

ГАЛКИН Глеб Всеволодович

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ПАНКРЕАТИЧЕСКОГО СВИЩА ПОСЛЕ
ПАНКРЕАТОДУОДЕНАЛЬНОЙ РЕЗЕКЦИИ**

3.1.9. Хирургия (медицинские науки)

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2025

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

Кригер Андрей Германович, доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Дюжева Татьяна Геннадьевна, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), профессор кафедры госпитальной хирургии

Ахаладзе Гурам Германович, доктор медицинских наук, профессор, ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, главный научный сотрудник лаборатории хирургических технологий в онкологии

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится « 8 » октября 2025 года в 14:00 часов на заседании Диссертационного совета 21.3.054.06 на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 125445, г. Москва, ул. Беломорская д. 19/38 и на сайте <http://www.rmapo.ru>.

Автореферат разослан « ____ » _____ 2025 г.

Ученый секретарь
диссертационного
совета

Самсонова Любовь Николаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы диссертации

Панкреатодуоденальная резекция (ПДР) выполняется при опухолях головки поджелудочной железы, терминального отдела общего желчного протока (ТООЖП), большого сосочка двенадцатиперстной кишки (БСДПК) и при осложненных формах хронического панкреатита [Muscari F., 2006; Pedrazzoli S., 2017; Pędziwiatr M., 2017]. Данная операция сложна с технической точки зрения и сопряжена с большим количеством специфических послеоперационных осложнений. К специфическим осложнениям после ПДР относятся панкреатический свищ (ПС), аррозионные кровотечения, гастростаз [Ахтанин Е.А., 2014; Grützmann R., 2012; Wellner U. F., 2014].

Самым распространенным специфическим осложнением является панкреатический свищ. По данным международной литературы панкреатический свищ возникает в 40-50% случаев [Allen P. J., 2022; Bassi C., 2004; Malleo G., 2014; Yang F., 2024]. Кроме того, на фоне ПС возможно возникновение таких жизнеугрожающих осложнений как аррозионное кровотечение и сепсис [Ахтанин Е.А., 2014; Grützmann R., 2012; Wellner U. F., 2014].

Множество исследований посвящено методам профилактики ПС в послеоперационном периоде. В подавляющем большинстве случаев предлагаются медикаментозные методы профилактики ПС. В основном используются синтетические аналоги соматостатина и глюкокортикоиды [Кригер А.Г., 2016; Adiamah A., 2019; Alghamdi A., 2007; Buchler M., 1992; Laaninen M., 2016]. Однако, результаты данных исследований крайне противоречивы [Adiamah A., 2019; Koti R., 2010; Schorn S., 2020]. Некоторые авторы предлагают модифицированные варианты формирования панкреатосюноанастомозов и даже использование биологических клеев для укрепления швов анастомоза [Carlo V., 1989; Marczell A., 1992; Seetharam P., 2015]. Но проведенные мета-анализы показали, что данные методы статистически значимо не снижают частоту возникновения ПС [Dong Z., 2016; Keck T., 2016; Lai M., 2023].

В основе профилактики ПС лежит прогнозирование вероятности возникновения свища [Кригер А.Г., 2016; Bassi C., 2016; Bian A., 2019; Chong E., 2021; Wu Z., 2023]. В результате проведенных исследований были определены факторы риска возникновения ПС в послеоперационном периоде. Одним из основополагающих факторов риска является высокая 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 [Ахтанин Е.А., 2014; Wu Z., 2023]. Плотность паренхимы ПЖ напрямую связана с характером поражения головки ПЖ или периампулярной зоны [Seetharam P., 2015]. 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 [Luchini С., 2020]. В то же время при нейроэндокринных (НЭО) и кистозных опухолях ПЖ, а также раке периапулярной зоны панкреатическая гипертензия, как правило, отсутствует, а ПЖ сохраняет экскреторную активность, что приводит к возникновению ПС в послеоперационном периоде [Adiamah A., 2019]. На основании патогенеза возникновения ПС были разработаны методы определения экзокринной активности поджелудочной железы в основном основанные на оценки плотности паренхимы ПЖ. 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 [Callery M., 2013; Pratt W., 2008; Wellner U., 2010]. Также компьютерная томография (КТ) с внутривенным контрастированием, позволяет определить структуру паренхимы ПЖ еще на предоперационном этапе. 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 [Laaninen M., 2012]. 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 [Kantor O., 2017].

Одной из наиболее значимых работ, посвященных прогнозированию возникновения ПС после ПДР, является исследование M. 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 [Callery M., 2013]. С момента создания данная шкала претерпела несколько модификаций и получила широкое распространение в клинической практике [Kantor O., 2017; Mungroop T., 2021]. Однако разработанные прогностические модели не учитывают наиболее объективные и современные 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.

Степень разработанности темы исследования

В настоящее время в мировой литературе имеется достаточно большое число исследований, посвященных как факторам риска возникновения ПС после

панкреатодуоденальной резекции, так и возможностям прогнозирования данного осложнения в послеоперационном периоде [Bartoli F., 1991; Hashimoto M., 2007; Ramacciato G., 2011; Seetharam P., 2015; Callery M., 2013; Laaninen M., 2012]. Кроме того, было разработано несколько моделей прогнозирования ПС, некоторые из которых даже нашли применение в практической деятельности [Wellner U., 2010; Yamamoto Y., 2011; . Kantor O., 2017; Partelli S., 2021; Callery M., 2013]. Несмотря на это, в отечественной литературе данная тема практически не исследована. Имеются исследования, посвященные факторам риска возникновения ПС и отдельным методам его прогнозирования [Ахтанин Е.А., 2014; Гальчина Ю.С., 2020; Дроздов Е.С., 2020; Кригер А.Г. 2016]. Однако, нет ни одного исследования, посвященного разработке прогностической шкалы, позволяющей прогнозировать вероятность возникновения ПС после панкреатодуоденальной резекции.

В связи с этим были сформированы цель и задачи настоящего 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.

Объект и предмет исследования

Объект исследования – пациенты, перенесшие панкреатодуоденальную резекцию по поводу различных патологий билиопанкреатодуоденальной зоны. Предмет исследования – факторы риска возникновения панкреатического свища после панкреатодуоденальной резекции.

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

Теоретическая и практическая значимость

В диссертационной работе решена научная задача прогнозирования возникновения панкреатического свища после панкреатодуоденальной резекции. На основе многофакторного статистического анализа отобраны 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.

Методология и методы исследования

Методология исследования планировалась в соответствии с современными принципами научного познания и поставленной целью и включала комплексный подход с использованием общенаучных и специальных методов исследования. В процессе проведения работы применялись анамнестические, клинические, лабораторно-инструментальные методы. 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.

Основные 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

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 Гуши (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» Минздрава 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».

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, оформление публикаций и научных докладов по теме.

Внедрение результатов исследования

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).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.1.9. Хирургия (медицинские науки) и направлениям исследования: п. 2. «Разработка и усовершенствование методов диагностики и предупреждения хирургических заболеваний» и п. 5 «Усовершенствование методов диспансеризации и профилактики хирургических заболеваний».

Публикации

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

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 133 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.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

В соответствие с поставленной целью и задачами проведено исследование, состоящее из трех основных этапов. Работа осуществлялась на базе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России. За период с 2016 по 2020 год было выполнено 232 панкреатодуоденальные резекции. В исследование было включено 229 пациента, перенесшие операции по поводу различных опухолей билиопанкреатодуоденальной области и осложненных форм хронического панкреатита. Из исследования было исключено 3 пациентов 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. Все ПДР выполнялись по единой принятой в отделении методике. Периоперационное ведение пациентов также осуществлялось по единой схеме. Учет ПС в послеоперационном периоде проводили соответственно классификации ISGPS 2016 года.

Пациенты были распределены на проспективную и ретроспективную группу исследования. В ретроспективную группу включено 194 пациента, перенесших ПДР с 2016 по 2019 год. На основании результатов лечения этой группы пациентов была разработана шкала прогнозирования панкреатического свища в послеоперационном периоде. В проспективную группу вошли 35 пациентов, оперированных в 2020 году. На основе анализа проспективной группы исследования была проведена валидизация разработанной шкалы.

В ретроспективной группе исследования 168 пациентов перенесли 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. 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. В послеоперационном периоде у пациентов ретроспективной группы ПС возник в 40 (20,6%). 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 1). В 1 случае был летальный исход.

Таблица 1 - Панкреатические свищи у пациентов ретроспективной группы

	Закрылся самостоятельно	Консер- вативная терапия	Дренирующие вмешательства	Ре- лапаротомия
ПС тип В (n = 37)	10 (27%)	13 (35%)	14 (38%)	0
ПС тип С (n = 3)	0	0	0	2 (66,7%)

Из 35 пациентов, включенных в проспективную группу исследования, 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. 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%). 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 2).

Таблица 2 - 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%)

Статистический анализ

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. 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.

Результаты исследования

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

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 [Кригер А.Г., 2016; Seetharam P., 2015]. 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

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 [Calabrò N., 2023; Frozanpor F., 2012; Hashimoto M., 2007; Ohgi K., 2020]. Для оценки плотности паренхимы ПЖ в исследование использовалась ранее описанная методика [Гальчина Ю.С., 2020]. КТ-признаки «мягкой» ПЖ были выявлены у 39 (20,1%) пациентов, «плотной» ПЖ – 155 (79,9%) пациентов.

Индекс массы тела пациента

ИМТ является одним из самых распространенных предикторов и используется во многих прогностических шкалах [Graham J., 2013]. Проведенные исследования показали, что при $\text{ИМТ} \geq 25 \text{ кг/м}^2$ ПС в послеоперационном периоде возникают статистически чаще, чем при $\text{ИМТ} < 25 \text{ кг/м}^2$ [Graham J., 2013; Kantor O., 2017; Mungroop T., 2021; Roberts K., 2014]. 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.

Возраст пациента

Возраст пациента как прогностический фактор используется в некоторых шкалах прогнозирования ПС [Bassi C., 2004]. 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.

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 [Ахтанин Е.А., 2014; Wu Z., 2023]. 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.

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 [Addeo P., 2024; Laaninen M., 2012; Partelli S., 2021; Teränen V., 2021; Umezaki N., 2018]. 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% [Laaninen M., 2012]. 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%).

Интраоперационная кровопотеря

Последним из выбранных предикторов является интраоперационная кровопотеря. Данный предиктор также используется во многих шкалах прогнозирования ПС [Callery M., 2013]. По данным исследователей при кровопотере более 400 мл количество ПС в послеоперационном периоде статистически значимо увеличивается [Callery M., 2013; Pratt W., 2008]. 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%).

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 (Таблица 3).

Таблица 3 - Частота возникновения ПС в ретроспективной группе в зависимости от фактора и группы риска (общее количество пациентов – 194, количество пациентов с ПС – 40)

Прогности- ческий 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

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.

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. 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.

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.

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 p -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.

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 (ассурасу), 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. 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.

Графическое представление данных в виде номограммы (Рисунок 1) 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.

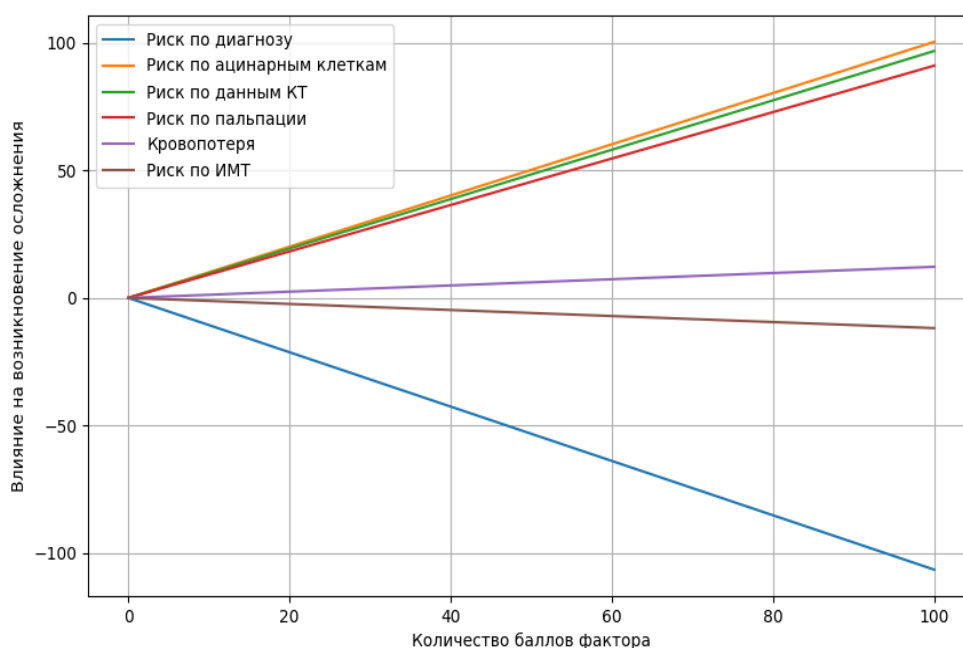


Рисунок 1 - Номограмма модели логистической регрессии

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. 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 графическом виде на Рисунке 2.

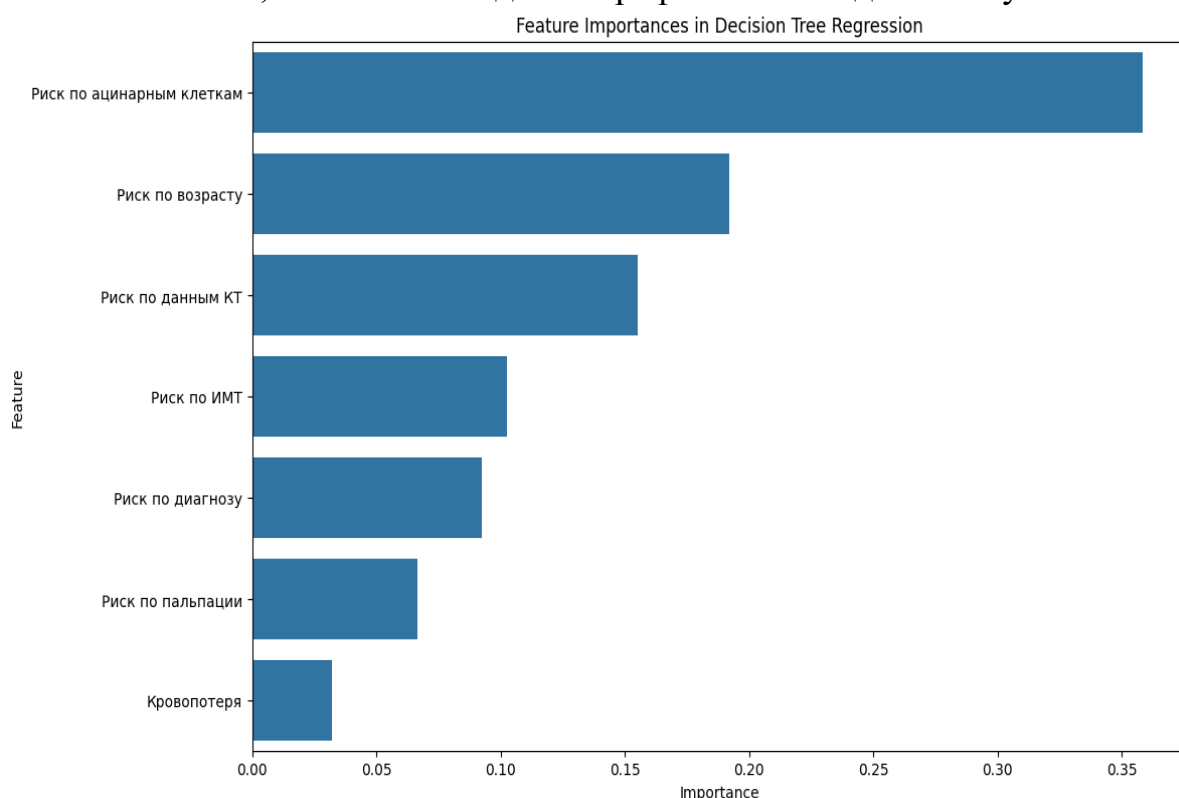


Рисунок 2 – Графическое представление важности факторов в модели дерева решений

Сравнительный анализ разработанных моделей показал, что модель дерева решений значительно превосходит логистическую регрессию по ряду ключевых

параметров. Согласно исследованию, 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 3. 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.

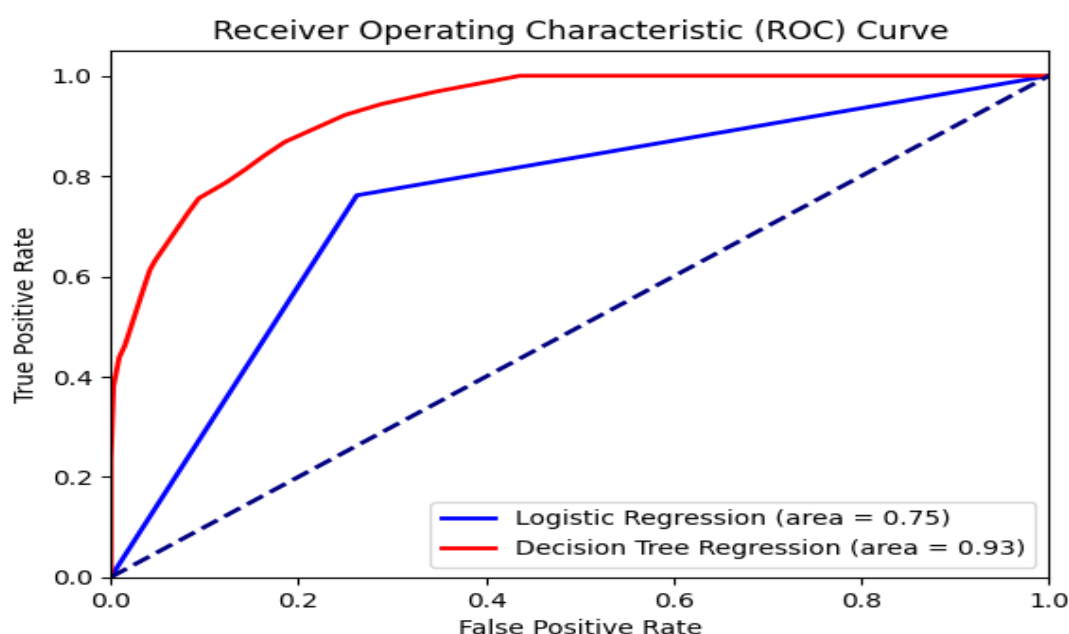


Рисунок 3 – Результаты ROC-анализа разработанных моделей

Площадь под ROC-кривой (AUC) для модели дерева решений (DecisionTreeRegression) составляет 0,93, что указывает на отличное качество классификации и высокую способность различать классы. Площадь AUC для логистической регрессии (Logic egression) 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.

На основании полученных выводов в результате статистической обработки сформулирована прогностическая шкала риска развития ПС (Рисунок 4).

Номограмма для оценки риска возникновения ПС

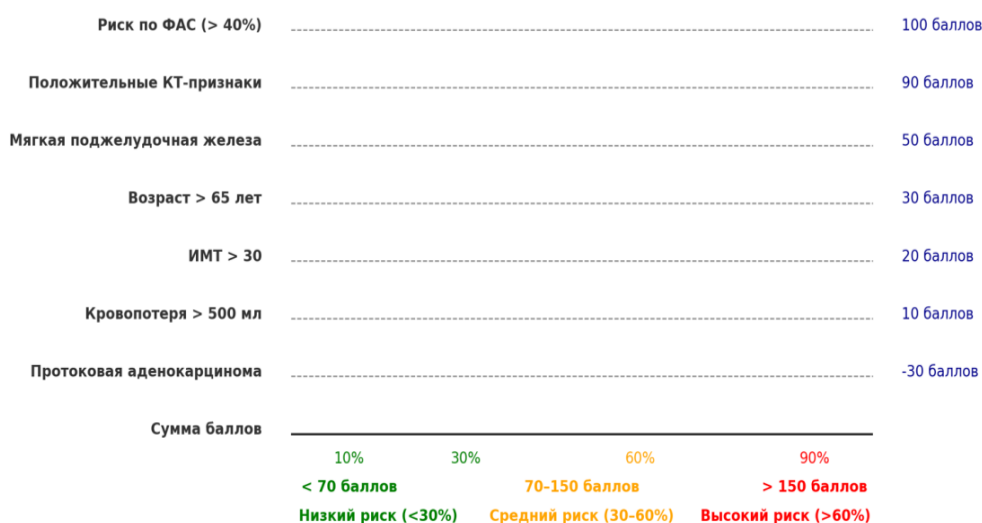


Рисунок 4 - Номограмма для оценки риска возникновения панкреатического свища

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%) и 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.

Валидизация разработанной прогностической шкалы

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. 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 (Таблица 4).

Таблица 4 - 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. 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.

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 5 - 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.

Заключение

В диссертационной работе впервые определены факторы риска возникновения панкреатического свища после панкреатодуоденальной резекции на репрезентативной выборке пациентов.

Статистически доказано, что наиболее прогностически значимыми предикторами являются 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.

На основании полученных данных впервые в отечественной литературе разработана шкала прогнозирования панкреатического свища после панкреатодуоденальной резекции.

ВЫВОДЫ

1. К статистически значимым факторам риска возникновения панкреатического свища после панкреатодуоденальной резекции по поводу опухолей поджелудочной железы или хронического панкреатита относятся:

плотность поджелудочной железы, определяемая при КТ-исследовании; доля функционирующих ацинарных структур в срезе поджелудочной железы; плотность поджелудочной железы, определяемая при интраоперационной пальпации и визуальной оценке; характер патологии билиопанкреатодуоденальной зоны.

2. Возраст, индекс массы тела 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.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Полученные результаты исследования позволяют определить перспективы дальнейшей разработки темы:

1. Необходимо дальнейшее изучение факторов риска возникновения панкреатического свища после панкреатодуоденальной резекции
2. Разработка алгоритмов профилактики панкреатического свища в зависимости от группы риска

Список опубликованных работ по теме диссертации:

1. Галкин Г.В. Послеоперационный панкреатит как осложнение панкреатодуоденальной резекции / Д.С. Горин, А.Г. Кригер, Г.В. Галкин, М.Б. Раевская // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2022. - №2. – С. 11–16. К-1. 6/1,5 с. ИФ-0,779
2. Галкин Г.В. Прогнозирование возникновения панкреатического свища после панкреатодуоденальной резекции / Д.С. Горин, А.Г. Кригер, Г.В. Галкин, Д.В. Калинин, А.В. Глотов, А.Р. Калдаров, Ю.С. Гальчина, С.В. Берелавичус // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2020. - №7. – С. 61-67. 7/0,88 с. К-1. ИФ-0,779
3. Галкин Г.В. КТ-предикторы специфических осложнений при резекциях поджелудочной железы / Ю.С. Гальчина, Е.В. Кондратьев, Г.Г. Кармазановский, Д.С. Горин, Г.В. Галкин, А.Г. Кригер // REJR. 2020. - №10 (2). – С. 102-115. К-1. 14/2,3 с. ИФ-0,354
4. Галкин Г.В. Критерии диагностики “мягкой” поджелудочной железы и их влияние на возникновение панкреатического свища после панкреатодуоденальной резекции / Ю.С. Гальчина, Г.Г. Кармазановский, Д.В. Калинин, Е.В. Кондратьев, Д.С. Горин, Г.В. Галкин, А.Г. Кригер // Анналы хирургической гепатологии. 2020. - №25(2). – С. 113-123. К-2. 11/1,6 с. ИФ-0,785
5. Галкин Г.В. Панкреатический свищ при проксимальной резекции поджелудочной железы: корреляция компьютерно-томографических и морфологических предикторов / Ю.С. Гальчина, Г.Г. Кармазановский, Д.В. Калинин, Кондратьев Е.В., Горин Д.С., Г.В. Галкин, Кригер А.Г.// Медицинская визуализация. 2020. - №24(1). – С. 29-38. К-1. 10/1,42 с. ИФ-0,642
6. Галкин Г.В. Аррозионные кровотечения после резекционных вмешательств на поджелудочной железе / А.А. Гоев, С.В. Берелавичус, С.С. Карчаков, Г.В. Галкин // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2021. - №1. – С. - 77-82. К-1. 5/1,25 с. ИФ-0,779

Список сокращений

БСДПК – большой сосочек двенадцатиперстной кишки	ТООЖП – терминальный отдел общего желчного протока
гПДР – гастропанкреатодуоденальная резекция	ФАС – функционирующие ацинарные структуры
ДИ – доверительный интервал	AUC – площадь под кривой (Area Under the Curve)
ИМТ – индекс массы тела	ISGPS – Международная группа по изучению хирургии поджелудочной железы (International Study Group of Pancreatic Surgery)
ИПП – индекс панкреатического протока	ROC-кривая (AUC) – характеристическая кривая, площадь под кривой
КТ – компьютерная томография	
НЭО – нейроэндокринная опухоль	
ОШ – отношение шансов	
ПДР – панкреатодуоденальная резекция	
пПДР – пилоросохраняющая панкреатодуоденальная резекция	
ПЖ – поджелудочная железа	
ПС – панкреатический свищ	
СОЭ – скорость оседания эритроцитов	
ОШ – отношения шансов	