

МИРЗАЕВ ТУРОН САВРОНОВИЧ

**ОРГАНОСОХРАНЯЮЩИЕ ОПЕРАЦИИ ПРИ ОПУХОЛЯХ
ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

АВТОРЕФЕРАТ

**диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (директор — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН Стилиди Иван Сократович).

Научные руководители:

Кандидат медицинских наук

Подлужный Данил Викторович

Доктор медицинских наук

Израилов Роман Евгеньевич

Официальные оппоненты:

Тавобилев Михаил Михайлович, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник, заведующий отделением гепатопанкреатобилиарной хирургии №50 государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы».

Ахаладзе Гурам Германович, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник федерального государственного бюджетного учреждения "Российский научный центр рентгенорадиологии" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «11» мая 2023 года в 14-00 часов на заседании диссертационного совета 21.1.032.01, созданного на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им Н.Н. Блохина» Минздрава России, по адресу: 115522, г. Москва, Каширское шоссе д. 24 и на сайте www.ronc.ru.

Автореферат разослан «.....».....2023 года

Ученый секретарь

диссертационного совета,

доктор медицинских наук, профессор

Кадагидзе Заира Григорьевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы и степень ее разработанности

Расширение объема оперативного вмешательства в онкологии не всегда оправдано и не является единственным способом, позволяющим добиться максимального радикализма, к тому же, в некоторых случаях, существенно ухудшает качество жизни пациента. Это явилось поводом для разработки и внедрения в клиническую практику органосохраняющих операций, которые адекватны с точки зрения требований, предъявляемых к хирургической онкологии, и позволяют минимизировать функциональные нарушения. Данная тенденция наблюдается и в одном из самых сложных разделов абдоминальной онкологии — хирургической панкреатологии. «Экономные» вмешательства на поджелудочной железе (ПЖЖ) можно условно разделить на неанатомические (различные виды периопухолевых резекций) и органосохраняющие операции. Среди вариантов органосохраняющих операций, которые используются в практической деятельности, можно отметить: проксимальную и дистальную резекцию поджелудочной железы с сохранением тела; резекцию тела поджелудочной железы; спленосохраняющую дистальную резекцию поджелудочной железы.

В настоящее время показано, что спленэктомия, выполняемая по тем или иным причинам может привести к различным патологическим состояниям в послеоперационном периоде. Главным техническим моментом при выполнении спленосохраняющей дистальной резекции поджелудочной железы является обеспечение адекватного селезеночного кровотока. Впервые подобная операция описана Mallet-Guy P. в 1943 году: вариант хирургического вмешательства с сохранением селезеночной артерии и вены путем перевязки панкреатических ветвей и притоков по ходу их выделения. Warshaw A.L. обосновал и успешно применил другой способ обеспечения кровоснабжения селезенки путем сохранения желудочно-сальниковых сосудов и коротких артерий желудка с перевязкой селезеночной артерии и вены. Kimura W. описал схожую операцию, но с сохранением селезеночной артерии. Преимущества той или иной техники в аспектах безопасности и переносимости данных операций до конца не изучены, что делает дальнейшие исследования в этой области актуальным. Техники Kimura и Warshaw были использованы также и в лапароскопической хирургии, однако дискуссии о кривой обучения хирургов, выполняющих данные виды операций, и частоте осложнений остаются актуальными.

Изолированное поражение тела поджелудочной железы позволяет в ряде случаев избежать обширного вмешательства и обойтись его удалением, что позволяет сохранить максимальный объем паренхимы органа, селезенку, двенадцатиперстную кишку, тем самым

сохранив физиологический пассаж желчи. Хотя впервые этапы операции описаны Oskar Ehrhardt в 1908 году, адаптацию к ее использованию для лечения доброкачественных заболеваний разработали и внедрили в клиническую практику Dagradi и Serio в 1984 году, а Iacono С. способствовал ее популяризации.

Iacono С. также сформулировал основные показания для выполнения центральной резекции поджелудочной железы: опухоли, располагающиеся в перешейке или теле поджелудочной железы, при условии, что размер остающейся части хвоста в ходе выполнения резекции с адекватным краем будет протяженностью не менее 5 см; размер опухоли от 2 до 5 см в тех случаях, когда энуклеация несет риск повреждения главного панкреатического протока; более мелкие опухоли, располагающиеся глубоко в паренхиме поджелудочной железы и не подходящие для энуклеации (функционирующие нейроэндокринные опухоли); доброкачественные опухоли или опухоли с низким злокачественным потенциалом (серозные или муцинозные цистаденомы, нейроэндокринные опухоли, солидные псевдопапиллярные опухоли) в тех случаях, когда резекция может быть выполнена в объёме R0; доброкачественные кистозные поражения (лимфоэпителиальные, дермоидные и эхинококковые кисты) не подходящие для энуклеации; солитарные метастазы в перешеек и тело поджелудочной железы и метастатические нейроэндокринные опухоли, подвергшиеся мультимодальному лечению. Центральная резекция ПЖЖ имеет доказанные преимущества перед дистальной в отношении отдалённых функциональных результатов, однако связана с возможным повышением числа осложнений и, несмотря на более чем 100-летнюю историю этой операции, показания к её проведению продолжают обсуждаться в литературе, а дальнейшие исследования считаются актуальными.

В общей сложности, органосохраняющим резекциям ПЖЖ посвящены более 100 научных работ, среди них десятки мета-анализов, ретроспективные и проспективные исследования. Вектор развития этой области хирургии был заложен в XIX столетии и связан с легендарными работами первопроходцев: Trendelenburg F., Billroth T., Ehrhardt O., Finney J. Существенный вклад в дальнейшее развитие хирургической панкреатологии в середине XX столетия внесли работы Guilemmi P., Letton A., Guy M., Cuschieri A., Gagner M.

Наибольшее практическое значение имеют труды Warshaw A. и Kimura W., ранние публикации которых датируются 1980-90-ми гг. Warshaw и Kimura разработали и предложили мировому медицинскому сообществу два наиболее востребованных метода органосохраняющей резекции ПЖЖ, которые получили одноименные названия. В 2000-е годы область научно-практических интересов была сфокусирована вокруг

модификаций и совершенствования методик Warshaw и Kimura. Значимый вклад в этот период внесли: Yongfei H., Li B-Q., Mazolla M., Korrel M., Kim E.Y. и многие другие.

Несмотря на большой интерес к проблеме органосохраняющих резекций ПЖЖ, многие вопросы остаются открытыми и сегодня. Научно-технический прогресс и внедрение в клиническую практику лапароскопических, робот-ассистированных, вспомогательных хирургических и диагностических технологий позволяет по-новому взглянуть и переосмыслить преимущества и недостатки существующих подходов к органосохраняющим резекциям ПЖЖ.

Цель исследования

Оценить целесообразность органосохраняющих операций при опухолевом поражении поджелудочной железы.

Задачи исследования

1. Сформировать показания для выполнения органосохраняющих операций по поводу новообразований поджелудочной железы.

2. Провести сравнительный анализ непосредственных и отдалённых результатов лечения после центральных резекций поджелудочной железы и дистальных субтотальных резекций поджелудочной железы.

3. Провести сравнительный анализ непосредственных и отдалённых результатов лечения после лапароскопических и открытых органосохраняющих операций по поводу новообразований поджелудочной железы.

4. Провести сравнительный анализ непосредственных и отдалённых результатов лечения после лапароскопических дистальных резекций поджелудочной железы, выполненных с использованием техники Kimura и Warshaw.

Методология и методы исследования

Материалы диссертационной работы основаны на анализе проспективно поддерживаемой базы данных органосохраняющих операций по поводу новообразований ПЖЖ, выполненных в двух центрах:

1) Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России);

2) Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы» (ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ).

В исследование включали пациентов со следующими диагнозами:

- нейроэндокринная опухоль ПЖЖ;
- солидно-псевдопапиллярная опухоль ПЖЖ;
- метастазы рака почки в ПЖЖ;
- внутрипротоковая сосочковая муцинозная опухоль ПЖЖ;
- муцинозная кистозная опухоль ПЖЖ.

Критериями включения в исследование также были возраст пациента от 18 до 80 лет включительно, отсутствие первично-множественных злокачественных новообразований (ПМЗНО).

В исследование не включали пациентов с аденокарциномой ПЖЖ, т. к. показания и выбор объёма операции в этой группе пациентов имеют существенные отличия. В исследование не включали пациентов, ранее получавших противоопухолевую лекарственную терапию или лучевую терапию.

В зависимости от вида выполненной операции, были сформированы следующие подгруппы пациентов:

- 1) открытые дистальные субтотальные резекции ПЖЖ (ДСРПЖЖ);
- 2) центральные резекции ПЖЖ (ЦРПЖЖ) ;
- 3) лапароскопические ДСРПЖЖ по технике Kimura;
- 4) лапароскопические ДСРПЖЖ по технике Warshaw.

Анализировали частоту послеоперационных осложнений с использованием классификации Clavien-Dindo, послеоперационную летальность, время операции и интраоперационную кровопотерю, частоту развития панкреатических и кишечных свищей, общую и безрецидивную выживаемость (по методу Kaplan-Meier). Статистический анализ проводили с использованием программы IBM SPSS (версия 21).

Научная новизна

Сформированы показания для органосохраняющих операций по поводу новообразований ПЖЖ. Проведён сравнительный анализ непосредственных и отдалённых результатов различных видов органосохраняющих операций, определены роль и место изученных операций в клинической практике.

Теоретическая и практическая значимость

Разработка методов органосохраняющей хирургии ПЖЖ позволяет делать обоснованный персонализированный выбор объёма хирургического вмешательства у пациентов с учётом индивидуальных факторов. Результаты исследования могут быть

использованы практическими хирургами при принятии решений в каждодневной практике. Широкое использование органосохраняющих операций при новообразованиях ПЖЖ позволит снизить частоту послеоперационных осложнений и улучшить функциональные результаты без ущерба радикальности выполненного хирургического вмешательства, что имеет особое значение в онкологической практике.

Личный вклад

Автор диссертационного исследования провел тщательный анализ разработанности проблемы и современных литературных данных, сформулировал цель и задачи исследования. непосредственно участвовал в проведении описанных в работе хирургических вмешательствах, провел анализ ретроспективных данных, вносил данные в проспективную базу и проводил их последующую статистическую обработку. Достоверность результатов диссертационного исследования подтверждается достаточным количеством наблюдений, соответствием научной концепции и структуры исследования принципам доказательном медицины. Сформулированные в тексте диссертации научные положения, выводы и практические рекомендации основаны на статистическом анализе фактических данных, полученных ретроспективно и в ходе проспективного наблюдения.

Соответствие паспорту специальности

Диссертация Мирзаева Турона Савроновича соответствует паспорту специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия («медицинские науки»), направлению исследований п.4. Дальнейшее развитие оперативных приемов с использованием всех достижений анестезиологии, реаниматологии и хирургии, направленных на лечение онкологических заболеваний.

Положения, выносимые на защиту

1. У пациентов с доброкачественными новообразованиями ПЖЖ или опухолями с низким потенциалом злокачественности, а также у пациентов с метастазами рака почки в ПЖЖ целесообразно выполнять органосохраняющие резекции ПЖЖ.

2. ЦРПЖЖ имеет преимущество по сравнению ДСРПЖЖ в отношении риска развития СД в долгосрочной перспективе, однако сопряжена с увеличением продолжительности хирургического вмешательства и дополнительным риском развития тяжелых послеоперационных осложнений.

3. Для выполнения ДСРПЖЖ предпочтительно использовать лапароскопический хирургический доступ, что обеспечивает снижение сроков госпитализации,

интраоперационной кровопотери без повышения риска послеоперационных осложнений, однако приводит к повышению продолжительности хирургического вмешательства.

4. Выполнение ДСРПЖЖ с использованием техники Kimura позволяет снизить риск развития инфарктов селезёнки и варикозной трансформации желудочно-сальниковых сосудов, но не влияет на другие непосредственные и отдалённые результаты лечения.

Внедрение результатов исследования

Полученные автором результаты исследования легли в основу комплексного лечения больных опухолями поджелудочной железы, которое используется в клинической работе онкологического отделения хирургических методов лечения №7 (опухолей гепатопанкреатобилиарной зоны) НИИ клинической онкологии им. академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Апробация

Апробация диссертации состоялась «28» декабря 2021 года на совместной научной конференции с участием онкологического отделения хирургических методов лечения № 3 (колопроктологии), онкологического отделения хирургических методов лечения № 5 (эндокринной онкологии), онкологического отделения хирургических методов лечения № 6 (абдоминальной онкологии), онкологического отделения хирургических методов лечения № 7 (опухолей гепатопанкреатобилиарной зоны), онкологического отделения хирургических методов лечения № 8 (онкогинекологии), онкологического отделения хирургических методов лечения № 11 (торакальной онкологии), онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) № 1, онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) № 4 НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Публикации

Материалы диссертационного исследования изложены в полном объёме в 2 статьях в журналах, которые внесены в перечень рецензируемых изданий, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для опубликования основных материалов диссертационного исследования.

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 91 странице машинописного текста и состоит из введения, семи глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка условных

обозначений и списка литературы. Работа иллюстрирована 34 таблицами и 7 рисунками. Список литературы представлен 98 источниками (11 — отечественными; 87 — зарубежными).

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В основе диссертационной работы лежит ретроспективный анализ данных архива ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России за период с 2010 по 2020 годы и архива ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ за период с 2015 по 2020 годы. Информацию включали в проспективно поддерживаемую базу данных пациентов.

В исследование включали пациентов с доброкачественными новообразованиями ПЖЖ или новообразованиями с низким потенциалом злокачественности, к которым относятся следующие патологии:

- нейроэндокринная опухоль ПЖЖ высокой степени дифференцировки;
- солидно-псевдопапиллярная опухоль ПЖЖ;
- метастазы рака почки в ПЖЖ;
- внутрипротоковая сосочковая муцинозная опухоль ПЖЖ;
- муцинозная кистозная опухоль ПЖЖ.

В архиве ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России отбирали истории болезни пациентов, которым выполнялись следующие виды операций:

- спленосохранная дистальная субтотальная резекция ПЖЖ;
- центральная резекция ПЖЖ.

В архиве ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова» ДЗ г. Москвы отбирали истории болезни пациентов, которым выполняли спленосохранные лапароскопические дистальные субтотальные резекции ПЖЖ.

Из исследования были исключены:

- пациенты с метастатической болезнью;
- пациенты с ПМЗНО;
- ВИЧ-инфицированные;
- пациенты старше 80 лет;
- беременные пациентки;
- пациенты с неконтролируемыми острыми или хроническими сопутствующими заболеваниями (нестабильная стенокардия, острый инфаркт миокарда или острое

нарушение мозгового кровообращения в течение 6 месяцев до операции, системные заболевания соединительной ткани и т. д.).

Исследование было разделено на три основные части:

1) Для сравнительной оценки непосредственных и отдалённых результатов спленосохранных дистальной субтотальной резекции ПЖЖ по технике Kimura и Warshaw мы провели анализ данных независимо от использованного хирургического доступа.

2) Для сравнительной оценки непосредственных и отдалённых результатов центральной и дистальной резекции ПЖЖ мы провели анализ по группам, при этом в контрольную группу включали пациентов, которым выполняли открытую дистальную субтотальную резекцию ПЖЖ по технике Kimura. Оценку проводили с целью изучения дополнительных операционных рисков выполнения центральной резекции ПЖЖ по сравнению с дистальной субтотальной резекцией ПЖЖ.

3) Для оценки безопасности и эффективности использования лапароскопического доступа при выполнении дистальной субтотальной резекции ПЖЖ мы провели сравнительный анализ подгруппах пациентов, которым выполняли данные операции из открытого и лапароскопического хирургического доступа.

Оценивали все осложнения, произошедшие в течение 30 суток после операции. Следующие критерии использовали в качестве прогностических: возраст, пол, вид заболевания, максимальный размер опухоли (до 2 см, 2-4 см, 4-6 см, более 6 см), исходное наличие СД, метод пересечения ПЖЖ, метод укрытия культи ПЖЖ, толщина кассеты при использовании для пересечения ПЖЖ линейных сшивающих аппаратов.

Результаты хирургического лечения оценивали по следующим критериям: время операции, интраоперационная кровопотеря (на основании данных наркозных карт), срок госпитализации, срок начала приёма пищи, частота R0 резекций, частота послеоперационных осложнений, послеоперационная летальность, частота развития панкреатических свищей и степень тяжести по классификации ISGPS, сроки использования страховочных дренажей, частота повторных операций и госпитализаций.

В рамках изучения отдалённых результатов лечения оценивали частоту рецидивов новообразований ПЖЖ, частоту развития СД (по данным оценки уровня гликированного гемоглобина либо заключения врача-эндокринолога), экзокринных нарушений ПЖЖ (на основании сбора жалоб пациента либо заключения врача-гастроэнтеролога), варикозной трансформации желудочно-сальниковых вен (на основании данных УЗИ или КТ брюшной полости), частоту эрозивных кровотечений из желудка, частоту развития инфарктов

селезёнки (на основании данных УЗИ или КТ брюшной полости). Для оценки отдалённых результатов хирургического лечения все пациенты были прослежены не менее 1 года с момента операции.

Результаты исследования

ЦРПЖЖ были выполнены 27 пациентам, ДСРПЖЖ — 50 пациентам. Медиана возраста в группе ЦРПЖЖ составила 50 лет (от 18 до 73 лет), в группе ДСРПЖЖ — 42 года (от 18 до 73 лет) ($p=0,378$). Мы провели сравнительную характеристику исследуемых групп для оценки их сопоставимости по ключевым параметрам (Таблица 1).

Как следует из таблицы 1, исследуемые группы были сопоставимы по основным клиническим параметрам. Наиболее редким заболеванием в исследуемых группах была внутрипротоковая сосочковая муцинозная опухоль — данное заболевание отмечено только у одного пациента, выполнена ЦРПЖЖ. Следует отметить, что 6 пациентов были оперированы по поводу метастазов рака почки.

Таблица 1 — Сравнительная характеристика пациентов в группах центральной и дистальной субтотальной резекции ПЖЖ

Характеристика	ДСРПЖЖ N=50	ЦРПЖЖ N=27	P
Пол			
Мужской	7 (14%)	5 (18,5%)	0,744
Женский	43 (86%)	22 (81,5%)	
Физический статус по классификации ASA			
1	26 (52%)	17 (63%)	0,471
2	24 (48%)	10 (37%)	
Диагноз			
Нейроэндокринная опухоль	21 (42%)	10 (37%)	0,494
Солидно-псевдопапиллярная опухоль	13 (26%)	10 (37%)	
Метастаз рака почки	4 (8%)	2 (7,4%)	
Внутрипротоковая сосочковая муцинозная опухоль	0	1 (3,7%)	
Муцинозная кистозная опухоль	12 (24%)	4 (14,8%)	
Размер опухоли			
<2 см	4 (8%)	8 (29,6%)	0,042
2-4 см	33 (66%)	10 (37%)	
4-6 см	10 (20%)	7 (25,9%)	
>6 см	3 (6%)	2 (7,4%)	

СД			
Нет	46 (92%)	21 (77,8%)	0,152
Есть	4 (8%)	6 (22,2%)	

Распределение исследуемых групп по размеру опухоли было неравномерным за счёт большего количества опухолей менее 2 см у пациентов, которым были выполнены ЦРПЖЖ (29,6% в группе ЦРПЖЖ и 8% в группе ДСРПЖЖ). Тем не менее, с хирургической точки зрения более значимым можно считать разделение группы на пациентов с опухолями менее 4 см и более 4 см в диаметре. При такой стратификации достоверных различий между группами не получено (18 (66,6%) пациентов с опухолями <4 см в группе ЦРПЖЖ и 37 (74%) в группе ДСРПЖЖ, $p = 0,6$). Стоит отметить, что размер опухоли более 6 см у двух пациентов не был противопоказанием к выполнению ЦРПЖЖ.

Одним из основных обоснований выполнения ЦРПЖЖ является профилактика развития или ухудшения течения СД. В данной группе СД исходно зарегистрирован у 22,2%. Для этих пациентов оценивали ухудшение течения СД (например, развитие инсулинопотребности или повышение инсулинопотребности).

Всем пациентам в исследуемых группах хирургическое лечение выполнено в запланированном объёме; всем пациентам опухоль удалена в объёме R0. Данные о продолжительности операции и интраоперационной кровопотере представлены в таблице 2. Продолжительность ЦРПЖЖ была достоверно выше, чем ДСРПЖЖ, в среднем на 60 мин. Отмечена тенденция к более высокой кровопотере в этой группе, однако разница составила 100 мл и оказалась статистически недостоверной и клинически незначимой.

Таблица 2 — Интраоперационные результаты

Характеристика	ДСРПЖЖ N=50	ЦРПЖЖ N=27	p
Продолжительность операции, мин	180 (от 100 до 320)	240 (от 180 до 330)	<0,0001
Кровопотеря, мл	200 (от 10 до 2000)	300 (от 100 до 1000)	0,085

Частота послеоперационных осложнений — один из ключевых анализируемых параметров — представлена в таблице 3. Показано, что, ни общая частота осложнений, ни распределение осложнений по степеням тяжести достоверно не различались между группами. Не отмечено случаев послеоперационной летальности и осложнений IV степени тяжести.

Таблица 3 — Сравнительный анализ частоты послеоперационных осложнений в исследуемых группах

Степень (Clavien-Dindo)	Контрольная группа N=50	Исследуемая группа N=27	p
0	28 (56%)	11 (40,7%)	0,24
I	3 (6%)	0	0,138
II	6 (12%)	4 (14,8%)	
IIIА	13 (26%)	10 (37%)	
IIIВ	0	2 (7,4%)	
IVА	–	–	
IVВ	–	–	
V	–	–	–

Тем не менее, повторные операции были необходимы только в группе ЦРПЖЖ (два пациента). В обоих случаях поводом к экстренной операции послужила несостоятельность пакнеатикоэнтероанастомоза. В обоих случаях была выполнена экстирпация культи ПЖЖ со спленэктомией. При этом у пациентов не было отмечено дополнительных факторов риска: оба пациента были моложе 60 лет, у обоих размер опухоли не превышал 2 см. Единственной особенностью было то, что оба пациента были мужского пола, т.е. 2 из 5 мужчин в исследуемой группе ЦРПЖЖ. Все осложнения IIIА степени тяжести были представлены развитием панкреатических свищей, требовавших редренирования под рентгенологическим контролем или других видов вмешательств без применения общей анестезии. Более детально частота развития и виды панкреатических свищей в исследуемых группах проанализированы в таблице 4.

Таблица 4 — Развитие панкреатических свищей в послеоперационном периоде в исследуемых группах

Степень тяжести по классификации ISGPS	ДСРПЖЖ N=50	ЦРПЖЖ N=27	p
0	30 (60%)	11 (40,7%)	0,15
A	8 (16%)	4 (14,8%)	0,09
B	12 (24%)	10 (37%)	
C	0	2 (7,4%)	

Как следует из таблицы 4, отмечена тенденция к более частому развитию панкреатических свищей после ЦРПЖЖ, однако она не достигла статистической

значимости. Разница в частоте развития клинически-значимых (категория В и С) свищей также была близка к статистической достоверности (12 (24%) и 12 (44,5%), $p = 0,08$). В большинстве случаев лечение панкреатических свищей ограничивалось длительным использованием дренажей. Это, в свою очередь, отражалось и на сроках госпитализации. Данные параметры, а также сроки начала кормления пациентов, проанализированы в таблице 5. Пациенты достоверно раньше начинали приём пищи в группе ДСРПЖЖ. Отмеченная тенденция к увеличению сроков госпитализации и использования дренажей не достигла статистической достоверности. Медиана наблюдения составила 20,6 месяцев (от 12,6 до 39,6 месяца). Все пациенты были прослежены более 1 года. На момент осмотра все пациенты были живы, без признаков прогрессирования опухоли ПЖЖ. Ни у одного пациента не был диагностирован СД (если этого заболевания не было исходно).

Таблица 5 — Сроки использования дренажей и пребывания в стационаре

Характеристика	ДСРПЖЖ N=50	ЦРПЖЖ N=27	p
Продолжительность госпитализации, сут.	15 (от 9 до 58)	16 (от 9 до 90)	0,152
Длительность использования дренажей, сут.	12 (от 6 до 58)	14 (от 7 до 38)	0,207
Первый приём пищи, сут.	2 (от 2 до 3)	3 (от 2 до 4)	<0,0001

В группе ДСРПЖЖ отмечено нарушение экзокринной функции ПЖЖ, потребовавшее назначения лекарственной терапии, у 5 пациентов (10%). В группе ЦРПЖЖ подобных осложнений не отмечено, однако различия не достигли статистически достоверных значений ($p = 0,16$) (Рисунок 1).

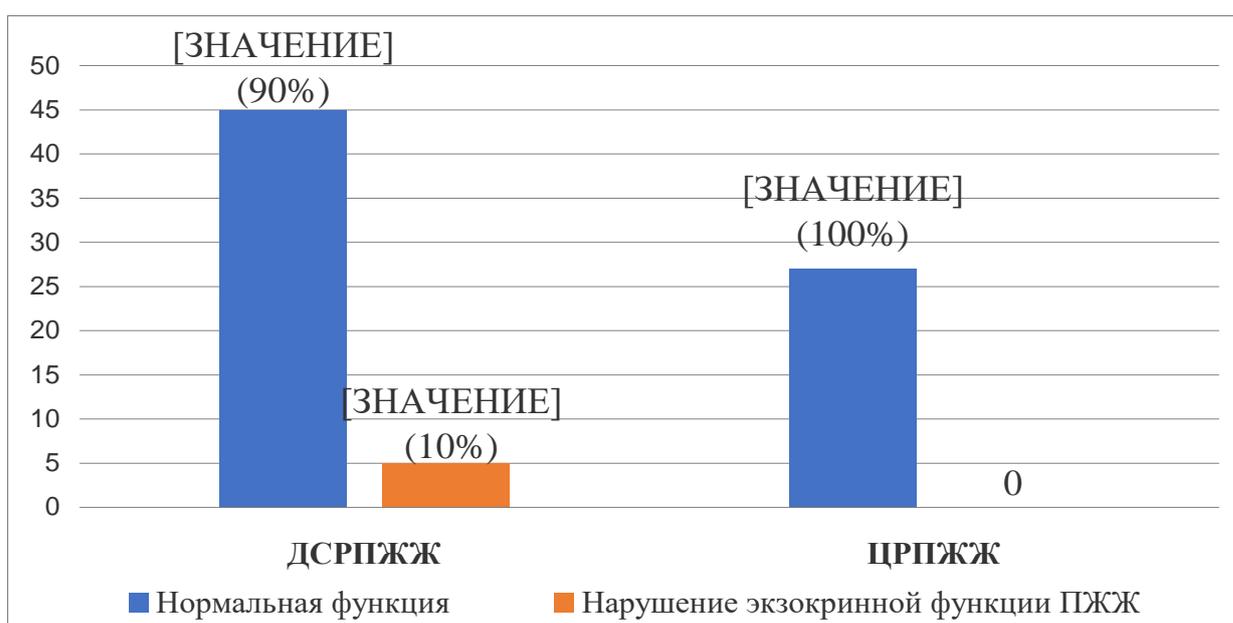


Рисунок 1 – Частота нарушения экзокринной функции ПЖЖ в исследуемых группах

Таким образом, нарушение функции ПЖЖ отмечалось только после ДСРПЖЖ, что может говорить об актуальности решения вопроса о выполнении органосохраняющих хирургических вмешательств у отобранной категории пациентов.

Открытые ДСРПЖЖ (ОДСРПЖЖ) были выполнены 50 пациентам, лапароскопические ДСРПЖЖ (ЛДСРПЖЖ) — 51 пациентом. Медиана возраста в группе ДСРПЖЖ составила 50 лет (от 18 до 73 лет), в контрольной — 58 лет (от 20 до 80 лет) ($p=0,111$). Мы провели сравнительную характеристику исследуемых групп для оценки их сопоставимости по ключевым параметрам (Таблица 6).

Таблица 6 — Сравнительная характеристика пациентов в группах открытой и лапароскопической ДСРПЖЖ

Характеристика	ДСРПЖЖ N=50	ЛДСРПЖЖ N=51	Р
Пол			
Мужской	7 (14%)	10 (19,6%)	0,596
Женский	43 (86%)	41 (80,4%)	
Физический статус по классификации ASA			
1	26 (52%)	20 (39,2%)	0,233
2	24 (48%)	31 (60,8%)	
Диагноз			
Нейроэндокринная опухоль	21 (42%)	14 (27,5%)	0,001
Солидно-псевдопапиллярная опухоль	13 (26%)	5 (9,8%)	
Метастаз рака почки	4 (8%)	1 (2%)	
Внутрипротоковая сосочковая муцинозная опухоль	0	9 (17,6%)	
Муцинозная кистозная опухоль	12 (24%)	22 (43,1%)	
Размер опухоли			
<2 см	4 (8%)	10 (19,6%)	0,064
2-4 см	33 (66%)	29 (56,9%)	
4-6 см	10 (20%)	12 (23,5%)	
>6 см	3 (6%)	0	
СД			
Нет	46 (92%)	43 (84,3%)	0,357
Есть	4 (8%)	8 (15,7%)	

Как следует из таблицы 6, исследуемые группы были сопоставимы по основным клиническим параметрам, за исключением вида заболевания, по поводу которого

выполняли операцию. Так, внутрипротоковые сосочковые муцинозные опухоли встречались только в группе ЛДСРПЖЖ. В этой группе также было больше муцинозных кистозных опухолей и меньше НЭО. Мы полагаем, что данные различия не оказали значительного влияния на анализируемые параметры. Кроме того, отмечена выраженная тенденция к различию исследуемых групп по размеру первичной опухоли. Так, опухоли размерами более 6 см оперировали только с использованием открытого доступа, опухоли размерами менее 2 см в два раза чаще встречались в группе ЛДСРПЖЖ. С хирургической точки зрения более значимым можно считать разделение группы на пациентов с опухолями менее 4 см и более 4 см в диаметре. При таком разделении достоверных различий между группами не получено (39 (76,5%) пациентов с опухолями менее 4 см в группе ЛДСРПЖЖ и 37 (74%) в группе ДСРПЖЖ, $p = 0,82$). По остальным анализируемым критериям группы не имели существенных различий.

Всем пациентам в исследуемых группах хирургическое лечение выполнено в запланированном объеме; всем пациентам опухоль удалена в объеме R0. Мы провели сравнительный анализ продолжительности операции и интраоперационной кровопотери после ОДСРПЖЖ и ЛДСРПЖЖ (Таблица 7).

Таблица 7 — Продолжительность операции и интраоперационная кровопотеря после открытой и лапароскопической дистальной субтотальной резекции ПЖЖ

Характеристика	ДСРПЖЖ N=50	ЛДСРПЖЖ N=51	p
Продолжительность операции, мин	180 (от 100 до 320)	240 (135-545)	<0,0001
Кровопотеря, мл	200 (от 10 до 2000)	100 (10-1000)	0,01

Для выполнения лапароскопических операций требовалось достоверно больше времени: разница составила 1 час. Однако медиана кровопотери также была достоверно ниже в этой группе: разница составила 100 мл. Мы проанализировали частоту послеоперационных осложнений в зависимости от использованного хирургического доступа (Таблица 8).

Таблица 8 — Сравнительный анализ частоты послеоперационных осложнений в зависимости от хирургического доступа

Степень (Clavien-Dindo)	ДСРПЖЖ N=50	ЛДСРПЖЖ N=51	p
0	28 (56%)	27 (52,9%)	0,99

Продолжение таблицы 8

I	3 (6%)	1 (2%)	0,363
II	6 (12%)	8 (15,7%)	
IIIА	13 (26%)	12 (23,5%)	
IIIВ	0	3 (5,9%)	0,363
IVА	–	–	
IVВ	–	–	
V	–	–	–

Общая частота осложнений достоверно не различалась между группами. Тем не менее, выполнение повторных операций под наркозом требовалось только в группе ЛДСРПЖЖ.

Во всех случаях выполняли редренирование брюшной полости в связи с развитием панкреатического свища. Общая частота осложнений III степени тяжести достоверно не различалась между группами (13 (26%) и 15 (29,4%), $p = 1$). Более детально частота развития и виды панкреатических свищей в исследуемых группах проанализированы в таблице 9.

Таблица 9 — Развитие панкреатических свищей в послеоперационном периоде в зависимости от хирургического доступа

Степень тяжести по классификации ISGPS	ДСРПЖЖ N=50	ЛДСРПЖЖ N=51	p
0	30 (60%)	28 (54,9%)	0,689
A	8 (16%)	9 (17,6%)	
B	12 (24%)	13 (25,5%)	
C	0	1 (2%)	

При анализе данных не отмечено различий между группами по частоте развития свищей с учётом их клинического значения. Только у одного пациента развился свищ категории C по классификации ISGPS, данное осложнение отмечено в группе ЛДСРПЖЖ.

Мы также сравнили исследуемые группы по медиане сроков начала кормления, использования дренажей и госпитализации (Таблица 10). Наиболее значимыми выявленными преимуществами использования лапароскопического доступа было сокращение сроков госпитализации — медиана в данной группе была меньше на 3 суток. Была выраженная тенденция к сокращению сроков использования дренажей и более

раннему началу приёма пищи, однако эти показатели не достигли статистической достоверности. Медиана наблюдения составила 21,1 месяца (от 12,6 до 42,3 месяца). Все пациенты были прослежены более 1 года. На момент осмотра все пациенты были живы, без признаков прогрессирования опухоли ПЖЖ.

Таблица 10 — Сроки использования дренажей и пребывания в стационаре в зависимости от хирургического доступа

Характеристика	ДСРПЖЖ N=50	ЛДСРПЖЖ N=51	p
Продолжительность госпитализации, сут.	15 (от 9 до 58)	12 (от 7 до 56)	0,003
Длительность использования дренажей, сут.	12 (от 6 до 58)	10 (от 3 до 53)	0,052
Сроки начала питания, сут.	2 (от 2 до 3)	2 (от 1 до 3)	0,087

СД был впервые диагностирован только у 1 (1,9%) пациента в группе ЛДСРПЖЖ (среди пациентов, у которых данного заболевания не было исходно). Нарушение экзокринной функции ПЖЖ диагностировали у 5 (10%) пациентов в группе ОДСРПЖЖ и у 4 (7,8%) пациентов в группе ЛДСРПЖЖ ($p = 0,99$).

Среди 51 пациента, которым была выполнена ЛДСРПЖЖ, 35 пациентам её выполнили с сохранением селезёнки по технике Kimura и 16 — по технике Warshaw. Мы провели сравнительный анализ результатов лечения в этих подгруппах. Медиана возраста в группе Kimura составила 58 лет (от 20 до 71 лет), в группе Warshaw — 57 лет (от 29 до 80 лет) ($p = 0,863$). Мы провели сравнительную характеристику исследуемых групп для оценки их сопоставимости по ключевым параметрам (Таблица 11).

Таблица 11 — Сравнительная характеристика пациентов в группах ЦРПЖЖ и ДСРПЖЖ

Характеристика	Kimura N=35	Warshaw N=16	p
<i>Пол</i>			
Мужской	8 (22,9%)	2 (12,5%)	0,474
Женский	27 (77,1%)	14 (87,5%)	
<i>Физический статус по классификации ASA</i>			
1	13 (37,1%)	7 (43,8%)	0,76
2	22 (62,9%)	9 (56,3%)	
<i>Диагноз</i>			
Нейроэндокринная опухоль	8 (22,9%)	6 (37,5%)	0,734

Продолжение таблицы 11

Солидно-псевдопапиллярная опухоль	3 (8,6%)	2 (12,5%)	0,734
Метастаз рака почки	1 (2,9%)	0	
Внутрипротоковая сосочковая муцинозная опухоль	7 (20%)	2 (12,5%)	
Муцинозная кистозная опухоль	16 (45,7%)	6 (37,5%)	
<i>Размер опухоли</i>			
<2 см	7 (20%)	3 (18,8%)	0,266
2-4 см	22 (62,9%)	7 (43,8%)	
4-6 см	6 (17,1%)	6 (37,5%)	
<i>СД</i>			
Нет	30 (85,7%)	13 (81,3%)	0,694
Есть	5 (14,3%)	3 (18,8%)	

С клинической точки зрения можно отметить тенденцию к большему числу пациентов с размерами опухоли 4–6 см в группе Warshaw (37,5% и 17,1% соответственно). Вероятно, у части пациентов данный объём операции выполняли в связи с техническими трудностями сохранения селезёночной вены на фоне наличия крупной опухоли. Удаление опухоли в объёме R0 было выполнено всем пациентам. Данные о продолжительности операции и интраоперационной кровопотере представлены в таблице 12.

Таблица 12 — Интраоперационные результаты ЛДСРПЖЖ

Характеристика	Kimura N=35	Warshaw N=16	p
Продолжительность операции, мин	225 (135-545)	250 (165-340)	0,522
Кровопотеря, мл	100 (10-800)	100 (20-1000)	0,934

Как следует из таблицы 12, продолжительность операции и кровопотеря не зависели от использованной техники операции. Следует отметить, что была тенденция к большей длительности операций, выполняемых по методу Warshaw, несмотря на отсутствие этапа выделения селезёночной вены, который необходимый при операции Kimura. Это косвенно может говорить о селекции более «трудных» пациентов для операций Warshaw, так как с технической точки зрения продолжительность подобных вмешательств должна быть меньше. Также мы проанализировали частоту ранних послеоперационных осложнений в зависимости от выбранной хирургической методики (Таблица 13). Послеоперационные осложнения различной степени тяжести с одинаковой частотой отмечались в обеих исследуемых группах.

Таблица 13 — Сравнительный анализ частоты послеоперационных осложнений после операций Kimura и Warshaw

Степень (Clavien-Dindo)	Kimura N=35	Warshaw N=16	p
0	19 (54,3%)	8 (50%)	1
I	0	1 (6,3%)	0,662
II	6 (17,1%)	2 (12,5%)	
IIIА	8 (22,9%)	4 (25%)	
IIIВ	2 (5,7%)	1 (6,3%)	
IVА	–	–	
IVВ	–	–	
V	–	–	–

В группе Warshaw у одного пациента в послеоперационном периоде зарегистрирована лихорадка, которая купировалась самостоятельно и не потребовала дополнительного лекарственного лечения (осложнение I степени тяжести). Осложнениями II степени тяжести были серомы лапаротомной раны, которые регистрировались у 4 пациентов в группе Kimura и у одного пациента в группе Warshaw, а также пневмонии у двух пациентов в группе Kimura и у одного пациента в группе Warshaw. Все осложнения III степени тяжести были связаны с развитием панкреатических свищей, при этом трем пациентам (2 человека — группа Kimura и 1 человек — группа Warshaw) потребовалось выполнение повторных хирургических вмешательств. Одной пациентке в группе Kimura экстренная операция была выполнена в связи с развитием аррозивного кровотечения на фоне панкреатического свища; выполнена лапаротомия, спленэктомия. Две остальные повторные операции были выполнены в объеме редренирования брюшной полости. Более детально частота развития и виды панкреатических свищей в исследуемых группах проанализированы в таблице 14.

Таблица 14 — Развитие панкреатических свищей в послеоперационном периоде после лапароскопических дистальных субтотальных резекций ПЖЖ

Степень тяжести по классификации ISGPS	Kimura N=35	Warshaw N=16	p
0	19 (54,3%)	9 (56,3%)	1
A	6 (17,1%)	3 (18,8%)	0,923
B	9 (25,7%)	4 (25%)	
C	1 (2,9%)	0	

Частота и степень тяжести течения панкреатических свищей были схожи в исследуемых группах. Единственный случай развития панкреатического свища категории С отмечен в группе Kimura. Дополнительные критерии оценки течения послеоперационного периода включали сроки госпитализации, длительность использования дренажей и сроки начала питания после операции (Таблица 15).

Таблица 15 — Сроки использования дренажей и пребывания в стационаре

Характеристика	Kimura N=35	Warshaw N=16	p
Продолжительность госпитализации, сут.	7 (13-56)	10 (7-32)	0,456
Длительность использования дренажей, сут.	11 (4-53)	9,5 (4-39)	0,807
Первый приём пищи, сут.	2 (1-3)	2 (1-3)	0,904

Показано, что в исследуемых группах не отмечено статистически достоверных различий по анализируемым параметрам. Отмечена тенденция к более длительным срокам госпитализации после операции Warshaw. Медиана наблюдения составила 20,5 месяца (от 12,1 до 39,6 месяца). Все пациенты были прослежены более 1 года. На момент осмотра все пациенты были живы, без признаков прогрессирования опухоли ПЖЖ. Ключевым вопросом в группе пациентов, которым выполнялась ЛДСРПЖЖ, были риски развития отсроченных осложнений: инфарктов селезёнки, варикозной трансформации желудочно-сальниковых вен и связанных с ней желудочных кровотечений, в зависимости от использования техники Kimura или Warshaw. Частота развития данных осложнений проанализирована в таблице 16.

Таблица 16 — Поздние осложнения лапароскопических дистальных субтотальных резекций ПЖЖ

Вид осложнения	Kimura N=35	Warshaw N=16	p
Инфаркт селезёнки	1 (2,9%)	4 (25%)	0,029
Варикозная трансформация желудочно-сальниковых вен	0	5 (31,3%)	0,002
Желудочное кровотечение	0	2 (12,5%)	0,094

Инфаркты селезёнки и варикозная трансформация желудочно-сальниковых вен достоверно чаще отмечались после операций Warshaw. Только у одного пациента отмечено подобное осложнение после операции Kimura: на 31-е сутки после операции у пациентки отмечена клиническая картина внутрибрюшного кровотечения, инфаркта селезёнки. Выполнена экстренная операция: остановка кровотечения, спленэктомия, санация,

дренирование брюшной полости. Данное осложнение развилось на фоне персистирующего панкреатического свища и сопровождалось формированием абсцесса в брюшной полости.

В группе *Warshaw* все случаи инфаркта селезёнки были случайными находками при выполнении КТ органов брюшной полости после хирургического лечения. Желудочное кровотечение развилось у 2 из 5 (40%) пациентов с варикозной трансформацией желудочно-сальниковых вен через 1,5 и 2 года после операции соответственно. В обоих случаях был выполнен эндоскопический гемостаз. Клинически, мы расценили данное осложнение как последствие выполненной операции. Тем не менее, ни в одном случае в группе *Warshaw* не потребовалось выполнения повторных хирургических вмешательств в отсроченном (более 30 дней) послеоперационном периоде. Частота выполнения повторных операций в отсроченном периоде составила 1 случай (2,9%) в группе *Kimura* и 0 случаев в группе *Warshaw*. Различия не были статистически достоверны ($p = 1$).

Результаты однофакторного анализа риска развития осложнений, потенциально связанных с техникой операции *Warshaw*: инфаркт селезёнки, варикозная трансформация желудочно-сальниковых вен, представлены в таблице 17.

Таблица 17 — Однофакторный анализ риска развития осложнений, связанных с операцией *Warshaw*

Фактор	ОР	95%ДИ	p
Пол	1,11	0,37-1,89	0,847
Возраст	1,045	0,973-1,124	0,227
Вид заболевания	1,156	0,826-1,617	0,399
Физический статус по классификации ASA	4,56	0,506-41,131	0,176
Локализация опухоли ПЖЖ	0,429	0,085-2,161	0,305
Размер опухоли	1,119	1,016-1,232	0,022
СД	0,881	0,091-8,492	0,913
Время операции	1,002	0,995-1,009	0,604
Интраоперационная кровопотеря	3,12	0,473-20,564	0,237
Техника <i>Kimura</i> или <i>Warshaw</i>	20,4	2,191-188,97	0,008
Способ пересечения ПЖЖ	1,14	0,876-1,56	0,325
Толщина кассеты сшивающего аппарата	0,947	0,189-4,756	0,948
Метод обработки культи ПЖЖ	0,298	0,034-2,567	0,27

Показано, что только размер опухоли и техника операции (Kimura или Warshaw) достоверно влияли на риск развития инфаркта селезёнки или варикозной трансформации желудочно-сальниковых вен.

При проведении многофакторного анализа размер опухоли перестал быть достоверным фактором риска развития данных осложнений (ОР 1,109; 95%ДИ 0,997-1,23; $p = 0,057$), однако влияние техники операции оказалось статистически значимым (ОР 18,21; 1,767-197,63; $p = 0,015$).

Таким образом, выполнение операции Kimura позволило профилактировать развитие ряда отсроченных осложнений ДСРПЖЖ, но не влияло на частоту повторных операций или показатели летальности.

ВЫВОДЫ

1. Пациентам с доброкачественными новообразованиями, опухолями с низким потенциалом злокачественности, такими как нейроэндокринные опухоли, солидно-псевдопапиллярные опухоли, внутрипротоковые сосочковые муцинозные опухоли, муцинозные кистозные опухоли, а также солитарные метастазы рака почки в поджелудочную железу целесообразно выполнять органосохраняющие резекции поджелудочной железы.

2. Выполнение ЦРПЖЖ вместо ДСРПЖЖ может снизить риск развития СД у пациентов в отсроченном периоде, однако приводит к повышению продолжительности операции и дополнительному риску развития тяжёлых послеоперационных осложнений, связанных с несостоятельностью панкреатикоэнтероанастомоза.

3. При технической выполнимости и наличии подготовленной хирургической бригады для выполнения ДСРПЖЖ предпочтительно использовать лапароскопический хирургический доступ, который обеспечивает снижение сроков госпитализации, интраоперационной кровопотери без повышения риска послеоперационных осложнений, однако приводит к повышению продолжительности хирургического вмешательства.

4. Выполнение ДСРПЖЖ предпочтительно с использованием техники Kimura, что позволяет снизить риск развития инфарктов селезёнки и варикозной трансформации желудочно-сальниковых сосудов, но не влияет на другие непосредственные и отдалённые результаты лечения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1) При планировании оперативного вмешательства у пациентов с доброкачественными образованиями и опухолями поджелудочной железы с низким

потенциалом злокачественности, следует отдавать предпочтение лапароскопическому доступу при его технической осуществимости.

2) Лапароскопический доступ при доброкачественных новообразованиях и опухолях поджелудочной железы с низким потенциалом злокачественности является безопасной и способствует уменьшению длительности пребывания пациента в стационаре, улучшению непосредственных результатов лечения в руках опытного хирурга, однако не влияет на отдаленные результаты лечения.

3) Выполнимость малоинвазивной операции следует определять с учётом опыта хирургической бригады, размеров опухоли и ее связи с магистральными сосудами.

4) У пациентов с доброкачественными образованиями и опухолями тела и хвоста поджелудочной железы с низким потенциалом злокачественности рекомендовано выполнение дистальной гемипанкреатэктомии с сохранением селезеночных сосудов.

При технических сложностях, обусловленных распространением опухоли на селезеночные сосуды или их ятрогенной травмой, спленосохранная операция с резекцией селезеночных сосудов (операция Warshaw) становится операцией выбора, так как не вызывает клинически значимых осложнений.

5) Выполнение технически более требовательных центральных резекций ПЖЖ рекомендовано в высокоспециализированных центрах с большим опытом выполнения подобного рода оперативных вмешательств, так как данный вид операции связан с высоким риском тяжелых послеоперационных осложнений.

Выполнение центральных резекций ПЖЖ может быть связано с большим риском развития жизнеугрожающих осложнений и рекомендовано только в специализированных высокопоточковых центрах.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Мирзаев, Т.С.** Центральная или дистальная резекция при новообразованиях поджелудочной железы: анализ и оценка непосредственных результатов / Т.С. Мирзаев, Д. В., Подлужный, Р.Е. Израилов, А.Г. Котельников, Е.В. Глухов, И.М. Файнштейн, П.А. Керимов, Н.Е. Кудашкин, А.Н. Поляков, Б.И. Сакибов // Тазовая хирургия и онкология. — 2021. — Т.11. — №3. — С.18–22.

2. **Мирзаев, Т.С.** Непосредственные результаты дистальной субтотальной резекции поджелудочной железы с сохранением селезенки / Т.С. Мирзаев, Д.В. Подлужный, Р.Е. Израилов, Ю.И. Патютко, Е.В. Глухов, А.Г. Котельников // Анналы хирургической гепатологии. — 2021. — Т. 26. — №1. — С. 100–106.