. C. et al. Early experience with robotic total pancreatectomy //Pancreas. – 2011. – T. 40. – №. 2. – C. 311-313.

28. Griffin J. F., Poruk K. E., Wolfgang C. L. Is it time to expand the role of total pancreatectomy for IPMN? //Digestive Surgery. – 2016. – T. 33. – №. 4. – C. 335-342.
29. Gupta A. K., Vazquez O. A. Overwhelming Post-Splenectomy Infection Syndrome: Variability in Timing With Similar Presentation //Cureus. – 2020. – T. 12. – №. 8.
30. Hang K. et al. Splenic vessels preserving versus Warshaw technique in spleen preserving distal pancreatectomy: A systematic review and meta-analysis //International Journal of Surgery. – 2022. – T. 103. – C. 106686.
31. Hartwig W. et al. Total pancreatectomy for primary pancreatic neoplasms: renaissance of an unpopular operation //Annals of surgery. – 2015. – T. 261. – №. 3. – C. 537-546.
32. Heidt D. G., Burant C., Simeone D. M. Total pancreatectomy: indications, operative technique, and postoperative sequelae //Journal of Gastrointestinal Surgery. – 2007. – T. 11. – C. 209-216.
33. He Z. et al. Clinical comparison of distal pancreatectomy with or without splenectomy: a meta-analysis //PloS one. – 2014. – T. 9. – №. 3. – C. e91593.
34. Hirono S., Yamaue H. Surgical strategy for intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas //Surgery Today. – 2020. – T. 50. – C. 50-55.
35. Hong S. S. et al. A Prognostic Impact of Splenectomy in Laparoscopic Distal Pancreatectomy on Benign/Borderline Pancreatic Tumors: A Change of the Era //Yonsei medical journal. – 2022. – T. 63. – №. 6. – C. 564.
36. Ihse I., Anderson H., Andrén-Sandberg Å. Total pancreatectomy for cancer of the pancreas: is it appropriate? //World journal of surgery. – 1996. – T. 20. – C. 288-294.
37. Infante M., Ricordi C. The unique pathophysiological features of diabetes mellitus secondary to total pancreatectomy: proposal for a new classification distinct

from diabetes of the exocrine pancreas //Expert Review of Endocrinology & Metabolism. – 2023. – T. 18. – №. 1. – C. 19-32.

38. Jain G., Chakravartty S., Patel A. G. Spleen-preserving distal pancreatectomy with and without splenic vessel ligation: a systematic review //Hpb. – 2013. – T. 15. – №. 6. – C. 403-410.

39. Ji S., Xu X., Yu X. Laparoscopic spleen-preserving total pancreatectomy for intraductal papillary mucinous neoplasm (with) //Journal of visceral surgery. – 2020. – T. 157. – №. 5. – C. 441-442.

40. Johansen K. et al. Symptoms and life changes after total pancreatectomy: a qualitative study //HPB. – 2023. – T. 25. – №. 2. – C. 269-277.

41. Kagota S. et al. Surgical treatment of gastric venous congestion in association with extended resection of pancreas: a case report //BMC surgery. – 2020. – T. 20. – №. 1. – C. 1-3.

42. Kashimura M. The human spleen as the center of the blood defense system //International Journal of Hematology. – 2020. – T. 112. – №. 2. – C. 147-158.

43. Kauffmann E. F. et al. Feasibility and safety of robotic-assisted total pancreatectomy: a pilot western series //Updates in Surgery. – 2021. – T. 73. – №. 3. – C. 955-966.

44. Kawasaki K. et al. Multidetector computed tomography for preoperative identification of left gastric vein location in patients with gastric cancer //Gastric Cancer. – 2010. – T. 13. – C. 25-29.

45. Kim D. H., Kang C. M., Lee W. J. Laparoscopic-assisted spleen-preserving and pylorus-preserving total pancreatectomy for main duct type intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas: a case report //Surgical Laparoscopy Endoscopy & Percutaneous Techniques. – 2011. – T. 21. – №. 4. – C. e179-e182.

46. Kimura K. et al. Ligation of left gastric vein may cause delayed gastric emptying after pancreatoduodenectomy: a retrospective study //BMC gastroenterology. – 2022. – T. 22. – №. 1. – C. 398.
47. Kimura W. et al. Spleen-preserving distal pancreatectomy with conservation of the splenic artery and vein //World Journal of Gastroenterology: WJG. – 2007. – T. 13. – №. 10. – C. 1493.
48. Kitade H. et al. Pylorus-preserving total pancreatectomy for metastatic renal cell carcinoma: a case report //Journal of Medical Case Reports. – 2015. – T. 9. – C. 1-6.
49. Latenstein A. E. J. et al. The use and clinical outcome of total pancreatectomy in the United States, Germany, the Netherlands, and Sweden //Surgery. – 2021. – T. 170. – №. 2. – C. 563-570.
50. Lee H., Lee J. Anatomic variations in the left gastric vein and their clinical significance during laparoscopic gastrectomy //Surgical Endoscopy. – 2019. – T. 33. – C. 1903-1909.
51. Lee V. T. Y., Poynten A., Depczynski B. Continuous glucose monitoring to assess glucose variability in type 3c diabetes //Diabetic Medicine. – 2022. – T. 39. – №. 8. – C. e14882
52. Lee H. M. et al. Isolated gastric varices with upper gastrointestinal bleeding 11 years after distal pancreatectomy for ruptured pancreatic pseudocyst //Journal of Pediatric Surgery. – 2011. – T. 46. – №. 1. – C. e33-e35.
53. Lewis S. M. British committee for standards in haematology //British Journal of Haematology. – 1969. – T. 17. – №. 2. – C. 211-212.
54. Liu H. et al. The diagnostic role of CT, MRI/MRCP, PET/CT, EUS and DWI in the differentiation of benign and malignant IPMN: A meta-analysis //Clinical Imaging. – 2021. – T. 72. – C. 183-193.

55. Longnecker D. S., Thompson E. D. Anatomy, histology, and fine structure of the pancreas //The pancreas: an integrated textbook of basic science, medicine, and surgery. – 2023. – C. 9-22.
56. Loos M. et al. Gastric venous congestion after total pancreatectomy is frequent and dangerous //Annals of Surgery. – 2022. – T. 276. – №. 6. – C. e896-e904.
57. Luu S., Spelman D., Woolley I. J. Post-splenectomy sepsis: preventative strategies, challenges, and solutions //Infection and drug resistance. – 2019. – C. 2839-2851.
58. Martin L. W., Ryckman F. C., Sheldon C. A. Experience with 95% pancreatectomy and splenic salvage for neonatal nesidioblastosis //Annals of surgery. – 1984. – T. 200. – №. 3. – C. 355.
59. Mayer P. et al. Left-sided portal hypertension: Update and proposition of management algorithm //Journal of Visceral Surgery. – 2023.
60. Miura F. et al. Hemodynamic changes of splenogastric circulation after spleen-preserving pancreatectomy with excision of splenic artery and vein //Surgery. – 2005. – T. 138. – №. 3. – C. 518-522.
61. Miyamoto R. et al. Three-dimensional reconstruction of vascular arrangement including the hepatic artery and left gastric vein during gastric surgery //Springerplus. – 2016. – T. 5. – №. 1. – C. 1-6.
62. Müller M. W. et al. Is there still a role for total pancreatectomy? //Annals of surgery. – 2007. – T. 246. – №. 6. – C. 966-975.
63. Nakamura A. et al. Gastric vein preservation to minimize gastric venous congestion following total pancreatectomy //The Showa University Journal of Medical Sciences. – 2023. – T. 35. – №. 1. – C. 19-24.
64. Nakao A. et al. Gastric venous congestion and bleeding in association with total pancreatectomy //Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences. – 2018. – T. 25. – №. 2. – C. 150-154.

65. Nakata K. et al. Precision anatomy for safe approach to pancreatoduodenectomy for both open and minimally invasive procedure: a systematic review //Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences. – 2022. – T. 29. – №. 1. – C. 99-113.
66. Nista E. C. et al. Humoral predictors of malignancy in IPMN: a review of the literature //International Journal of Molecular Sciences. – 2021. – T. 22. – №. 23. – C. 12839.
67. Niwano F. et al. Insulin deficiency with and without glucagon: a comparative study between total pancreatectomy and type 1 diabetes //Journal of Diabetes Investigation. – 2018. – T. 9. – №. 5. – C. 1084-1090.
68. Oh M. Y. et al. Changes in postoperative long-term nutritional status and quality of life after total pancreatectomy //Annals of Surgical Treatment and Research. – 2021. – T. 100. – №. 4. – C. 200-208.
69. Oh Y. J. et al. Is splenic hilar lymph node dissection without splenectomy essential for proximal advanced gastric cancer? //Annals of Surgical Oncology. – 2021. – T. 28. – C. 8952-8961.
70. Ono Y. et al. Sinistral Portal Hypertension after Pancreaticoduodenectomy with Splenic Vein Resection: Pathogenesis and Its Prevention //Cancers. – 2021. – T. 13. – №. 21. – C. 5334.
71. Partelli S. et al. A systematic review and meta-analysis of spleen-preserving distal pancreatectomy with preservation or ligation of the splenic artery and vein //The surgeon. – 2016. – T. 14. – №. 2. – C. 109-118.
72. Pedrazzoli S. Surgical treatment of pancreatic cancer: Currently debated topics on morbidity, mortality, and lymphadenectomy //Surgical Oncology. – 2022. – C. 101858.
73. Pendola F. et al. Distal pancreatectomy for benign and low grade malignant tumors: Short-term postoperative outcomes of spleen preservation—A

systematic review and update meta-analysis //Journal of surgical oncology. – 2017. – T. 115. – №. 2. – C. 137-143.

74. Porter M. R. Carcinoma of the pancreatoco-duodenal area: operability and choice of procedure //Annals of Surgery. – 1958. – T. 148. – №. 4. – C. 711.

75. Rebibo L. et al. Three-dimensional computed tomography analysis of the left gastric vein in a pancreatectomy //HPB. – 2012. – T. 14. – №. 6. – C. 414-421.

76. ReMine W. H. et al. Total pancreatectomy //Annals of surgery. – 1970. – T. 172. – №. 4. – C. 595.

77. Rieg S. et al. A single-center prospective cohort study on postsplenectomy sepsis and its prevention //Open Forum Infectious Diseases. – US : Oxford University Press, 2020. – T. 7. – №. 3. – C. ofaa050.

78. Rockey E. W. Total pancreatectomy for carcinoma: case report //Annals of Surgery. – 1943. – T. 118. – №. 4. – C. 603.

79. Rosado I. D. et al. Pattern of venous collateral development after splenic vein occlusion in an extended Whipple procedure (Whipple at the splenic artery) and long-term results //Journal of Gastrointestinal Surgery. – 2017. – T. 21. – C. 516-526.

80. Ross D. E. Cancer of the pancreas: a plea for total pancreatectomy //The American Journal of Surgery. – 1954. – T. 87. – №. 1. – C. 20-33.

81. Scholten L. et al. Systematic review of functional outcome and quality of life after total pancreatectomy //Journal of British Surgery. – 2019. – T. 106. – №. 13. – C. 1735-1746.

82. Schwartz S. I. Splenectomy for thrombocytopenia //World journal of surgery. – 1985. – T. 9. – C. 416-421.

83. Song J. et al. Clinical comparison of spleen-preserving distal pancreatectomy with or without splenic vessel preservation: a systematic review and meta-analysis //Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques. – 2019. – T. 29. – №. 3. – C. 323-332.

84. Stoop T. F. et al. Risk factors, management, and outcome of gastric venous congestion after total pancreatectomy: An underestimated complication requiring standardized identification, grading, and management //Annals of surgical oncology. – 2023. – T. 30. – №. 12. – C. 7700-7711.
85. Strasberg S. M. et al. Pattern of venous collateral development after splenic vein occlusion in an extended Whipple procedure: comparison with collateral vein pattern in cases of sinistral portal hypertension //Journal of Gastrointestinal Surgery. – 2011. – T. 15. – C. 2070-2079.
86. Sun L. M. et al. Splenectomy and increased subsequent cancer risk: a nationwide population-based cohort study //The American Journal of Surgery. – 2015. – T. 210. – №. 2. – C. 243-251.
87. Tahir F., Ahmed J., Malik F. Post-splenectomy sepsis: a review of the literature //Cureus. – 2020. – T. 12. – №. 2.
88. Tanaka M. et al. Impact of portal vein resection with splenic vein reconstruction after pancreatoduodenectomy on sinistral portal hypertension: who needs reconstruction? //Surgery. – 2019. – T. 165. – №. 2. – C. 291-297.
89. Trede M. The surgical treatment of pancreatic carcinoma //Surgery. – 1985. – T. 97. – №. 1. – C. 28-35.
90. Umman V. et al. Metabolic and surgical factors affecting postoperative quality of life in patients with total pancreatectomy with or without splenectomy: Single center results //Turkish Journal of Surgery. – 2023. – T. 39. – №. 3. – C. 264.
91. Warshaw A. L. Conservation of the spleen with distal pancreatectomy //Archives of surgery. – 1988. – T. 123. – №. 5. – C. 550-553.
92. Yu X. et al. Role of collateral venous circulation in prevention of sinistral portal hypertension after superior mesenteric-portal vein confluence resection during pancreaticoduodenectomy: a single-center experience //Journal of Gastrointestinal Surgery. – 2020. – T. 24. – C. 2054-2061.

93. Yu X. et al. Splenic vessel preservation versus Warshaw's technique during spleen-preserving distal pancreatectomy: a meta-analysis and systematic review //Langenbeck's archives of surgery. – 2015. – T. 400. – C. 183-191.
94. Zhao T. et al. Diabetes management in patients undergoing total pancreatectomy: A single center cohort study //Frontiers in Endocrinology. – 2023. – T. 14. – C. 1097139.
95. Zhu X. et al. Anatomical observation and clinical significance of the left gastric vein in laparoscopic radical gastrectomy //Journal of Gastrointestinal Oncology. – 2021. – T. 12. – №. 4. – C. 1407.
96. Zureikat A. H. et al. Robotic total pancreatectomy with or without autologous islet cell transplantation: replication of an open technique through a minimal access approach //Surgical endoscopy. – 2015. – T. 29. – C. 176-183.

БЛАГОДАРНОСТИ

Автор бесконечно признателен за помощь в проведении исследования и возможности реализации в научной деятельности академика РАН, профессора, заведующего кафедрой хирургии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России Шабунина Алексея Васильевича.

Автор сердечно благодарит за постоянную помощь и наставничество своего научного руководителя – доктора медицинских наук, доцента, профессора Тавобилова Михаила Михайловича.

Автор выражает безграничную признательность и благодарит за колоссальную работу, сделанную коллективом эндокринологического отделения Боткинской больницы под руководством д.м.н., проф Аметова Александра Сергеевича, заведующей отделением, к.м.н. Пашковой Евгении Юрьевны.

Особую благодарность за помощь в организации исследования автор выражает ректору ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России академику РАН, профессору Сычеву Дмитрию Алексеевичу, председателю диссертационного совета, профессору Александру Сергеевичу Аметову, декану хирургического факультета ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России профессору Дмитрию Алексеевичу Благовестному, ученому секретарю ФГБОУ ДПО РМАНПО, профессору Татьяне Александровне Чеботаревой, ученому секретарю диссертационного совета, профессору Любови Николаевне Самсоновой, а также всем сотрудникам ученого совета Академии.

Автор благодарит за помощь в наборе диссертационного материала и организации проведенной работы весь коллектив хирургической Клиники Боткинской больницы в лице директора, академика РАН, профессора Шабунина Алексея Васильевича, первого заместителя директора, д.м.н., профессора Багателия Зураба Антоновича, заместителя директора по инновационному развитию, д.м.н., профессора Бедина Владимира Владимировича, заместителя директора по клинической работе, к.м.н. Грекова Дмитрия Николаевича,

заместителя главного врача по онкологии, д. м. н., доцента Лебедева Сергея Сергеевича, заместителя главного врача по научной деятельности, д.м.н. Дроздова Павла Алексеевича, заместителя главного врача по хирургии, д.м.н. Карпова Алексея Андреевича, заведующего неотложным операционным блоком, к.м.н. Шикова Дмитрия Владимировича, заведующего научным отделом Боткинской больницы, д.м.н., профессора Долидзе Давида Джоновича, главного врача ГБУЗ ГKB им. В.В. Вересаева, профессора Парфенова Игоря Павловича.

Автор благодарит за помощь в исследовании и формулировке данных заведующего отделением высокотехнологичной хирургии и хирургической эндоскопии МКНЦ, д.м.н. Васнева Олега Сергеевича.

Автор благодарит за помощь в интерпретации данных и построении сосудистых реконструкций отделение лучевой диагностики Боткинской больницы под руководством Онищенко Максим Павловича, отдельная благодарность врачу лучевой диагностики Румер Веронике Борисовне.

Автор благодарит за помощь в проведении исследования к.м.н., доцента Чеченина Григория Михайловича, заведующую отделением ультразвуковой диагностики к.м.н., Шевякову Татьяну Владимировну, врача ультразвуковой диагностики Иванову Наталью Александровну, заведующую отделением эндоскопии, д.м.н., профессора Коржеву Ирину Юрьевну, клинического фармаколога Еремина Дмитрия Алексеевича.

Автор благодарит коллектив отделения рентгенэндоваскулярных методов лечения в лице заведующего отделением д.м.н., профессора Араблинского Александра Владимировича и лично врача-хирурга Цуркана Владимира Андреевича.

Автор выражает признательность коллективу анестезиологического отделения в лице заведующего отделением, к.м.н. Малышева Анатолия Анатольевича, коллективу отделения реанимации №32 под руководством д.м.н. Власенко Алексея Викторовича.

Автор благодарит весь коллектив отделения гепатопанкреатобилиарной хирургии: Абрамова Кирилла Андреевича, Аладина Марка Николаевича, Алиеву Фаризу Файзуллоевну, Кудряша Евгения Борисовича, Мошкову Екатерину Михайловну, а также Ким Юлию Батыреву, Астаповича Сергея Андреевича.

Автор сердечно благодарит за постоянную поддержку на протяжении подготовки диссертационного исследования свою семью и друзей.