

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

На правах рукописи

Галкин Глеб Всеволодович

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РАЗВИТИЯ ПАНКРЕАТИЧЕСКОГО
СВИЩА ПОСЛЕ ПАНКРЕАТОДУОДЕНАЛЬНОЙ РЕЗЕКЦИИ**

3.1.9 Хирургия (медицинские науки)

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Кригер Андрей Германович

Москва 2025

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	11
1.1 Патогенез развития панкреатического свища после панкреатодуоденальной резекции	11
1.2 Классификации панкреатических свищей.....	12
1.3 Факторы риска возникновения ПС и его прогнозирование	16
1.4 Прогностические шкалы факторов риска возникновения ПС	30
1.5 Профилактика развития панкреатического свища	34
1.6 Диагностика и лечение панкреатического свища.....	38
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	42
2.1. Планирование и дизайн исследования.....	42
2.2 Ретроспективная группа исследования.....	42
2.3 Проспективная группа исследования.....	45
2.4 Предоперационное обследование пациентов.....	46
2.5 Техника панкреатодуоденальной резекции и периоперационное ведение пациентов	52
2.6 Гистологическое исследование	56
2.7 Статистическая обработка данных.....	58
ГЛАВА 3 ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РАЗВИТИЯ ПАНКРЕАТИЧЕСКОГО СВИЩА	60
3.1 Факторы риска возникновения панкреатического свища.....	60
3.2 Частота возникновения ПС в зависимости от факторов риска	65
3.3 Материалы и методы анализа данных ретроспективной группы	71
3.4 Результаты обработки данных ретроспективной группы.....	73
3.5 Клинические примеры использования прогностической шкалы.....	87
ГЛАВА 4 ВАЛИДИЗАЦИЯ ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ ШКАЛЫ.....	89
4.1 Частота выявления факторов риска у пациентов проспективной группы	89
4.2 Частота возникновения ПС в зависимости от факторов риска	92
ГЛАВА 5 ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	96

ВЫВОДЫ	103
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	104
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ.....	105
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	106
ПРИЛОЖЕНИЕ	119

ВВЕДЕНИЕ

Необходимость в панкреатодуоденальной резекции (ПДР) возникает при опухолях головки поджелудочной железы (ПЖ), терминального отдела общего желчного протока (ТООЖП), большого сосочка двенадцатиперстной кишки (БСДПК) и при осложненных формах хронического панкреатита [82, 89, 90]. Эта операция сложна с технической точки зрения и несет в себе высокие риски возникновения послеоперационных осложнений, частота которых достигает 50–70% [57, 62, 110]. Наиболее тревожными являются, так называемые, специфические осложнения – панкреатический свищ (ПС) и аррозионное кровотечение [1, 46, 113].

ПС является наиболее распространенным специфическим послеоперационным осложнением после ПДР, частота возникновения которого после ПДР достигает 40–50% [14, 19, 21, 75, 83, 121]. В послеоперационном периоде на фоне ПС возможно развитие таких жизнеугрожающих осложнений с высоким процентом летальности, как аррозионное кровотечение и сепсис [1, 46, 113]. В связи с этим проблема прогнозирования ПС после ПДР является крайне актуальной и ей посвящается большое количество исследований в международной литературе [12, 14, 19–22, 28, 31, 33, 45, 47, 48, 70, 74, 75, 78, 83, 89, 95, 96, 101, 102, 127].

Многие исследования посвящены изучению методов и вариантов профилактики возникновения ПС после ПДР. В большинстве случаев предлагаются варианты медикаментозной профилактики ПС. В основном для этих целей применяются препараты синтетических аналогов соматостатина и глюкокортикоиды [6, 11, 13, 26, 65, 67]. Однако, данные об эффективности лекарственных методов профилактики крайне противоречивые [11, 65, 69, 99, 108]. Некоторые авторы в целях профилактики возникновения ПС предлагают модифицированные техники формирования панкреатодигестивных анастомозов, формирование анастомозов на стентах и даже использование биологических клеев для укрепления швов анастомоза [29, 77, 102]. Но в результате мета-анализов и

систематических исследований, выявлено что данные методы также существенно не снижают частоту возникновения ПС в послеоперационном периоде [37, 61, 68].

В основе профилактики возникновения ПС лежит его прогнозирование. По данным проведенных исследований были определены факторы риска возникновения ПС [6, 21, 24, 31, 33, 70, 78, 82, 95, 110, 112, 117, 123]. Одним из основополагающих факторов риска является экзокринная активность ПЖ. Доказано, что наибольший риск возникновения ПС имеется в случаях, когда ПДР выполняется на ПЖ с сохранной экзокринной функцией, то есть при «мягкой» паренхиме ПЖ [1, 117].

Плотность паренхимы ПЖ напрямую связана с характером поражения головки ПЖ или периампулярной зоны [102]. При протоковой аденокарциноме за счет возникающей панкреатической гипертензии происходит атрофия паренхимы ПЖ и угасание внешнесекреторной функции. Также при хроническом панкреатите происходит замещение сохранной паренхимы ПЖ на фиброзные ткани, в связи с чем снижается ферментативная активность железы [72]. В то же время при нейроэндокринных (НЭО) и кистозных опухолях ПЖ, а также раке периампулярной зоны панкреатическая гипертензия, как правило, отсутствует, а ПЖ сохраняет экскреторную активность, что приводит к возникновению ПС в послеоперационном периоде [11].

Немаловажную роль играет компьютерная томография (КТ) с внутривенным контрастированием, позволяющая определить структуру паренхимы ПЖ еще на предоперационном этапе [50]. В исследовании F.F. Schröder и соавторы разработали индекс панкреатического протока (ИПП), соответствующий отношению диаметра протока к ширине паренхимы ПЖ, а также доказали, что чем выше значение ИПП, тем ниже риски возникновения ПС [100].

Самым распространенным, но в то же время субъективным методом является интраоперационная визуальная и пальпаторная оценка состояния паренхимы ПЖ. Значимость данного фактора отражена в большинстве работ, посвященных прогнозированию возникновения ПС [28, 93, 112].

Одним из наиболее объективных методов оценки состояния паренхимы ПЖ и прогнозирования возникновения ПС является определение соотношения функционирующих ацинарных структур (ФАС) и зон фиброза на основании результатов срочного гистологического исследования среза ПЖ. Было выявлено что при доле ФАС более 40% количество специфических послеоперационных осложнений пропорционально возрастает [66]. В дальнейшем эту гипотезу подтвердили и пришли к заключению, что интраоперационный подсчет количества ФАС в срезе ПЖ наиболее точный метод для оценки риска возникновения ПС [56].

Одной из наиболее значимых работ, посвященных прогнозированию возникновения ПС после ПДР, является исследование М. Callery и группы соавторов, опубликованное в 2013 году, в результате которой разработана 10-балльная прогностическая шкала возникновения ПС (Fistula Risk Score). В ее основу легли 4 фактора риска развития ПС: характер заболевания, интраоперационная пальпаторная оценка ПЖ, диаметр панкреатического протока (ПП) и интраоперационная кровопотеря [28]. С момента создания данная шкала претерпела несколько модификаций и получила широкое распространение в клинической практике [56, 81]. Однако разработанные прогностические модели не учитывают наиболее объективные методы оценки паренхимы ПЖ и прогнозирования ПС после ПДР, а именно оценку доли ФАС в срезе ПЖ и оценку плотности паренхимы ПЖ по данным КТ с внутривенным контрастированием.

Таким образом, прогнозирование ПС после ПДР является крайне актуальной и нерешенной проблемой современной панкреатологии. Это и послужило причиной для проведения нашего исследования.

Цель исследования

Разработка стратегии прогнозирования развития панкреатического свища у пациентов после панкреатодуоденальной резекции.

Задачи исследования:

1. определить статистически значимые факторы риска возникновения панкреатического свища у больных опухолями поджелудочной железы и хроническим панкреатитом
2. разработать шкалу прогнозирования панкреатического свища
3. провести валидизацию шкалы прогнозирования панкреатического свища на клиническом материале.

Научная новизна:

1. определены статистически значимые предикторы панкреатического свища после панкреатодуоденальной резекции
2. разработана шкала прогнозирования панкреатического свища после панкреатодуоденальной резекции
3. подтверждена валидность прогностической шкалы на репрезентативном количестве клинических наблюдений.

Практическая значимость

На основе многофакторного статистического анализа отобранны клинически значимые факторы риска развития панкреатического свища. Статистически доказана корреляция между клинически значимыми факторами риска и частотой возникновения панкреатических свищей. На основании проведенных исследований разработана шкала прогнозирования панкреатических свищей с последующим выбором тактики лечения.

Положения, выносимые на защиту:

1. наиболее важными факторами риска развития панкреатического свища являются предикторы, характеризующие структуру поджелудочной железы

2. валидизация прогностической шкалы позволит определить корректность ее применения для прогнозирования возникновения панкреатического свища

3. разработанная прогностическая шкала позволяет распределить пациентов по группам риска и своевременно проводить соответствующие лечебно-диагностические мероприятия.

Внедрение полученных результатов

Основные результаты, положения и выводы диссертации включены в учебные планы циклов для подготовки ординаторов, аспирантов ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава РФ (акт внедрения в учебный процесс от 20 июля 2022 года). Мультимодальный алгоритм ведения пациентов внедрен в практическую работу отделения абдоминальной хирургии №1 ФГБУ «НМИЦ хирургии имени А.В. Вишневского» Минздрава России (акт внедрения от 18 июля 2022 года).

Степень достоверности и апробация полученных результатов

Степень достоверности результатов исследования достигнута достаточным количеством участников (229 пациентов), а также подтверждается статистической значимостью полученных результатов с применением современных, адекватных методов статистического анализа.

Проведение диссертационной работы одобрено комитетом по этике ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава РФ (протокол № 008-2019 от 27 сентября 2019 года).

Тема диссертационного исследования утверждена на заседании Проблемной комиссии ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава РФ (протокол № 17 от 24 октября 2019 года).

Основные положения диссертационной работы представлены на всероссийской научно-практической конференции хирургов, посвященной 90-летию профессора Анатолия Леонидовича Гуци (29–30 марта 2019г., г. Рязань, Россия); XXVI конгрессе Ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран

СНГ “Актуальные проблемы гепатопанкреатобилиарной хирургии” (18–20 сентября 2019г., г. Санкт-Петербург, Россия); XV Всероссийском форуме с международным участием «Инновационные технологии в хирургии» (15 апреля 2022г., г. Воронеж, Россия).

Акт проверки первичной документации в ФГБУ «НМИЦ хирургии им.А.В. Вишневского» Минздрава РФ от 11 июля 2022 года.

Диссертация была апробирована 17 июля 2024 года на заседании аттестационной комиссии по хирургии ФГБУ «НМИЦ хирургии им.А.В. Вишневского» МЗ РФ (протокол № 17ГИА / 2024).

Соответствие диссертации требованиям, установленным в п. 14 Положения о присуждении ученых степеней

Диссертация соответствует требованиям п.14 Положения «О присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842 (с изменениями в редакции Постановления Правительства РФ от 16.10.2024 г. № 1382), что подтверждается справкой об оригинальности выполненной в системе Антиплагиат.структура ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, где установлено, что «уникальный (не совпадающий ни с какими источниками) текст, в проверяемом документе составляет 94,44 %, оставшийся 5,56 % соответствует использованные ссылки на источники литературы, часто повторяющиеся устойчивые выражения, наименования учреждений, термины, цитирования текста, выдержки из документов и т. п. Результаты проверки: отсутствие неправомерных заимствований в тексте проверенного документа позволяет считать его оригинальным».

Публикация материалов исследования

По теме диссертации опубликовано 6 научных работ, из них все статьи в изданиях рекомендованных Высшей Аттестационной Комиссией РФ для публикации материалов диссертационного исследования.

Личный вклад автора в проведенное исследование

Автор принимал непосредственное участие в обследовании и лечении пациентов с опухолями поджелудочной железы и хроническим панкреатитом с начала обучения по программе аспирантуры в ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России. Автор лично проводил анализ данных отечественной и зарубежной литературы, историй болезней и результатов клинических, лабораторных, инструментальных и анкетных данных пациентов, а также обобщение и статистический анализ полученных данных.

Структура диссертации

Диссертация изложена на 134 страницах машинописного текста и состоит из оглавления, введения, 5 глав, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы, включающего 9 отечественных и 118 зарубежных источников, и двух приложений. Работа иллюстрирована 12 рисунками и 49 таблицами.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 3.1.9 Хирургия (медицинские науки): изучение причин, механизмов развития и распространенности хирургических заболеваний; обобщение интернационального опыта в отдельных странах, разных хирургических школ и отдельных хирургов; экспериментальная и клиническая разработка методов лечения хирургических болезней и их внедрение в клиническую практику; экспериментальная и клиническая разработка современных высокотехнологичных методов хирургического лечения, в том числе эндоскопических и роботических.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Патогенез развития панкреатического свища после панкреатодуоденальной резекции

Заболевания ПЖ опухолевой этиологии, как правило, требуют хирургического лечения. Большое количество осложнений в послеоперационном периоде и сопряженная с ними высокая летальность является суровой действительностью хирургической панкреатологии. На заре становления этого направления абдоминальной хирургии тяжелые послеоперационные осложнения в ряде клиник способствовали отказу от хирургического лечения опухолей ПЖ [125]. По сводным данным в 1987 году, опубликованным D.W. Crist с соавторами, послеоперационные осложнения и летальность зарегистрированы в 59% и 24% больных, соответственно [34]. Длительное время показатели послеоперационной летальности и число осложнений после операций на ПЖ оставались высокими [79, 125]. Однако, по мере развития анестезиологии и реанимации, совершенствования инструментария и шовного материала, а также хирургического мастерства наметился положительный сдвиг в результатах операций на ПЖ [59, 125].

В настоящее время, в хирургических центрах, специализирующихся на операциях на ПЖ, летальность после ПДР снизилась до 0–5%, но, несмотря на это, количество послеоперационных осложнений остается по-прежнему высоким и достигает 30–60% [57, 62, 110]. Так, по данным систематического обзора и мета-анализа опубликованного в 2022 году S. Kokkinakis с соавторами, включающего анализ данных 63 229 пациентов, перенесших ПДР, 30-дневная летальность после оперативного вмешательства составила 1,7% (95% ДИ: 0,9%-2,9%; $I^2 = 95,4\%$), а количество послеоперационных осложнений было 54,7% (95% ДИ: 46,4%-62,8%; $I^2=99,4\%$), что подтверждает актуальность проблемы и по сей день [63]. Более того исследования доказали, что послеоперационные осложнения увеличивают

продолжительность госпитализации пациента, что в свою очередь, увеличивает экономические затраты на лечение [7,64,65].

Самым распространенным послеоперационным осложнением после ПДР является ПС, который по данным мировой литературы развивается у 22–50% прооперированных пациентов [33, 71]. Основным механизмом развития ПС в послеоперационном периоде является послеоперационный панкреатит, который запускает аутолитические процессы в зоне резекции ПЖ, с последующим прорезыванием швов на ПЖ, что приводит к несостоятельности панкреатодигестивного анастомоза с возникновением ПС [89].

Главной опасностью развития ПС является массивное послеоперационное кровотечение, которое возникает из-за аррозионного повреждение сосудистой стенки артерий чревного ствола и верхней брыжеечной артерии при прямом воздействии панкреатического секрета [1, 15, 107]. Кроме того, отсутствие адекватного дренирования панкреатогенных жидкостных скоплений приводит к развитию гастростаза и, более серьезному осложнению, такому как, сепсис [22, 115]. Немаловажным фактором является то, что формирование ПС всегда приводит к увеличению длительности госпитализации, в последствии, и повышению стоимости лечения пациента [1, 84, 91].

1.2 Классификации панкреатических свищей

Несмотря на актуальность проблемы, единое определение и классификация ПС длительное время отсутствовали, и это в свою очередь не позволяло объективно оценить и сравнить результаты деятельности различных клиник оперирующих пациентов с заболеваниями ПЖ [48].

В результате впервые в 2005 году Международной группой хирургов по изучению панкреатических свищей (International Study Group of Pancreatic Fistula - ISGPF) были сформулированы единое определение и классификация ПС [20], которые в настоящий момент претерпели изменения.

Так по определению 2005 года, ПС – это состояние, характеризующееся выделением через дренажи из брюшной полости жидкости с уровнем амилазы, превышающим норму в плазме более чем в 3 раза (норма уровня амилазы в плазме крови составляет 25-125 Ед/л) на протяжении более 3 суток после оперативного вмешательства [20].

Классификация ПС включала 3 типа – А, В, С [20].

К типу А были отнесены ПС, которые не отражались на состоянии пациентов, у них отсутствовали проявления острого панкреатита не было значимых изменений в лабораторных анализах. По данным лучевых методов диагностики, таких как ультразвуковое исследование (УЗИ) и КТ, у пациентов отсутствовали признаки острого панкреатита.

ПС типа В требовали целенаправленного медикаментозного лечения, поскольку отягощали состояние больного. При КТ, как правило, обнаруживались рентгенологические признаки послеоперационного панкреатита, такие как «размытость» контуров ПЖ, «пестрый» рисунок панкреатической ткани, отек парапанкреатической клетчатки, в сочетании с парапанкреатическими жидкостными скоплениями, которые требовали инвазивных вмешательств в виде пункций и дренирования под УЗ-контролем. На фоне ПС типа В у пациентов часто возникал гастростаз, который разрешался с помощью зондирования желудка.

К свищам типа С были отнесены случаи тяжелых проявлений этого осложнения. При КТ у пациентов обнаруживались рентгенологические признаки послеоперационного панкреатита с очагами панкреонекроза и некротического парапанкреатита. В отличие от других типов свищей, при ПС типа С наблюдалось инфицирование жидкостных парапанкреатических скоплений. Вышеуказанные факты приводили к высокой вероятности сепсиса у пациентов и требовали хирургической санации и пребывания в отделении интенсивной терапии. Характерным осложнением ПС 3 типа являлось аррозионное кровотечение из ветвей чревного ствола и верхней брыжеечной артерии, которое не редко являлось фатальным [20].

Данная классификация ПС от ISGPF, принятая в 2005 году, использовалась на протяжении 10 лет. За эти годы стало ясно, что ПС типа А, с практической точки зрения, не представляли интереса, поскольку не требовали специального лечения и не отражались на состоянии пациентов, при этом их учет приводил к ухудшению показателей работы стационара.

В результате в 2016 году той же Международной группой хирургов по изучению панкреатических свищей – ISGPF в определение ПС и их классификацию были внесены изменения (Таблица 1), где принципиальным нововведением являлось исключение ПС типа А из числа осложнений [22].

Новое определение ПС стало звучать как «... выделение какого-либо измеримого количества жидкости по дренажам из брюшной полости с превышением нормы амилазы в сыворотке крови более чем в 3 раза через 3 суток после операции, **влияющее на клиническое состояние больного**».

ПС, оказывающие влияние на клиническое состояние больного, в том числе требующие интервенционных вмешательств и не закрывающиеся в срок до 3 недель, были отнесены к типу В. К ПС типа С были отнесены свищи, которые приводили к необходимости хирургических вмешательств. ПС, вызвавший смерть больного, вне зависимости от характера и длительности течения, были отнесены к типу С [22].

Таблица 1 – Классификация панкреатических свищей от ISGPS, 2016г.

Критерий оценивания	Тип ПС		
	БН	тип В	тип С
Повышение активности амилазы в дренаже более чем в 3 раза, чем сыворотке крови	Да	Да	Да
Нахождение дренажа в брюшной полости более 3 недель	Нет	Да	Да/Нет

Специфическое лечение	Нет	Да	Да
Чрескожные или эндоскопические вмешательства	Нет	Да	Да
Проведение ангиографии в связи с кровотечением вызванным ПС	Нет	Да	Да
Релапаротомия по поводу ПС	Нет	Нет	Да
Признаки сепсиса	Нет	Да, но без полиорганной недостаточности	Да, с полиорганной недостаточностью
Полиорганная недостаточность, связанная с ПС	Нет	Нет	Да
Смерть, связанная с ПС	Нет	Нет	Да

* БН – биохимическая несостоятельность (в оригинальной классификации BL - biochemical leak), ПС – панкреатический свищ

Уже через 2 года назрела необходимость в дальнейшем усовершенствовании классификации ПС. В результате было проведено многоцентровое исследование, включившее 1236 ПДР и 713 дистальных резекции ПЖ [74]. Исходя из колоссального коллективного опыта было предложено детализировать классификацию ПС, относящуюся к типу В. К подгруппе В1 отнесены пациенты с длительно существующими свищами, но без каких-либо других осложнений. Подгруппу В2 составили больные, которые нуждались в медикаментозном лечении, включая парентеральное и энтеральное питание. Подгруппу В3 составили пациенты, требующие эндоскопических, рентгенологических и ультразвуковых инвазивных вмешательств. Разумность этого предложения не вызывает сомнений, так как предложенная детализация внутри группы свищей типа В оправдана с клинических позиций и объясняет причины повышения материальных затрат на лечение больного [76].

1.3 Факторы риска возникновения ПС и его прогнозирование

Опытные абдоминальные хирурги прекрасно осведомлены о непреложном факте опасности любого хирургического вмешательства на ПЖ. Не случайно длительное время операции на этом органе в плановом порядке выполнялись редко, а их результаты часто были печальными [125]. По мере накопления опыта хирургических вмешательств на ПЖ начали вырисовываться контуры причин частых послеоперационных осложнений.

Так **факторами риска возникновения ПС** выявили:

1. Мягкую паренхиму ПЖ;
2. Диаметр ПП;
3. Объем интраоперационной кровопотери;
4. Количество функционирующих ацинарных структур (ФАС) в интраоперационном срезе ПЖ;

И **факторы для прогнозирования возникновения ПС**:

5. Возраст, диагноз, ИМТ;
6. Лабораторные анализы (уровень трипсинагена-2 в моче; уровень амилазы в отделяемом по дренажу из брюшной полости, уровень С-реактивного белка в сыворотке крови);
7. Неoadьювантная химиотерапия / стереотаксическая радиотерапия;
8. Сахарный диабет.

Одним из основных факторов, способствующих возникновению послеоперационных осложнений, по общему мнению, является «мягкая» ПЖ. Под этим условным термином подразумевается нормальная консистенция ПЖ. При этом состоянии экскреторная функция органа сохранена, поэтому любое механическое воздействие на нее приводит к острому панкреатиту, а затем и ПС. Подтверждением этого является тот факт, что при заболеваниях ПЖ, сопровождающихся панкреатической гипертензией и склерозированием

паренхимы, когда паренхима ПЖ становится «плотной», острый панкреатит после операций возникает заметно реже и протекает не столь агрессивно [102].

Более 30 лет назад было опубликовано исследование F.G. Bartoli, основанное на результатах ПДР у 2644 больных различными заболеваниями ПЖ [17]. Оказалось, что у пациентов, оперированных по поводу хронического панкреатита и рака головки ПЖ возникновение ПС было заметно реже, чем у больных раком БСДПК и ТООЖП. Авторы объясняли этот факт весьма просто, при хроническом панкреатите и у значительной части больных раком головки ПЖ имеется панкреатическая гипертензия, что приводит к угасанию внешнесекреторной активности и фиброзным изменениям паренхимы ПЖ. В то время как при других перечисленных заболеваниях, панкреатическая гипертензия отсутствует, функция ПЖ сохраняется, а консистенция паренхимы сохраняется в неизменном виде, то есть – «мягкая». Многочисленные последующие исследования продемонстрировали, что сохраненная внешнесекреторная активность ПЖ является предопределяющим фактором, способствующим возникновению острого панкреатита и ПС после операции на ПЖ [7, 95].

Понятие «мягкая» железа носит субъективный характер и выясняется пальпаторно интраоперационно. Учитывая важное прогностическое значение данного фактора, естественным желанием хирургов были попытки определения плотности ПЖ в предоперационном периоде за счет методов лучевой диагностики. В 2007 году М. Hashimoto в своем исследовании показал, что с помощью КТ можно оценить плотность ткани поджелудочной железы у пациентов, планирующих ПДР. В исследовании 41 пациента была проведена оценка плотности паренхимы ПЖ, что дало возможность сделать вывод о корреляции плотности ткани и вероятности развития осложнений [50]. Аналогичное заключение о том, что паренхима ПЖ с низкой плотностью – ниже 30 HU ассоциируется с повышенным риском возникновения ПС, было сделано и в других независимых исследованиях (Таблица 2) [23, 39, 85, 97, 114]. Лишь в одном исследовании А. Carriero с соавторами (2023), которое проведенное на основании анализа КТ-исследования 61 пациентов, в группе пациентов с плотностью менее 30 HU не было установлено значимого

различия в частоте возникновения ПС по сравнению с пациентами с плотностью выше 30 HU ($p=0,07$), вероятнее всего такое заключение связано с немногочисленной выборкой в исследование [27]. Однако, в 2024 году в результате систематического обзора и мета-анализа, включающего 38 исследований с изучением КТ-исследований 7393 пациентов, были выявлены значимые предикторы клинически значимого ПС после ПДР. Согласно обзору, частота ПС составила 24% и ключевыми факторами их развития на основании предоперационных КТ-исследований оказались диаметр ПП и плотность паренхимы ПЖ. Эти параметры продемонстрировали статистически значимую корреляцию с риском развития ПС [73]. Данные работы подчеркивают объективность и клиническую ценность предоперационной оценки плотности паренхимы ПЖ с использованием КТ.

Таблица 2 – Компьютерная томография для оценки плотности поджелудочной железы как предиктор риска послеоперационного панкреатического свища

Исследование	Год	N	Метод КТ-анализа	Основные выводы
M. Hashimoto et al. [50]	2007	41	Оценка плотности паренхимы ПЖ (HU)	Установлена связь между низкой плотностью паренхимы ПЖ и высоким риском ПС
F. Frozanpor et al. [39]	2012	182	Плотность <30 HU = мягкая ПЖ	Мягкая ПЖ с низкой плотностью связана с увеличением риска ПС
K. Roberts et al. [97]	2016	107	Анализ плотности с учетом индекса HU	Абдоминальное ожирение, оцениваемое по КТ, повышает риски развития ПС, но самым значимым фактором риска развития ПС является нерасширенный ПП

K. Ohgi et al. [86]	2020	346	Оценка плотности паренхимы ПЖ (НУ), ИМТ, диаметр ПП	У пациентов с высоким ИМТ низкая плотность ПЖ является значительным предиктором развития ПС
H. Weng et al. [114]	2023	127	Р _{СТ} /А _{СТ} - соотношение значений КТ ПЖ и брюшной аорты	Низкая плотность ПЖ была в группе с ПС (P<0.001)
A. Carriero et al. [27]	2023	61	Оценка плотности паренхимы ПЖ (в группе с ПС средняя плотность ПЖ - 27НУ, без осложнений - 33НУ)	У пациентов с низкой плотностью ПЖ риск развития ПС выше (P=0.07)
N. Bhasker et al. [23]	2023	108	Оценка по модифицированной шкале	Низкая плотность ПЖ в сочетании с малым диаметром ПП увеличивает риск развития ПС

Таким образом, опубликованные данные указывают на прямую корреляцию между низкой плотностью ПЖ и повышенным риском развития ПС. Также мета-анализ, опубликованный в 2024 году, доказал что КТ-исследования в определении объективной оценки состояния паренхимы ПЖ и ПП играет ключевую роль в прогнозировании развития ПС.

Как уже было сказано ранее, ширина ПП также является важным фактором риска возникновения ПС, так как его диаметр тесно связан с внешнесекреторной активностью ПЖ и наличием механического затруднения оттока секрета. При нормальном состоянии паренхимы ПЖ диаметр ПП составляет 1–2 мм. Наличие механического препятствия и возникающей на этом фоне панкреатической гипертензии и хронического воспаления приводит к склерозированию паренхимы железы, ее уплотнению, расширению ПП, и снижению внешнесекреторной активности. В результате перечисленного вероятность острого панкреатита в ответ на операционную травму заметно уменьшается [102].

Множество исследований доказали прямую корреляцию узкого ПП и «мягкой» паренхимы ПЖ. Так, Y. Namanaka еще в 1996 году продемонстрировал, что при диаметре ПП менее 3 мм паренхима ПЖ была «мягкой». Кроме того, было

доказано, что у пациентов с диаметром ПП более 5 мм вырабатывается значительно меньше панкреатического секрета, чем при нерасширенном ПП, что также свидетельствует о сниженной экзокринной активности ПЖ [49].

Данную гипотезу об обратной связи диаметра ПП и частоты возникновения ПС проверили с помощью многоцентрового рандомизированного исследования в 2006 году с включением данных 300 пациентов после ПДР, где подтвердили, что вероятность развития ПС уменьшалась по мере увеличения диаметра ПП [93]. W.B. Pratt с коллегами в своем исследовании доказали, что с уменьшением диаметра ПП на каждый 1 мм риск возникновения ПС увеличивается на 68% ($p < 0,01$). Позднее эта гипотеза была также подтверждена в исследовании M.P. Callery с соавторами, где они также продемонстрировали, что более узкий ПП ассоциируется с более высокой вероятностью развития ПС, особенно у пациентов с опухолевыми процессами [28].

Множество независимых исследований пришли к выводу, что расширение ПП связано с уплотнением паренхимы ПЖ и, как следствие, с уменьшением диаметра железы. На основе этих данных было предложено оценивать риск развития ПС с использованием соотношения диаметра ПП и ширины среза железы на уровне перешейка ПЖ. Этот показатель получил название **индекс панкреатического протока (ИПП)** [28].

Перешеек ПЖ был выбран в качестве ключевой точки для измерений, поскольку на данном уровне планируется формирование панкреатодигестивного анастомоза, а также авторами в исследовании [28] описывается что на уровне перешейка ПП и паренхима наиболее стабильно отображаются, что позволяет точно оценить их размеры. На уровне перешейка анатомически и функционально соединяются основные протоки железы и сосудистая сеть, что может оказывать влияние на плотность ткани и характеристики ПП. Кроме того, на уровне перешейка вероятность фиброза и стенозирования ПП минимальна, что позволяет сделать измерения более точными и, как следствие, прогнозировать вероятность осложнений, включая ПС.

В 2015 году F.F. Schröder и соавторы сообщили, что чем ближе значение ИПП к 1, тем меньше вероятность возникновения ПС, а при ИПП менее 0,2 вероятность возникновения ПС достигает 45% [100]. С практической точки зрения важным преимуществом этого показателя является возможность на основании данных КТ-исследования вычислять ИПП перед операцией и прогнозировать вероятность возникновения ПС.

Также значимым фактором риска возникновения ПС является объем интраоперационной кровопотери. Например, имеется сообщение о том, что при кровопотере более 1500 мл вероятность ПС увеличивается в 14 раз [76]. Последующие работы показали, что частота возникновения ПС увеличивается уже даже при 400 мл интраоперационной кровопотери [28]. W.B. Pratt с коллегами в своем исследовании также доказали наличие корреляции между объемом интраоперационной кровопотери и частотой возникновения ПС. Результаты исследования показали, что при кровопотере более 1000 мл частота возникновения ПС увеличивается в 8 раз [30]. Механизм взаимосвязи интраоперационной кровопотери и частоты возникновения ПС до сих пор является объектом дискуссий. Основной теорией, объясняющей повышение вероятности ПС, является то, что при большой кровопотере возникает системная гипотензия, которая в свою очередь вызывает ишемию культи ПЖ, на фоне которой заметно увеличивается риск несостоятельности панкреатодигестивного анастомоза [30, 60]. Также, некоторыми авторами выдвигается теория о том, что на фоне массивной инфузионной терапии, проводимой для компенсации кровопотери, возникает отек тканей тонкой кишки и ПЖ, что тоже приводит к несостоятельности панкреатодигестивного анастомоза [24].

Востребованность объективного подтверждения «мягкого» состояния ПЖ не вызывает сомнений. Это связано не только с обоснованием применения превентивных мер, направленных на предупреждение послеоперационного панкреатита и ПС, но и объяснением объективной причины возникновения этих осложнений. Так для объективного подтверждения функционального состояния ПЖ коллективом финских авторов с M. Laaninen было предложено вычислять

количество функционирующих ацинарных структур (ФАС) в паренхиме ПЖ [66, 106]. Для проведения этого теста, при интраоперационном срочном морфологическом изучения среза ПЖ на предмет атипических клеток дополнительно проводилось гистологическое исследование среза железы, при котором вычислялось количество ФАС. Оказалось, что вероятность возникновения послеоперационного панкреатита и ПС существенно увеличивалась в случаях, когда число ацинарных структур превышало 40% в срезе ПЖ. Аналогичные результаты были получены N. Umezaki и соавторами в 2018 году и S. Partelli в 2021 году [88, 109]. В 2024 году французский коллектив авторов представил исследование, посвящённое радиологическим характеристикам, позволяющим учитывать уровень ацинарного содержания. Было установлено, что плотность и толщина ПЖ, а также диаметр ПП по данным предоперационной КТ являются надёжными предикторами ацинарного содержания. Эти три параметра позволили прогнозировать низкое, умеренное и высокое содержание ацинарных клеток у 94 (26%), 122 (33,6%) и 147 (40,5%) пациентов соответственно. У пациентов с высоким радиологическим ацинарным индексом, по сравнению с пациентами с умеренно-низким индексом риска, чаще наблюдались такие особенности, как мужской пол (73,4% против 54,1%; $p=0,0003$) и ожирение (14% против 6%; $p=0,01$). Также у этой группы была статистически значимо более высокая частота специфических панкреатических осложнений (23,8% против 8,33%; $p=0,01$), послеоперационных панкреатических фистул (12,9% против 4,63%; $p=0,005$) и кровотечений из панкреатогастроанастомоза (10,8% против 4,17%; $p=0,01$) [10]. Эти результаты подтверждают необходимость комплексного подхода к оценке состояния ПЖ с использованием как морфологических, так и радиологических методов, что позволяет улучшить прогнозирование риска осложнений и оптимизировать их профилактику. Однако требуется проведение дальнейших исследований для подтверждения полученных данных, уточнения диагностической и прогностической значимости методов оценки ацинарного содержания, а также разработки стандартизированных алгоритмов их применения в клинической практике.

Возраст и ИМТ являются важными предикторами риска развития ПС после хирургических вмешательств на поджелудочной железе [51]. Согласно данным мета-анализа, представленного в журнале Nature, пожилой возраст сопряжен с повышенным риском развития ПС [92]. У пациентов старшей возрастной группы регенераторные способности тканей снижаются, микроциркуляция ухудшается, что может способствовать несостоятельности швов после операции. Однако влияние возраста в контексте ПС часто является вторичным по отношению к другим факторам, таким как текстура ПЖ и функциональное состояние пациента [92]. ИМТ также был определен как значимый фактор риска. Высокий ИМТ (≥ 25 или ≥ 30 кг/м² в зависимости от критериев) был определён как значительный предиктор риска ПС. Пациенты с избыточным весом или ожирением имеют более мягкую ткань поджелудочной железы, что затрудняет выполнение хирургических манипуляций и увеличивает вероятность несостоятельности анастомоза. Кроме того, ожирение связано с системным воспалением и снижением регенераторных возможностей, что усложняет заживление. Таким образом, пожилые пациенты с ожирением составляют группу с особенно высоким риском ПС, что требует разработки индивидуализированных подходов к предоперационной подготовке, выбору хирургической техники и послеоперационному уходу для минимизации осложнений [92].

Дальнейшие исследования показали высокую диагностическую ценность лабораторных исследований для оценки развития послеоперационного панкреатита, который является ключевым моментом в развитии ПС. Так при мета-анализе 18 исследований с целью оценки эффективности определения уровня трипсиногена-2 в моче для ранней диагностики острого послеоперационного панкреатита выявили высокую специфичность (92%, кривая ROC=0,96) и чувствительность (80%) данной методики [124]. Несмотря на то что чувствительность и специфичность высоки, данный параметр не может быть использован как самостоятельный предиктор для оценки риска развития ПС, однако, он имеет большую ценность в комплексной диагностике [54].

Лабораторные исследования отделяемого по дренажным трубкам и крови играют значительную роль в прогнозировании возникновения ПС после резекции ПЖ. Так, М. Niyoshi и соавторы в своем исследовании, проведенном в 2013 году, изучили данные 176 пациентов, перенесших ПДР. Они пришли к выводу, что уровень амилазы отделяемого по дренажам выше 750 Ед/л на третьи сутки после операции в сочетании с повышением уровня С-реактивного белка (>20 мг/л) и температуры тела пациента выше $37,5^{\circ}\text{C}$ позволяет прогнозировать клинически значимый ПС типов В или С по классификации ISGPS с вероятностью 95,7% [52].

Дальнейшие исследования подтвердили, что динамика уровня амилазы в первые три дня после операции является ключевым предиктором ПС. Например, J. Mungroor и коллеги в 2018 году проанализировали несколько тысяч случаев и установили, что уровень амилазы выше пороговых значений ($>500\text{--}700$ Ед/л) в первые сутки после ПДР или дистальной панкреатэктомии существенно ассоциируется с повышенным риском формирования ПС. Также они предложили стандартизацию диагностических критериев и создание предиктивных моделей, основывающихся на лабораторных данных, для раннего выявления пациентов с высоким риском осложнений [81].

Другие исследования, такие как работа М. Fukada и соавторов (2023), показали, что наряду с концентрацией амилазы в отделяемом, значимыми прогностическими факторами являются объем отделяемого по дренажам и сочетание этих показателей с уровнем воспалительных маркеров, таких как С-реактивный белок. В частности, они предложили использование расчетного показателя общего количества амилазы, который учитывает не только концентрацию, но и объем выделяемой жидкости [40]. Однако обзорные исследования и мета-анализ указали, что концентрация амилазы в дренажном содержимом остается более надежным и предсказуемым фактором риска формирования клинически значимого ПС [41, 122].

Таким образом, лабораторные исследования отделяемого по дренажам остаются важным инструментом в прогнозировании ПС. Уровень амилазы на

третьи сутки после операции, особенно при превышении порогового значения в 750 Ед/л, в сочетании с воспалительными маркерами (уровнем С-реактивного белка и клиническими симптомами) дает наиболее точный прогноз. Современные исследования подтверждают необходимость динамического наблюдения за лабораторными показателями и подчеркивают важность внедрения комплексных протоколов диагностики и мониторинга с использованием расчетных показателей, таких как концентрация амилазы в дренажном содержимом.

С развитием лекарственных методов лечения онкологических заболеваний все большее число пациентов подходят к этапу ПДР после проведения неоадьювантной химиотерапии. В 2020 году F. Dahdaleh и соавторы опубликовали мета-анализ, включавший данные 6863 пациентов, среди которых 1907 пациентам выполнена неоадьювантная химиотерапия, а 4955 пациентов составили контрольную группу, где хирургическое вмешательство выполнялось без предварительного химиотерапевтического этапа. Результаты исследования продемонстрировали, что неоадьювантная химиотерапия статистически значимо снижает риск формирования послеоперационного ПС. В группе, где пациенты получали предоперационное лекарственное лечение, ПС диагностировали в 9% случаев, тогда как в контрольной группе этот показатель составил 14,5% (ОШ=0,73 [95% ДИ: 0,56–0,94]; $p=0,016$) [85].

В 2021 опубликован мета-анализ J. van Dongen и соавторов, который оценил и сравнил с контрольной группой, где выполнено только хирургическое лечение, влияние предоперационной химио- и химиолучевой терапии на развитие осложнений после резекционных вмешательств на ПЖ у пациентов с аденокарциномой ПЖ. Всего проанализированы данные 25389 пациентов, в группе пациентов ($n=14803$ пациентов), прошедших неоадьювантную химиотерапию перед ПДР, ПС возникли только в 8,3%, в то же время в контрольной группе ПС возникли в 17,8% случаев, однако разница статистически недостоверна (ОШ=0,47, 95% ДИ: 0,38–0,58) [38].

После проведения мультицентрового национального исследования в Дании с 2014 по 2020 год, в котором было проанализировано более 2000 пациентов после

ПДР при аденокарциноме ПЖ, было установлено, что только предоперационная химиолучевая терапия, а не химиотерапия, связана с уменьшением риска развития ПС. Риск ПС был значительно ниже в группе, получавшей химиолучевую терапию 2,0% против 8,3% в контрольной группе. Многофакторный анализ показал, что химиолучевая терапия снижала риск ПС (ОШ=0,21, 95% ДИ: 0,03–0,69, $p=0,033$), в то время как химиотерапия не оказывала такого эффекта (ОШ=0,59, 95% ДИ: 0,25–1,25, $p=0,199$) [116].

К сожалению, в настоящее время данной теме посвящено небольшое количество исследований. Без сомнения, требуется дальнейшее изучение этого вопроса, поскольку неoadъювантная химиотерапия может использоваться как еще один прогностический фактор возникновения ПС в послеоперационном периоде. Кроме того, в настоящее время проводится исследование (FIBROPANC), посвященное предоперационной радиотерапии ПЖ у пациентов высокого риска возникновения ПС в послеоперационном периоде. Исследователи предлагают выполнять стереотаксическую радиотерапию области предполагаемой зоны пересечения перешейка ПЖ. По мнению авторов, данная методика является перспективной и позволит значимо снизить количество ПС в послеоперационном периоде [105].

Одним из перспективных направлений является изучение взаимосвязи между наличием сахарного диабета (СД) у пациента, перенесшего ПДР, и вероятностью возникновения ПС в послеоперационном периоде. В 2015 был опубликован мета-анализ, включающий данные о пациентах, перенёсших ПДР. Исследование показало, что у пациентов с предоперационным СД риск развития ПС составляет 9,3%, тогда как у пациентов без СД этот показатель равен 14,7% ($p=0,03$). Авторы связывают это с наличием фиброза ткани ПЖ при СД. В то же время разница в частоте клинически значимых ПС между группами не была статистически значимой, составив 5,6% и 6,3% соответственно ($p=0,16$) [94, 118]. Данные результаты подтверждаются и последующими исследованиями. Так, исследование G. Quero, опубликованное в 2024 году, также показывает, что у пациентов с нормальной толерантностью к глюкозе ПС возник в 51,7% случаев, в то время как

у пациентов с СД 2С возник в 15,8% ($p=0,03$) [94]. После более подробного изучения данной темы возможно использование нарушенной толерантности к глюкозе как предиктора возникновения ПС после ПДР в прогностических шкалах. Эти данные могут стать основой для разработки более точных моделей оценки риска и оптимизации послеоперационного наблюдения у пациентов с диабетом, что позволит улучшить исходы хирургического лечения.

Заключение

На основании проведенного литературного обзора факторы риска развития послеоперационного ПС включают в себя как анатомические и функциональные особенности ПЖ, так и параметры, связанные с предоперационным состоянием пациента и характеристиками хирургического вмешательства (Таблица 3). Наибольшее значение имеют «мягкая» консистенция паренхимы ПЖ, узкий диаметр ПП, объем интраоперационной кровопотери, а также возраст, ИМТ и функциональная активность ПЖ. Лабораторные показатели, такие как уровень амилазы в дренажном содержимом и уровень С-реактивного белка сыворотки крови, играют ключевую роль в раннем прогнозировании и диагностике ПС.

Современные исследования подчеркивают значение объективной оценки плотности ткани ПЖ и диаметра ПП с использованием методов предоперационной лучевой диагностики, таких как КТ. Эти методики позволяют прогнозировать риск развития ПС и планировать индивидуализированные профилактические меры. Комплексный подход, включающий оценку предоперационного состояния пациента, использование лабораторных маркеров и данных визуализации, а также проведение неoadьювантной терапии, открывает новые возможности для снижения частоты послеоперационных осложнений и улучшения хирургических исходов.

Однако, несмотря на значительный прогресс в изучении факторов риска и методов профилактики развития ПС, требуется дальнейшее исследование данной темы. Важно углубить понимание взаимодействия различных факторов риска,

разработать более точные прогностические модели и оценить эффективность новых подходов к предотвращению и лечению ПС.

Таблица 3 - Анализ факторов риска развития панкреатического свища на основе данных литературного обзора

Фактор	Влияние на развитие ПС
Плотность паренхимы ПЖ (субъективная оценка – интраоперационная пальпация)	Мягкая паренхима ассоциируется с сохраненной экзокринной функцией, что увеличивает риск послеоперационного панкреатита и ПС
Плотность паренхимы ПЖ (по КТ, <30 HU)	Низкая плотность (<30 HU) объективно характеризует мягкую консистенцию и связана с высоким риском ПС
Диаметр панкреатического протока (ПП)	Узкий диаметр (<3 мм) повышает риск ПС; расширение протока снижает риск благодаря снижению внешнесекреторной активности
Индекс панкреатического протока (ИПП)	Значение ИПП <0,2 увеличивает риск ПС до 45%; чем ближе ИПП к 1, тем ниже вероятность осложнений
Объем интраоперационной кровопотери	Кровопотеря >400 мл увеличивает риск ПС; при кровопотере >1500 мл риск возрастает в 14 раз из-за ишемии тканей ПЖ
Количество функционирующих ацинарных структур (ФАС)	Превышение 40% ФАС в интраоперационном срезе ассоциируется с повышенным риском ПС вследствие сохраненной функции железы
Возраст	Возраст старше 65 лет повышает риск ПС из-за ухудшения регенераторных способностей тканей и микроциркуляции
Индекс массы тела (ИМТ)	ИМТ >25–30 кг/м ² увеличивает риск ПС, особенно при жировой инфильтрации и мягкой паренхиме ПЖ
Диагноз	Пациенты с хроническим панкреатитом имеют сниженный риск ПС из-за уплотненной паренхимы; при злокачественных опухолях риск выше
Неoadъювантная химиотерапия	Снижает риск ПС благодаря уменьшению внешнесекреторной активности и структурным изменениям паренхимы
Стереотаксическая радиотерапия	Снижает риск ПС путем индуцирования фиброза и уменьшения экзокринной активности
Сахарный диабет	Снижает риск ПС из-за фиброзных изменений и уменьшенной внешнесекреторной функции ПЖ

1.4 Прогностические шкалы факторов риска возникновения ПС

В настоящее время большое внимание уделяется созданию прогностических шкал факторов риска возникновения ПС. Эти шкалы прогнозирования разделяются на предоперационное, интраоперационное и послеоперационное прогнозирование возникновения свища.

К предоперационной модели прогнозирования ПС относится шкала, созданная в 2010 году А. Wellner и соавторами [112]. В данной шкале учитываются такие факторы риска как плотность ПЖ и потеря веса у пациента. К предоперационным моделям также относится шкала Y. Yamamoto и соавторов, опубликованная в 2011 году [120]. Авторами учитывались такие факторы риска как пол пациента и данные предоперационного КТ-исследования (ИПП; отношение опухоли к воротной вене; диагноз; уровень интраабдоминального ожирения).

Также заслуживает внимания шкала К. Roberts и соавторов (2014) [96]. В данной работе учитывался ИМТ пациентов и диаметр ПП. Авторами было установлено, что при диаметре ПП > 10 мм, вне зависимости от ИМТ пациента, ПС возникает в 5% случаев. В то время как при ИМТ 30–35 кг/м² и диаметре ПП < 3 мм ПС возникает в 30–55% случаев [63].

В 2013 году М. Callery и соавторами была опубликована модель интраоперационного прогнозирования возникновения ПС, получившая наибольшее распространение в клинической работе [28]. В данной работе учитывалась плотность ПЖ, определяемая пальпаторно во время операции, диаметр ПП, интраоперационная кровопотеря и предоперационный диагноз. Авторами была создана 10-балльная шкала, где 0 баллов означает минимальный риск возникновения ПС, а 9–10 баллов максимальный (Таблица 4) [19].

Таблица 4 – Шкала прогнозирования возникновения ПС (Fistula rating score)

Фактор риска	Параметр	Баллы
Структура паренхимы ПЖ	Плотная	0
	Мягкая	2
Заболевания ПЖ	Протоковая аденокарцинома / панкреатит	0
	Рак ТООЖП/БСДПК	2
Диаметр ПП	>5 мм	0
	4 мм	1
	3 мм	2
	2 мм	3
	<1 мм	4
Интраоперационная кровопотеря	<400 мл	0
	401–700 мл	1
	701–1000 мл	2
	>1000 мл	3

ПЖ – поджелудочная железа, ПП – панкреатический проток, ТООЖП – терминальный отдел общего желчного протока, БСДПК – большой сосочек двенадцатиперстной кишки

J. Grendar и соавторы в 2017 году опубликовали результаты многоцентрового рандомизированного исследования, посвященного валидации шкалы прогнозирования возникновения ПС (Fistula Risk Score) на основании анализа результатов 444 ПДР. Эта работа подтвердила оправданность применения данной шкалы [45].

Позднее в том же 2017 году О. Kantor и соавторы опубликовали результаты “модифицированной” шкалы прогнозирования возникновения ПС (NSQIP-

modified FRS), основанную на результатах 1731 ПДР, выполненных в одном учреждении за 14 месяцев в период с 2011-2012 год. Данная прогностическая шкала включает в себя такие предикторы возникновения ПС как пол пациента, ИМТ, уровень общего билирубина в крови на предоперационном этапе, диаметр ПП и плотность ПЖ. Данная прогностическая модель представлена такой же 10-балльной шкалой, как и оригинальная шкала прогнозирования возникновения ПС [56].

В 2019 году была представлена “альтернативная” шкала прогнозирования возникновения ПС (ua-FRS), разработанная Т. Mungroor и коллективом соавторов. Данная шкала была основана на данных 1924 пациентов, которым была выполнена ПДР. В прогностическую шкалу были включены всего лишь 3 предиктора возникновения ПС: плотность паренхимы ПЖ, диаметр ПП и ИМТ пациента. Авторы доказали, что данные параметры наиболее удобные и валидизированные для оценки рисков развития ПС на периоперационном этапе [81].

Таким образом, текущие исследования подтверждают значимость комплексного подхода к прогнозированию риска ПС, используя как количественные, так и качественные параметры. Эффективность прогностических шкал подтверждена многочисленными клиническими исследованиями, что делает их ценным инструментом для оптимизации лечения пациентов, перенесших резекцию ПЖ. Однако при сравнении всех шкал по факторам, влияющим на развитие ПС (Таблица 5), во всех шкалах упущены такие параметры, как объективная оценка плотности паренхимы ПЖ по данным КТ-исследования, что является более надежным показателем, чем пальпаторная интраоперационная оценка. Также необходимо учитывать подсчет количества ФАС, который, как показали исследования, является важным фактором для оценки риска. В связи с этим требуется разработка новой прогностической шкалы, которая бы включала эти объективные параметры. Это позволит повысить точность прогнозирования и улучшить подходы к индивидуализации лечения, минимизируя риск возникновения ПС у пациентов, перенесших операции на ПЖ.

Таблица 5 – Использование факторов риска в моделях прогнозирования возникновения панкреатического свища

Фактор риска	Авторы и год публикации							
	Wellner 2010 [112]	Yamamoto 2011 [120]	Callery 2013 [28]	Graham 2013 [44]	Roberts 2014 [96]	Kantor 2017 [56]	Mungroop 2019 [81]	Всего
Возраст	×			×				2
Пол		×				×		2
ИМТ				×	×	×	×	4
Потеря в весе	×							1
Интраоперационная кровопотеря			×					1
Диагноз	×		×	×				3
Ширина ПП		×	×	×	×	×	×	6
Плотность ПЖ			×			×	×	3
Уровень общего билирубина						×		1

1.5 Профилактика развития панкреатического свища

Настороженность на послеоперационные осложнения является неотъемлемой частью идеологии хирургии ПЖ. Изложенные выше факторы риска послеоперационного панкреатита и ПС позволяют избрать наиболее удачные варианты профилактических мер, которые могут быть ориентированы на медикаментозную терапию или варианты технического выполнения операции.

Медикаментозная профилактика острого панкреатита после резекционных операций на ПЖ используется всеми хирургами и направлена на подавление экскреторной функции ПЖ. Большие надежды возлагались на подавление ферментообразования ПЖ аналогом соматостатина октреотидом. В 1994 году М. Buchler и соавторы опубликовали мультицентровое исследование, посвященное эффективности использования октреотида для профилактики специфических осложнений после ПДР. По данным исследования у пациентов, получавших октреотид, осложнения возникли в 32%, а в контрольной группе возникли почти в 55% случаев ($p < 0,005$) [26]. Результаты данной работы были подтверждены последующими исследованиями [12, 13]. Вследствие чего этот вариант медикаментозной профилактики послеоперационного панкреатита аналогами соматостатина был введен в национальные руководства и клинические рекомендации [8].

Однако, по прошествию немногих лет был опубликован ряд исследований, в том числе рандомизированных, свидетельствующий об отсутствии статистически значимого эффекта применения октреотида на снижение рисков возникновения ПС в послеоперационном периоде. В частности, А. Adiamah и соавторы, опубликовали результаты 1615 ПДР, при которых использование октреотида в периоперационном периоде не привело к уменьшению количества ПС [11]. В 2010 году R. Koti с соавторами опубликован мета-анализ, основанный на данных 2143 пациентов, перенесших ПДР. Исследование продемонстрировало, что применение октреотида

способствовало снижению общего количества специфических осложнений после ПДР, однако количество ПС осталось неизменным [65].

В настоящее время продолжают исследования эффективности применения различных синтетических аналогов соматостатина в качестве профилактики ПС. В 2014 году опубликовано рандомизированное исследование Р. Allen и соавторов, посвященное применению пасиреотида с целью профилактики ПС, основанное на результатах лечения 300 пациентов, перенесших ПДР либо дистальную резекцию ПЖ. В группе пациентов, получавших пасиреотид клинически значимые ПС возникли только в 9% и 21% в контрольной группе получавших плацебо (95% [CI], 0.24–0.78; $p=0,006$) [14]. Но уже в 2020 году E. Dalton и соавторы опубликовали мета-анализ, который продемонстрировал, что рутинное применение пасиреотида у 1571 пациента не обеспечило уменьшения количества ПС [108]. Такой же вывод был получен в результате мета-анализа, проведенного X. Liu, основанного на результатах лечения 919 пациентов [71].

Множество публикаций посвящено различным способам формирования панкреатодигестивного анастомоза, как одного из вариантов профилактики ПС [29, 77, 102]. Однако данные последующих исследований, показали, что различные варианты панкреатоеюноанастомоза значимо не уменьшают количество послеоперационных осложнений [53]. В настоящее время считают, что хирург в праве принимать самостоятельное решение и использовать тот способ анастомозирования, которым лучше владеет.

Большие надежды возлагались на интраоперационное внутреннее либо наружное стентирование ПП и формирование панкреатоеюноанастомоза на стенте. В 2012 году F. Motoi и соавторы опубликовали исследование, посвященное оценке эффективности формирования панкреатодигестивного анастомоза на наружном стенте ГПП. По данным исследования в группе стентированных пациентов ПС возникли в 6% случаев, а в контрольной группе - в 22% случаев ($p=0,004$) [80]. Так же проводились исследования, посвященные сравнению эффективности наружного и внутреннего стентирования. По данным опубликованного 2024 году исследования Т. Kato, у пациентов группы высокого риска наружное дренирование

панкреатоюноанастомоза значительно снижает количество ПС по сравнению со внутренним стентированием, 21% и 44% соответственно ($p=0,024$) [58]. Эти данные подтверждаются исследованием L. Arias-Espinosa, основанного на результатах лечения 237 пациентов [16]. Однако, данные двух мета-анализов, показали, что стентирование ПП не влияет на частоту возникновения ПС [119, 126]. По нашему мнению, стентирование узкого ПП представляет непростую задачу, связанную с существенной травмой ПЖ. В своей практике этот метод профилактики ПС мы не применяем.

Исследования, посвящённые применению биологического клея для укрепления панкреатодигестивного анастомоза, подтверждают его эффективность в снижении частоты панкреатических свищей в ряде случаев [29]. Например, согласно обзору в *British Journal of Surgery*, биологический клей используется для герметизации зоны швов, что уменьшает утечку панкреатического сока [103]. Однако, рандомизированное исследование 2018 года, включающее 134 пациента, показало, что этот метод не оказывает значимого влияния на снижение частоты послеоперационных свищей, поставив под сомнение его рутинное использование в клинической практике [98]. Также в систематическом обзоре Cochrane 2018 года анализировались 7 исследований с 860 участниками, которые рассматривали применение фибринового клея после дистальной панкреатэктомии. Результаты показали, что использование клея практически не влияет на частоту развития ПС (19,3% в группе клея против 20,1% в контрольной группе), а также использование клея не влияет на общую послеоперационную смертность или на длительность госпитализации [43]. Таким образом основные выводы указывают на то, что снижение риска развития ПС при использовании фибринового клея не достигло статистической значимости.

Одной из перспективных методик является укрепление панкреатодигестивного анастомоза с использованием аутоканей, таких как лоскут круглой связки печени и большого сальника. Первоначальное использование круглой связки печени в хирургической практике было предложено в начале XXI века. Методика заключается в интраоперационном выделении круглой связки

печени на сосудистой ножке и её последующем оборачивании панкреатоеюноанастомоза [111]. Предполагается, что дополнительное укрытие анастомоза лоскутом способствует снижению риска несостоятельности за счет создания физического барьера, уменьшения агрессивного воздействия панкреатического секрета на анастомоз и улучшения местного кровоснабжения.

Одним из первых подходов к укреплению анастомоза была техника укутывания панкреатоеюноанастомоза прядью большого сальника. Метод был описан в ряде исследований [32, 104] и рассматривался как способ профилактики ПС благодаря васкуляризированным и репаративным свойствам большого сальника. Однако результаты этих исследований оказались неоднозначными. В частности, многоцентровое рандомизированное исследование 2022 года не выявило статистически значимого снижения частоты ПС по сравнению с традиционными методами выполнения ПДР [63]. Несмотря на потенциальные преимущества, использование большого сальника в некоторых случаях может приводить к избыточной воспалительной реакции и образованию спаек, что ограничивает его применение.

Таким образом, хотя укрепление панкреатодигестивного анастомоза различными лоскутами представляет интересный подход к профилактике ПС, текущие данные не предоставляют убедительных доказательств его эффективности. Необходимы дополнительные рандомизированные контролируемые исследования с большими выборками для оценки потенциальных преимуществ и рисков этих методик в хирургии ПЖ.

С развитием лапароскопических и роботических технологий ПДР всё чаще выполняются с применением миниинвазивных методов. Два крупных мета-анализа, проведённых L. Pang и M. Pędziwiatr, показали, что несмотря на определённые преимущества миниинвазивных вмешательств, такие как сокращение сроков госпитализации и меньшая кровопотеря, общая частота послеоперационных осложнений, включая панкреатический свищ, не зависит от метода хирургического доступа [87, 90]. Эти данные подчеркивают необходимость дальнейших исследований для определения факторов, влияющих на исходы

вмешательств, а также оценки роли технического совершенства миниинвазивных методик в профилактике ПС.

Изложенные факторы риска и методы профилактики позволяют индивидуализировать подход к каждому пациенту, комбинируя технические решения и медикаментозные меры. Несмотря на значительные усилия в поиске оптимальных методов предупреждения ПС, включая применение аналогов соматостатина, модификации техники панкреатодигестивного анастомоза, стентирование и укрепление анастомоза аутоканьями, результаты исследований остаются противоречивыми. Миниинвазивные технологии, такие как робот-ассистированные операции, демонстрируют определенные преимущества, однако их влияние на частоту ПС требует дальнейших рандомизированных исследований.

1.6 Диагностика и лечение панкреатического свища

Клинические и лабораторные проявления послеоперационного панкреатита должны настораживать хирурга на возможность возникновения ПС. Возникновение свища без предшествующего панкреатита бывает редко. Возможны 2 варианта проявлений ПС. Наиболее частым является появление на 2–4 сутки после операции характерного отделяемого по дренажу, подведенному к панкреатодигестивному анастомозу. Сначала оно имеет «цвет чая», не дает значимого осадка. При определении в нем амилазы, цифры могут быть предельно высокими. Постепенно характер отделяемого становится гнойным, приобретает неприятный специфический запах, то есть имеются критерии классификации по шкале ISGPS [22].

Вторым вариантом клинического течения ПС является образование недренируемых парапанкреатических жидкостных скоплений, что бывает при неадекватной функции дренажных трубок за счет их неудачного позиционирования или окклюзии слепками фибрина. Преждевременное удаление дренажа может также приводить к формированию жидкостного скопления. Основными клиническими проявлениями недренируемого жидкостного скопления

является фебрильная лихорадка, возникающая, как правило, в вечерние часы. В дальнейшем могут присоединиться боль в зоне операции и гастростаз. Последний является очень частым спутником ПС.

В лабораторных анализах наблюдается лейкоцитоз, нейтрофильный сдвиг, повышение уровня С-реактивного белка и скорости оседания эритроцитов (СОЭ). В данных случаях предпочтительным методом диагностики является КТ с внутривенным контрастированием. При обнаружении недренируемого скопления необходимо выполнение его дренирования, для этого, как правило, используется УЗ-навигация.

Консервативное лечение является основным методом лечения ПС, обеспечивающим закрытие свища в 40–90%. По мнению многих авторов основными принципами успешного лечения ПС являются: адекватное дренирование зоны несостоятельного панкреатодигестивного анастомоза; подавление экзокринной функции ПЖ за счет аналогов соматостатина и в тяжелых случаях за счет полного парентерального питания; коррекция водно-электролитных нарушений при больших потерях по свищу [12, 13, 25, 26, 36, 91, 102]. В случае появления признаков сепсиса необходимо проведение таргетной антибиотикотерапии [9].

В случае длительно существующего ПС методом выбора является формирование нового панкреатоеюноанастомоза на отключенной по Ру петле тонкой кишки [12].

Заключение

В настоящее время, ПС остается серьезной проблемой хирургической панкреатологии, даже несмотря на все усилия хирургического сообщества, специализирующегося на хирургическом лечении опухолей ПЖ, в решении данной проблемы не удастся добиться существенного успеха. Публикации, исходящие из серьезных центров «большого объема», сообщают о возникновении ПС после ПДР у 50–60% больных [33, 71].

Множество исследований доказали, что основным патогенетическим фактором возникновения ПС является послеоперационный панкреатит, который практически неизбежно возникает при «мягкой» ПЖ с сохраненной экскреторной функцией. Механизм развития ПС заключается в агрессивном воздействии активированных панкреатических ферментов, которые приводят к некрозу ткани ПЖ в области культи органа и прорезыванию швов панкреатодигестивного соустья. При этом способы формирования анастомоза и варианты его защиты за счет использования различных протекторов не показали существенных изменений в результатах [1, 32, 104, 117].

Анализ литературы позволил выявить ряд нерешенных вопросов в данной проблеме, так до сих пор отсутствуют эффективные принципы рутинной профилактики развития ПС. Более того, в настоящий момент научное сообщество сосредоточено не только на поиске новых методов профилактики развития ПС, но и на возможностях прогнозирования возникновения ПС для заблаговременной оценки возможных рисков хирургического вмешательства.

Как показали проведенные исследования, лучевые методы диагностики на предоперационном этапе позволяют прогнозировать возникновение ПС [42, 55]. Также интраоперационное морфологическое определение количества функционирующих ацинарных структур, на наш взгляд, позволяет выделить когорту пациентов с высоким риском формирования ПС [10, 64, 66, 88, 106, 109]. По нашему мнению, это исследование должно быть неотъемлемой составляющей операции на ПЖ.

Несмотря на большое количество исследований, посвященных прогнозированию ПС, до сих пор нет работ, включающих в себя все значимые прогностические факторы возникновения ПС. В 2013 году M. Callery была создана получившая большое распространение прогностическая шкала оценки вероятности формирования ПС, однако в эту шкалу не включены такие важные прогностические факторы как количество ФАС в паренхиме ПЖ, а также информация о плотности ПЖ по данным КТ с внутривенным контрастированием [28].

Таким образом, необходимо продолжение исследований, направленных на оптимизацию прогнозирования возникновения ПС, выявление наиболее значимых прогностических факторов и создание шкал оценки вероятности возникновения в послеоперационном периоде этого осложнения.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Планирование и дизайн исследования

В отделении абдоминальной хирургии ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России с 2016 по 2020 год выполнено 441 резекционное вмешательство на ПЖ, из них 232 ПДР. Из них в исследование было включено 229 пациентов, перенесших ПДР по поводу различных опухолей билиопанкреатодуоденальной области и осложненных форм хронического панкреатита, 3 пациентов было исключено, в связи с тем, что 2 из них ПДР была выполнена по поводу десмоидной опухоли, поражающей в том числе головку ПЖ, и 1 пациенту по поводу распространенной опухоли ободочной кишки.

Пациенты были распределены на ретроспективную и проспективную группы исследования:

- в ретроспективную часть исследования было включено 194 пациента, которым была выполнена ПДР с 2016 по 2019 год. На основе анализа результатов лечения ретроспективной группы была создана шкала прогнозирования вероятности возникновения ПС в послеоперационном периоде;
- в проспективную часть исследования было включено 35 пациентов, оперированных в 2020 году. На основе анализа проспективной группы исследования была проведена валидизация разработанной шкалы.

Учет ПС в послеоперационном периоде проводили соответственно классификации ISGPS 2016 года [22].

2.2 Ретроспективная группа исследования

В ретроспективную группу исследования было включено 194 пациента из них 168 больных, перенесших пилоросохраняющую панкреатодуоденальную резекцию (пПДР) и 29 — гастропанкреатодуоденальную резекцию (гПДР). Среди пациентов было 89 (45,9%) женщин и 105 (54,1%) мужчин. Возраст пациентов

варьировался в диапазоне от 31 года до 79 лет, возрастная медиана составила 58 лет (Таблица 6).

Таблица 6 – Распределение пациентов ретроспективной группы по возрасту (возрастные группы по классификации ВОЗ)

Возрастная группа	18–44 года	45–59 лет	60–74 лет	75–90 лет
Количество пациентов (n = 194)	23 (11,8%)	72 (37,1%)	89 (45,8%)	10 (5,3%)

По поводу протоковой аденокарциномы было оперировано 103 пациента, рака ТООЖП и БСДПК - 38, кистозных опухолей ПЖ - 20, НЭО ПЖ - 16, осложненных форм хронического панкреатита - 17 (Таблица 7).

Таблица 7 – Распределение пациентов ретроспективной группы по нозологиям

Нозология	Протоковая аденокарцинома	Хронический панкреатит	Рак ТООЖП и БСДПК	Кистозные опухоли	НЭО ПЖ
Количество пациентов (n = 194)	103 (53%)	17 (8,7%)	38 (19,7%)	20 (10,4%)	16 (8,2%)

На дооперационном этапе пациенты обследовались по поводу сопутствующих патологий. Пациентов с клинически значимыми заболеваниями было 86 (44,3%). Из них СД страдали 25 (29%) пациентов, сердечно-сосудистая патология была выявлена у 81 (94%) пациента (Таблица 8).

Таблица 8 - Сопутствующие заболевания у пациентов ретроспективной группы

Заболевание	Всего
Сахарный диабет II типа	25 (12,8%)
Сердечно-сосудистая патология	81 (41,7%)

В послеоперационном периоде у пациентов ретроспективной группы ПС возник в 40 (20,6%). Согласно классификации ISGPS 2016, ПС были разделены на тип В и тип С. ПС типа В возник в 37 (19%) случаях, ПС типа С — в 3 (1,5%). Свищи тип В у 10 (27%) пациентов закрылись самостоятельно и не потребовали дополнительных лечебных мероприятий, в 13 (35%) случаях свищи закрылись на фоне консервативной терапии (продолжительное применение аналогов соматостатина, ингибиторов протонной помпы, антибиотикотерапия) и в 14 (38%) случаях помимо консервативной терапии пациентам было выполнено дренирование панкреатогенных скоплений под УЗ-контролем. У всех пациентов с ПС тип С послеоперационный период осложнился аррозионным кровотечением, что во всех случаях потребовало выполнение ангиографии и эндоваскулярного гемостаза. Кроме того, в 2 случаях потребовалось выполнение релапаротомии (Таблица 9). В 1 случае был летальный исход.

Таблица 9 - Панкреатические свищи у пациентов ретроспективной группы

	Закрылся самостоятельно	Консервативная терапия	Дренирующие вмешательства	Релапаротомия
ПС тип В (n = 37)	10 (27%)	13 (35%)	14 (38%)	0
ПС тип С (n = 3)	0	0	0	2 (66,7%)

2.3 Проспективная группа исследования

В проспективную группу исследования было включено 35 пациентов. Из них пПДР была выполнена 32 пациентам и гПДР – 3 пациентам. Мужчин было 14 (40%), женщин - 21 (60%). Возраст пациентов варьировался от 40 до 90 лет, возрастная медиана составил 62 года (Таблица 10).

Таблица 10 - Распределение пациентов проспективной группы по возрасту (возрастные группы по классификации ВОЗ)

Возрастная группа	18–44 года	45–59 лет	60–74 года	75–90 лет
Количество пациентов	2 (5,7%)	10 (28,6%)	20 (57,1%)	3 (8,6%)

По поводу протоковой аденокарциномы было выполнено 18 (51,4%) ПДР, осложненных форм хронического панкреатита - 4 (11,5%), рак ТООЖП и БСДПК - 9 (25,7%), кистозных опухолей ПЖ - 4 (11,4%) (Таблица 11).

Таблица 11 - Распределение пациентов проспективной группы по нозологиям

Нозология	Протоковая аденокарцинома	ХП	Рак ТООЖП и БСДПК	Кистозные опухоли ПЖ
Количество пациентов (n = 35)	18 (51,4%)	4 (11,4%)	9 (25,7%)	4 (11,5%)

Клинически значимые коморбидные заболевания были выявлены у 18 (51,4%) пациентов. СД диагностирован у 5 (14,3%) больных, сердечно-сосудистые заболевания были у 16 (45,7%) пациентов (Таблица 10).

Таблица 12 - Сопутствующие заболевания у пациентов проспективной группы

Заболевание	Всего
Сахарный диабет II типа	5 (14,3%)
Сердечно-сосудистая патология	16 (45,7%)

В послеоперационном периоде у пациентов проспективной группы ПС возникли у 9 (25,7%) больных. Все свищи соответствовали типу В (ISGPS 2016). В 1 (11,1%) случае ПС закрылся самостоятельно, в 3 (33,4%) случаях потребовалось проведение консервативной терапии, и в 5 (55,5%) потребовалось выполнение дополнительных дренирующих вмешательств под УЗ-контролем. ПС типа С зарегистрировано не было (Таблица 13).

Таблица 13 - Панкреатические свищи у пациентов проспективной группы

	Закрылся самостоятельно	Консервативная терапия	Дренирующие вмешательства
ПС тип В (n = 9)	1 (11,1%)	3 (33,4%)	5 (55,5%)

2.4 Предоперационное обследование пациентов

В план комплексного предоперационного обследования пациентов обеих групп входил сбор жалоб, истории жизни и заболевания, физикальный осмотр, а также лабораторные и инструментальные методы диагностики. Все пациенты были осмотрены врачом-терапевтом, при наличии показаний пациенты консультировались врачом-кардиологом. Всем пациентам выполнялось рутинное

дуплексное сканирование вен нижних конечностей, эхокардиография, суточное холтеровское мониторирование по показаниям.

Для обследования органов брюшной полости использовалось УЗИ, выполняемое в стандартных режимах (В-режим, а также цветное и энергетическое доплеровское картирование). Это исследование было проведено у всех 229 пациентов (100%). Для выполнения УЗИ применялись аппараты профессионального класса: «Voluson 730 pro V» производства компании General Electric (Соединённые Штаты Америки) и «Sonoline Elegra», «Sonoline Sienna» производства компании Siemens (Германия), оснащенные мультисекторными датчиками с частотой 3,5 МГц.

При проведении исследования обращали внимание на форму, размеры, контур, структуру паренхимы ПЖ и опухоли, диаметр ПП, а также на взаимоотношение ПЖ с окружающими органами и сосудистыми структурами (Рисунок 1).

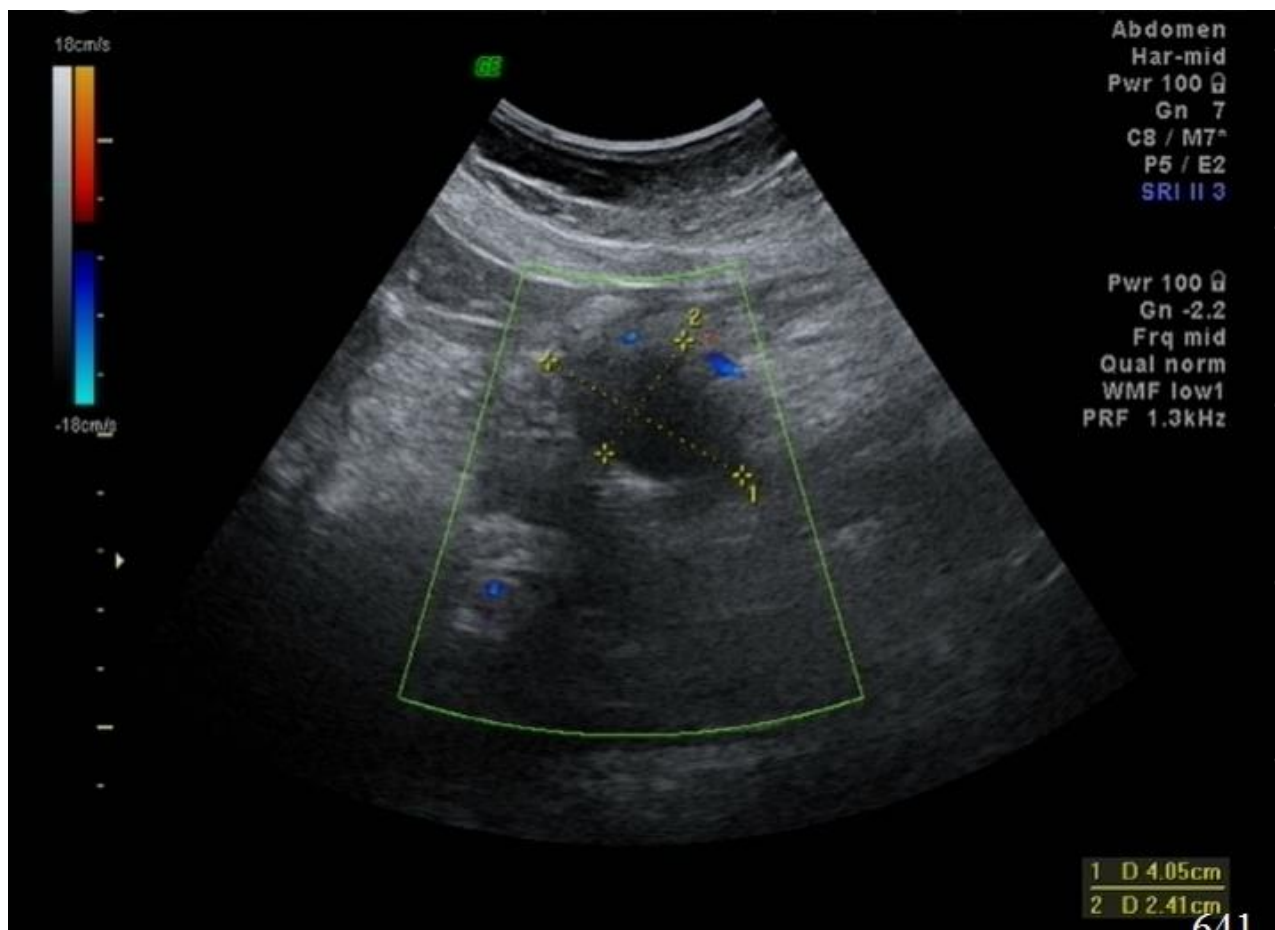


Рисунок 1 – Ультразвуковое изображение головки ПЖ. Желтыми пунктирными линиями обозначена гипоэхогенная опухоль 40x24 мм, с неровными нечеткими контурами в области проекции головки поджелудочной железы, по верхнему краю проходит гастродуоденальная артерия (красная точка) и верхняя брыжеечная вена (две верхние синие фигуры) без признаков инвазии.

Эндосонография панкреатобилиарной области была выполнена 35 (15,3%) пациентам эхоэндоскопами Olympus GF UE 160, Olympus GF UC 160 и Fujinon EG 530 UR (Япония) с радиальным и линейным методом сканирования в В-режиме и режиме цветного энергетического картирования (Рисунок 2). При данном исследовании оценивалась структура паренхимы ПЖ, характер поражения панкреатобилиарной зоны, отношение опухоли к магистральным сосудам, наличие гипертензии во внепеченочных желчных протоках.

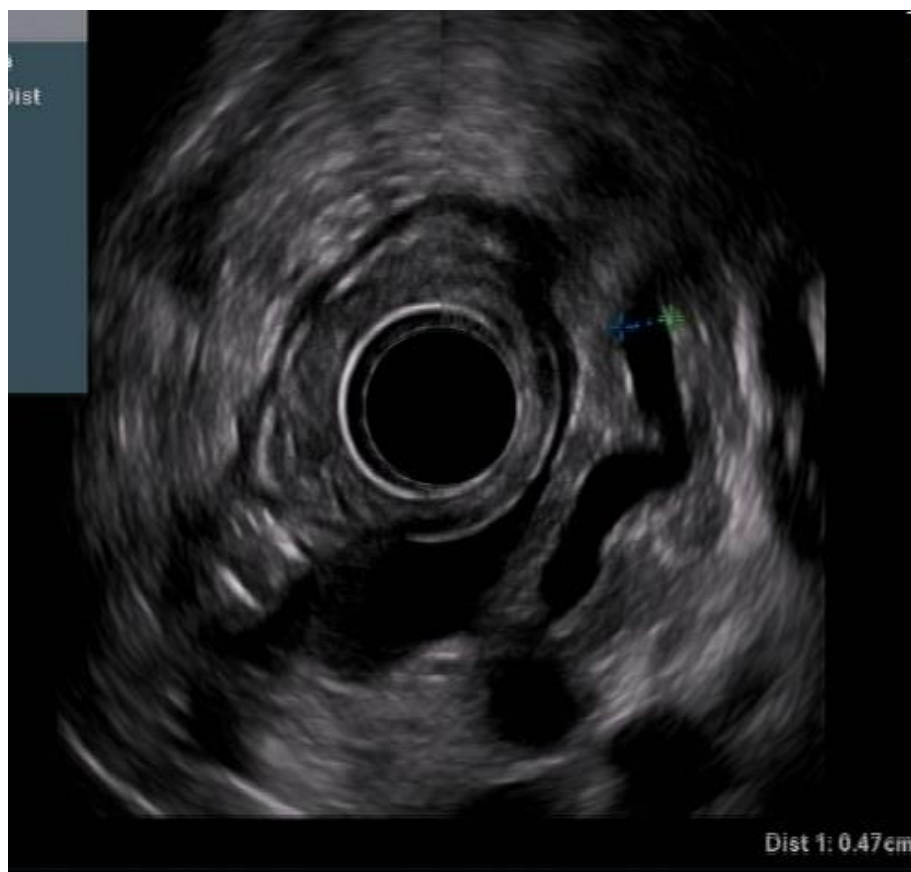


Рисунок 2 – Эндографическое ультразвуковое изображение через стенку двенадцатиперстной кишки участка паренхимы поджелудочной железы. Пунктирной линией указан расширенный панкреатический проток – 4,7 мм.

Всем 229 пациентам была выполнена КТ органов брюшной полости с использованием внутривенного болюсного контрастного усиления, охватывающая четыре ключевые фазы контрастирования: нативную, артериальную, венозную и отсроченную. Исследование проводилось на томографе Philips Brilliance (Нидерланды), обеспечивающем получение срезов толщиной 1 мм в аксиальной, фронтальной и сагиттальной плоскостях. Для введения контрастного препарата использовался иньектор Mallincrodt TycoMedtadSpectris с функцией «bolus-tracking». В качестве контрастного средства применяли неионные водорастворимые рентгеноконтрастные препараты в дозировке 1,2–1,4 мл/кг с концентрацией йода 350–300 мг/мл и скоростью подачи 3,5–4 мл/сек. Регистрация артериальной фазы начиналась через 10 секунд после достижения целевой

плотности в аорте, венозной – через 40 секунд, а отсроченной – через 6 минут после введения контраста.

Интерпретация компьютерных томограмм была проведена двумя врачами-рентгенологами с опытом работы от 5 лет. Специалисты не имели доступа к информации о клиническом течении заболевания и гистологическому заключению. Описание компьютерных томограмм производилось докторами независимо друг от друга, затем расхождения были устранены в результате совместного обсуждения.

При КТ-исследовании оценивали плотность дистального отдела ПЖ в артериальную и венозную фазы сканирования по описанной ранее методике: вычисляли среднее арифметическое значение плотности в трех точках, избегая попадания в зону измерения кровеносных сосудов, протока ПЖ, кальцинатов и парапанкреатической клетчатки [42]. Структуру ПЖ определяли на основании количественного коэффициента накопления - отношения значений плотности в артериальную и венозную фазы сканирования (Рисунок 3 и 4).



Рисунок 3 – Скан КТ органов брюшной полости, сагиттальный срез, артериальная фаза. Атрофичная паренхима ПЖ с расширенным панкреатическим протоком по типу «цепи озер».



Рисунок 4 – Скан КТ органов брюшной полости, сагиттальный срез, артериальная фаза. «Мягкая» паренхима ПЖ с дольчатым прерывистым строением.

Магнитно-резонансную томографию (МРТ) органов брюшной полости выполнили 80 (34,9%) пациентам на аппарате Philips 3,0 T Achieva. Показанием к МРТ была дифференциальная диагностика кистозных образований ПЖ, определение причин билиарной гипертензии и механической желтухи (Рисунок 5). Также МРТ выполнялось для диагностики вторичного очагового поражения печени.

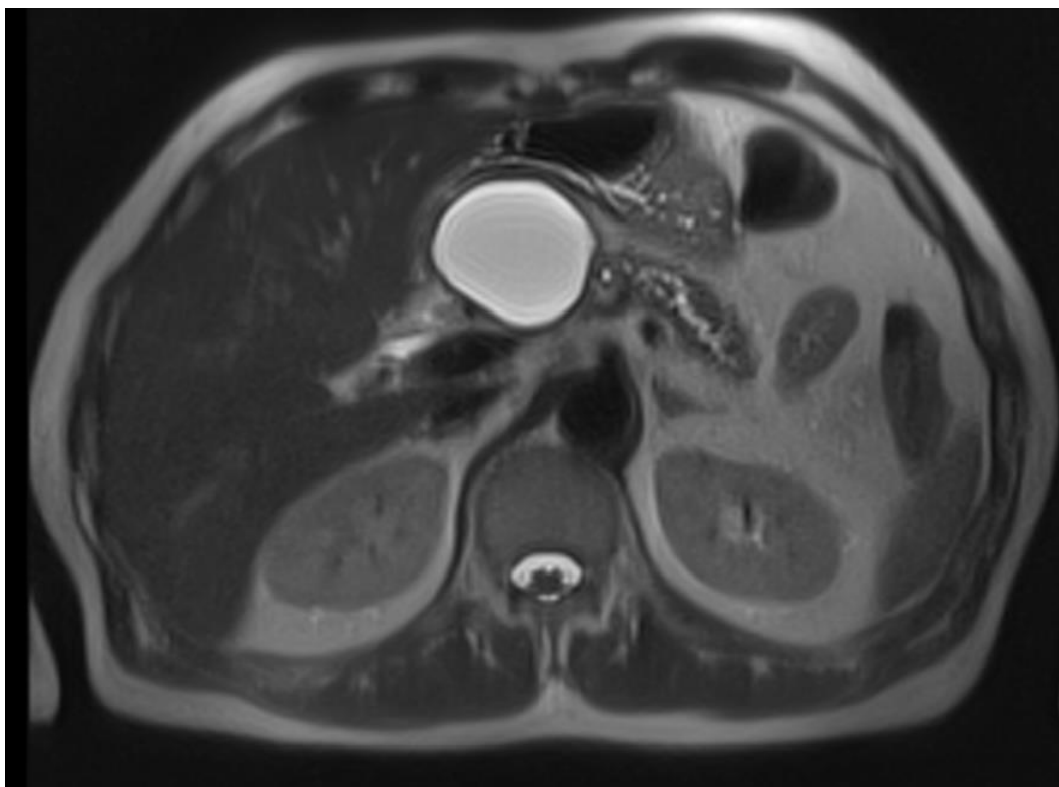


Рисунок 5 – Скан МРТ-исследования органов брюшной полости, сагиттальный срез, T2-взвешенное изображение. Кистозная опухоль головки поджелудочной железы.

2.5 Периоперационное ведение пациентов и техника выполнения панкреатодуоденальной резекции

Периоперационное ведение пациентов и этапы выполнения ПДР выполнялась по единой принятой в отделении методике, описанной в ранее опубликованной работе [5]. Это позволяет объединить всех пациентов в одну однородную группу.

Принципы периоперационного ведения пациентов в данном исследовании соответствовали международным стандартам протокола ERAS (Enhanced Recovery After Surgery) [18], направленным на улучшение хирургических исходов и ускорение восстановления пациентов. Основные аспекты включают предоперационную подготовку, купирование болевого синдрома, профилактику

специфических осложнений и раннюю активизацию. Эти подходы систематизированы следующим образом.

1. Предоперационная подготовка

Управление периоперационным периодом осуществлялось в соответствии с унифицированным протоколом. С целью профилактики тромбоэмболических осложнений пациентам за 12 часов до хирургического вмешательства назначали низкомолекулярный гепарин в профилактической дозировке, который сочетался с эластической компрессией нижних конечностей. В случаях отсутствия признаков хирургического кровотечения или коагулопатии, терапия низкомолекулярными гепаринами продолжалась на протяжении всего послеоперационного периода.

2. Антибактериальная профилактика

Антибактериальная профилактика проводилась строго по протоколу. Первое введение антибиотиков осуществлялось за 60 минут до начала операции. Пациентам с высоким риском гнойно-септических осложнений курс продлевался до трех суток. При выявлении инфекционных осложнений терапия корректировалась на основании результатов микробиологических исследований, что позволило минимизировать вероятность развития инфекций.

3. Профилактика специфических послеоперационных осложнений

Для предотвращения послеоперационного панкреатита и его осложнений в течение пяти дней использовались синтетические аналоги соматостатина. Также назначались нестероидные противовоспалительные препараты и ингибиторы протонной помпы, первое введение которых проводилось за час до операции. Такой подход позволял эффективно контролировать воспалительные процессы.

4. Ранняя активизация

Ранняя активизация пациентов являлась ключевым компонентом протокола. Уже в первые сутки после операции пациентам разрешался прием до 1000 мл воды. На вторые сутки вводилось пероральное питание, а объем потребляемой жидкости

увеличивался до 1500 мл. К четвертым суткам большинство пациентов могли полностью перейти на энтеральное питание.

5. Оптимизация купирования болевого синдрома

Основное внимание уделялось мультимодальной анальгезии, сочетающей системные препараты, такие как парацетамол и нестероидные противовоспалительные средства, с регионарными методами, как эпидуральная анестезия. Это позволяло эффективно контролировать болевой синдром и минимизировать использование опиоидов, избегая их побочных эффектов, таких как тошнота, запоры и угнетение дыхания. Регулярная оценка боли с помощью визуально-аналоговой шкалы обеспечивала индивидуальный подход к обезболиванию. Контроль боли способствовал ранней активизации пациентов, что снижало риск тромбоэмболических осложнений и ускоряло восстановление.

Методика выполнения операции

Хирургическое вмешательство начиналось с двухподреберного разреза. На первом этапе производилось удаление желчного пузыря. Тракция за культю пузырного протока позволяла рассечь брюшину печечно-двенадцатиперстной связки, выделить печеночные артерии и удалить лимфатические узлы групп 12а, 12b, 8а и 8р. Желудочно-двенадцатиперстную артерию перевязывали или клипировали на уровне её устья. Общий печеночный проток пересекали непосредственно выше впадения пузырного протока. После взятия печеночных артерий на турникет их смещали вверх и медиально, что открывало доступ к воротной вене. Из прилегающих тканей освобождали воротную вену, выполняя лимфодиссекцию узлов 12р группы. В случае опухолей стадии T2–T3 дополнительно удаляли лимфоузлы в области чревного ствола (9-я группа).

Для удобства дальнейших манипуляций дистальную культю общего желчного протока подтягивали вверх и латерально, создавая тоннель над воротной веной в области шейки ПЖ. После этого рассекали желудочно-ободочную связку, начиная от нижней трети желудка и до уровня двенадцатиперстной кишки. Производили мобилизацию антрального отдела желудка и проксимального отдела

двенадцатиперстной кишки. Лимфоузлы 13а группы с прилегающей жировой клетчаткой удаляли вместе с комплексом органов. В случаях отсутствия признаков опухолевой инвазии в стенку двенадцатиперстной кишки её пересекали на 2–3 см дистальнее привратника, при наличии инвазии выполняли резекцию желудка в объёме антрумэктомии.

Далее вскрывали брюшину по нижнему краю шейки ПЖ и освобождали её от прилегающих тканей в проекции верхней брыжеечной вены. Вену визуализировали и отделяли от шейки железы до формирования тоннеля по её верхнему краю. Пересечение шейки ПЖ проводили монополярным электродом, с последующим забором образца ткани для срочного гистологического исследования. Биопсийный материал направляли для оценки резекционных краёв.

Завершив мобилизацию верхней брыжеечной вены, отделяли её от крючковидного отростка железы, при необходимости пересекали венозные притоки, включая ствол Генле. После этого вену смещали влево, обеспечивая доступ к мезопанкреасу. Для завершения сосудистой изоляции пересекали нижнюю поджелудочно-двенадцатиперстную вену и артерию, удаляя также лимфатические узлы 14p и 17a, 17b групп.

При наличии опухолей стадий T1 или НЭО G1 мобилизацию двенадцатиперстной кишки выполняли по методике Кохера. В случаях стадий T2–T3 дополнительно удаляли фасцию Герота с обнажением нижней полой вены и устья левой почечной вены. Нижнюю горизонтальную часть двенадцатиперстной кишки отделяли от верхней брыжеечной артерии, а начальный отдел тощей кишки перемещали через сформированное отверстие слева направо. Завершали пересечение мезопанкреаса и мезодуоденума, удаляя единый блок органов.

После получения результатов срочного гистологического исследования резекционных краёв приступали к реконструктивному этапу. В случаях обнаружения опухолевых клеток выполняли повторное пересечение тканей ПЖ, с повторным срочным гистологическим исследованием, до достижения края ПЖ без

опухолевых клеток. Реконструкцию проводили на одной петле тощей кишки. В зависимости от диаметра ПП:

- при диаметре ПП более 2 мм - формировали двухрядный панкреатоеюноанастомоз конец-в-бок, узловыми швами рассасывающейся монофиламентной нитью 5/0;
- при диаметре менее 2 мм и «мягкой» железе – формировали инвагинационный однорядный панкреатоеюноанастомоз непрерывным швом, рассасывающейся монофиламентной нитью 4/0.

На расстоянии 15–20 см от петли тонкой кишки создавали однорядный гепатоеюноанастомоз по типу конец в бок, используя непрерывный обвивной шов из монофиламентной рассасывающейся нити 5/0. В случаях, когда диаметр общего печеночного протока составлял менее 5 мм, предпочтение отдавалось узловым швам. На расстоянии 60–70 см накладывали однорядный переднеободочный дуоденоеюноанастомоз, при этом задняя и передняя стенки формировались непрерывным швом с применением монофиламентной рассасывающейся нити 3/0.

Заключительным этапом устанавливали силиконовые дренажи в подпеченочное пространство для контроля состояния панкреато- и гепатоеюноанастомозов.

2.6 Гистологическое исследование

Все операционные образцы тканей направлялись на гистологическое исследование, которое включало как срочные, так и плановые методики, позволяя максимально точно оценить морфологическое состояние ПЖ.

Срочное гистологическое исследование

Для выполнения срочного гистологического исследования использовали криостатную технику. Из образца ткани изготавливали срезы толщиной 5–7 мкм с

помощью криостата, которые затем окрашивали гематоксилином и эозином по стандартной методике. Такая окраска обеспечивала быстрое выявление ключевых структурных изменений в ткани, включая:

- наличие опухолевых клеток на краях резекции;
- степень фиброзных изменений и воспалительных процессов;
- характеристику клеточного состава (ацинарные структуры, протоки и островки Лангерганса).

Срочное исследование позволяло оперативно принимать решения о необходимости дополнительной резекции культи ПЖ или корректировке хирургической тактики в ходе операции.

Плановое гистологическое исследование

Плановое исследование выполнялось с использованием стандартного метода парафиновой заливки. Для этого тканевые образцы подвергали фиксации в 10%-м растворе нейтрального формалина, после чего проводили этапы обезвоживания, заливки в парафин и изготовления микроскопических срезов толщиной 4–6 мкм. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином для детального изучения структуры тканей.

Данный метод позволял более глубоко анализировать гистологические изменения, такие как:

- соотношение ацинарной и фиброзной ткани;
- степень повреждения ткани;
- наличие опухолевой инвазии и ее границы.

Определение площади функционирующих ацинарных структур (ФАС)

Количество функционирующих ацинарных структур оценивалось как в срочных, так и в плановых гистологических срезах. Для этого проводили визуальный анализ полного среза ткани ПЖ с использованием светового микроскопа. Занимаемую ФАС площадь выражали в процентах от общей площади среза ткани, исключая области, занятые протоками и островками Лангерганса.

Такой метод обеспечивал объективную оценку функционального состояния ткани ПЖ, что имело важное значение для прогнозирования послеоперационных осложнений, включая ПС.

Таким образом, комплексное использование срочных и плановых гистологических методик позволило оперативно принимать решения во время операции и детально изучать морфологические изменения после вмешательства для определения дальнейшей тактики лечения. Оценка площади ФАС дополняла клиническую картину, предоставляя информацию о функциональном состоянии ткани ПЖ и потенциальных рисках развития ПС.

2.7 Статистическая обработка данных

Статистический анализ и моделирование проводилось с использованием оригинальных компьютерных программ, разработанных на языке программирования Python с применением специализированных библиотек. Эти инструменты обеспечивали высокую точность расчетов и возможность создания многоуровневых прогностических моделей. Исходные коды программных решений представлены в Приложении А.

Корреляция исследуемых факторов определялась с применением коэффициентов корреляции Спирмена, который используется для анализа ранговых данных, и фи-коэффициента для категориальных переменных. Для определения статистически значимых различий между группами использовались непараметрические методы, такие как U-критерий Манна-Уитни и тест Краскела-Уоллиса.

В качестве прогностических моделей применялись методы логистической регрессии, которые позволяли оценивать вероятность развития осложнений на основании множества факторов риска, и алгоритмы дерева решений, предоставлявшие интерпретируемую и визуально понятную структуру для анализа

предикторов. Для валидации моделей использовался метод перекрестной проверки (cross-validation), что обеспечивало высокую надежность и точность результатов.

Кроме того, оценка качества моделей проводилась с использованием следующих метрик: AUC-ROC, отражающая общую предсказательную способность моделей, и F1-score, используемая для сбалансированного учета чувствительности и специфичности. Все статистические гипотезы проверялись на уровне значимости 0,05, а результаты представлены с указанием 95%-го доверительного интервала.

Такой подход позволил объективно оценить взаимосвязь факторов риска и клинических исходов, а также разработать высокоточные прогностические модели для предоперационной и интраоперационной оценки.

ГЛАВА 3 ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РАЗВИТИЯ ПАНКРЕАТИЧЕСКОГО СВИЩА

3.1 Факторы риска возникновения панкреатического свища

На основании анализа международной литературы и опыта работы отделения были отобраны наиболее значимые предикторы, позволяющие еще до окончания хирургического вмешательства прогнозировать вероятность возникновения ПС. К данным предикторам относятся характер поражения головки ПЖ или периампулярной зоны, плотность паренхимы ПЖ и ИПП, определяемые при выполнении КТ с внутривенным контрастированием на предоперационном этапе, ИМТ и возраст пациента, интраоперационная кровопотеря, пальпаторная оценка плотности ПЖ и доля ФАС в срезе ПЖ.

Характер поражения головки ПЖ или периампулярной зоны

Согласно данным мировой литературы, характер поражения головки ПЖ является одним из основополагающих предикторов, позволяющих судить о вероятности возникновения ПС. По данным проведенных исследований ПС возникает чаще при выполнении ПДР по поводу НЭО и кистозных опухолей, рака ТООЖП и БСДПК, чем после ПДР, выполненных по поводу протоковой аденокарциномы и хронического панкреатита [6, 102]. В связи с этим в группу высокого риска возникновения ПС вошли 74 (38%) пациента с НЭО и кистозными опухолями головки ПЖ, раком ТООЖП или БСДПК, а в группу низкого риска вошло 120 (62%) пациентов с протоковой аденокарциномой головки ПЖ и хроническим панкреатитом (Таблица 14).

Таблица 14 - Распределение пациентов по группам риска в зависимости от характера поражения головки ПЖ или периампулярной зоны

Диагноз	Группа высокого риска	Группа низкого риска
Количество пациентов (n = 194)	74 (38%)	120 (62%)

Плотность паренхимы ПЖ, определяемая по данным предоперационной КТ

Согласно проведенным исследованиям, КТ позволяет оценить плотность паренхимы ПЖ на дооперационном этапе и за счет этого прогнозировать вероятность возникновения ПС [27, 39, 50, 85]. Для оценки плотности паренхимы ПЖ в исследование использовалась ранее описанная методика [42]. КТ-признаки «мягкой» ПЖ были выявлены у 39 (20,1%) пациентов, «плотной» ПЖ – 155 (79,9%) пациентов (Таблица 15).

Таблица 15 – Распределение пациентов в зависимости от плотности ПЖ по данным КТ

Плотность ПЖ	“Мягкая” ПЖ	“Плотная” ПЖ
Количество пациентов (n = 194)	39 (20,1%)	155 (79,9%)

Индекс массы тела пациента

ИМТ является одним из самых распространенных предикторов и используется во многих прогностических шкалах [44, 96]. Проведенные исследования показали, что при $\text{ИМТ} \geq 25 \text{ кг/м}^2$ ПС в послеоперационном периоде возникают статистически чаще, чем при $\text{ИМТ} < 25 \text{ кг/м}^2$ [44, 56, 81, 96]. В нашем исследовании фактором риска был выбран $\text{ИМТ} \geq 25$. В группу высокого риска

вошло 85 (43,8%) пациентов, в группу низкого риска было включено 109 (57,2%) пациентов (Таблица 16).

Таблица 16 - Распределение пациентов в зависимости от ИМТ

Индекс массы тела	ИМТ <25 кг/м²	ИМТ ≥ 25 кг/м²
Количество пациентов (n = 194)	109 (56,2%)	85 (43,8%)

Возраст пациента

Возраст пациента как прогностический фактор используется в некоторых шкала прогнозирования ПС [19]. Фактором риска является возраст пациентов <60 лет. В группу высокого риска (<60 лет) вошло 95 (49%), в группу пациентов низкого риска (> 60 лет) 99 (51%) пациентов (Таблица 17).

Таблица 17 - Распределение пациентов в зависимости от возраста

Возраст пациентов	> 60 лет	< 60 лет
Количество пациентов (n = 194)	99 (51%)	95 (49%)

Пальпаторная оценка структуры ПЖ

Важнейшим прогностическим фактором является интраоперационная визуальная и пальпаторная оценка ПЖ. Данный метод всегда являлся самым распространенным среди хирургов. В подавляющем большинстве исследований «мягкая» паренхима ПЖ является основополагающим фактором риска возникновения ПС в послеоперационном периоде [1, 117]. В нашем исследовании плотность ПЖ определялась по совокупности визуально сохраненной

«дольчатости» железы и ее пальпаторной оценке. Фактором риска в данном случае выбрана «мягкая» структура ПЖ при пальпаторной оценке. При пальпации «мягкая» структура ПЖ была определена в 55 (28,4%) случаях, «плотная» структура ПЖ – в 139 (71,6%) случаях (Таблица 18).

Таблица 18 – Распределение пациентов в зависимости от пальпаторной оценки плотности паренхимы ПЖ

Пальпаторная плотность ПЖ	«Мягкая» паренхима	«Плотная» паренхима
Количество пациентов (n = 194)	55 (28,4%)	139 (71,6%)

Доля функционирующих ацинарных структур в срезе ПЖ

По данным опубликованных исследований доля функционирующих ацинарных структур в срезе ПЖ позволяет объективно оценивать экзокринную функцию ПЖ и прогнозировать вероятность возникновения ПС [10, 66, 88, 106, 109]. Авторы доказали, что при доле более 40% ацинарных структур в срезе ПЖ свищи в послеоперационном периоде возникают достоверно чаще, чем при доле ФАС менее 40% [66]. Фактором риска возникновения ПС в нашем исследовании было выбрано наличие 40% и более функционирующих ацинарных структур в срезе ПЖ. При срочном гистологическом исследовании в срезе ПЖ доля ФАС более 40% была выявлена в 80 (41,2%) случаях, доля ФАС менее 40% в срезе ПЖ была выявлена в 114 (58,8%) (Таблица 19).

Таблица 19 – Распределение пациентов ретроспективной группы в зависимости от доли ФАС в срезе ПЖ

Доля ФАС в срезе ПЖ	< 40%	> 40%
Количество пациентов (n = 194)	80 (41,2%)	114 (58,8%)

Интраоперационная кровопотеря

Последним из выбранных предикторов является интраоперационная кровопотеря. Данный предиктор также используется во многих шкалах прогнозирования ПС [28]. По данным исследователей при кровопотере более 400 мл количество ПС в послеоперационном периоде статистически значимо увеличивается [28, 93]. В нашем исследовании фактором риска возникновения ПС была принята кровопотеря объемом более 700 мл. Пациентов с интраоперационной кровопотерей более 700 мл было 34 (17,5%), пациентов с кровопотерей менее 700 мл было 160 (82,4%) (Таблица 20).

Таблица 20 – Распределение пациентов ретроспективной группы по объему интраоперационной кровопотери

Объем интраоперационной кровопотери	< 700 мл	> 700 мл
Количество пациентов (n = 194)	160 (82,4%)	34 (17,5%)

Таким образом, был проведен анализ каждого из указанных факторов риска возникновения ПС в послеоперационном периоде. Все пациенты ретроспективной группы были распределены по группам наличия либо отсутствия факторов риска

возникновения ПС. Распределение пациентов по группам отображено в Таблице 21.

Таблица 21 – Распределение пациентов ретроспективной группы по группам наличия либо отсутствия факторов риска возникновения панкреатического свища

Прогностический фактор	Отсутствие фактора риска	Наличие фактора риска
Характер заболевания ПЖ	120 (61,8%)	74 (38,2%)
Плотность паренхимы ПЖ по данным КТ	155 (79,9%)	39 (20,1%)
Пальпаторная оценка ПЖ	139 (71,6%)	55 (28,4%)
Индекс массы тела	111 (57,2%)	83 (42,8%)
Возраст пациента	99 (51%)	95 (49%)
Доля ФАС	114 (58,8%)	80 (41,2%)
Интраоперационная кровопотеря	160 (82,5%)	34 (17,5%)

3.2 Частота возникновения ПС в зависимости от факторов риска

У пациентов из ретроспективной группы при ПДР, выполненных по поводу протоковой аденокарциномы и хронического панкреатита, ПС возник в 20 случаях (16,5%), при ПДР, выполненных по поводу других заболеваний билиопанкреатодуоденальной зоны (рак ТООЖП, БСДПК, НЭО и кистозная опухоль) ПС возник в 20 (27,4%) случаях (Таблица 22). Статистический анализ

показал $p=0,08$, что превышает уровень значимости $p<0,05$. Таким образом, разница в частоте возникновения ПС между группами с различными характеристиками поражения ПЖ не является статистически значимой. Однако тенденция к более высокой частоте ПС у пациентов с другими заболеваниями билиопанкреатодуоденальной зоны может требовать дальнейшего исследования.

Таблица 22 – Частота возникновения ПС у пациентов ретроспективной группы в зависимости от характера поражения ПЖ

Характер поражения ПЖ (n=194)	Протоковая аденокарцинома, хронический панкреатит (n = 120)	Другие заболевания билиопанкреатодуоденальной зоны (n = 74)	р-значение
ПС (n = 40)	20 (16,5%)	20 (27,4%)	0,08

Согласно данным ретроспективного анализа, из 39 пациентов с предоперационно установленной "мягкой" структурой поджелудочной железы (ПЖ) по данным КТ, панкреатический свищ (ПС) был зарегистрирован в 18 случаях, что составило 46,2%. Среди 155 пациентов с "плотной" структурой ПЖ свищ был выявлен в 22 случаях, что составило 14,2% (Таблица 23). Статистический анализ показал p -значение = 0,00001, что указывает на высокую статистическую значимость различий в частоте возникновения ПС между группами. Эти данные демонстрируют, что "мягкая" структура ПЖ ассоциируется с существенно более высоким риском формирования ПС по сравнению с "плотной" структурой. Полученный результат подчеркивает важность предоперационной оценки плотности ПЖ для прогнозирования риска послеоперационных осложнений.

Таблица 23 – Частота возникновения ПС у пациентов ретроспективной группы в зависимости от плотности ПЖ по данным КТ

Структура ПЖ по КТ	“Мягкая” (n = 39)	“Плотная” (n = 155)	р-значение
ПС (n = 40)	18 (46,2%)	22 (14,2%)	0,00001

Интраоперационно при пальпаторной оценке у 55 пациентов была выявлена «мягкая» паренхима ПЖ. У данной группы пациентов ПС возник в 22 (40%) случаях. В то же время у 139 пациентов была выявлена «плотная» паренхима железы и ПС возник в 18 (12,9%) случаях (Таблица 24). Статистический анализ показал р-значение = 0,00002, что свидетельствует о высокой степени значимости различий. Эти данные подтверждают, что мягкая консистенция паренхимы ПЖ является важным предиктором высокого риска формирования ПС в послеоперационном периоде.

Таблица 24 – Частота возникновения ПС у пациентов ретроспективной группы в зависимости от пальпаторной оценки плотности паренхимы ПЖ

Пальпаторная оценка плотности ПЖ	«Мягкая» паренхима (n = 55)	«Плотная» паренхима (n = 139)	р-значение
ПС (n = 40)	22 (40%)	18 (12,9%)	0,00002

Из 39 пациентов с ИПП $\leq 0,2$ свищ возник в 15 (38,5%) случаях, в то же время из 155 пациентов с ИПП $> 0,2$ свищ возник в 25 (16,1%) случаях (Таблица 25). Различие в частоте возникновения ПС между группами оказалось статистически значимым ($p=0,002$), что указывает на сильную корреляцию между низким

значением ИПП и повышенным риском формирования ПС. Так низкий ИПП ($\leq 0,2$) ассоциирован с существенно более высокой вероятностью развития ПС в послеоперационном периоде.

Таблица 25 – Частота возникновения ПС у пациентов ретроспективной группы в зависимости от индекса панкреатического протока

ИПП	$\leq 0,2$ (n = 39)	$> 0,2$ (n = 155)	р-значение
ПС (n = 40)	15 (38,5%)	25 (16,1%)	0,002

Среди 85 пациентов с индексом массы тела (ИМТ) ≥ 25 в послеоперационном периоде панкреатический свищ (ПС) возник в 22 (25,9%) случаях. В группе пациентов с ИМТ < 25 , включающей 109 человек, частота возникновения ПС составила 19 (17,4%) случаев. Таким образом, при сравнении этих двух групп статистически значимой разницы не выявлено, что подтверждается р-значением, равным 0,15 (Таблица 26). Это указывает на отсутствие достоверной связи между уровнем ИМТ и частотой развития ПС в исследуемой выборке.

Таблица 26 – Частота возникновения ПС у пациентов ретроспективной группы в зависимости от ИМТ

ИМТ	≥ 25 кг/м (n = 85)	< 25 кг/м (n = 109)	р-значение
ПС (n = 40)	22 (25,9%)	19 (17,4%)	0,15

Анализ данных показал, что возраст пациентов не оказывает статистически значимого влияния на частоту возникновения ПС. В группе пациентов старше 60 лет частота ПС составила 18,2%, тогда как в группе пациентов младше 60 лет она была несколько выше – 23,2%. Однако значение $p=0,39$ свидетельствует о том, что

различие между группами не является статистически значимым. Таким образом, возраст не может рассматриваться как независимый фактор риска развития ПС в данной ретроспективной группе.

Таблица 27 – Частота возникновения ПС у пациентов ретроспективной группы в зависимости от возрастной группы

Возраст	< 60 лет (n = 95)	≥ 60 лет (n = 99)	р-значение
ПС (n = 40)	22 (23,2%)	18 (18,2%)	0,39

У пациентов с долей ФАС >40% частота ПС составила 31 случай (38,7%), в то время как в группе с долей ФАС <40% ПС был выявлен только в 9 случаях (7,8%). Статистический анализ подтвердил высокую значимость различий между группами, что отражается в р-значении, равном 0,00001 (Таблица 28).

Таблица 28 – Частота возникновения ПС у пациентов ретроспективной группы в зависимости от доли функционирующих ацинарных структур в срезе ПЖ

Доля ФАС	< 40% (n = 114)	> 40% (n = 80)	р-значение
ПС (n = 40)	9 (7,8%)	31 (38,7%)	0,00001

Среди пациентов с объемом кровопотери более 700 мл ПС был выявлен в 7 случаях, что составляет 20,5%. В то же время среди пациентов с кровопотерей менее 700 мл ПС возник в 33 случаях, что эквивалентно 20,6% (Таблица 29). Анализ данных показывает практически идентичные показатели частоты ПС в обеих группах, при этом р-значение составило 0,9, что свидетельствует об отсутствии статистически значимых различий между группами. Это указывает на то, что объем

интраоперационной кровопотери, превышающий 700 мл, не является существенным фактором риска развития ПС.

Таблица 29 – Частота возникновения ПС у пациентов ретроспективной группы в зависимости от объема интраоперационной кровопотери

Объем интраоперационной кровопотери	< 700 мл (n = 160)	> 700 мл (n = 34)	р-значение
ПС (n = 40)	7 (20,5%)	33 (20,6%)	0,9

Распределение частоты возникновения ПС в зависимости от всех факторов риска отображено в сводной Таблице 30. Наиболее значимыми факторами риска развития ПС являются низкая плотность паренхимы ПЖ по данным КТ, пальпаторная оценка мягкости паренхимы, низкий ИПП и высокая доля ФАС в срезах железы. Эти факторы статистически достоверно коррелируют с частотой возникновения ПС ($p < 0,05$). В то же время такие параметры, как характер поражения ПЖ, ИМТ, возраст пациента и объем интраоперационной кровопотери, не демонстрируют статистически значимой связи с частотой формирования ПС ($p > 0,05$).

Таблица 30 – Частота возникновения ПС в ретроспективной группе в зависимости от фактора и группы риска (общее количество пациентов – 194, количество пациентов с ПС – 40)

Прогностический фактор	Частота ПС при отсутствии фактора риска	Частота ПС при наличии фактора риска	р-значение
Характер поражения ПЖ	20 (16,5%)	20 (27,4%)	0,08
Плотность паренхимы ПЖ по данным КТ	22 (14,2%)	18 (46,2%)	0,00001
Пальпаторная оценка плотности ПЖ	18 (12,9%)	22 (40%)	0,00002
ИПП	25 (16,1%)	15 (38,5%)	0,002
ИМТ	19 (17,4%)	22 (25,9%)	0,15
Возраст пациента	22 (23,2%)	18 (18,2%)	0,39
Доля ФАС	9 (7,8%)	31 (38,7%)	0,00001
Интраоперационная кровопотеря	33 (20,6%)	7 (20,5%)	0,9

3.3 Материалы и методы анализа данных ретроспективной группы

Исходными данными были результаты бинарной классификации семи факторов риска (риск по возрасту, высокий риск по диагнозу (1 - не протоковая аденокарцинома; 0 - протоковая аденокарцинома/хронический панкреатит),

высокий риск по ацинарным клеткам, высокий риск по данным КТ, высокий риск по пальпации, риск по кровопотере, риск по данным ИМТ) у 184 пациентов в возрасте от 31 года до 79 лет. Для каждого из пациентов было установлено наличие или отсутствие послеоперационных осложнений.

Для возможности математического и компьютерного моделирования методами машинного обучения исходные данные подверглись аугментации (дополнению) путем применения бутстрап процедуры с возвратной выборкой из 5000 пациентов с осложнениями и 5000 пациентов без осложнений, затем получившиеся наборы записей перемешивались в случайном порядке. Для проверки статистической однородности исходной и аугментированной выборок для каждого фактора был применен критерий Хи-квадрат. Результаты сравнительного анализа исходного и аугментированного наборов данных представлены в Таблице 31.

Таблица 31 – Статистические показатели сравнительного анализа исходного и аугментированного наборов данных

Фактор	Статистика Хи-квадрат	р-значение
Риск по возрасту	0,0267	0,956
Риск по диагнозу	0,0434	0,930
Риск по ФАС	0,0289	0,950
Риск по данным КТ	0,0399	0,927
Риск по пальпации	0,0296	0,951
Кровопотеря	0,0610	0,909
Риск по ИМТ	0,0198	0,964
Осложнение	0,0544	0,926

В результате получены статистически однородные результаты ($p>0,05$), которые подтверждают, что процедура аугментации данных не привнесла значимых искажений, и полученная аугментированная выборка сохраняет те же статистические свойства, что и исходные данные. Это обеспечивает корректность дальнейшего математического анализа, моделирования и применения методов машинного обучения.

Статистический анализ и моделирование проводилось с помощью оригинальных компьютерных программ, разработанных на языке программирования Python с использованием специализированных модулей (библиотек) этого языка. Исходные коды представлены в Приложении А.

Корреляция исследуемых факторов определялась с применением коэффициентов корреляции Спирмана и фи-коэффициента. В качестве прогностических моделей использовались модели на основании логистической регрессии и дерева решений.

3.4 Результаты обработки данных ретроспективной группы

На рисунке 6 показана тепловая карта матрицы коэффициентов корреляции Спирмана исследуемых прогностических факторов. Также на рисунке 7 продемонстрирована тепловая карта матрицы фи-коэффициентов корреляции, который по своей математической природе наиболее приспособлен для исследований взаимосвязи бинарных переменных.

Визуализация показывает силу и направление связи между парами факторов с помощью цветовой шкалы:

- Красные оттенки указывают на положительную корреляцию, т.е. увеличение одного показателя связано с увеличением другого.
- Синие оттенки указывают на отрицательную корреляцию, где увеличение одного фактора связано со снижением другого.

- Интенсивность цвета отражает силу связи: чем насыщеннее оттенок, тем сильнее корреляция.

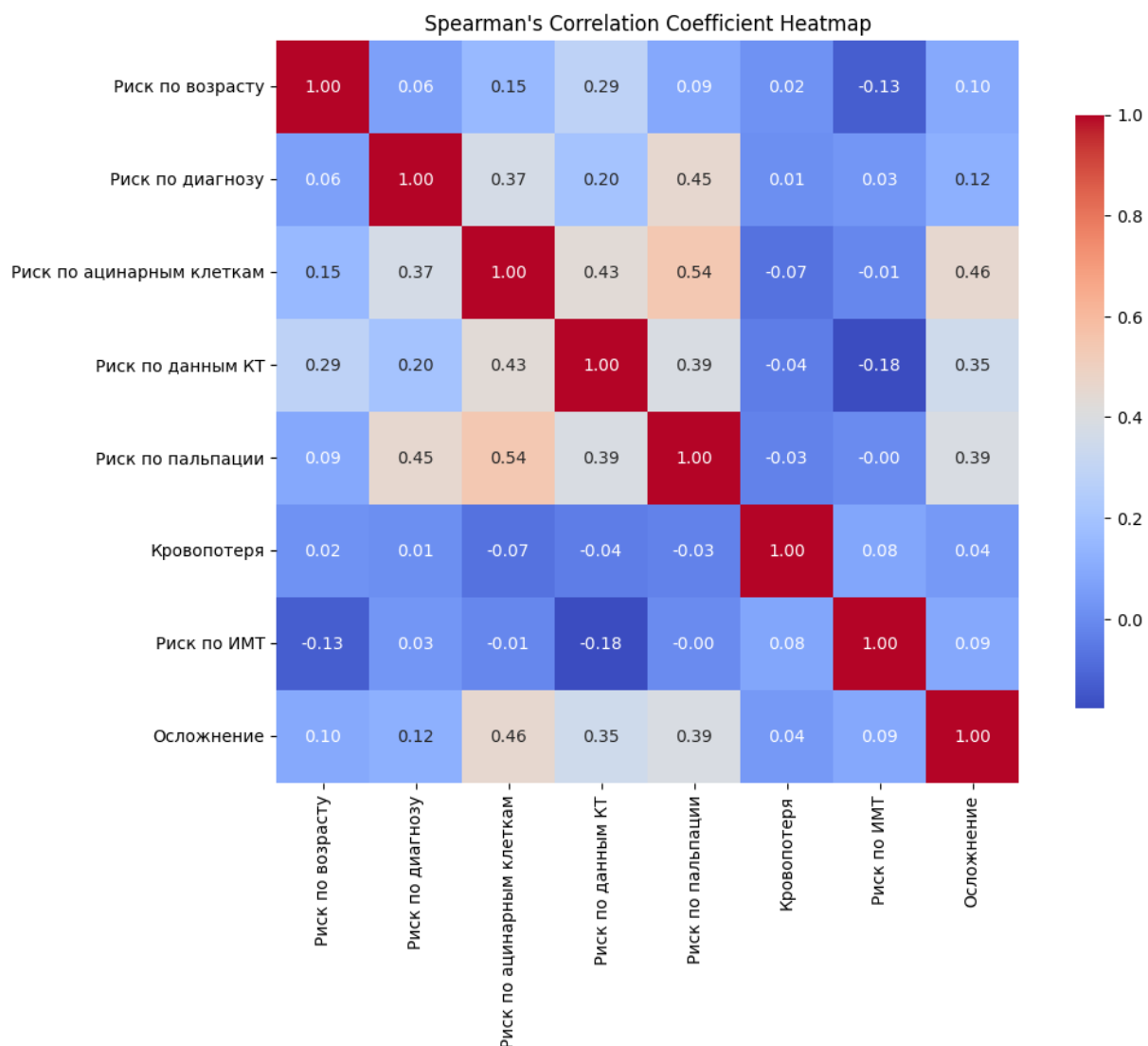


Рисунок 6 – Коэффициенты корреляции Спирмана исследуемых факторов. Тепловая карта коэффициентов корреляции Спирмана, демонстрирующая силу и направление связи между исследуемыми факторами риска, где наиболее значимыми корреляциями являются связи осложнений с риском по ФАС и данным КТ.



Рисунок 7 – Фи-коэффициенты корреляции исследуемых факторов. В отличие от коэффициентов Спирмана, которые отражают силу связи для количественных и порядковых данных, фи-коэффициенты более точно характеризуют бинарные переменные. Значения от 0 до ± 1 показывают степень зависимости: чем ближе значение к 1 (или -1), тем сильнее корреляция.

Ключевые наблюдения:

1. *Осложнение и риск по ФАС:* коэффициент корреляции составляет 0,46, что указывает на умеренную положительную связь. Это означает, что более высокий риск, связанный с ФАС, чаще ассоциируется с послеоперационными осложнениями.

2. *Осложнение и риск по данным КТ*: корреляция 0,35 также показывает положительную, но менее выраженную связь. Данные КТ, определяющие параметры ПЖ (например, плотность), оказываются полезными для прогнозирования осложнений.
3. *Риск по пальпации и ФАС*: коэффициент 0,54 указывает на наиболее сильную корреляцию среди представленных данных. Это свидетельствует о том, что результаты интраоперационной пальпации напрямую связаны с количеством ФАС, что логично в контексте оценки "мягкой" поджелудочной железы.
4. *Риск по диагнозу*: Коэффициент корреляции между диагнозом и осложнениями составляет 0,12, её низкое значение указывает, что сам по себе диагноз не является мощным предиктором осложнений. Несмотря на слабую корреляцию с осложнениями, диагноз может играть косвенную роль через другие факторы, такие как ФАС (0,37) и пальпация (0,45). Наличие протоковой аденокарциномы или хронического панкреатита (в сравнении с непротоковыми опухолями) связано с меньшей вероятностью осложнений, возможно, из-за наличия фиброзных изменений и сниженной активности ацинарных клеток.
5. *Риск по возрасту и другие факторы*: возраст показывает слабую корреляцию с большинством факторов (не выше 0,29) и незначимую связь с осложнениями (0,10), что подтверждает его менее выраженное влияние на исходы операций.
6. *Интраоперационная кровопотеря*: кровопотеря демонстрирует слабую связь (максимум 0,08) с другими переменными, включая осложнения. Это может говорить о том, что данный фактор имеет менее предсказуемый характер по сравнению с остальными.
7. *Риск по ИМТ и осложнения*: между ИМТ и осложнениями существует слабая отрицательная связь (-0,10), что подтверждает незначительное влияние этого фактора на изучаемые результаты.

Таким образом тепловые карты демонстрируют умеренные и слабые корреляции между факторами риска и развитием осложнений. Наиболее значимые корреляции наблюдаются между риском по ФАС, риском по данным КТ и осложнениями, что подтверждает их прогностическую ценность. Результаты также подчеркивают тесную связь между ФАС и интраоперационной пальпацией ПЖ. Слабая или отсутствующая корреляция для ряда факторов (например, возраст, ИМТ и кровопотеря) указывает на их ограниченную роль в прямом прогнозировании осложнений.

В таблицах 32–33 приведены р-значения для коэффициентов Спирмана и фи-коэффициентов соответственно. Исследование коэффициентов корреляции показало, что каждый из исследуемых факторов слабо взаимосвязан с любым другим фактором (кроме риска по ФАС и риску по диагнозу, которые имеют прямую корреляцию средней силы), что со статистической точки зрения позволяет использовать эти факторы в математических моделях одновременно. Приведенные р-значения как для коэффициента Спирмана, так и для фи-коэффициента убедительно доказываются, что вычисленные значения указанных коэффициентов статистически значимо отличаются от нуля для каждого из исследуемых факторов.

Таблица 32 – Р-значения для коэффициентов корреляции Спирмана исследуемых факторов

Фактор	Риск по возрасту	Риск по диагнозу	Риск по ФАС	Риск по данным КТ	Риск по пальпации	Кровопотеря	Риск по ИМТ	Осложнение
Риск по возрасту	0,00E+00	5,49E-10	1,21E-54	1,06E-186	1,39E-19	1,31E-01	2,06E-40	1,58E-22
Риск по диагнозу	5,49E-10	0,00E+00	0,00E+00	5,64E-89	0,00E+00	3,47E-01	1,20E-03	1,73E-31
Риск по ФАС	1,21E-54	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00	1,05E-13	1,85E-01	0,00E+00

Продолжение таблицы 32

Риск по данным КТ	1,06E-186	5,64E-89	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00	2,10E-05	1,85E-72	4,41E-281
Риск по пальпации	1,39E-19	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00	7,22E-03	8,31E-01	0,00E+00
Кровопотеря	1,31E-01	3,47E-01	1,05E-13	2,10E-05	7,22E-03	0,00E+00	1,75E-16	2,51E-05
Риск по ИМТ	2,06E-40	1,20E-03	1,85E-01	1,85E-72	8,31E-01	1,75E-16	0,00E+00	2,13E-19
Осложнение	1,58E-22	1,73E-31	0,00E+00	4,41E-281	0,00E+00	2,51E-05	2,13E-19	0,00E+00

Таблица 33 – Р-значения для Фи-коэффициентов корреляции исследуемых факторов

Фактор	Риск по возрасту	Риск по диагнозу	Риск по ФАС	Риск по данным КТ	Риск по пальпации	Кровопотеря	Риск по ИМТ	Осложнение
Риск по возрасту	0,00E+00	6,46E-10	6,90E-54	7,52E-179	1,97E-19	1,37E-01	5,76E-40	2,39E-22
Риск по диагнозу	6,46E-10	0,00E+00	7,20E-300	4,37E-87	0,00E+00	3,60E-01	1,29E-03	3,43E-31
Риск по ФАС	6,90E-54	7,20E-300	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00	1,37E-13	1,92E-01	0,00E+00
Риск по данным КТ	7,52E-179	4,37E-87	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00	2,40E-05	3,57E-71	1,18E-263
Риск по пальпации	1,97E-19	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00	7,83E-03	8,47E-01	0,00E+00
Кровопотеря	1,37E-01	3,60E-01	1,37E-13	2,40E-05	7,83E-03	0,00E+00	2,43E-16	2,83E-05
Риск по ИМТ	5,76E-40	1,29E-03	1,92E-01	3,57E-71	8,47E-01	2,43E-16	0,00E+00	2,98E-19
Осложнение	2,39E-22	3,43E-31	0,00E+00	1,18E-263	0,00E+00	2,83E-05	2,98E-19	0,00E+00

В таблице 34 представлены ключевые метрики работы модели логистической регрессии, в результате аугментации данных, используемой для прогнозирования послеоперационных осложнений.

Таблица 34 – Основные метрики модели логистической регрессии

Показатели модели	Точность	Чувствительность	F1 метрика	Количество вхождений прогнозируемого исхода
0 - нет осложнений	0,75	0,74	0,74	1461
1 - осложнения	0,75	0,76	0,76	1539
Достоверность (ассигасу)	0,75	0,75	0,75	0,75
Среднее	0,75	0,75	0,75	3000
Среднее взвешенное	0,75	0,75	0,75	3000

Точность составляет 0,75, что означает, что 75% предсказаний положительных и отрицательных исходов являются корректными. Чувствительность для категории осложнений составляет 0,76, указывая на то, что модель правильно идентифицирует 76% пациентов с осложнениями. F1-метрика, отражающая баланс между точностью и чувствительностью, варьируется от 0,74 до 0,76, подтверждая сбалансированность модели. Модель правильно классифицировала 1461 случай отсутствия осложнений и 1539 случаев их наличия, при общем количестве наблюдений 3000. Доля достоверности (ассигасу), равная 0,75, подтверждает, что модель успешно классифицирует исходы в 75% случаев. Указанные результаты свидетельствуют о высокой надёжности модели на

расширенной выборке, обеспечивая её применимость для клинического прогнозирования и выявления пациентов с высоким риском развития осложнений.

Анализ разработанной модели логистической регрессии позволил определить значимость отдельных факторов в прогнозировании послеоперационных осложнений. Количественная оценка влияния факторов, выраженная через отношение шансов (ОШ), представлена в Таблице 35. Наибольший вклад в вероятность развития осложнений вносят риск по ФАС (ОШ=2,73) и риск по данным КТ, что подтверждается их высокой прогностической ценностью. Значение ОШ=2,73 для ФАС указывает на то, что наличие этого фактора увеличивает вероятность осложнений более чем в 2,7 раза. В то же время риск по диагнозу, имеющий ОШ=0,34, демонстрирует обратную зависимость и снижает вероятность возникновения осложнений на 66%, что может быть связано с менее агрессивными диагнозами или фиброзными изменениями тканей.

Таблица 35 – Важность факторов в модели логистической регрессии

Фактор	Отношение шансов (ОШ)	12,5%- процентиль	97,5%- процентиль
Риск по ФАС	2,73	2,40	3,09
Риск по данным КТ	2,63	2,28	3,04
Риск по пальпации	2,48	2,16	2,86
Кровопотеря	1,13	0,99	1,29
Риск по ИМТ	0,89	0,81	0,97
Риск по возрасту	0,50	0,45	0,56
Риск по диагнозу	0,34	0,30	0,39

Графическое представление данных в виде номограммы (Рисунок 8) демонстрирует линейное увеличение риска осложнений при росте значений факторов, таких как риск по ФАС и данные КТ. Факторы риск по пальпации и кровопотеря имеют умеренное влияние на исход операции, в то время как ИМТ

демонстрирует минимальное воздействие, что подтверждается слабым наклоном линий на графике. Особое внимание следует уделять факторам с наиболее выраженным влиянием, так как их динамика напрямую коррелирует с вероятностью осложнений.

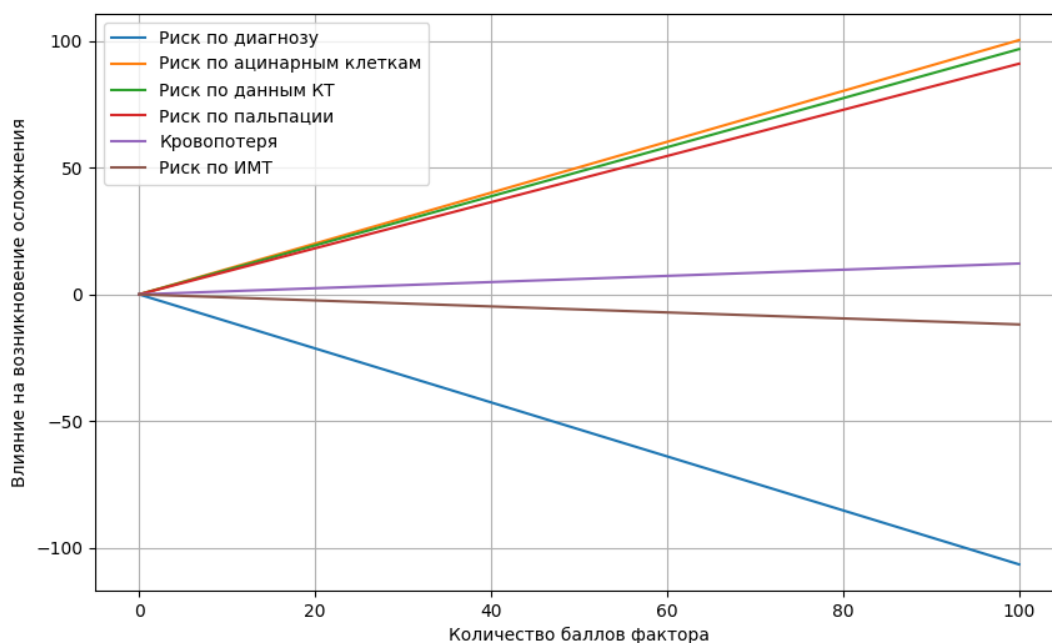


Рисунок 8 – Номограмма модели логистической регрессии

Таким образом, основными предикторами послеоперационных осложнений являются риск по ФАС и риск по данным КТ, которые должны учитываться при планировании хирургического вмешательства и послеоперационного наблюдения. Наличие обратной связи для фактора риск по диагнозу предполагает, что его учет может снижать вероятность развития осложнений.

С целью значительного улучшения прогностической способности модели было предложено разработать модель на основе математического аппарата дерева решений, графическое представление которой изображено на Рисунке 9 (Приложение Б). Следует отметить, что деревья решений наиболее приспособлены для регрессионного вывода исхода для факторов разных размерностей и порядков без необходимости нормализации и/или стандартизации входных данных.

Разнородность и разноразмерность данных частое явление в биомедицинских исследованиях, поэтому следовало ожидать лучших результатов прогнозирования именно для этого типа моделей.

Среди наиболее важных факторов возникновения осложнений, согласно модели дерева решений, выделяется риск по ФАС, что согласуется также с результатами применения модели логистической регрессии. Остальные факторы по модели дерева решений демонстрируют вклад в возникновение осложнений значительно меньший, что можно видеть в Таблице 36 и в графическом виде на Рисунке 10.

Таблица 36 – Важность факторов в модели дерева решений

Факторы	Важность
Риск по ФАС	0,359
Риск по возрасту	0,192
Риск по данным КТ	0,155
Риск по ИМТ	0,103
Риск по диагнозу	0,093
Риск по пальпации	0,067
Кровопотеря	0,032

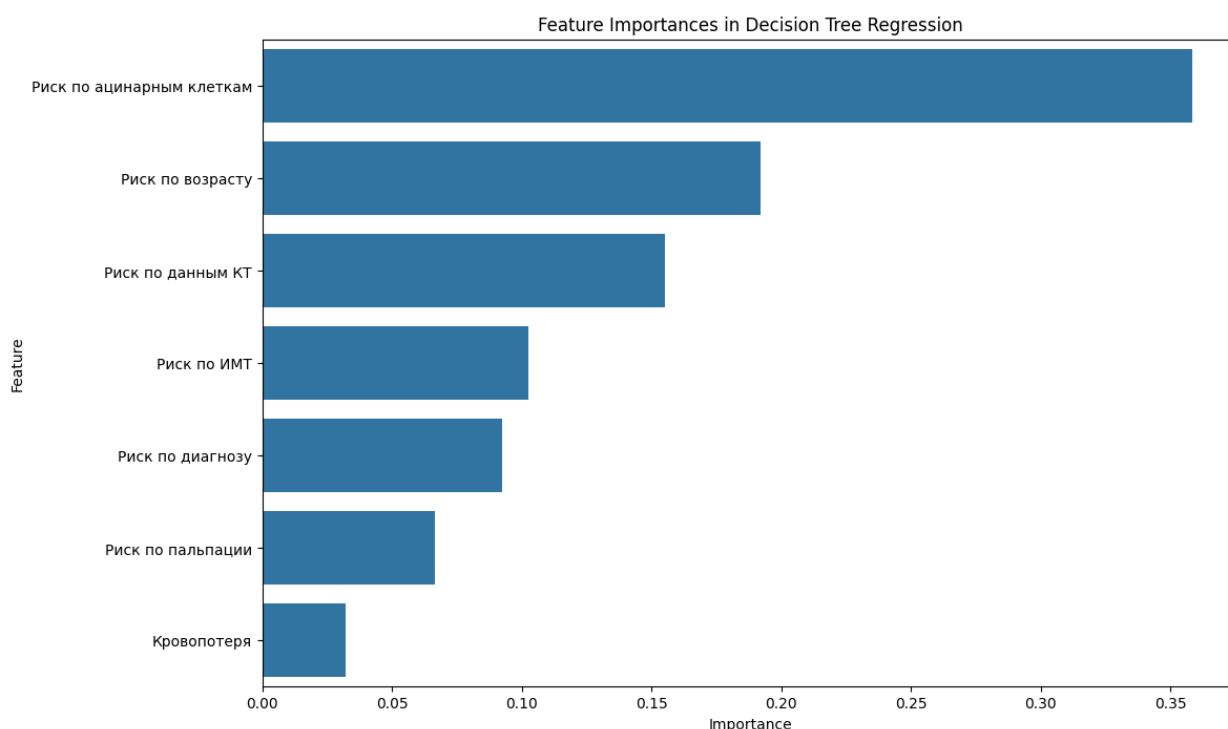


Рисунок 10 – Графическое представление важности факторов в модели дерева решений

Сравнительный анализ разработанных моделей показал, что модель дерева решений значительно превосходит логистическую регрессию по ряду ключевых параметров. Согласно данным Таблицы 37, модель дерева решений имеет достоверность (ассигасу) на уровне 0,92, тогда как логистическая регрессия демонстрирует только 0,75. Это свидетельствует о более высокой общей точности классификации у модели дерева решений.

Кроме того, по показателю ROC-AUC модель дерева решений также значительно опережает логистическую регрессию (0,93 против 0,75), что подтверждается графическим анализом на Рисунке 11. Кривая ROC для модели дерева решений находится ближе к верхнему левому углу, что указывает на высокие значения чувствительности и специфичности. Логистическая регрессия, несмотря на низкую среднеквадратическую ошибку, показывает менее выраженную способность различать положительные и отрицательные классы, что видно по менее крутой ROC-кривой.

Таблица 37 – Основные сравнительные метрики разработанных моделей

Модель	Среднеквадратическая ошибка	Достоверность (accuracy)	AUC
Логистическая регрессия	0,25	0,75	0,75
Дерево решений	0,37	0,84	0,93

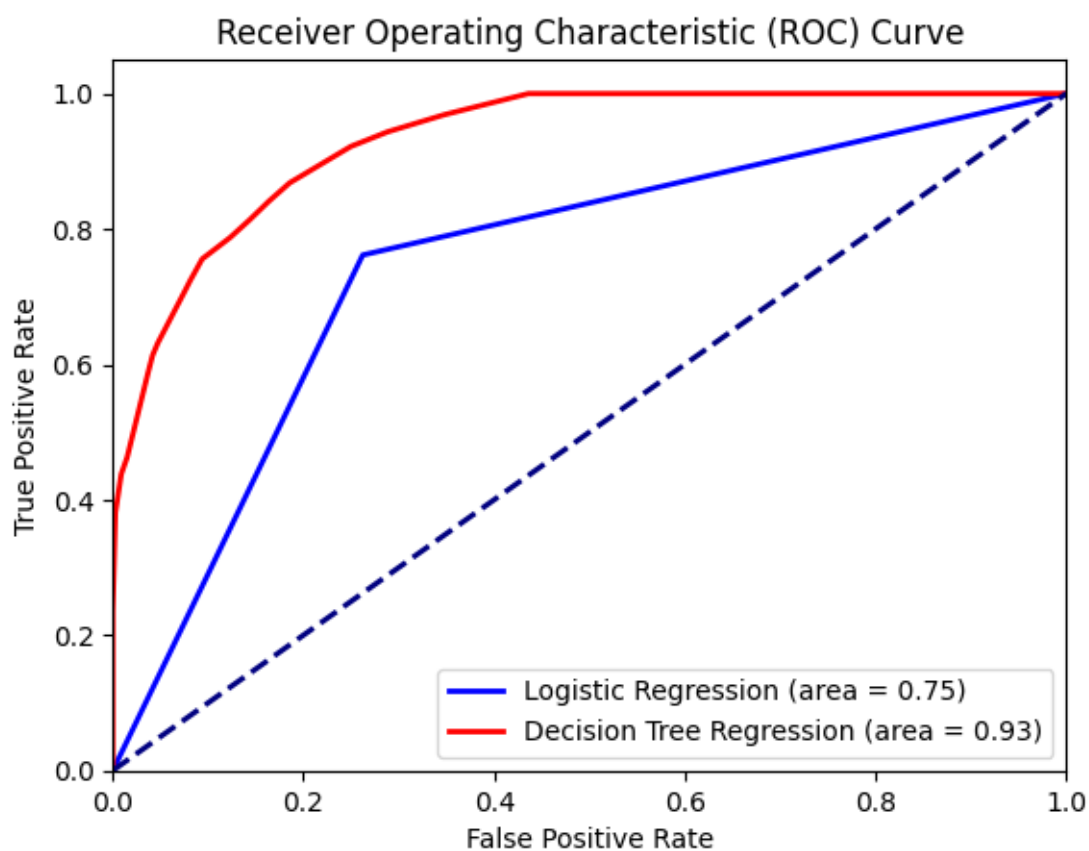


Рисунок 11 – Результаты ROC-анализа разработанных моделей. График ROC-кривых для моделей логистической регрессии и дерева решений. Площадь под ROC-кривой (AUC) для модели дерева решений (Decision Tree Regression) составляет 0,93, что указывает на отличное качество классификации и высокую способность различать классы. Площадь AUC для логистической регрессии (Logistic Regression) равна 0,75, что отражает средний уровень прогностической способности. Таким образом, модель дерева решений является более эффективной по сравнению с логистической регрессией для прогнозирования осложнений.

Выводы

1. Разработаны и применены две модели прогнозирования возникновения послеоперационных осложнений: на основе логистической регрессии и дерева решений. Модель дерева решений превосходит логистическую регрессию по точности (ассигасу) (84% против 75%) и площади под ROC-кривой ($AUC = 0,93$ против $0,75$), что делает её предпочтительной для прогнозирования развития ПС.
2. Основные предикторы риска развития ПС:
 - Риск по ФАС показал наибольшую значимость в прогнозировании (в модели дерева решений важность = $0,359$, отношение шансов в логистической регрессии = $2,73$);
 - Риск по данным КТ также играет важную роль (важность = $0,155$, отношение шансов = $2,63$), особенно при наличии положительных признаков;
 - Риск по пальпации (мягкая структура ПЖ) демонстрирует умеренную, но значимую прогностическую ценность (важность = $0,067$, отношение шансов = $2,48$);
 - Возраст пациента, хотя и менее значим в логистической модели, имеет значимость $0,192$ в модели дерева решений, особенно для пациентов старше 65 лет;
 - Факторы ИМТ, кровопотеря и диагноз оказывают умеренное или слабое влияние.

На основании полученных выводов в результате статистической обработки сформулирована прогностическая шкала риска развития ПС (Рисунок 12).

Номограмма для оценки риска возникновения ПС

Риск по ФАС (> 40%)	-----	100 баллов
Положительные КТ-признаки	-----	90 баллов
Мягкая поджелудочная железа	-----	50 баллов
Возраст > 65 лет	-----	30 баллов
ИМТ > 30	-----	20 баллов
Кровопотеря > 500 мл	-----	10 баллов
Протоковая аденокарцинома	-----	-30 баллов
Сумма баллов	10% 30% 60% 90% < 70 баллов Низкий риск (<30%) 70-150 баллов Средний риск (30-60%) > 150 баллов Высокий риск (>60%)	

Рисунок 12 - Номограмма для оценки риска возникновения панкреатического свища

Номограмма представлена в виде шкалы, позволяющей оценить индивидуальный риск развития послеоперационных осложнений у пациента на основании семи факторов риска. Каждый фактор сопровождается соответствующим числовым значением, которое прибавляется или вычитается при его наличии. Сумма баллов рассчитывается по нижней шкале, где указаны вероятности риска и их интерпретация:

- ⇒ низкий риск (< 70 баллов, вероятность осложнений < 30%),
- ⇒ средний риск (70–150 баллов, вероятность 30–60%),
- ⇒ высокий риск (> 150 баллов, вероятность > 60%).

Алгоритм расчета риска

Для определения риска у пациента необходимо последовательно учитывать все факторы риска. Каждому из них присваивается соответствующее количество баллов, указанное на правой стороне номограммы. Например, если у пациента риск

по ФАС превышает 40%, добавляется 100 баллов, при наличии положительных КТ-признаков — 90 баллов, мягкая ПЖ — 50 баллов, возраст более 65 лет — 30 баллов, ИМТ > 30 — 20 баллов, кровопотеря более 500 мл — 10 баллов. Если диагноз пациента соответствует протоковой аденокарциноме, из общей суммы баллов вычитается 30. После расчета общей суммы баллов по всем параметрам значение отмечается на нижней шкале номограммы, что позволяет определить вероятную категорию риска (низкий, средний или высокий). Данная методика позволяет стандартизировать процесс прогнозирования осложнений и обеспечивает основу для персонализированного подхода к послеоперационному наблюдению.

3.5 Клинические примеры использования прогностической шкалы

Пример 1. У пациента 67 лет, с ИМТ 33, по данным предоперационной КТ выявлена НЭО головки ПЖ, а также мягкая паренхима железы. Интраоперационно, при пальпации, установлено, что структура ПЖ «мягкая». При срочном гистологическом исследовании среза ПЖ определено, что количество ФАС превышает 40%. Интраоперационная кровопотеря превышает 700 мл. На основании данных номограммы получены следующие баллы:

- Риск по ФАС (> 40%) — 100 баллов,
- Наличие положительных КТ-признаков — 90 баллов,
- Мягкая структура поджелудочной железы — 50 баллов,
- Возраст > 65 лет — 30 баллов,
- ИМТ > 30 — 20 баллов,
- Кровопотеря > 500 мл — 10 баллов,
- Диагноз (непротоковая аденокарцинома) — 30 баллов.

Общая сумма баллов составляет: $100+90+50+30+20+10+30=300$.

На шкале риска сумма **300 баллов** соответствует **высокому риску** (вероятность осложнений более 60%).

Пример 2. У пациента 39 лет, с ИМТ 25, по данным предоперационной КТ выявлена протоковая аденокарцинома головки ПЖ и плотная паренхима железы. Интраоперационно, при пальпации, структура ткани ПЖ была определена как «плотная». При срочном гистологическом исследовании среза ПЖ определено, что количество ФАС менее 40%. Интраоперационная кровопотеря составила 400 мл. На основании данных номограммы получены следующие баллы:

- Риск по ФАС ($> 40\%$) — 0 баллов,
- Наличие положительных КТ-признаков — 0 баллов,
- Плотная структура поджелудочной железы (пальпаторная оценка) — 0 баллов,
- Возраст > 65 лет — 0 баллов,
- ИМТ > 30 — 0 баллов,
- Кровопотеря > 500 мл — 0 баллов,
- Диагноз (протоковая аденокарцинома) — -30 баллов.

Общая сумма баллов составляет: $0+0+0+0+0+0-30 = -30$.

На шкале риска сумма **-30 баллов** соответствует **низкому риску** (вероятность осложнений менее 30%).

ГЛАВА 4 ВАЛИДИЗАЦИЯ ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ ШКАЛЫ

4.1 Частота выявления факторов риска у пациентов проспективной группы

После создания прогностической шкалы оценки вероятности возникновения ПС была проведена ее валидизация на проспективной группе пациентов, состоящей из 35 пациентов, оперированных в 2020 году.

В данной группе пациентов было выполнено 22 (62,8%) ПДР по поводу протоковой аденокарциномы и осложненных форм хронического панкреатита и 13 (37,2%) ПДР по поводу других заболеваний билиопанкреатодуоденальной зоны (Таблица 38).

Таблица 38 – Распределение пациентов проспективной группы в зависимости от характера поражения ПЖ

Характер поражения ПЖ	Количество пациентов (n = 35)
Протоковая аденокарцинома/хронический панкреатит	22 (62,8%)
Другие заболевания билиопанкреатодуоденальной зоны	13 (37,2%)

По данным предоперационной КТ «мягкая» паренхима ПЖ выявлена в 10 (28,6%) случаях, в то время как «плотная» паренхима ПЖ - в 25 (71,4%) случаях (Таблица 39).

Таблица 39 – Распределение пациентов проспективной группы в зависимости от плотности ПЖ по данным КТ-исследования

Паренхима ПЖ	«Мягкая»	«Плотная»
Количество пациентов (n = 35)	10 (28,6%)	25 (71,4%)

Интраоперационно при пальпаторной и визуальной оценке паренхима ПЖ была признана «мягкой» в 10 (28,6%) случаях. В то же время в 25 (71,4%) случаях паренхима ПЖ была расценена как «плотная» (Таблица 40).

Таблица 40 – Распределение пациентов проспективной группы в зависимости от пальпаторной оценки ПЖ

Пальпаторная оценка плотности ПЖ	“Мягкая” паренхима	“Плотная” паренхима
Количество пациентов (n = 40)	10 (28,6%)	25 (71,4%)

По данным срочного интраоперационного гистологического исследования среза паренхимы ПЖ доля ФАС >40% была выявлена в 18 (51,4%) случаях. Доля ФАС <40% была выявлена в 17 (49,6%) случаях (Таблица 41).

Таблица 41 – Распределение пациентов проспективной группы в зависимости от доли ФАС

Доля ФАС в срезе ПЖ	> 40%	< 40%
Количество пациентов (n = 35)	18 (51,4%)	17 (49,6%)

Проведен анализ каждого из отобранных факторов риска возникновения ПС в послеоперационном периоде. Все пациенты проспективной группы были распределены по группам наличия либо отсутствия факторов риска возникновения ПС. Распределение пациентов по группам отображено в таблице 42.

Таблица 42 – Распределение пациентов проспективной группы по группам риска возникновения ПС

Прогностический фактор	Отсутствие фактора риска	Наличие фактора риска
Характер заболевания ПЖ	22 (62,8%)	13 (37,2%)
Плотность паренхимы ПЖ по данным КТ	25 (71,4%)	10 (28,6%)
Пальпаторная оценка ПЖ	25 (71,4%)	10 (28,6%)
Доля ФАС	17 (49,6%)	18 51,4%)

При помощи прогностической шкалы пациенты были распределены по группам вероятности возникновения панкреатического свища (Таблица 43). В первую группу пациентов с вероятностью возникновения ПС <30% (группа низкого риска) вошли 23 (65,7%) пациента. Во вторую группу пациентов с вероятностью возникновения ПС 30–60% (группа среднего риска) вошли 10 (28,5%) пациентов. В третью группу пациентов с вероятностью возникновения ПС > 60% (группа высокого риска) вошло 2 (5,8%) пациента.

Таблица 43 – Распределение пациентов проспективной группы по группам риска возникновения ПС

Группа риска возникновения ПС	< 30%	30–60%	> 60%
Количество пациентов (n = 35)	23 (65,7%)	10 (28,5%)	2 (5,8%)

4.2 Частота возникновения ПС в зависимости от факторов риска

Проведен анализ частоты возникновения ПС у пациентов проспективной группы для каждого из выбранных факторов риска.

У 22 пациентов, которым выполнена ПДР по поводу протоковой аденокарциномы или хронического панкреатита, ПС возник в 2 (9,09%) случаях. Среди 13 пациентов, которые были прооперированы по поводу других заболеваний билиопанкреатодуоденальной зоны, ПС возник в 7 (53,8%) (Таблица 44).

Таблица 44 – Частота возникновения ПС у пациентов проспективной группы в зависимости от характера поражения ПЖ

Характер поражения ПЖ	Протоковая аденокарцинома/хронический панкреатит (n = 22)	Другие патологии билиопанкреатодуоденальной зоны (n = 13)
ПС (n = 9)	2 (9,09%)	7 (53,8%)

По данным предоперационной КТ у 10 пациентов была выявлена «мягкая» паренхима железы (коэффициент накопления >1), ПС в данной группе пациентов возник 5 (50%) случаях. В то время как среди 25 пациентов с «плотной» паренхимой ПЖ (коэффициент накопления <1) свищ возник в 4 (16%) случаях (Таблица 45).

Таблица 45 – Частота возникновения ПС у пациентов проспективной группы в зависимости от плотности ПЖ по данным КТ-исследования

Плотность ПЖ	«Плотная» (n = 25)	«Мягкая» (n = 10)
ПС (n = 9)	5 (50%)	4 (16%)

При интраоперационной пальпаторной оценке паренхима ПЖ была признана «мягкой» в 10 случаях. В то же время в 25 случаях паренхима ПЖ была расценена как «плотная». В тех случаях, когда ПЖ была признана «мягкой» ПС возник в 6 (60%) случаях, когда паренхима была признана «плотной» ПС возник в 3 (12%) случаях (Таблица 46).

Таблица 46 – Частота возникновения ПС у пациентов проспективной группы в зависимости от пальпаторной оценки плотности паренхимы поджелудочной железы

Пальпаторная оценка плотности ПЖ	“Мягкая” паренхима (n = 10)	“Плотная” паренхима (n = 25)
ПС (n = 9)	6 (60%)	3 (12%)

В группе из 18 пациентов с долей ФАС более 40% ПС возник в 9 (50%) случаях. В то время как в группе из 17 пациентов с долей ФАС менее 40% ПС не возник ни в одном случае (Таблица 47).

Таблица 47 – Частота возникновения ПС у пациентов проспективной группы в зависимости от доли ФАС

Доля ФАС	> 40% (n = 18)	< 40% (n = 17)
ПС (n = 9)	9 (50%)	0

Частота возникновения ПС у пациентов проспективной группы в зависимости от наличия либо отсутствия факторов риска (Таблица 48).

Таблица 48 – Частота возникновения ПС в проспективной группе в зависимости от наличия либо отсутствия фактора риска

Прогностический фактор	Частота возникновения ПС при отсутствии фактора риска	Частота возникновения ПС при наличии фактора риска
Характер заболевания ПЖ	2 (9,09%)	7 (53,8%)
Плотность паренхимы ПЖ по данным КТ	4 (16%)	5 (50%)
Плотность паренхимы ПЖ при пальпации	3 (12%)	6 (60%)
Доля ФАС	0	9 (50%)

Проведен сравнительный анализ предполагаемой частоты возникновения ПС в группах риска (<30%, 30–60%, >60%) и частотой возникновения ПС в послеоперационном периоде у пациентов проспективной группы. В группе прогнозируемой частоты возникновения ПС <30% свищ в послеоперационном

периоде возник в 2 (9%) случаях. В группе прогнозируемой частоты возникновения ПС 30–60% свищ возник в 6 (60%) случаях. И в группе прогнозируемой частоты возникновения ПС >60% свищ возник в 2 (100%) случаях (Таблица 49).

Таблица 49 – Сравнение прогнозируемой частоты возникновения ПС и фактической частоты ПС у пациентов данных групп риска

Прогнозируемая частота возникновения ПС	< 30%	30–60%	> 60%
Фактическая частота возникновения ПС	2 (9%)	6 (60%)	2 (100%)
р-значение	<0,001	<0,001	<0,001

По данным проведенного анализа доказано, что прогностическая шкала статистически достоверна ($p < 0,001$) для всех групп риска возникновения ПС в послеоперационном периоде.

Таким образом, проведенная валидизация разработанной прогностической шкалы подтверждает соответствие данных о вероятности возникновения ПС, полученных при помощи прогностической шкалы, и частоте возникновения ПС в послеоперационном периоде. Кроме того, проведенный анализ показывает правомочность использования разработанной шкалы в клинической деятельности.

ГЛАВА 5 ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На протяжении многих лет ПДР считалась верхом хирургического мастерства и выполнялась единичными хирургами. Длительное время ПДР характеризовалась крайне большим количеством осложнений и высокой летальностью [2, 3, 34]. В настоящее время даже в специализированных хирургических центрах, несмотря на снижение летальности до 5%, послеоперационные осложнения остаются на крайне высоком уровне [57, 62, 110]. Самым распространенным осложнением после ПДР является ПС, который возникает в 20–50% случаев [33, 71]. В свою очередь ПС может приводит к таким фатальным осложнениям как аррозионное кровотечение и сепсис [1, 4, 7, 22, 115].

Несмотря на всю актуальность проблемы длительное время не было единой классификации панкреатических свищей. Единая классификация ПС была создана только в 2005 году Международной группой хирургов по изучению поджелудочной железы (ISGPS) [20]. Актуальная классификация ПС была сформирована только к 2016 году [22].

Учитывая высокую частоту возникновения ПС в послеоперационном периоде, множество исследований было посвящено проблемам профилактики возникновения данного осложнения. В свою очередь методы профилактики делятся на две основные группы: методы медикаментозной профилактики возникновения ПС и различные модификации выполнения панкреатоеюноанастомоза. Наиболее очевидным и патогенетически обоснованным вариантом медикаментозной профилактики ПС является предотвращения возникновения послеоперационного панкреатита. Для этих целей используются синтетические аналоги соматостатина. Так проведенное М. Buchler в 1994 году мультицентровое исследование показало, что в группе пациентов, которые получали синтетический аналог соматостатина в послеоперационном периоде, осложнения возникли в 32% случаев, тогда как в контрольной группе осложнения возникли почти в 55% случаев ($p < 0,005$). Однако, проведенные в дальнейшем

исследования, в том числе рандомизированные, показали отсутствие статистически значимого эффекта от применения синтетических аналогов соматостатина в целях профилактики возникновения ПС.

Также изучалось влияние различных вариантов формирования панкреатоеюноанастомозов на частоту возникновения ПС. Но как показали опубликованные исследования не один из способов формирования панкреатоеюноанастомоза статистически значимо не влияет на частоту возникновения ПС в послеоперационном периоде [16, 32, 43, 58, 103, 104, 111].

Кроме того, учитывая развитие современных миниинвазивных технологий были проведены сравнительные исследования лапароскопических, робот-ассистированных и открытых ПДР. Два проведенных мета-анализа показали, что частота возникновения ПС после открытого и миниинвазивного доступа выполнения ПДР не различается [87, 90].

В связи с отсутствием гарантированных методов профилактики ПС начали изучаться факторы риска возникновения ПС и возможность прогнозирования данного осложнения. К наиболее статистически значимым факторам риска относятся плотность паренхимы ПЖ, диаметр ПП, интраоперационная кровопотеря, ИМТ пациента, количеством ФАС в срезе поджелудочной железы.

Наиболее значимым предиктором возникновения ПС, в результате статистического анализа, являлась плотность паренхимы ПЖ, определяемая пальпаторно во время операции [3, 21, 76]. Именно ПЖ с сохранной внешнесекреторной функцией является основополагающим фактором развития послеоперационного панкреатита, в свою очередь приводящего к возникновению ПС. Такая ПЖ характеризуется термином «мягкая». Несмотря на свою субъективность данный фактор имеет предопределяющее значение в прогнозировании послеоперационных осложнений. В связи с этим множество исследований было посвящено объективизации данного параметра. Так, была доказана возможность объективной оценки паренхимы ПЖ по данным КТ на предоперационном этапе [42, 55, 73, 97, 100, 114].

Немаловажным предиктором является характер патологии билиопанкреатодуоденальной зоны. Исследование F.G. Bartoli, проведенное в 1991 году, доказало, что ПС возникают значительно чаще после ПДР, выполненных по поводу злокачественных образований ТООЖП, БСДПК или кистозных опухолей ПЖ, чем после операций по поводу протоковой аденокарциномы или хронического панкреатита [17]. Это объясняется тем, что при протоковой аденокарциноме возникает препятствие для оттока панкреатического секрета, что приводит к склерозированию паренхимы ПЖ. В свою очередь при ХП возникают трофические явления в паренхиме, что также приводит к угасанию внешнесекреторной функции ПЖ. При других патологиях билиопанкреатодуоденальной зоны внешнесекреторная функция ПЖ остается неизменной, что повышает вероятность возникновения ПС в послеоперационном периоде.

Другим важным прогностический фактором является диаметр ПП. Этот фактор напрямую связан с внешнесекреторной функцией ПЖ. Так, значимое расширение протока ПЖ свидетельствует об атрофии паренхимы ПЖ. Множественно проведенных исследований, в том числе и мультицентровых, доказали взаимосвязь между «узким» протоком ПЖ и высоким риском возникновения ПС в послеоперационном периоде [28, 100]. На основе полученных данных был разработан ИПП – соотношение диаметра ПП к ширине паренхимы ПЖ. В своем исследовании F.F. Schröder и соавторы показали, что чем ближе значение ИПП к 1, тем меньше вероятность возникновения ПС [100]. Таким образом определение ИПП по данным КТ, позволяет на предоперационном этапе определить риск возникновения ПС.

Следующим предиктором возникновения ПС является интраоперационная кровопотеря. Проведенные исследования доказали, что при кровопотере более 1000 мл вероятность возникновения ПС многократно увеличивается [107]. Взаимосвязь между кровопотерей и развитием ПС до сих пор до конца не изучена. Основной теорией объясняющий эту взаимосвязь является то, что при значимой кровопотере возникает ишемия культи ПЖ, что в дальнейшем приводит к несостоятельности панкреатоеюноанастомоза. Кроме того, большие объемы

трансфузии вводимые для компенсации кровопотери могут вызывать отек тканей тонкой кишки, что также может приводить к несостоятельности анастомоза.

Также важным прогностическим фактором является доля ФАС в срезе ПЖ. Исследование, проведенное М. Laaninen и соавторами доказывает взаимосвязь между долей функционирующих структур в срезе ПЖ и развитием послеоперационного панкреатита, в свою очередь приводящего к несостоятельности панкреатоеюноанастомоза и возникновению ПС [66]. Авторами было доказано, что вероятность возникновения послеоперационного панкреатита достоверно выше при количестве ФАС более 40%. Полученные данные были подтверждены последующими международными исследованиями [64, 88, 106, 109].

Индекс массы тела также выделяется некоторыми исследователями как важный прогностический фактор. Проведенные исследования показали, что при индексе массы тела более 25 кг/м² ПС возникают статистически достоверно чаще, чем при меньшем ИМТ [85, 92].

Возраст пациента старше 60 лет также является фактором риска возникновения панкреатического свища в послеоперационном периоде [51]. Однако, некоторые исследователи считают, что у пациентов старшей возрастной группы наоборот происходит атрофия паренхимы ПЖ и тем самым снижается риск возникновения ПС [92].

На основании изученных факторов риска возникновения ПС были разработаны несколько прогностических моделей, которые нашли применение в практической деятельности. Отдельного внимания заслуживает прогностическая шкала, созданная М. Callery и соавторами в 2013 году [28]. Данная прогностическая модель представлена 10-балльной шкалой и включает в себя такие факторы риска, как структура паренхимы ПЖ, характер заболевания ПЖ, диаметр ПП, интраоперационная кровопотеря. В дальнейшем была проведена валидизация данной шкалы на основании результатов лечения 444 пациентов. В 2019 году была опубликована “альтернативная” шкала Fistula Risk Score (ua-FRS), разработанная

Т. Mungroop и соавторами [81]. Представленная шкала была разработана на результатах лечения 1924 пациентов перенесших ПДР. В данную прогностическую модель были только такие предикторы как: плотность ПЖ, диаметр ПП и ИМТ пациента. По мнению авторов данные предикторы наиболее простые для оценки врачом на предоперационном этапе. На основании данных прогностических шкал были разработаны и последующие модели прогнозирования ПС [45, 56, 110].

Однако, ни в одном из ранее проведенных исследований не изучалась значимость каждого из факторов риска. Кроме того, не учитывался такой прогностически важный фактор, как доля ФАС в срезе ПЖ.

Основу проведенной работы составил анализ результатов лечения 229 пациентов, перенесших ПДР по поводу различных заболеваний билиопанкреатодуоденальной зоны. Все пациенты проходили лечение в ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» с 2016 по 2020 год. Трое пациентов были исключены из исследования, в связи с тем, что 2 пациентам ПДР выполнялась по поводу десмоидной опухоли, и 1 пациенту была выполнена ПДР по поводу распространенной опухоли ободочной кишки. Пациенты были распределены на проспективную и ретроспективную группы исследования.

В ретроспективную группу включено 194 пациента, проходивших лечение с 2016 по 2019 год. Из них 168 пациентов перенесли пПДР, а 29 пациентам была выполнена гПДР. По гендерному составу группа включала 89 женщин (45,9%) и 105 мужчин (54,1%). Возраст пациентов варьировался от 31 года до 79 лет. Средний возраст составил 58 лет. Распределение по нозологиям было следующим: 103 (53%) случая протоковой аденокарциномы, 38 (19,7%) случаев злокачественных образований ТООЖП и БСДПК, 17 (8,7%) случаев осложненных форм хронического панкреатита, 20 (10,4%) случаев кистозных опухолей и 16 (8,2%) НЭО. В послеоперационном периоде ПС возник в 40 (20,6%) случаях. Свищи были распределены по классификации ISGPS 2016 года. ПС тип В возник в 37 (19%) случаях, ПС тип С в 3 (1,5%) случаях. ПС тип В в 10 (27%) случаях не потребовали дополнительных лечебных мероприятий и закрылись самостоятельно, в 13 (35%)

случая ПС закрылись на фоне дополнительной консервативной терапии (продолженного применения аналогов соматостатина, ингибиторов протонной помпы и антибиотикотерапии), в 14 (38%) же случаях потребовалось дополнительное дренирование панкреатогенных скоплений. В то же время у всех пациентов с ПС тип С послеоперационный период осложнился аррозийным кровотечением, что в свою очередь потребовало выполнение ангиографии и эндоваскулярного гемостаза. Кроме того, в 2 случаях были выполнены релапаротомии. В 1 случае был зафиксирован летальный исход.

В проспективную группу исследования было включено 35 пациентов, перенесших ПДР в 2020 году. Из данной группы 32 пациентам была пПДР и 3 пациентам выполнена гПДР. Из них мужчин было 14 (40%), женщин - 21 (60%). Средний возраст пациентов составил 62 года. 18 (51,4%) ПДР было выполнено по поводу протоковой аденокарциномы, 4 (11,5%) по поводу осложненных форм хронического панкреатита, 9 (25,7%) по поводу злокачественных образований ТООЖП и БСДПК и 4 (11,4%) по поводу кистозных опухолей ПЖ. В послеоперационном периоде ПС возникли в 9 (25,7%) случаях. Во всех случаях это были ПС тип В. В 1 (11,1%) случае ПС закрылся самостоятельно, в 3 (33,4%) случаях потребовалось проведение консервативной терапии. И в 5 (55,5%) потребовалось выполнение дополнительных дренирующих вмешательств под УЗИ-контролем.

Пациентам обеих групп выполнялась типовая ПДР по принятой в клинике методике [5]. Послеоперационное ведение пациентов также проводилось по единой схеме.

После проведения анализа литературных источников были отобраны наиболее статистически значимые факторы риска возникновения ПС. На основании результатов лечения 194 пациентов ретроспективной группы были изучены следующие предикторы возникновения ПС: возраст пациента более 60 лет; индекс массы тела пациента более 25 кг/м²; характер поражения головки ПЖ и периапулярной зоны; «мягкая» ПЖ, определяемая по данным

предоперационной КТ; ИПП менее 0,2; «мягкая» ПЖ, определяемая пальпаторно; интраоперационная кровопотеря более 700 мл; доля ФАС в срезе ПЖ более 40%.

Пациенты ретроспективной группы были распределены на группы по наличию либо отсутствию предиктора возникновения ПС. Была изучена частота возникновения ПС для всех групп пациентов. По данным однофакторного анализа прогностических факторов было установлено, что статистическую значимость ($p < 0,05$) имеют такие предикторы, как доля ФАС в срезе ПЖ, плотность паренхимы ПЖ, определяемая по данным КТ и пальпации, характер поражения билиопанкреатодуоденальной зоны и ИПП.

В дальнейшем был проведен многофакторный анализ данных факторов риска возникновения ПС, при котором статистическая значимость ($p < 0,05$) была установлена только у таких предикторов, как характер заболевания ПЖ и периампулярной зоны, плотность паренхимы ПЖ, определяемая по данным КТ-исследования, доля ФАС и плотность ПЖ, определяемая пальпаторно. Так же было установлено, что наиболее ассоциированными предикторами возникновения ПС являются доля ФАС в срезе ПЖ и плотность ПЖ при КТ-исследовании. Были проанализированы все возможные сочетания 4 факторов риска и определение вероятности возникновения ПС при каждом из сочетаний выбранных предикторов. Пошаговое определение наличия или отсутствия каждого из 4 факторов риска, позволяет получить показатель вероятности возникновения ПС.

С помощью полученных данных разработана шкала прогнозирования вероятности возникновения ПС в послеоперационном периоде, представленная номограммой (Рисунок 8). Предлагаемая прогностическая шкала, позволяет оценивать вероятность развития осложнений в виде ПС по результатам балльной оценки факторов риска. Для удобства практического применения определены 3 группы вероятности возникновения ПС. Группа низкого риска (вероятность возникновения ПС менее <30%) - до 160 баллов, группа умеренного риска (вероятность возникновения ПС 30-60%) - от 160 до 280 баллов и группа высокого риска (вероятность возникновения ПС >60%) - более 280 баллов.

С целью валидации разработанной прогностической шкалы проведен проспективный анализ лечения 35 пациентов, проходивших лечение в 2020 году. В ходе анализа результатов лечения данных пациентов с использованием разработанной прогностической шкалы имело место следующее распределение по группам риска: группа низкого риска - 23 пациента, группа среднего риска - 10 пациентов и группа высокого риска - 2 пациента. При оценке течения послеоперационного периода установлено, что среди пациентов низкого риска ПС развился в 2 (9%) случаях, в группе умеренного риска - в 6 (60%) случаях и в группе высокого риска во всех 2 (100%) случаях. Проведенный анализ полученных данных показал, что разработанная прогностическая шкала статистически достоверна ($p < 0,05$) для всех групп риска возникновения ПС.

Таким образом, разработанная на основе многофакторного анализа прогностическая шкала позволяет с высокой степенью вероятности “предвидеть” возможность возникновения ПС в послеоперационном периоде. Проведенная валидизация подтвердила правомочность использования разработанной прогностической шкалы в клинической практике.

ВЫВОДЫ

1. К статистически значимым факторам риска возникновения панкреатического свища после ПДР по поводу опухолей ПЖ или хронического панкреатита относятся: плотность ПЖ, определяемая при КТ-исследовании; доля функционирующих ацинарных структур в срезе ПЖ; плотность ПЖ, определяемая при интраоперационной пальпации и визуальной оценке; характер патологии билиопанкреатодуоденальной зоны.
2. Возраст, ИМТ пациентов и объем интраоперационной кровопотери не оказывают достоверного влияния на частоту развития панкреатического свища в послеоперационном периоде.

3. Прогностическая шкала, созданная на основе многофакторного анализа предикторов, позволяет с высокой вероятностью прогнозировать развитие панкреатического свища.
4. Анализ проспективной группы пациентов позволил валидизировать разработанную прогностическую шкалу и подтвердить ее диагностическую значимость
5. Применение прогностической шкалы с определением групп риска по вероятности развития панкреатического свища позволит вносить своевременную коррекцию в план послеоперационного лечения пациентов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. КТ, выполняемая в предоперационном периоде, позволяет оценить плотность ПЖ.
2. Планирование и выполнение ПДР по поводу опухолей билиопанкреатодуоденальной зоны или хронического панкреатита должно осуществляться с определением таких предикторов развития ПС как характер патологии билиопанкреатодуоденальной зоны, коэффициент накопления контрастного вещества, интраоперационная пальпаторная оценка плотности паренхимы железы и доля функционирующих ацинарных структур в срезе ПЖ при срочном гистологическом исследовании.
3. Применение разработанной прогностической шкалы позволяет стратифицировать риски и определить пациентов с высоким риском возникновения панкреатического свища ($p < 0,001$).
4. Показатели, получаемые при использовании прогностической шкалы свыше 70 и 150 баллов, свидетельствуют о среднем и соответственно высоком риске возникновения панкреатического свища.
5. Вероятность формирования панкреатического свища в группе среднего риска достигает 60%, а в группе высокого риска от 60 до 100%, что требует включение соответствующих профилактических мероприятий в план лечения данных пациентов.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ

- БСДПК – большой сосочек двенадцатиперстной кишки
- ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения
- гПДР – гастропанкреатодуоденальная резекция
- ДИ – доверительный интервал
- ИМТ – индекс массы тела
- ИПП – индекс панкреатического протока
- КТ – компьютерная томография
- МРТ – магнитно-резонансная томография
- НЭО – нейроэндокринная опухоль
- ОШ – отношение шансов
- ПДР – панкреатодуоденальная резекция
- пПДР – пилосохраняющая панкреатодуоденальная резекция
- ПЖ – поджелудочная железа
- ПП – панкреатический проток
- ПС – панкреатический свищ
- СД – сахарный диабет
- СОЭ – скорость оседания эритроцитов
- ТООЖП – терминальный отдел общего желчного протока
- УЗИ – ультразвуковое исследование
- ФАС – функционирующие ацинарные структуры
- AUC – площадь под кривой (Area Under the Curve)
- BL – биохимическая несостоятельность (biochemical leak)
- HU – единицы Хаунсфилда (Hounsfield units)
- ISGPS – Международная группа по изучению хирургии поджелудочной железы (International Study Group of Pancreatic Surgery)
- ISGPF – Международная группа по изучению панкреатических свищей (International Study Group of Pancreatic Fistula)
- ROC-кривая (AUC) – характеристическая кривая, площадь под кривой

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ахтанин Е.А. Кригер А.Г. Причины возникновения и профилактика панкреатических свищей после резекционных операций на поджелудочной железе // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2014. № 5. С. 79–83.
2. Восканян С.Э. [и др.]. Результаты комплексной профилактики острого послеоперационного панкреатита после прямых операций на поджелудочной железе. // Анналы хирургической гепатологии. Том 6. 2015. №12. С. 14-19.
3. Дроздов Е.С. [и др.]. Предикторы возникновения наружных панкреатических свищей после резекции поджелудочной железы // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2020. № 11. С. 107–114.
4. Дюжева Т.Г. [и др.]. Конфигурация некроза поджелудочной железы и дифференцированное лечение острого панкреатита. // Анналы хирургической гепатологии. Том 18. 2013. №12. С. 92-102.
5. Кригер А.Г. [и др.]. Методологические аспекты и результаты панкреатодуоденальной резекции // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2016. № 5 (5). С. 15–21.
6. Кригер А.Г. [и др.]. Факторы риска и профилактика послеоперационного панкреатита при резекционных вмешательствах на поджелудочной железе // Хирургия. Журнал им.Н.И. Пирогова. 2016. № 7. С. 4–10.
7. Кубышкин В.А. [и др.]. Экстирпация дистальной культы поджелудочной железы при профузном внутрибрюшном аррозионном кровотечении, обусловленным послеоперационным панкреонекрозом // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2012. № 11. С. 4–7.
8. Российское общество хирургов, Ассоциация гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ Клинические рекомендации. Острый панкреатит. 2020.
9. Черданцев Д.В. [и др.]. Возможности лечения наружного панкреатического свища // Хирургия. 2014. № 8. С. 62–66.

10. Addeo P. Preoperative pancreatic radiologic characteristics predict pancreatic-specific complications before pancreaticoduodenectomy: the pancreatic acinar radiologic score // *HPB (Oxford)*. 2024. № 26(5). С. 717–725.
11. Adiamah A. [и др.]. The Use of Prophylactic Somatostatin Therapy Following Pancreaticoduodenectomy: A Meta-analysis of Randomised Controlled Trials // *World Journal of Surgery*. 2019. Т. 43. № 7. С. 1788–1801.
12. Alexakis N., Sutton R., Neoptolemos J. P. Surgical treatment of pancreatic fistula // *Digestive Surgery*. 2004. Т. 21. № 4. С. 262–274.
13. Alghamdi A. A., Jawas A. M., Hart R. S. Use of octreotide for the prevention of pancreatic fistula after elective pancreatic surgery: a systematic review and meta-analysis. 2007.
14. Allen P. J. [и др.]. Pasireotide for Postoperative Pancreatic Fistula // *New England Journal of Medicine*. 2014. № 21 (370). С. 2014–2022.
15. Ansari D. [и др.]. Hemorrhage after Major Pancreatic Resection: Incidence, Risk Factors, Management, and Outcome // *Scandinavian Journal of Surgery*. 2017. № 1 (106). С. 47–53.
16. Arias-Espinosa L. The impact of externalized pancreatic stents in our practice: A comparison of outcomes after pancreaticoduodenectomy in two time periods // *American journal of surgery* 239. 2024.
17. Bartoli F.G. [и др.]. Pancreatic fistula and relative mortality in malignant disease after pancreaticoduodenectomy. Review and statistical meta-analysis regarding 15 years of literature. // *Anticancer Res*. 1991 Sep-Oct;11(5). PMID: 1685076. 1991. С. 1831–48.
18. Barton J. G. Enhanced Recovery Pathways in Pancreatic Surgery // *Surgical Clinics of North America*. 2016. Т. 96. № 6. С. 1301–1312.
19. Bassi C. [и др.]. Pancreatic fistula rate after pancreatic resection: The importance of definitions // *Digestive Surgery*. 2004. № 1 (21). С. 54–59.
20. Bassi C. [и др.]. Postoperative pancreatic fistula: An international study group (ISGPF) definition // *Surgery*. 2005. № 1 (138). С. 8–13.
21. Bassi C. [и др.]. Predictive factors for postoperative pancreatic fistula // *Annals of Surgery*. 2015. Т. 261. № 4. С. e99.

22. Bassi C. [и др.]. The 2016 update of the International Study Group (ISGPS) definition and grading of postoperative pancreatic fistula: 11 Years After // *Surgery (United States)*. 2017. Т. 161. № 3. С. 584–591.
23. Bhasker N. [и др.]. Prediction of clinically relevant postoperative pancreatic fistula using radiomic features and preoperative data // *Scientific Reports*. 2023. № 1 (13).
24. Bian A. Z. Le [и др.]. Predicting the Severity of Pancreatic Fistula after Pancreaticoduodenectomy: Overweight and Blood Loss as Independent Risk Factors: Retrospective Analysis of 277 Patients // *Surgical Infections*. 2019. № 6 (20). С. 486–491.
25. Bivins B. A. [и др.]. Pancreatic Exocrine Response to Parenteral Nutrition. 2015.
26. Buchler M. [и др.]. Role of Octreotide in the Prevention of Postoperative Complications Following Pancreatic Resection. 1992.
27. Calabrò N. [и др.]. Computed Tomography Imaging Evaluation of Pancreatic Density and Muscular Mass as Predictive Risk Factors for Pancreatic Fistula Formation after Duodenocephalopancreasectomy // *Gastroenterology Insights*. 2023. № 3 (14). С. 282–292.
28. Callery M. P. [и др.]. A prospectively validated clinical risk score accurately predicts pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy // *Journal of the American College of Surgeons*. 2013. № 1 (216). С. 1–14.
29. Carlo V. Di [и др.]. World Journal of Surgery Pancreatoduodenectomy with Occlusion of the Residual Stump by Neoprene | Injection. 1989.
30. Casciani F. [и др.]. The effect of high intraoperative blood loss on pancreatic fistula development after pancreatoduodenectomy: An international, multi-institutional propensity score matched analysis // *Surgery (United States)*. 2021. № 4 (170). С. 1195–1204.
31. Choe Y. M. [и др.]. Risk factors affecting pancreatic fistulas after pancreaticoduodenectomy // *World Journal of Gastroenterology*. 2008. № 45 (14). С. 6970–6974.

32. Choi S. B. [и др.]. Efficacy of the Omental Roll-up Technique in Pancreaticojejunostomy as a Strategy to Prevent Pancreatic Fistula After Pancreaticoduodenectomy.
33. Chong E. [и др.]. Systematic review and meta-analysis of risk factors of postoperative pancreatic fistula after distal pancreatectomy in the era of 2016 International Study Group pancreatic fistula definition // HPB. 2021. Т. 23. № 8. С. 1139–1151.
34. Crist D. W., Sitzmann J. V, Cameron J. L. Improved Hospital Morbidity, Mortality, and Survival after the Whipple Procedure.
35. Dahdaleh F. S. [и др.]. Impact of Neoadjuvant Systemic Therapy on Pancreatic Fistula Rates Following Pancreatectomy: a Population-Based Propensity-Matched Analysis // Journal of Gastrointestinal Surgery. 2021. № 3 (25). С. 747–756.
36. Dalton E.C., Johns M.S. Meta-Analysis on the Effect of Pasireotide for Prevention of Postoperative Pancreatic Fistula. 2020.
37. Dong Z. [и др.]. Stents for the prevention of pancreatic fistula following pancreaticoduodenectomy // Cochrane Database of Systematic Reviews. 2016. Т. 2016. № 5.
38. Dongen J. C. van [и др.]. The effect of preoperative chemotherapy and chemoradiotherapy on pancreatic fistula and other surgical complications after pancreatic resection: a systematic review and meta-analysis of comparative studies // HPB. 2021. Т. 23. № 9. С. 1321–1331.
39. Frozanpor F. [и др.]. Preoperative pancreas CT/MRI characteristics predict fistula rate after pancreaticoduodenectomy // World Journal of Surgery. 2012. № 8 (36). С. 1858–1865.
40. Fukada M. [и др.]. Drain fluid and serum amylase concentration ratio is the most reliable indicator for predicting postoperative pancreatic fistula after distal pancreatectomy // BMC Surgery. 2023. № 1 (23).
41. Fukami Y. [и др.]. Which is the best predictor of clinically relevant pancreatic fistula after pancreatectomy: drain fluid concentration or total amount of amylase? // Annals of Gastroenterological Surgery. 2021. № 6 (5). С. 844–852.

42. Galchina Y. S. [и др.]. Pancreatic fistula in proximal pancreas resection: Correlation of computed tomography and morphological predictors // *Medical Visualization*. 2020. № 1 (24). С. 29–38.
43. Gong J. [и др.]. Fibrin sealants for the prevention of postoperative pancreatic fistula following pancreatic surgery // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018. Т. 2018. № 6.
44. Graham J. A. [и др.]. Probability prediction of a postoperative pancreatic fistula after a pancreaticoduodenectomy allows for more transparency with patients and can facilitate management of expectations // *Journal of Surgical Oncology*. 2013. Т. 108. № 2. С. 137–138.
45. Grendar J. [и др.]. Validation of Fistula Risk Score calculator in diverse North American HPB practices // *HPB*. 2017. № 6 (19). С. 508–514.
46. Grützmann R. [и др.]. Evaluation of the International Study Group of Pancreatic Surgery definition of post-pancreatectomy hemorrhage in a high-volume center // *Surgery*. 2012. № 4 (151). С. 612–620.
47. Hackert T. [и др.]. Postoperative pancreatic fistula: We need to redefine grades B and C // *Surgery (United States)*. 2016. № 3 (159). С. 872–877.
48. Hackert T., Werner J., Büchler M. W. Postoperative pancreatic fistula // *Surgeon*. 2011. Т. 9. № 4. С. 211–217.
49. Hamanaka Y. [и др.]. Pancreatic juice output after pancreatoduodenectomy in relation to pancreatic consistency, duct size, and leakage. 1996.
50. Hashimoto M. [и др.]. CT features of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. // *AJR. American journal of roentgenology*. 2007. № 4 (188).
51. Heijde N. van der [и др.]. The role of older age and obesity in minimally invasive and open pancreatic surgery: A systematic review and meta-analysis // *Pancreatology*. 2020. Т. 20. № 6. С. 1234–1242.
52. Hiyoshi M. [и др.]. Usefulness of drain amylase, serum c-reactive protein levels and body temperature to predict postoperative pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy // *World Journal of Surgery*. 2013. № 10 (37). С. 2436–2442.

53. Hui Deng L., Xiong J. J., Xia Q. Isolated Roux-en-Y pancreaticojejunostomy versus conventional pancreaticojejunostomy after pancreaticoduodenectomy: a systematic review and meta-analysis // *Journal of Evidence-Based Medicine*. 2017. № 1 (10). С. 37–45.
54. Jin T. [и др.]. Urinary trypsinogen-2 for diagnosing acute pancreatitis: A meta-analysis // *Hepatobiliary and Pancreatic Diseases International*. 2013. № 4 (12). С. 355–362.
55. Kang J. H. [и др.]. Prediction of pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy by preoperative dynamic CT and fecal elastase-1 levels // *PLoS ONE*. 2017. № 5 (12).
56. Kantor O. [и др.]. Using the NSQIP Pancreatic Demonstration Project to Derive a Modified Fistula Risk Score for Preoperative Risk Stratification in Patients Undergoing Pancreaticoduodenectomy Elsevier Inc., 2017.С. 816–825.
57. Karim S. A. M. [и др.]. The outcomes and complications of pancreaticoduodenectomy (Whipple procedure): Cross sectional study // *International Journal of Surgery*. 2018. (52). С. 383–387.
58. Kato T. [и др.]. Preoperative risk-stratified analysis: External versus internal pancreatic stents in pancreatoduodenectomy // *Surgery*. 2024 Oct 8:S0039-6060(24)00715-3. doi: 10.1016/j.surg.2024.09.007. Epub ahead of print. PMID: 39384476. 2024.
59. Kawai M., Yamaue H. Analysis of clinical trials evaluating complications after pancreaticoduodenectomy: A new era of pancreatic surgery // *Surgery Today*. 2010. Т. 40. № 11. С. 1011–1017.
60. Kawaida H. [и др.]. Surgical techniques and postoperative management to prevent postoperative pancreatic fistula after pancreatic surgery // *World Journal of Gastroenterology*. 2019. Т. 25. № 28. С. 3722–3737.
61. Keck T. [и др.]. Pancreatogastrostomy versus pancreatojejunostomy for reconstruction after PANCreatoduodenectomy (RECOPANC, DRKS 00000767): Perioperative and long-term results of a multicenter randomized controlled trial // *Annals of Surgery*. 2016. № 3 (263). С. 440–449.

62. Khan M. A. [и др.]. Morbidity and Mortality Following Surgery for Pancreatic Cancer in Low- and Middle-Income Countries: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Journal of Surgical Oncology*. 2024.
63. Kokkinakis S. [и др.]. Complications of modern pancreaticoduodenectomy: A systematic review and meta-analysis // *Hepatobiliary and Pancreatic Diseases International*. 2022. № 6 (21). С. 527–537.
64. Korpela T. [и др.]. Pancreatic fibrosis, acinar atrophy and chronic inflammation in surgical specimens associated with survival in patients with resectable pancreatic ductal adenocarcinoma // *BMC Cancer*. 2022. № 1 (22).
65. Koti R. S. [и др.]. Meta-analysis of randomized controlled trials on the effectiveness of somatostatin analogues for pancreatic surgery: A Cochrane review // *HPB*. 2010. Т. 12. № 3. С. 155–165.
66. Laaninen M. [и др.]. The Risk for Immediate Postoperative Complications After Pancreaticoduodenectomy Is Increased by High Frequency of Acinar Cells and Decreased by Prevalent Fibrosis of the Cut Edge of Pancreas. 2012.
67. Laaninen M. [и др.]. Perioperative hydrocortisone reduces major complications after Pancreaticoduodenectomy a randomized controlled trial // *Annals of Surgery*. 2016. № 5 (264). С. 696–702.
68. Lai M. [и др.]. Fibrin sealants for the prevention of postoperative pancreatic fistula following pancreatic surgery // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2023. № 6 (2023).
69. Li T. [и др.]. Somatostatin analogues and the risk of post-operative pancreatic fistulas after pancreatic resection - A systematic review & meta-analysis // *Pancreatology*. 2020. № 2 (20). С. 158–168.
70. Lin J. W. [и др.]. Risk factors and outcomes in postpancreaticoduodenectomy pancreaticocutaneous fistula // *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2004. № 8 (8). С. 951–959.
71. Liu X. [и др.]. Efficacy of Pasireotide for Prevention of Postoperative Pancreatic Fistula in Pancreatic Surgery: a Systematic Review and Meta-analysis // *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2020. Т. 24. № 6. С. 1421–1429.

72. Luchini C. [и др.]. Inflammatory and tumor-like lesions of the pancreas // *Pathologica*. 2020. Т. 112. № 3. С. 197–209.
73. Madankan A. [и др.]. Association of preoperative CT-scan features and clinically relevant postoperative pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy: a meta-analysis. // *ANZ journal of surgery*. 2024. (94(6)). С. 1030–1038.
74. Maggino L. [и др.]. Decoding Grade B Pancreatic Fistula: A Clinical and Economical Analysis and Subclassification Proposal // *Annals of surgery*. 2019. № 6 (269). С. 1146–1153.
75. Malleo G. [и др.]. Diagnosis and management of postoperative pancreatic fistula // *Langenbeck's Archives of Surgery*. 2014. Т. 399. № 7. С. 801–810.
76. Marchegiani G., Bassi C. Prevention, prediction, and mitigation of postoperative pancreatic fistula // *British Journal of Surgery*. 2021. № 6 (108). С. 602–604.
77. Marczell A. P., Stierer M. Partial pancreaticoduodenectomy (whipple procedure) for pancreatic malignancy: occlusion of a non-anastomosed pancreatic stump with fibrin sealant. 1992.
78. McMillan M. T., Vollmer C. M. Predictive factors for pancreatic fistula following pancreatectomy // *Langenbeck's Archives of Surgery*. 2014. Т. 399. № 7. С. 811–824.
79. Michelassi F. [и др.]. Experience with 647 Consecutive Tumors of the Duodenum, Ampulla, Head of the Pancreas, and Distal Common Bile Duct.
80. Motoi F. [и др.]. Randomized clinical trial of external stent drainage of the pancreatic duct to reduce postoperative pancreatic fistula after pancreaticojejunostomy // *British Journal of Surgery*. 2012. № 4 (99). С. 524–531.
81. Mungroop T. H. [и др.]. Updated Alternative Fistula Risk Score (ua-FRS) to Include Minimally Invasive Pancreatoduodenectomy: Pan-European Validation // *Annals of Surgery*. 2021. № 2 (273). С. 334–340.
82. Muscari F. [и др.]. Risk factors for mortality and intra-abdominal complications after pancreatoduodenectomy: multivariate analysis in 300 patients // *Surgery*. 2006. № 5 (139). С. 591–598.
83. Nakata K. [и др.]. Management of postoperative pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy: Analysis of 600 cases of pancreatoduodenectomy patients over

- a 10-year period at a single institution // *Surgery (United States)*. 2021. № 6 (169). С. 1446–1453.
84. Noba L. [и др.]. Costs and clinical benefits of enhanced recovery after surgery (ERAS) in pancreaticoduodenectomy: an updated systematic review and meta-analysis // *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*. 2023. Т. 149. № 9. С. 6639–6660.
85. Ohgi K. [и др.]. Pancreatic attenuation on computed tomography predicts pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy // *HPB*. 2020. № 1 (22). С. 67–74.
86. Ohgi K. [и др.]. Pancreatic attenuation on computed tomography predicts pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy // *HPB*. 2020. № 1 (22). С. 67–74.
87. Pang L. [и др.]. Laparoscopic versus open pylorus-preserving pancreatoduodenectomy. The first meta-analyse of retrospective matched cases // *Acta Cirurgica Brasileira*. 2018. № 1 (33). С. 40–48.
88. Partelli S. [и др.]. The role of acinar content at pancreatic resection margin in the development of postoperative pancreatic fistula and acute pancreatitis after pancreaticoduodenectomy // *Surgery (United States)*. 2021. № 4 (170). С. 1215–1222.
89. Pedrazzoli S. Pancreatoduodenectomy (PD) and postoperative pancreatic fistula (POPF) // *Medicine (United States)*. 2017. Т. 96. № 19.
90. Pędziwiatr M. [и др.]. Minimally invasive versus open pancreatoduodenectomy—systematic review and meta-analysis // *Langenbeck's Archives of Surgery*. 2017. Т. 402. № 5. С. 841–851.
91. Peluso H. [и др.]. Treatment outcomes, 30-day readmission and healthcare resource utilization after pancreatoduodenectomy for pancreatic malignancies // *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*. 2019. № 5 (26). С. 187–194.
92. Peng Y. P. [и др.]. Risk factors of Postoperative pancreatic fistula in patients after distal pancreatectomy: A systematic review and metaanalysis // *Scientific Reports*. 2017. Т. 7. № 1.
93. Pratt W. B., Callery M. P., Vollmer C. M. Risk prediction for development of pancreatic fistula using the ISGPF classification scheme // *World Journal of Surgery*. 2008. № 3 (32). С. 419–428.

94. Quero G. [и др.]. A single-center prospective analysis of the impact of glucose metabolism on pancreatic fistula onset after pancreaticoduodenectomy for periampullary tumors // *American Journal of Surgery*. 2024. (238).
95. Ramacciato G. [и др.]. Risk Factors of Pancreatic Fistula after Pancreaticoduodenectomy: A Collective Review.
96. Roberts K. J. [и др.]. A preoperative predictive score of pancreatic fistula following pancreatoduodenectomy Blackwell Publishing Ltd, 2014.C. 620–628.
97. Roberts K. J. [и др.]. Comparison of preoperative CT-based imaging parameters to predict postoperative pancreatic fistula // *Clinical Radiology*. 2016. № 10 (71). С. 986–992.
98. Schindl M. [и др.]. Randomized clinical trial of the effect of a fibrin sealant patch on pancreatic fistula formation after pancreatoduodenectomy // *British Journal of Surgery*. 2018. № 7 (105). С. 811–819.
99. Schorn S. [и др.]. Do somatostatin-analogues have the same impact on postoperative morbidity and pancreatic fistula in patients after pancreaticoduodenectomy and distal pancreatectomy? – A systematic review with meta-analysis of randomized-controlled trials // *Pancreatology*. 2020. № 8 (20). С. 1770–1778.
100. Schröder F. F. [и др.]. The preoperative CT-scan can help to predict postoperative complications after pancreatoduodenectomy // *BioMed Research International*. 2015. (2015).
101. Schuh F. [и др.]. A Simple Classification of Pancreatic Duct Size and Texture Predicts Postoperative Pancreatic Fistula: A classification of the International Study Group of Pancreatic Surgery // *Annals of Surgery*. 2023. № 3 (277). С. E597–E608.
102. Seetharam P., Rodrigues G. S. Online. Postoperative Pancreatic Fistula: A Surgeon's Nightmare! An Insight with a Detailed Literature Review. 2015.
103. Serradilla-Martín M. [и др.]. Polyethylene glycol-coated haemostatic patch for prevention of clinically relevant postoperative pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy: randomized clinical trial Oxford University Press, 2023.

104. Shah O. J. [и др.]. Omental flaps reduces complications after pancreaticoduodenectomy // *Hepatobiliary and Pancreatic Diseases International*. 2015. № 3 (14). С. 313–319.
105. Suurmeijer J. A. [и др.]. Feasibility, safety and preliminary efficacy of preoperative stereotactic radiotherapy on the future pancreatic neck transection margin to reduce the risk of pancreatic fistula after high-risk pancreatoduodenectomy (FIBROPANC): protocol for a multicentre, single-arm trial // *BMJ open*. 2024. № 9 (14). С. e087193.
106. Teränen V. [и др.]. Perioperative acinar cell count method works well in the prediction of postoperative pancreatic fistula and other postoperative complications after pancreaticoduodenectomy // *Pancreatology*. 2021. № 2 (21). С. 487–493.
107. Tien Y. W. [и др.]. Risk factors of massive bleeding related to pancreatic leak after pancreaticoduodenectomy // *Journal of the American College of Surgeons*. 2005. № 4 (201). С. 554–559.
108. Tiesi G. G. [и др.]. Meta-analysis on the Effect of Pasireotide for Prevention of Postoperative Pancreatic Fistula.
109. Umezaki N. [и др.]. Number of acinar cells at the pancreatic stump predicts pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy // *Surgery Today*. 2018. № 8 (48). С. 790–795.
110. Vining C. C. [и др.]. Risk factors for complications in patients undergoing pancreaticoduodenectomy: A NSQIP analysis with propensity score matching // *Journal of Surgical Oncology*. 2020. № 2 (122). С. 183–194.
111. Wang J. G. [и др.]. Wrapping pancreaticojejunostomy using the ligamentum teres hepatis during laparoscopic pancreaticoduodenectomy: a propensity score matching analysis // *World Journal of Surgical Oncology*. 2023. № 1 (21).
112. Wellner U. F. [и др.]. A simple scoring system based on clinical factors related to pancreatic texture predicts postoperative pancreatic fistula preoperatively // *HPB*. 2010. № 10 (12). С. 696–702.
113. Wellner U. F. [и др.]. Postpancreatectomy Hemorrhage-Incidence, Treatment, and Risk Factors in Over 1,000 Pancreatic Resections // *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2014. № 3 (18). С. 464–475.

114. Weng H. [и др.]. Preoperative pancreatic CT value is related to pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy: a retrospective study // *Gland Surgery*. 2023. № 2 (12). С. 243–251.
115. Wente M. N. [и др.]. Delayed gastric emptying (DGE) after pancreatic surgery: A suggested definition by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS) // *Surgery*. 2007. № 5 (142). С. 761–768.
116. Wismans L. V. [и др.]. Preoperative chemoradiotherapy but not chemotherapy is associated with reduced risk of postoperative pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma: a nationwide analysis // *Surgery (United States)*. 2024. № 6 (175). С. 1580–1586.
117. Wu Z. [и др.]. Incidence and risk factors of postoperative acute pancreatitis after pancreaticoduodenectomy: a systematic review and meta-analysis // *Frontiers in Surgery*. 2023. Т. 10.
118. Xia X. [и др.]. Preoperative diabetes as a protective factor for pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy: A meta-analysis // *Hepatobiliary and Pancreatic Diseases International*. 2015. № 2 (14). С. 132–138.
119. Yamamoto T. [и др.]. Clinical effect of pancreaticojejunostomy with a long-internal stent during pancreaticoduodenectomy in patients with a main pancreatic duct of small diameter // *International Journal of Surgery*. 2017. (42). С. 158–163.
120. Yamamoto Y. [и др.]. A preoperative predictive scoring system for postoperative pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy // *World Journal of Surgery*. 2011. № 12 (35). С. 2747–2755.
121. Yang F., Windsor J. A., Fu D. L. Optimizing prediction models for pancreatic fistula after pancreatectomy: Current status and future perspectives // *World Journal of Gastroenterology*. 2024. Т. 30. № 10. С. 1329–1345.
122. Yang J., Huang Q., Wang C. Postoperative drain amylase predicts pancreatic fistula in pancreatic surgery: A systematic review and meta-analysis // *International Journal of Surgery*. 2015. Т. 22. С. 38–45.
123. Yang Y.-M. [и др.]. Risk factors of pancreatic leakage after pancreaticoduodenectomy // *World J Gastroenterol*. 2005. № 16 (11). С. 2456–2461.

124. Yasuda H. [и др.]. Usefulness of urinary trypsinogen-2 and trypsinogen activation peptide in acute pancreatitis: A multicenter study in Japan // World Journal of Gastroenterology. 2019. № 1 (25). С. 107–117.
125. Yeo C. J. [и др.]. Six Hundred Fifty Consecutive Pancreaticoduodenectomies in the 1990s Pathology, Complications, and Outcomes. 1990.
126. Zhao Y. [и др.]. Are Internal or External Pancreatic Duct Stents the Preferred Choice for Patients Undergoing Pancreaticoduodenectomy? A Meta-Analysis // BioMed Research International. 2017. T. 2017.
127. Zhou L. [и др.]. Impact of Fatty Pancreas on Postoperative Pancreatic Fistulae: A Meta-Analysis // Frontiers in Oncology. 2021. T. 11.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

```
# %% [markdown]
# ### Загрузка необходимых модулей (библиотек)

# %%
import os
import pathlib
import pandas as pd
import numpy as np
from scipy.stats import spearmanr, chi2_contingency
from sklearn.model_selection import train_test_split
from sklearn.linear_model import LogisticRegression
import statsmodels.api as sm
from sklearn.metrics import classification_report, confusion_matrix, accuracy_score,
mean_squared_error, r2_score, roc_curve, auc, roc_auc_score
from sklearn.tree import DecisionTreeRegressor, plot_tree
from scipy.stats import chi2_contingency
import matplotlib.pyplot as plt
import seaborn as sns
from datetime import date

# %%
# Adjust pandas settings to display the full column without truncation
pd.set_option('display.max_rows', None)

# %%
# Replace numerical values with corresponding labels
df["Diagnosis"] = df["Diagnosis"].replace({"no pancreatitis": 0, "pancreatitis": 1})
df["Consistency"] = df["Consistency"].replace({"soft": 0, "thick": 1})
df["Number of ocenary cells"] = df["Number of ocenary cells"].replace({"less than 40%": 0, "greater
than or equal to 40%": 1})
df["Parenchyma density"] = df["Parenchyma density"].replace({"loose": 0, "dense": 1})
df["BMI"] = df["BMI"].replace({"normal": 0, "high": 1, "low": 1})
df["Age"] = df["Age"].replace({"less than 60": 0, "greater than or equal to 60": 1})
df["Blood loss"] = df["Blood loss"].replace({"less than 700": 0, "greater than or equal to 700": 1})
df["Outcome"] = df["Outcome"].replace({"no complications": 0, "complications": 1})

# %%
# Display the first few rows of the DataFrame
print(df)

# %%
df.info()

# %% [markdown]
# ### Работа с файлом исходных данных

# %%
PathToWorkingDirectory = pathlib.PureWindowsPath(os.getcwd())
```

```

PathToResults = pathlib.PureWindowsPath("../Results")
PathToSources = pathlib.PureWindowsPath("../Sources")
PathToReferences = pathlib.PureWindowsPath("../References")
PathToDerivedData = pathlib.PureWindowsPath("../DerivedData")

print(PathToWorkingDirectory)
print(PathToResults)
print(PathToSources)
print(PathToReferences)
print(PathToDerivedData)

# %%
### Работа с файлом исходных данных
FileNameFull = PathToSources.joinpath("Новая таблица.xlsx")
print(FileNameFull)

RawDataTable = pd.read_excel(FileNameFull)
RawDataTable
#RawDataTable.columns

# %%
RawDataTable.columns

# %%
RawDataTable.describe()

# %%
### Выбор только необходимых столбцов - 1 вариант

df = RawDataTable[['Риск по возрасту (Младше 60 лет)',
    'Высокий риск по диагнозу (1-не протоковая аденокарцинома -высокий риск; 0 - протоковая аденокарцинома/хронический панкреатит)', 'Высокий риск по ацинарным клеткам',
    'Высокий риск по данным КТ', 'Высокий риск по пальпации',
    'Кровопотеря >700', 'Риск по ИМТ', 'Осложнение']]

# %%
### Выбор только необходимых столбцов - 2 вариант

df = RawDataTable[['Возраст',
    'Высокий риск по диагнозу (1-не протоковая аденокарцинома -высокий риск; 0 - протоковая аденокарцинома/хронический панкреатит)', 'Ацинарные клетки',
    'Высокий риск по данным КТ', 'Высокий риск по пальпации',
    'Кровопотеря >700', 'ИМТ', 'Осложнение']]

# %%
df

# %%
# Dictionary to hold unique values for each column
unique_values = {}

```

```

# Iterate through each column and get unique values
for column in df.columns:
    unique_values[column] = df[column].unique()

# Display the unique values for each column
for column, values in unique_values.items():
    print(f'Column: {column}, Unique Values: {values}')

# %%
df.info()

# %%
# Specific value you want to filter by
specific_value = 'н/д'
column_name = 'Риск по ИМТ'

# Get rows where the specific value is in the specified column
df_filtered = df[df[column_name] != specific_value]

# Display the filtered dataframe
print(df_filtered)

# %%
# Values to search for
values_to_search = ['н/д', 'нд']

# Identify the rows that contain any of the specific values in any column
rows_with_values = df.isin(values_to_search)

# Extract the indexes of these rows
indexes_to_delete = rows_with_values.any(axis=1).index[rows_with_values.any(axis=1)].tolist()

# Delete the rows from the DataFrame using these indexes
df_filtered = df.drop(indexes_to_delete)

# Print the original and filtered DataFrames
print("Original DataFrame:")
print(df.head())
print("\nFiltered DataFrame:")
print(df_filtered.head())

# %%
print(len(df))
print(len(df_filtered))

# %%
df_filtered.rename(columns={'Риск по возрасту (Младше 60 лет)': 'Риск по возрасту',
'Высокий риск по диагнозу (1-не протоковая аденокарцинома -высокий риск; 0 - протоковая аденокарцинома/хронический панкреатит)': 'Риск по диагнозу',
'Высокий риск по ацинарным клеткам': 'Риск по ацинарным клеткам',
'Высокий риск по данным КТ': 'Риск по данным КТ',

```

```

'Высокий риск по пальпации': 'Риск по пальпации',
'Кровопотеря >700': 'Кровопотеря'
},
inplace=True)

# %%
df_filtered.columns

# %%
df_filtered.rename(columns={'Высокий риск по диагнозу (1-не протоковая аденокарцинома -
высокий риск; 0 - протоковая аденокарцинома/хронический панкреатит)': 'Риск по диагнозу',
'Высокий риск по данным КТ': 'Риск по данным КТ',
'Высокий риск по пальпации': 'Риск по пальпации',
'Кровопотеря >700': 'Кровопотеря'
},
inplace=True)

# %%
df_filtered.info()

# %%
# Convert 'Риск по ИМТ' to int64
df_filtered['Риск по ИМТ'] = df_filtered['Риск по ИМТ'].astype('int64')

# %%
# Dictionary to hold unique values for each column
unique_values = {}

# Iterate through each column and get unique values
for column in df_filtered.columns:
    unique_values[column] = df_filtered[column].unique()

# Display the unique values for each column
for column, values in unique_values.items():
    print(f'Column: {column}, Unique Values: {values}')

# %%
print(df_filtered['ИМТ'])

# %%
# Replace the specific value with the new value in the specified column
df_filtered['ИМТ'] = df_filtered['ИМТ'].replace('30.49', 30.49)
df_filtered['ИМТ'] = df_filtered['ИМТ'].replace('27.28', 27.28)
df_filtered['ИМТ'] = df_filtered['ИМТ'].replace('25.71', 25.71)
# Convert 'Риск по ИМТ' to int64
#df_filtered['ИМТ'] = df_filtered['ИМТ'].astype('int64')

# %%
# Define the data type to check for
target_dtype = type(df_filtered.loc[108, 'ИМТ'])

# Check if each value in column is of the target data type

```

```

df_filtered = df_filtered[~df_filtered['ИМТ'].apply(lambda x: isinstance(x, target_dtype))]

# %%
# Convert 'Риск по ИМТ' to int64
df_filtered['Ацинарные клетки'] = df_filtered['Ацинарные клетки'].astype('int64')
df_filtered['ИМТ'] = df_filtered['ИМТ'].astype('int64')

# %%
# Define the desired data types
dtype_dict = {
    'Возраст': 'int64',
    'Риск по диагнозу': 'int64',
    'Ацинарные клетки': 'float64',
    'Риск по данным КТ': 'int64',
    'Риск по пальпации': 'int64',
    'Кровопотеря': 'int64',
    'ИМТ': 'float64',
    'Осложнение': 'int64'
}

# Change the data types of the columns
df_filtered = df_filtered.astype(dtype_dict)

# Print the updated data types
print("\nUpdated data types:")
print(df_filtered.dtypes)

# %%
df = df_filtered

# %%
df

# %% [markdown]
# ### Описательная статистика исходных данных

# %%
df.describe()

# %% [markdown]
# ### Аугментация бинарных данных

# %%
# Separate the DataFrame into two subsets
df_outcome_1 = df[df['Осложнение'] == 1]
df_outcome_0 = df[df['Осложнение'] == 0]

# %%
# Perform data augmentation by randomly sampling rows with replacement
augmented_outcome_1 = df_outcome_1.sample(n=5000, replace=True, random_state=42)
augmented_outcome_0 = df_outcome_0.sample(n=5000, replace=True, random_state=42)

```

```

# %%
# Concatenate the augmented subsets back together
augmented_df = pd.concat([augmented_outcome_1, augmented_outcome_0])

# Reset index of the concatenated DataFrame
augmented_df.reset_index(drop=True, inplace=True)

# %%
# Shuffle the rows of the augmented DataFrame
shuffled_augmented_df = augmented_df.sample(frac=1, random_state=42).reset_index(drop=True)

# %% [markdown]
# ### Проверка однородности аугментированных данных

# %%
augmented_df = shuffled_augmented_df

# %%
# Function to perform Chi-Square test between two samples
def chi_square_test_sample(original_sample, augmented_sample):
    chi2_stats = {}
    p_values = {}

    for column in original_sample.columns:
        if column != 'Outcome':
            contingency_table = pd.crosstab(original_sample[column], augmented_sample[column])

            # Check if the contingency table contains all expected categories
            if contingency_table.shape == (2, 2):
                chi2, p, _, _ = chi2_contingency(contingency_table)
                chi2_stats[column] = chi2
                p_values[column] = p
            else:
                chi2_stats[column] = np.nan
                p_values[column] = np.nan

    return chi2_stats, p_values

# %%
# Perform the sampling and Chi-Square test 1000 times
num_iterations = 1000
chi2_results = []
p_value_results = []

for _ in range(num_iterations):
    original_sample = df.sample(n=100, random_state=np.random.randint(0, 10000))
    augmented_sample = augmented_df.sample(n=100, random_state=np.random.randint(0, 10000))
    chi2_stats, p_values = chi_square_test_sample(original_sample, augmented_sample)
    chi2_results.append(chi2_stats)
    p_value_results.append(p_values)

```

```

# %%
# Calculate the average values of the Chi-Square statistics and p-values
avg_chi2 = pd.DataFrame(chi2_results).mean()
avg_p_values = pd.DataFrame(p_value_results).mean()

# Print the average Chi-Square statistics and p-values
print("Average Chi-Square Statistics:")
print(avg_chi2)

print("\nAverage P-Values:")
print(avg_p_values)

# %%
# Draw conclusions
conclusion = (avg_p_values > 0.05).all()
if conclusion:
    print("\nThe augmented data is statistically similar to the original data based on the Chi-Square test.")
else:
    print("\nThe augmented data is statistically different from the original data based on the Chi-Square test.")

# %%
df_augment_statistics = pd.merge(pd.DataFrame(avg_chi2, columns=["Статистика Хи-квадрат"]),
pd.DataFrame(avg_p_values, columns=["p-значение"]), left_index=True, right_index=True)

# %%
df_augment_statistics = df_augment_statistics.reset_index().rename(columns={'index':'Фактор'})

# %%
df_augment_statistics

# %%
#### Сохранение в Эксель файл

FullFileNameForSave = PathToResults.joinpath("%s_%s%s" % ("Статистика_аугментации",
date.today().strftime("%d-%m-%Y"), ".xlsx"))
print(FullFileNameForSave)

df_augment_statistics.to_excel(FullFileNameForSave, index=False)

# %%
df = augmented_df

# %%
len(df)

# %% [markdown]
# #### Корреляция данных

# %% [markdown]

```

```

##### Расчет коэффициента корреляции Спирмена

# %%
# Calculate Spearman's correlation coefficient and p-values
corr_matrix, p_values = spearmanr(df)

# %%
# Convert the correlation matrix to a DataFrame for easier plotting
corr_df = pd.DataFrame(corr_matrix, index=df.columns, columns=df.columns)

# Convert the p-values to a DataFrame for easier access
p_values_df = pd.DataFrame(p_values, index=df.columns, columns=df.columns)

# %%
# Create a heatmap for the correlation matrix
plt.figure(figsize=(12, 8))
sns.heatmap(corr_df, annot=True, fmt=".2f", cmap="coolwarm", square=True, cbar_kws={"shrink":
.8})
plt.title("Spearman's Correlation Coefficient Heatmap")
plt.show()

# %%
# Optionally, print the p-values DataFrame for reference
print("P-values:")
print(p_values_df)

# %%
# Reset the index to move row names to the first column
report_p_values_df = p_values_df.reset_index()
print(report_p_values_df)

# %%
##### Сохранение в Эксель файл

FullFileNameForSave = PathToResults.joinpath("%s_%s%s" % ("p-значения для коэффициента
Спирмена", date.today().strftime("%d-%m-%Y"), ".xlsx"))
print(FullFileNameForSave)

report_p_values_df.to_excel(FullFileNameForSave, index=False)

# %% [markdown]
##### Расчет фи-коэффициента корреляции

# %%
# Define a function to calculate the Phi correlation coefficient and p-value
def phi_corr(x, y):
    contingency_table = pd.crosstab(x, y)
    chi2, p, _, _ = chi2_contingency(contingency_table)
    phi = np.sqrt(chi2 / len(x))
    return phi, p

# %%

```

```

# Calculate the Phi correlation matrix and p-values matrix
cols = df.columns
phi_matrix = pd.DataFrame(index=cols, columns=cols, dtype=float)
p_matrix = pd.DataFrame(index=cols, columns=cols, dtype=float)

# %%
for col1 in cols:
    for col2 in cols:
        phi, p = phi_corr(df[col1], df[col2])
        phi_matrix.loc[col1, col2] = phi
        p_matrix.loc[col1, col2] = p

# %%
# Plot the heatmap of the Phi correlation coefficients
plt.figure(figsize=(10, 8))
sns.heatmap(phi_matrix, annot=True, cmap='coolwarm', vmin=-1, vmax=1)
plt.title('Phi Correlation Coefficient Heatmap')
plt.show()

# %%
print(p_matrix)

# %%
# Reset the index to move row names to the first column
report_p_matrix = p_matrix.reset_index()
print(report_p_matrix)

# %%
#### Сохранение в Эксель файл

FullFileNameForSave = PathToResults.joinpath("%s_%s%s" % ("p-значения для Фи-
коэффициента", date.today().strftime("%d-%m-%Y"), ".xlsx"))
print(FullFileNameForSave)

report_p_matrix.to_excel(FullFileNameForSave, index=False)

# %% [markdown]
# ### Разделение набора данных

# %%
# Split the DataFrame into features (X) and target (y)
X = df.drop(columns=["Осложнение"])
y = df["Осложнение"]

# %%
# Split the data into training and test sets
X_train, X_test, y_train, y_test = train_test_split(X, y, test_size=0.3, random_state=42)

# %%
# Display the first few rows of the training and test sets
print("Training features (X_train):")
print(X_train.head())

```

```

print("\nTraining target (y_train):")
print(y_train.head())

print("\nTest features (X_test):")
print(X_test.head())
print("\nTest target (y_test):")
print(y_test.head())

# %%
print(X_train.info())

# %% [markdown]
# ### Модель логистической регрессии

# %%
# Create and train the logistic regression model
log_reg = LogisticRegression(max_iter=1000)
log_reg.fit(X_train, y_train)

# %%
log_reg_sm = sm.Logit(y_train, X_train)
result_log_reg = log_reg_sm.fit()

# %%
# Make predictions on the test set
y_pred_log_reg = log_reg.predict(X_test)

# %% [markdown]
# ### Оценка качества модели логистической регрессии

# %%
# Evaluate the model
print("Accuracy:", accuracy_score(y_test, y_pred_log_reg))
print("Confusion Matrix:\n", confusion_matrix(y_test, y_pred_log_reg))
print("Classification Report:\n", classification_report(y_test, y_pred_log_reg))
print("Mean Squared Error:", mean_squared_error(y_test, y_pred_log_reg))
print("R-squared:", r2_score(y_test, y_pred_log_reg))

# %%
report = classification_report(y_test, y_pred_log_reg, output_dict=True)

# Convert the classification report to a DataFrame
report_df = pd.DataFrame(report).transpose()

# Reset the index to move row names to the first column
report_df_reset = report_df.reset_index()

print(report_df_reset)

# %%
#### Сохранение в Эксель файл

```

```

FullFileNameForSave = PathToResults.joinpath("%s_%s%s" % ("Метрики модели логистической
перпессии", date.today().strftime("%d-%m-%Y"), ".xlsx"))
print(FullFileNameForSave)

report_df_reset.to_excel(FullFileNameForSave, index=False)

# %% [markdown]
# #### Оценка значимости переменных модели логистической регрессии

# %%
# Print the summary which includes coefficients, standard errors, z-values, and p-values
print(result_log_reg.summary())

# %%
# Calculate odds ratios
odds_ratios_log_reg = np.exp(result_log_reg.params)
# Calculate 95% CI
conf = result_log_reg.conf_int()
conf['OR'] = odds_ratios_log_reg
conf.columns = ['2.5%', '97.5%', 'OR']

# Calculate 95% CI for odds ratios
conf['2.5%'] = np.exp(conf['2.5%'])
conf['97.5%'] = np.exp(conf['97.5%'])

# Sort by Odds Ratios
conf_sorted = conf.sort_values(by='OR', ascending=False)

print("Odds Ratios and 95% Confidence Intervals:")
print(conf_sorted)

# %%
# Reset the index to move row names to the first column
conf_sorted_reset = conf_sorted.reset_index()

print(conf_sorted_reset)

# %%
#### Сохранение в Эксель файл

FullFileNameForSave = PathToResults.joinpath("%s_%s%s" % ("Важность факторов в модели
логистической перпессии", date.today().strftime("%d-%m-%Y"), ".xlsx"))
print(FullFileNameForSave)

conf_sorted_reset.to_excel(FullFileNameForSave, index=False)

# %% [markdown]
# #### Построение номограммы для модели логистической регрессии

# %%
coefficients = result_log_reg.params

```

```

# %%
# Plotting Nomogram
plt.figure(figsize=(10, 6))
predictors = X.columns[1:] # excluding the constant
num_predictors = len(predictors)

# Calculate points for each predictor
for i, predictor in enumerate(predictors):
    coef = coefficients[predictor]
    points = np.linspace(0, 100, 100)
    plt.plot(points, points * coef, label=predictor)

# Add the points scale and the probability scale
plt.xlabel('Количество баллов фактора')
plt.ylabel('Влияние на возникновение осложнения')
plt.legend()
# plt.title('Nomogram for Logistic Regression Model')
plt.grid(True)
# plt.show()

FullFileNameForSave = PathToResults.joinpath("%s_%s%s" % ("Номограмма модели
логистической регрессии", date.today().strftime("%d-%m-%Y"), ".png"))
print(FullFileNameForSave)

# Save the plot as a vector file (SVG)
plt.savefig(FullFileNameForSave, format='png')

# %% [markdown]
# ### Модель регрессии на основе дерева решений

# %%
# Create and train the decision tree regression model
tree_reg = DecisionTreeRegressor(random_state=42)
tree_reg.fit(X_train, y_train)

# %%
# Make predictions on the test set
y_pred_tree_reg = tree_reg.predict(X_test)

# %% [markdown]
# ### Оценка качества модели дерева решений

# %%
# Calculate the accuracy
accuracy = accuracy_score(y_test, y_pred_tree_reg.round().astype(int))
print(f'Accuracy: {accuracy:.2f}')

# %%
# Evaluate the model
print("Mean Squared Error:", mean_squared_error(y_test, y_pred_tree_reg))
print("R-squared:", r2_score(y_test, y_pred_tree_reg))

```

```

# %% [markdown]
# ### Оценка значимости переменных модели дерева решений

# %%
# Calculate feature importances
feature_importances_tree_reg = tree_reg.feature_importances_

# %%
# Create a DataFrame for better visualization
importance_df_tree_reg = pd.DataFrame({
    'Feature': X.columns,
    'Importance': feature_importances_tree_reg
})

# %%
# Sort the DataFrame by importance
importance_df_tree_reg = importance_df_tree_reg.sort_values(by='Importance', ascending=False)
print(importance_df_tree_reg)

# %%
#### Сохранение в Эксель файл

FullFileNameForSave = PathToResults.joinpath("%s_%s%s" % ("Важность факторов в модели
дерева решений (ДР)", date.today().strftime("%d-%m-%Y"), ".xlsx"))
print(FullFileNameForSave)

importance_df_tree_reg.to_excel(FullFileNameForSave, index=False)

# %%
# Plot the feature importances
plt.figure(figsize=(12, 8))
sns.barplot(x='Importance', y='Feature', data=importance_df_tree_reg)
plt.title('Feature Importances in Decision Tree Regression')
plt.show()

# %% [markdown]
# ### Построение изображения дерева решений

# %%
# Plotting the decision tree
plt.figure(figsize=(200, 100))
plot_tree(tree_reg, feature_names=X.columns, class_names=['Нет осложнений', 'Есть осложнения'],
filled=True)
plt.title('Decision Tree for Predicting Complications')
plt.show()

FullFileNameForSave = PathToResults.joinpath("%s_%s%s" % ("Архитектура дерева решений",
date.today().strftime("%d-%m-%Y"), ".png"))
print(FullFileNameForSave)

# Save the plot as a vector file (SVG)
plt.savefig(FullFileNameForSave, format='png')

```

```

# %% [markdown]
# ### ROC-анализ моделей

# %%
# Compute ROC curve and ROC area for each model
fpr_log_reg, tpr_log_reg, _ = roc_curve(y_test, y_pred_log_reg)
roc_auc_log_reg = auc(fpr_log_reg, tpr_log_reg)

fpr_tree_reg, tpr_tree_reg, _ = roc_curve(y_test, y_pred_tree_reg)
roc_auc_tree_reg = auc(fpr_tree_reg, tpr_tree_reg)

# %%
# Plot ROC curves
plt.figure()
plt.plot(fpr_log_reg, tpr_log_reg, color='blue', lw=2, label='Logistic Regression (area = %0.2f)' %
roc_auc_log_reg)
plt.plot(fpr_tree_reg, tpr_tree_reg, color='red', lw=2, label='Decision Tree Regression (area = %0.2f)'
% roc_auc_tree_reg)
plt.plot([0, 1], [0, 1], color='navy', lw=2, linestyle='--')
plt.xlim([0.0, 1.0])
plt.ylim([0.0, 1.05])
plt.xlabel('False Positive Rate')
plt.ylabel('True Positive Rate')
plt.title('Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve')
plt.legend(loc="lower right")
plt.show()

```

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

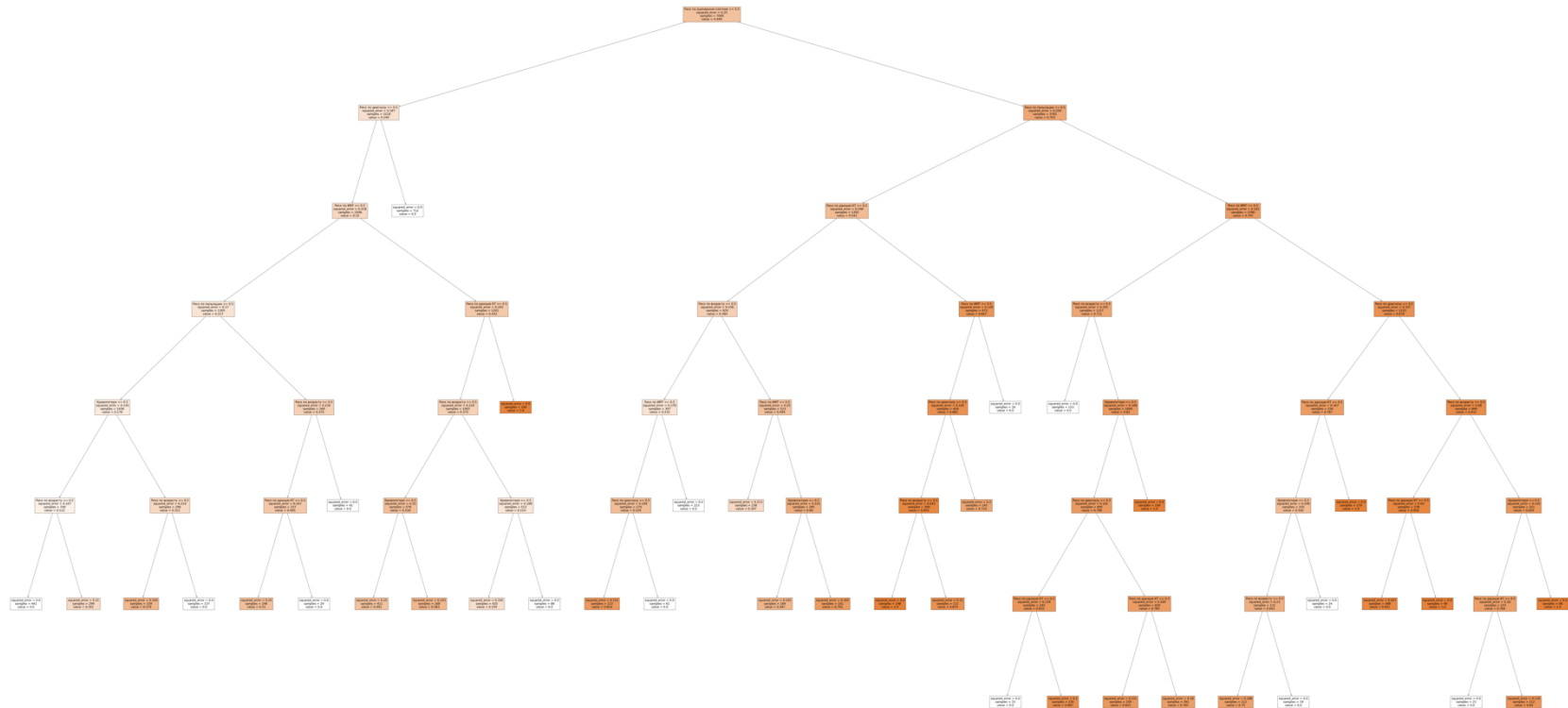


Рисунок 9 – Графическое представление дерева решений для прогностической модели послеоперационных осложнений.