

Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Национальный медицинский исследовательский центр хирургии  
имени А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения  
Российской Федерации

*На правах рукописи*

Гальчина Юлия Сергеевна

**МСКТ-ПРЕДИКТОРЫ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПАНКРЕАТИТА  
ПРИ РЕЗЕКЦИЯХ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия

Диссертация на соискание учёной степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
Член-корреспондент РАН,  
д.м.н., профессор  
Кармазановский Г. Г.

Москва – 2020

## Оглавление

|  |    |
|--|----|
| ВВЕДЕНИЕ:.....   | 4  |
| ГЛАВА 1. ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПОСЛЕ<br>ПАНКРЕАТОДУОДЕНАЛЬНОЙ РЕЗЕКЦИИ: ВИДЫ, ФАКТОРЫ РИСКА,<br>МЕРЫ ПРОФИЛАКТИКИ (обзор литературы): ..... | 11 |
| 1.1. Специфические осложнения после панкреатодуоденальной резекции<br>11   |    |
| 1.2. Факторы риска послеоперационных осложнений при ПДР.....   | 15 |
| 1.2.1. Интраоперационная и морфологическая оценка структуры<br>поджелудочной железы.....   | 15 |
| 1.2.2. Методы лучевой диагностики в оценке структуры поджелудочной<br>железы. ....   | 18 |
| 1.2.3. Толщина поджелудочной железы .....  | 28 |
| 1.2.4. Диаметр панкреатического протока .....  | 29 |
| 1.2.5. Объем предполагаемого остатка поджелудочной железы .....  | 30 |
| 1.2.6. Влияние саркопении и объема абдоминальной клетчатки на течение<br>послеоперационного периода после панкреатодуоденальной резекции ..        | 31 |
| ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....   | 35 |
| 2.1. Общая характеристика пациентов.....   | 35 |
| 2.2. Компьютерно-томографические параметры оценки структуры<br>поджелудочной железы .....  | 36 |
| 2.3. Гистологические параметры оценки структуры поджелудочной железы<br>и первичного заболевания головки поджелудочной железы .....                | 46 |
| 2.4. Методы статистической обработки данных.....   | 47 |

|   |     |
|---|-----|
| ГЛАВА 3. ВОЗМОЖНОСТИ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ В<br>ОЦЕНКЕ СТРУКТУРЫ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И РАЗВИТИИ<br>СПЕЦИФИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ ПДР – результаты<br>исследования.....                  | 51  |
| 3.1. Сравнительная характеристика КТ параметров и гистологических<br>данных в группах .....   | 51  |
| 3.2. Сопоставление КТ параметров с данными гистологического<br>исследования структуры дистального отдела поджелудочной железы .....   | 54  |
| 3.3. Сравнительная характеристика частоты развития тяжелого<br>послеоперационного панкреатита в раннем послеоперационном периоде .  | 58  |
| 3.5. Влияние первичной опухоли на структуру поджелудочной железы и<br>течение послеоперационного периода после ПДР .....  | 60  |
| 3.4. Влияние КТ параметров и данных гистологического исследования на<br>течение раннего послеоперационного периода при ПДР .....  | 64  |
| 3.6. Пороговые значения КТ параметров и данных гистологического<br>исследования для выделения группы пациентов высокого риска развития<br>клинически значимого панкреатического свища ..... | 66  |
| ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ .....  | 73  |
| ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....  | 89  |
| ВЫВОДЫ .....  | 100 |
| ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....  | 102 |
| СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....  | 104 |
| СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....  | 105 |

## **ВВЕДЕНИЕ:**

### **Актуальность изучаемой проблемы**

Панкреатодуоденальная резекция (ПДР) – хирургическое вмешательство при злокачественных опухолях головки поджелудочной железы, терминального отдела общего желчного протока и большого сосочка двенадцатиперстной кишки [7, 9, 13, 28, 50, 113].

Впервые она была успешно выполнена Kausch в 1912 г при раке ампулярной области [69]. Со временем алгоритм выполнения панкреатодуоденальной резекции претерпел значительные изменения. Летальность снизилась с 51-61% до 1,4% [33, 36, 90], а частота осложнений до 4% - 40% [6, 27, 68, 90].

Однако даже при наличии современных методик хирургического вмешательства и инструментального обеспечения, высоких стандартов послеоперационной интенсивной терапии и диагностики, подготовленного квалифицированного персонала, частота ранних послеоперационных осложнений остается высокой, достигая 40-50% даже в крупных хирургических центрах [6, 27, 105, 116].

Наиболее значимыми осложнениями считаются тяжелый послеоперационный панкреатит, панкреатический свищ, аррозионное кровотечение. Частота их колеблется от 5 до 50% [6, 20, 27, 43 50, 88, 124].

За последние десятилетия выполнен ряд крупных работ, посвященных выявлению факторов риска осложненного течения послеоперационного периода после ПДР [29, 43, 49, 54, 102].

Авторы этих исследований приходят к единому мнению, что возраст больного [49, 63], сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания [43, 54], сахарный диабет [29, 43], гендерная принадлежность [29, 111, 118], продолжительность хирургического вмешательства [111, 118], кровопотеря [50] являются независимыми факторами риска развития осложнений. К наиболее важным местным факторам риска относят структуру железы [5, 6,

11, 29, 62, 102, 117, 118], степень ее липоматоза [50, 81] и фиброза [50, 84, 117], малый диаметр панкреатического протока [15, 29, 62, 102, 117].

Оценка структуры поджелудочной железы на дооперационном этапе крайне важна для выделения групп риска пациентов.

Разные коллективы ученых пытались оценить структуру железы при помощи бесконтрастной компьютерной томографии [37, 73, 102, 104], КТ с контрастным усилением, оценивая накопление контрастного вещества паренхимой железы [25, 57, 66, 83, 89, 93]. Ряд авторов предлагает использовать дооперационные данные МРТ для оценки жировой инфильтрации, фиброза в структуре паренхимы железы при помощи бесконтрастных и контрастных томограмм [38, 81, 122, 129].

Однако в этих исследованиях были ограничения. Так, К.Ж. Roberts (2013), S.Y. Kim (2014), [73, 102] оценивали структуру железы на нативных изображениях, не применяя контрастного усиления. Ряд авторов вычисляли коэффициент плотности железы по отношению к плотности паренхимы селезенки, как к органу - стандарту, который не подвержен жировой дегенерации и не зависит от индекса массы тела [55, 127]. Часть авторов делали акцент на толщине ретроренальной жировой клетчатки [107], объеме висцеральной жировой клетчатки [23, 94, 107], толщине и объеме подкожной жировой клетчатки [23, 107]. Однако работы по сравнению данных бесконтрастной КТ и КТ с измерением толщины и объемов висцеральной и подкожной жировой клетчаток не учитывали васкуляризацию железы [23, 73, 94, 102, 104, 107]. В части работ не учитывалась толщина железы и диаметр ее протока [55, 73, 102, 127].

В исследованиях, где использовали КТ с контрастным усилением для оценки васкуляризации железы, разные группы авторов оценивали различные коэффициенты. В части работ оценивали коэффициент накопления паренхимой контрастного вещества как отношение плотности железы в венозную фазу к плотности железы в артериальную фазу [83, 89,

93], лишь в одной работе авторы оценивали отношение плотности железы в отсроченную фазу к ее плотности в артериальную фазу [66]. В некоторых работах оценивалось отношение диаметра панкреатического протока к толщине железы [25, 101]. В единичных работах оценивали объемы остаточной паренхимы железы [48, 61]. Даже при наличии большого количества исследований, в которых авторы пытались выявить различные факторы риска по нативной КТ или МРТ с контрастным усилением, не было проведено исследования, в котором оценивали бы различные параметры и была дана их сравнительная характеристика, а также оценены чувствительность, специфичность параметров и комбинации параметров и коэффициентов, которые помогли бы характеризовать группу пациентов повышенного риска.

#### **Цель исследования:**

Оценка возможности компьютерной томографии с контрастным усилением при проксимальных резекциях поджелудочной железы в прогнозировании специфического послеоперационного осложнения - клинически значимого панкреатического свища.

#### **Задачи исследования**

1. Изучить по данным компьютерной томографии с контрастным усилением КТ-параметры, отражающие томографические характеристики планируемого остатка поджелудочной железы перед панкреатодуоденальной резекцией.
2. Изучить эффективность КТ параметров для оценки состояния дистального отдела поджелудочной железы путем их сравнения с морфологическими данными исследования удаленного макропрепарата.
3. Оценить влияние первичной опухоли на структуру дистального отдела поджелудочной железы и на течение послеоперационного периода.
4. Оценить вероятность развития в раннем послеоперационном периоде клинически значимого панкреатического свища и разработать компьютерно -

томографические критерии для прогнозирования осложненного течения послеоперационного панкреатита на основании данных дооперационной компьютерной томографии с контрастным усилением.

### **Научная новизна**

В настоящей работе впервые осуществлена комплексная оценка большого числа морфометрических и денситометрических параметров структуры поджелудочной железы как фактора риска осложненного течения послеоперационного периода при панкреатодуоденальной резекции.

На большом клиническом материале выделены КТ параметры и определена их значимость в прогнозировании специфических послеоперационных осложнений в раннем послеоперационном периоде при панкреатодуоденальной резекции.

Впервые приведены пороговые значения КТ параметров и вычислены риски развития клинически значимого панкреатического свища в раннем послеоперационном периоде при панкреатодуоденальной резекции.

Впервые проведен корреляционный анализ предоперационных данных компьютерной томографии с контрастным усилением и данных морфологического исследования удаленного макропрепарата по модифицированной методике у пациентов после проксимальных резекций поджелудочной железы для прогнозирования вероятности развития в раннем послеоперационном периоде клинически значимого панкреатического свища.

### **Практическая значимость**

Для более полной оценки вероятности осложненного течения раннего послеоперационного периода при панкреатодуоденальной резекции определены морфометрические и денситометрические КТ параметры

структуры поджелудочной железы, проведена оценка их эффективности, чувствительности и специфичности.

На основании полученных данных выделены наиболее значимые КТ-параметры оценки структуры поджелудочной железы. При помощи пороговых значений КТ-параметров определена группа пациентов высокого риска по развитию клинически значимого панкреатического свища в раннем послеоперационном периоде при панкреатодуоденальной резекции. Результаты работы позволят на дооперационном этапе при помощи данных КТ отобрать пациентов с вероятным развитием панкреатического свища в раннем послеоперационном периоде и начать своевременную и полную предоперационную подготовку, выбрать тактику периоперационного ведения пациента, а в раннем послеоперационном периоде, при необходимости, применить новые методы экстракорпоральной детоксикации.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Данные компьютерной томографии с контрастным усилением свидетельствуют о типе КТ структуры поджелудочной железы. На дооперационном этапе данные компьютерной томографии с контрастным усилением о КТ-анатомической структуре поджелудочной железы коррелируют с данными морфологического исследования удаленного макропрепарата и течением послеоперационного периода.
2. При определении группы повышенного риска в раннем послеоперационном периоде развития клинически значимого панкреатического свища наиболее эффективными КТ-параметрами являются: плотность железы в нативную фазу более 32,5 НУ, коэффициент накопления контрастного вещества железой более 0,99, коэффициент вымывания контрастного вещества железой менее 0,42, толщина поджелудочной железы более 16,5 мм, диаметр

панкреатического протока менее 3,75 мм, объем предполагаемого остатка железы более 33,5 см<sup>3</sup>.

### **Апробация работы**

Материалы и основные положения диссертации доложены на конгрессе Российского общества рентгенологов и радиологов (Москва, 2019 г.); XIII Всероссийском национальном конгрессе лучевых диагностов и терапевтов «Радиология – 2019» (Москва, 2019 г.); XIV Всероссийском национальном конгрессе лучевых диагностов и терапевтов «Радиология – 2020» (Москва, 2020 г.); конгрессе Российского общества рентгенологов и радиологов 2020 г. (Москва, 2020 г.); научно-практической конференции с международным участием «Лучевая диагностика: Смоленск 2021»; IV Всероссийском научно-образовательном конгрессе с международным участием «Онкорadiология, лучевая диагностика и терапия» (Москва, 2021 г.).

Апробация работы состоялась 18 декабря 2020 г. на заседании Государственной экзаменационной комиссии ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России. Работа рекомендована к защите по специальности 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия.

### **Внедрение результатов исследования**

Основные научные положения, приведенные в диссертации, внедрены в работу отделения абдоминальной хирургии ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России и в учебный процесс кафедры лучевой диагностики ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России.

### **Публикации по теме диссертации**

По результатам диссертационной работы опубликовано 6 печатных работ в журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 120 страницах печатного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, результатов собственного исследования, их обсуждения, выводов и практических рекомендаций, содержит 22 рисунка и 8 таблиц. Список литературы содержит 130 источников, из них 22 отечественных, иностранных – 108.

## **ГЛАВА 1. ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПОСЛЕ ПАНКРЕАТОДУОДЕНАЛЬНОЙ РЕЗЕКЦИИ: ВИДЫ, ФАКТОРЫ РИСКА, МЕРЫ ПРОФИЛАКТИКИ (обзор литературы):**

### **1.1. Специфические осложнения после панкреатодуоденальной резекции**

Панкреатодуоденальная резекция в настоящее время является стандартным хирургическим вмешательством при опухолях головки поджелудочной железы, двенадцатиперстной кишки и области БДС.

Первые экспериментальные проксимальные резекции поджелудочной железы были успешно проведены на собаках [31, 109, 115]. Однако анатомия поджелудочной железы у собак отлична от человеческой, так как железа более подвижна и покрыта брюшиной.

Впервые об успешном применении панкреатодуоденальной резекции при раке ампулярной области у человека доложено в 1912 г. и 1927 г., но в данных случаях были фатальные осложнения на фоне панкреатической и билиарной гипертензии [32, 69].

В 1935 году был опубликован выдающийся труд Allen O. Whipple с соавторами («Annals of Surgery»), где было предложено разделить оперативное вмешательство на два этапа. Первым этапом выполняли операции, дренирующие билиарное дерево, такие как, холецистэктомия, холецистостомия, холедоходуоденостомия, гастроэнтеростомия, холецистогастростомия. Вторым этапом выполняли резекцию двенадцатиперстной кишки и головки поджелудочной железы с одномоментным формированием анастомозов [123].

Смертность после панкреатодуоденальной резекции оставалась крайне высокой. Так, в 1958 г. Craighead и Lien сообщили о смертности 51% при панкреатодуоденэктомии и 61% при панкреатэктомии. Основными

причинами высокой летальности были тяжелый панкреатит, панкреатический свищ, кровотечения, сепсис, полиорганная недостаточность [33].

За периоды с 1980 по 1987 год обзор 1859 резекции поджелудочной железы показал снижение уровня смертности до 16% [52].

Уже к 1997 году С. J. Yeo et al. при анализе 650 резекций поджелудочной железы сообщили о снижении уровня смертности до 1,4% [128].

Снижение послеоперационной летальности можно связать с усовершенствованием хирургической техники, накоплением опыта хирургами, уменьшением интраоперационной кровопотери и времени вмешательства, а также с развитием интенсивной терапии, новых методов визуализации и интервенционных технологий [9, 44, 49, 105].

Несмотря на то, что за последние годы удалось снизить уровень смертности после панкреатодуоденальных резекций, частота послеоперационных осложнений до сих пор остается крайне высокой (18% - 58%). Наиболее частыми осложнениями являются гастростаз, послеоперационный панкреатит, панкреатический свищ, аррозионные кровотечения. Так, частота наиболее грозного осложнения панкреатита - панкреатического свища колеблется от 12% до 27% [7, 90, 100].

Послеоперационный панкреатит является следствием как хирургической травматизации паренхимы поджелудочной железы, так и влиянием ее внешнесекреторной функции.

Изучению механизмов развития послеоперационного панкреатита посвящено ряд исследований [18, 46, 78, 79].

Общепринятой является теория, в которой основным механизмом развития послеоперационного панкреатита считают неконтролируемую активизацию цитокинов, панкреатических ферментов и аутокаталитического процесса в панкреатоцитах. Что приводит к активизации пищеварительных ферментов и запуску каскада воспалительных реакций, как в самой

паренхиме поджелудочной железы, так и к воспалению в прилегающей парапанкреатической клетчатке [18, 46].

Однако в единичных экспериментальных работах было показано, что даже при снижении общего трипсиногена, уменьшения местной воспалительной реакции не происходит [36].

Ряд авторов в своих работах показали, что не только активизация пищеварительных ферментов железы играет ведущую роль в развитии местных воспалительных реакций, но и ишемия тканей, которая неизбежно возникает на этапе выделения и резекции панкреатодуоденального комплекса [78, 79].

Панкреатический свищ является наиболее грозным осложнением при проксимальных резекциях поджелудочной железы. С технической точки зрения формирование панкреатикоеюноанастомоза является крайне сложным этапом панкреатодуоденальной резекции. Большинство послеоперационных осложнений, так или иначе, связано либо с техническими трудностями формирования анастомоза, либо с повышенной ферментативной активностью в ткани поджелудочной железы [12, 29, 43, 70, 97, 98, 121].

Различные хирургические варианты формирования панкреатикоеюноанастомоза, улучшение герметизации области анастомоза, применение специальных стентов, различные схемы антисекреторной и противовоспалительной терапии были предложены различными группами исследователей [2, 3, 4, 5, 8, 10, 14, 16, 22, 39, 108, 121]. Однако консенсуса достигнуто не было. Ряд авторов предлагали использование стентов [63, 95, 106]. Однако мнения авторов крайне разнятся. Так, некоторые исследователи в своих статьях показали уменьшение послеоперационных осложнений за счет применения панкреатических стентов [63, 95, 96]. Напротив, в других крупных исследованиях показано, что применение стентов не оправдано с целью снижения послеоперационных осложнений [92, 106, 125].

Выбор анастомоза как меры снижения послеоперационных осложнений, описаны в некоторых публикациях. В ряде мета-анализов показано превосходство панкреатогастроанастомоза над панкреатоюноанастомозом в отношении частоты возникновения послеоперационных осложнений [87, 126]. Другие же публикации, включающие мета-анализ и рандомизированные исследования, не выявили достоверного влияния вида панкреатодигестивного соустья на частоту возникновения послеоперационных осложнений [13, 30, 51, 58, 59, 72].

В качестве меры профилактики развития панкреатического свища после проксимальных резекций поджелудочной железы широко распространено применение аналогов соматостатина [112], однако данный подход был опровергнут в ряде работ, включая мета-анализы и рандомизированные исследования [1, 2, 4, 10, 14, 21, 24, 53, 65, 77, 86, 130].

За последние десятилетия опубликованы крупные исследования, посвященные анализу факторов риска послеоперационных осложнений при резекции поджелудочной железы. Риск возрастает с возрастом больного, большой массой тела, наличием сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета, продолжительностью хирургического вмешательства, массивной кровопотерей [6, 17, 28, 35, 43, 67, 88, 128]. В крупном исследовании Braga et al. [28] проанализировали результаты 700 ПДР за 8-летний период. Оценивали продолжительность оперативного вмешательства, структуру железы – пальпаторно интраоперационно (твердая/мягкая), диаметр панкреатического протока при помощи зонда интраоперационно, кровопотерю и сопоставляли данные параметры с течением послеоперационного периода. Авторы показали статистически значимые параметры, влияющие на развитие послеоперационных осложнений: «мягкая» структура поджелудочной железы, диаметр панкреатического протока менее 3 мм, массивная интраоперационная кровопотеря 600 (400–800) мл [28].

А.Г. Кригер и соавт. [12] вычислили процентное соотношение развития тяжелого послеоперационного панкреатита и факторов риска. Показаны прогностически значимые факторы: «мягкая» структура железы, опухолевый характер заболевания, диаметр панкреатического протока менее 3 мм, панкреатический индекс менее 0,2, индекс массы тела более 27 кг/м<sup>2</sup>. По результатам изученных наблюдений при сочетании двух приведенных факторов риска вероятность развития осложнений составила 40,0%, трех - 63,0%, четырех - 4,3%, пяти - 88,9% [12].

Наибольшее количество работ посвящено изучению факторов риска развития панкреатического свища, как наиболее грозного проявления тяжелого послеоперационного панкреатита [5, 23, 103, 111].

## **1.2. Факторы риска послеоперационных осложнений при ПДР**

### **1.2.1. Интраоперационная и морфологическая оценка структуры поджелудочной железы**

Большинство исследователей сходятся во мнении, что «мягкая» структура поджелудочной железы, является ведущим фактором риска послеоперационных осложнений. Это объясняется тем, что в мягкой железе имеется большое количество сохранных ацинусов, и, соответственно, высокая экзокринная функция. Из—за большой ферментативной активности «мягкой» поджелудочной железы развивается частичная несостоятельность панкреатикоеюноанастомоза и, как следствие, парапанкреатическое распространение панкреатического сока. Еще одной причиной более частых осложнений при «мягкой» структуре железы является ее повышенная травматизация и технические трудности при формировании панкреатикоеюноанастомоза [29, 42, 99].

Оценка структуры железы стала важной задачей для успешного лечения пациентов.

В большинстве ранних работ, посвященных анализу факторов риска осложненного течения послеоперационного периода, структура железы оценивалась пальпаторно интраоперационно. Выделяли степень жесткости паренхимы железы мягкая/твердая, опираясь на тактильные ощущения хирурга. Однако, это крайне субъективная оценка [12, 28].

Некоторые авторы утверждают, что структура дистального отдела железы напрямую зависит от первичной опухоли. Так, E. Uchida et al. (2002) показали, что при образованиях головки поджелудочной железы частота фиброза в структуре паренхимы, оцененная при гистологическом исследовании, выше, а частота осложнений ниже. Напротив, в случаях образований ампулярной области степень фиброза более низкая, а частота осложнений высокая [120]. H. Friess et al. при анализе результатов ПДР показали, что при вмешательствах по поводу хронического панкреатита осложнений меньше, нежели при вмешательствах по поводу опухолей головки поджелудочной железы [45]. Это связано с тем, что при хроническом панкреатите в структуре железы имеется более выраженный фиброз, нежели при опухолевых процессах в головке железы.

Поджелудочная железа в норме состоит из долек, содержащих большое количество ацинарных клеток, разделенных соединительно-ткаными перегородками. При ожирении, сахарном диабете и ряде других состояний происходит замещение или уменьшение количества ацинарных клеток и увеличение количества внутри- и междольковых жировых включений.

Основная функция ацинарных клеток-выработка экзокринных гормонов. Именно высокая экзокринная функция паренхимы железы является ведущим фактором риска развития тяжелого послеоперационного панкреатита, осложненного клинически значимым панкреатическим свищом.

Так, M. Laaninen et al. (2012) оценивали количество ацинусов в срезе удаленной поджелудочной железы и сопоставляли данные с течением послеоперационного периода. При гистологическом исследовании в срезе

железы оценивали процент не измененных и поврежденных ацинусов. Пациенты были разделены на 2 группы в соответствии с количеством сохранных ацинусов. В первую группу были включены пациенты с количеством ацинусов более 40%, во вторую группу пациенты с количеством ацинусов менее 40%. В первой группе осложнения были выявлены в 92% случаев. Во всех случаях был выявлен панкреатит, на этом фоне панкреатический свищ у 17% пациентов, гастростаз у 83%, послеоперационное кровотечение у 8%. Во второй группе частота осложнений была значительно ниже и составила 32%: панкреатит и гастростаз в 11% случаях, в 5% послеоперационное кровотечение. Ни у одного пациента второй группы не было выявлено клинически значимого панкреатического свища [80]. Таким образом, авторы показали, что большое количество сохранных ацинусов в паренхиме поджелудочной железы является фактором риска осложненного течения послеоперационного периода.

Другая группа авторов гистологически оценивала количество ацинарных клеток и фиброза в срезе удаленной железы. Пациенты были разделены на 2 группы в соответствии со структурой железы, определенной интраоперационно. При анализе результатов в данном исследовании в группе с мягкой структурой железы была большая площадь поверхности среза железы ( $226,6 \pm 114,6$  против  $196,0 \pm 70,5$  мм<sup>2</sup>,  $p < 0,005$ ), меньшее количество фиброза ( $3,0 \pm 4,2$  против  $13,1 \pm 10,9\%$ ,  $P < 0,001$ ), большее количество ацинарных клеток ( $77,5 \pm 14,1$  против  $56,5 \pm 17,4\%$ ,  $P < 0,001$ ). Авторы показали, что критическим значением является количество ацинарных клеток 75%, а критическое значение количества фиброза - менее 2% [113].

C. Nahm et al. (2019) также подтвердили, что осложненное течение послеоперационного периода зависит от количества ацинарных клеток. В данном исследовании количество ацинарных клеток было значительно выше

в группе пациентов с клинически значимым панкреатическим свищом (70% против 40%,  $p = 0,009$ ) [89].

Увеличение количества жировых долек в паренхиме поджелудочной железы также является фактором риска осложненного течения послеоперационного периода. Как показали исследования, жировая инфильтрация паренхимы поджелудочной железы более 10%, большое количество внутри- и перилобулярного жира является одним из ведущих факторов риска развития клинически значимого панкреатического свища [84, 104]. Чувствительность, специфичность, положительная и отрицательная прогностическая ценность жировой инфильтрации поджелудочной железы как фактора развития осложнений составляет 100%, 53,5%, 20,6% и 100%, соответственно [104].

### **1.2.2. Методы лучевой диагностики в оценке структуры поджелудочной железы.**

#### **Применение ультразвуковой эластографии и магнитно-резонансной томографии для оценки структуры поджелудочной железы.**

Применение методов лучевой диагностики для оценки структуры железы, выявления жировой инфильтрации или фиброзных изменений в паренхиме железы в последние годы получило широкое распространение при прогнозировании послеоперационных осложнений [19, 24, 25, 41, 56, 58, 61, 66, 73, 75, 82, 83, 93, 94, 119, 127, 129].

Опубликованы исследования по применению ультразвуковой эластографии для оценки структуры железы [40, 56, 58, 82]. Эластография - метод ультразвукового исследования для оценки жесткости и эластичности ткани. Показана эффективность данного метода при оценке фиброза в паренхиме поджелудочной железы у пациентов с патологическими изменениями в головке железы [56, 58]. Применение ультразвуковой эластографии ограничено, так как визуализировать поджелудочную железу

зачастую затруднительно на фоне повышенной пневматизации петель тонкой кишки или из-за конституциональных особенностей пациента [40, 56, 58, 82].

Также описано применение магнитно-резонансной томографии для оценки жировой инфильтрации и фиброзных изменений в структуре паренхимы железы [75, 81, 129]. Во всех исследованиях результаты МРТ сопоставляли с гистологическими данными и оценивали степень жировой инфильтрации и степень фиброза в удаленном препарате. S.E. Lee et al. (2010) применяли T1 взвешенные МРТ изображения в фазе и в противофазе, путем измерения ROI в теле-хвосте железы и ROI селезенки. Показано, что развитие клинически значимого панкреатического свища было чаще в группе пациентов с «мягкими» железами, с большим количеством жировых включений в структуре (14 (70%) против 8 (40%)) [81]. Z. Kim et al. (2009) сравнивали на T1 ВИ интенсивность сигнала от паренхимы железы и сигнальные характеристики печени и селезенки. Было показано, что у пациентов с развитием панкреатического свища значения отношения сигнала паренхимы поджелудочной железы к сигналу от паренхимы печени ниже, нежели в группе контроля ( $-0.0009 \pm 0.2$  против  $-0.1297 \pm 0.2$ ,  $p < 0.0004$ ). За счет жировой инфильтрации паренхимы поджелудочной железы значения отношения сигнала от паренхимы поджелудочной железы к сигналу от паренхимы селезенки было выше, нежели в группе сравнения ( $-0.423 \pm 0.25$  против  $-0.288 \pm 0.32$ ,  $p < 0.014$ ) [75]. Применение дополнительных программ и карт при мультипараметрической МРТ описаны в единичном исследовании: трехмерная последовательность градиент-эхо, дополненная методом Диксона T2\* для оценки жировой инфильтрации, истинный коэффициент диффузии (D), псевдодиффузия коэффициент (D\*) и перфузия (f) для оценки фиброза. При статистической обработке данных было показано, что f - единственный параметр, который был значительно связан с развитием клинически значимого панкреатического свища [129]. Более достоверная оценка количества фиброза в паренхиме железы при помощи парамагнитного

контрастного средства также была описана в единичных исследованиях [38, 117]. Y. Tajima et al. (2004) показали, что при фиброзно-измененной паренхиме железы накопление контрастного препарата преимущественно медленное и достигает пика через 1-2 мин после введения парамагнетика [117]. Другие авторы показали, что у пациентов с более активным накоплением контрастного вещества в артериальную фазу в большем количестве случаев развился панкреатический свищ, тем самым доказывая, что мягкая или неизменная структура поджелудочной железы является независимым фактором риска развития панкреатического свища в послеоперационном периоде [38].

Однако применение магнитно-резонансной томографии для оценки структуры железы ограничено из-за времени и условий проведения исследования (задержки дыхания), отсутствие должного оборудования для мониторинга и поддержания функции дыхания или пакетов программного обеспечения.

### **Применение бесконтрастной компьютерной томографии в оценке структуры поджелудочной железы.**

Более распространённым методом оценки структуры поджелудочной железы является компьютерная томография, которая выполняется практически всем пациентам, готовящимся к оперативному вмешательству, для оценки распространенности процесса и степени локальной инвазии в окружающие структуры.

Применение бесконтрастного исследования поджелудочной железы в оценке жировой инфильтрации - наиболее применимый метод.

В большинстве исследований, бесконтрастную КТ применяли для оценки стеатоза паренхимы железы, вычисляли отношение плотности поджелудочной железы к селезенке, как к органу, структура которого не зависит от индекса массы тела и не склонного к жировой инфильтрации. Так, в исследовании H. Tranchart et al. (2012) «мягкая» консистенция

поджелудочной железы была выявлена у 50,5% пациентов, из них жировая трансформация выявлена в 35% случаев. У всех пациентов с жировой трансформацией паренхимы поджелудочной железы был выявлен клинически значимый панкреатический свищ [119]. В исследовании S. Yardimci et al. (2015) показали, что в группе пациентов с клинически значимым панкреатическим свищом значения коэффициента плотности были значимо ниже, нежели в группе сравнения 0.40 против 0.74 [127]. В своих работах S.Y. Kim et al. (2014) [73], T. Hanaki et al. (2018) [55] M. Hori et al. (2016) [61] подтвердили, что в оценке жировой инволюции железы данные бесконтрастной КТ имеют высокую степень корреляции с данными гистологического исследования: коэффициент Спирмена 0,78 ( $P < 0,0001$ ) коэффициент Кендалла 0,69 ( $p < 0,0001$ ) [61]. T. Hanaki et al., анализируя AUC кривые получили точку отсечения 11,6 HU (AUC 0,899; 95% ДИ 0,797–1,000), при которой чувствительность и специфичность значения плотности в нативную фазу для прогнозирования послеоперационного клинически значимого свища (степень В / С) были 0,842 (95% ДИ 0,680–0,933) и 0,922 (95% ДИ 0,861–0,955) соответственно [55].

В некоторых работах исследователи вычисляли объем жировых включений в паренхиме поджелудочной железы. Так, Y. Duzkoylu et al. (2019) по данным КТ вычисляли объем предполагаемого остатка железы и объем жировых включений в нем. Было показано, что при наличии 15% жирового компонента в структуре железы риск развития клинически значимого панкреатического свища значительно возрастает. При этом чувствительность и специфичность метода были 95% и 70% соответственно [41].

«Мягкая» структура железы и плотность поджелудочной железы менее 30 HU ( $p < 0,05$ ), по мнению Y. Deng et al., являются значимыми прогностическими факторами риска развития панкреатического свища после панкреатодуоденальных резекций [37]. В работе W. Hong et al. (2019)

применяли текстурный анализ дооперационных данных нативной КТ для оценки степени стеатоза паренхимы у пациентов после ПДР. На бесконтрастных аксиальных и сагиттальных КТ-сканах на уровне верхней брыжеечной вены измеряли плотность железы при помощи ROI, далее эти значения обрабатывали на рабочей станции при помощи текстурного анализа для оценки в этой области количества жировых включений и паренхимы. При анализе результатов было показано, что в группе с развитием клинически значимого панкреатического свища, в основном, все поджелудочные железы были с большим количеством жировых включений. В контрольной группе в структуре паренхимы поджелудочной железы было большее количество фиброза. При статистической обработке текстурный анализ по сравнению со средними значениями плотности показал наилучшие прогностические значения. Чувствительность и специфичность текстурного анализа для прогнозирования панкреатического свища составили 66,7% и 92,3% соответственно [60].

Вышеописанные исследования в оценке структуры поджелудочной железы основаны на данных бесконтрастного исследования и не учитывали васкуляризацию железы. Более достоверная оценка структуры железы возможна при применении компьютерной томографии с контрастным усилением, так как не только жировая инфильтрация и фиброз являются факторами, влияющими на плотность железы, но и ее васкуляризация.

#### **Применение компьютерной томографии с контрастным усилением в оценке структуры и васкуляризации поджелудочной железы.**

Авторы исследований о применении компьютерной томографии с контрастным усилением вычисляли различные коэффициенты и оценивали паттерны контрастирования, отражающие структуру железы, как ведущего фактора риска тяжелого течения послеоперационного периода [23, 25, 57, 66, 83, 89, 93, 101].

В ретроспективном исследовании, опубликованном в 2011 году, оценены данные предоперационной КТ с контрастным усилением и выполнено сопоставление с данными о течении послеоперационного периода после ПДР. Авторы измеряли диаметр панкреатического протока и плотность тела-хвоста железы и сопоставляли их с данными гистологического исследования. Рассчитывали коэффициент накопления контрастного препарата паренхимой поджелудочной железы как отношение плотности в венозную фазу к плотности в артериальную фазу (венозная фаза – нативная фаза) / (артериальная фаза - нативная фаза) (L/E). При анализе результатов было выявлено, что в группе пациентов с осложненным течением послеоперационного периода максимальное накопление контрастного вещества было в артериальную фазу сканирования, соответственно и отношение L/E было ниже, нежели в группе сравнения. Значения отношения L/E положительно коррелировали с гистологической степенью фиброза поджелудочной железы. Значения отношения L/E было существенно выше у пациентов с расширенным панкреатическим протоком, по сравнению со значениями у пациентов с нерасширенным протоком [57].

Другая группа авторов, аналогично с вышеописанным исследованием, сопоставляла данные КТ с данными морфологического исследования. Было показано, что при более высоких значениях отношения (0,84) в структуре железы был выявлен больший процент фиброза. В группе пациентов с клинически значимым панкреатическим свищом значение отношения L/E было 0,84 (21% против 12%;  $p = 0,4$ ), а при гистологическом исследовании в структуре паренхимы фиброз либо отсутствовал, либо был выявлен в малом проценте случаев (22,5% против 8,9%;  $p = 0,30$ ). При анализе ROC кривых были вычислены значения точности (87,3%), чувствительности (87%) и специфичности (87,5%) при оценке степени фиброза паренхимы железы отношением L/E [93].

В 2019 году в ретроспективном исследовании была при помощи компьютерной томографии с контрастным усилением оценена плотность дистального отдела железы в нативную, артериальную и венозную фазы. Вычисляли отношения плотностей в венозную и артериальную фазы к плотности в нативную фазу. При статистической обработке данных параметрами для прогнозирования клинически значимого свища была плотность железы в нативную фазу сканирования (AUROC 0.704,  $p = 0.036$ ). Точкой отсечения было значение плотности менее 40 HU. Чувствительность исследования была 70,0%, а специфичность 73,4%. Показатели отношения плотности в венозную фазу к плотности в нативную фазу также являлись наиболее значимыми предикторами (AUROC 0,712,  $p = 0,030$ ). Значения отношения были ниже у пациентов со свищом по сравнению с контрольной группой (2,11 против 2,78,  $p = 0,030$ ) [89].

В других публикациях по оценке структуры железы при помощи компьютерной томографии с контрастным усилением изучали плотность дистального отдела железы не только в нативную, артериальную и венозную фазы, но и в отсроченную фазу сканирования. Вычисляли коэффициенты для отсроченной фазы и их прогностическое значение.

Так, J. H. Kang et al. [66] измеряли плотность дистального отдела железы в нативную (N), артериальную (A), отсроченную фазы (L). Вычисляли отношения:  $(A-N)/N$ ,  $(L-N)/N$ ,  $(L-N)/(A-N)$ . В группе пациентов с неосложненным течением послеоперационного периода паренхима железы более медленно накапливала контрастное вещество, более выражено к отсроченной фазе, что говорило о высокой степени фиброза в структуре железы. Средние значения отношений  $(L - N) / N$  и  $(L-N) / (A-N)$  в группе с неосложненным течением послеоперационного периода были значительно выше, нежели в группе сравнения ( $2,26 \pm 3,63$  против  $1,04 \pm 0,51$ ;  $p = 0,001$  и  $1,12 \pm 1,40$  против  $0,71 \pm 0,29$ ;  $p = 0,006$  соответственно). При анализе логистической регрессии, значения отношений  $(L-N) / N$  и  $(L-N) / (A-N)$

оказались важными предикторами развития клинически значимого панкреатического свища (отношение шансов (OR) = 0,243,  $p = 0,002$  и OR = 0,176,  $p = 0,014$  соответственно). Пороговым значением отношения (L-N) / N для выделения группы риска пациентов по развитию панкреатического свища было значение 1,100 [AUC 0,749]. Чувствительность отношения (L-N) / N - 77%, а специфичность 69%. Пороговым значением отношения (L-N) / (A-N) было значение 0,60 (AUC 0,684), чувствительность 51%, специфичность 81% [66].

Другой вариант оценки паттерна накопления контрастного вещества паренхимой железы, вычисление коэффициентов по другим формулами были предложены в исследовании Н. Maehira et al. [83] по данным КТ с контрастным усилением вычисляли коэффициенты: A/N, как плотность в артериальную фазу, деленную на плотность в нативную фазу, A/P как значение плотности в артериальную фазу деленное на значение плотности в венозную фазу, P/L как значение плотности в венозную фазу деленное на значение плотности в отсроченную фазу. Значения плотности КТ в нативную и артериальную фазы были значительно выше в группе пациентов с клинически значимым панкреатическим свищом (41.42 (38.98–48.07) против 38.28 (30.18–45.39),  $P = 0,002$ ; 125.05 (110.82–142.45) против 118.15 (88.41–133.67)  $P = 0,022$ ). Значения плотности в венозную и отсроченную фазы были значительно выше в группе пациентов без развития панкреатического свища (110.76 (103.44–128.43) против 99.145 (92.26–110.28)  $P < 0,001$ ; 97.84 (89.70–104.91) против 83.33 (76.09–92.35)  $P < 0,001$ ). Значения отношения A/N существенно не различилось между группами. Значения отношений A/P и P/L в группе со свищом были значительно выше, чем в группе пациентов без развития свища (3.02 (2.65–3.28) против 2.84 (2.55–3.58),  $P < 0,001$ ; 1.21 (1.15–1.29) против 1.16 (1.08–1.24),  $P = 0,018$  соответственно). Была оценена и приведена клиническая значимость вышеописанных коэффициентов путем анализа ROC кривых. Для отношения A/P площадь под кривой ROC

составила 0,811, предельным значением отношения было значение 1,19, чувствительность и специфичность для прогнозирования клинически значимого свища составили 81,2% и 75,9% соответственно. Площадь под кривой ROC для отношения P/L составила 0,645, предельным значением было 1,17, чувствительность и специфичность 71,9% и 54,2% соответственно [83].

Таким образом, в четырех вышеописанных исследованиях авторы оценивали структуру поджелудочной железы на основании контрастного усиления в различные фазы сканирования и вычисляли коэффициенты. В одних исследованиях акцент был на значениях плотности в артериальную и венозную фазы, в других на значениях плотности в отсроченную фазу. Нами не было выявлено ни единого исследования, в котором сопоставляли бы все вышеописанные коэффициенты между собой и их влияние на развитие клинически значимого панкреатического свища.

### **Применение компьютерной томографии с контрастным усилением в оценке панкреатического индекса**

Панкреатический индекс – это отношение диаметра панкреатического протока к толщине железы. Некоторые авторы в своих публикациях показали, что данный параметр является наиболее значимым как предиктор развития тяжелого течения послеоперационного периода. При оценке ROC кривых пороговой точкой отсечения было значение 3,8, чувствительность и специфичность 80% и 51% соответственно. Кроме того, при значениях более 3,8 существенно увеличился риск послеоперационных кровотечений (отношение шансов = 4,3 (1,4–13,2),  $P = 0,01$ ) [25]. В схожем исследовании Н. Riediger et al. (2016) показали, что толстая железа и нерасширенный панкреатический проток являются факторами риска развития клинически значимого панкреатического свища. У 94% пациентов в группе осложненного течения послеоперационного периода диаметр протока был менее 20% от толщины железы (отношение панкреатического индекса  $<0,2$ ;  $p$

<0,01). Панкреатический индекс при статистическом анализе был единственным независимым фактором риска развития клинически значимого панкреатического свища в многомерном анализе среди таких факторов как ширина железы и площадь ее среза [101].

### **Применение КТ-перфузии для оценки структуры поджелудочной железы**

При анализе научной литературы было выявлено единичное исследование, в котором для оценки структуры железы на дооперационном этапе применяли КТ-перфузию. В исследование было включено двадцать пациентов, которым выполняли КТ-перфузию на одном и том же томографе со схожими параметрами проведения исследования, одинаковой скоростью введения контрастного вещества, с одним пакетом программного обеспечения и с едиными настройками томографа и шприц-инжектора. По данным КТ-перфузии оценивали значения скорости кровотока (AF), среднее время транзита крови (МТТ), диаметр панкреатического протока. По данным гистологического исследования в срезе удаленной поджелудочной железы оценивали степень фиброза (%), процент ацинарных клеток, площадь сосудов ( $\text{мм}^2$ ), а также площадь всей поверхности разреза ( $\text{мм}^2$ ). Всем пациентам выполнялась панкреатодуоденальная резекция, в 11 случаях послеоперационный период осложнился развитием клинически значимого панкреатического свища. При анализе результатов исследования было показано, что у пациентов с осложненным течением послеоперационного периода по сравнению с контрольной группой были более высокие значения скорости кровотока, более короткое время транзита крови, более узкий панкреатический проток, более низкие значения фиброза, больший процент ацинарных клеток и более низкая степень сосудов в срезе. Авторы выявили, что значения скорость кровотока положительно коррелировали с «мягкой»

структурой поджелудочной железы. Значения времени транзита крови положительно коррелировали с диаметром панкреатического протока [114].

### 1.2.3. Толщина поджелудочной железы

Еще одним фактором риска тяжелого течения послеоперационного периода считают толщину поджелудочной железы. В 2018 году опубликовано исследование, в котором ретроспективно у 150 пациентов были оценены КТ данные с контрастным усилением и проведена стратификация риска развития клинически значимого панкреатического свища. По данным КТ оценивали толщину и ширину железы, ее плотность в венозную фазу сканирования, диаметр панкреатического протока. В группе пациентов с панкреатическим свищом толщина и ширина железы были больше ( $14.1 \pm 3.5$  мм против  $13.8 \pm 3.2$  мм,  $28.0 \pm 6.0$  мм против  $26.3 \pm 5.7$  мм соответственно); диаметр панкреатического протока был меньше ( $3.5 \pm 2.2$  мм против  $4.7 \pm 2.7$  мм); плотность железы в венозную фазу сканирования ниже ( $149.6 \pm 41.1$  HU против  $157.1 \pm 40.5$  HU). Каждому фактору риска были присвоены значения по данной шкале. Пациенты, набравшие 4–5 баллов, были определены в группу низкого риска развития клинически значимого свища, в то время как пациенты, набравшие количество баллов 6–18 были определены в группу высокого риска развития свища [23].

Другая группа исследователей при помощи данных дооперационной КТ измеряла толщину железы и диаметр панкреатического протока на уровне брыжеечных сосудов. Толщину железы оценивали как разницу толщин в аксиальном сечении и диаметра протока. Пациенты были разделены на 2 группы по типу структуры железы, оцененной во время операции хирургом. В большинстве случаев была выявлена «мягкая» структура железы (54,5%). При КТ у пациентов с «мягкой» структурой железы диаметр панкреатического протока был меньше, нежели в контрольной группе ( $2,2 \pm 1,9$  против  $5,8 \pm 3,3$  мм,  $P < 0,001$ ), толщина железы, напротив, больше ( $9,2 \pm 4,2$  против  $6,2 \pm 2,8$  мм,  $P < 0,001$ ). Авторы установили критические значения

КТ параметров как предикторов послеоперационных осложнений: диаметр панкреатического протока менее 2 мм, толщина поджелудочной железы более 10 мм [113].

#### **1.2.4. Диаметр панкреатического протока**

Немаловажным фактором риска считают диаметр панкреатического протока. В подавляющем большинстве авторы сходятся во мнении, что нерасширенный панкреатический проток является фактором риска развития клинически значимого панкреатического свища [15, 28, 47, 48, 75].

Диаметр панкреатического протока непосредственно влияет на структуру железы. Например, при обструкции протока в головке поджелудочной железы образованием, возникает панкреатическая гипертензия. Увеличение размера образования приводит к усугублению гипертензии и увеличению давления в протоковой системе поджелудочной железы. Из-за высокого давления в протоке железы функциональная паренхима и междольковые перегородки уплотняются. В дальнейшем количество ацинарных клеток уменьшается и снижается ферментативная активность железы. И, напротив, при нерасширенном протоке железы и не повышенном давлении в протоковой системе имеется большее количество сохранных ацинарных клеток, а фиброзная ткань либо отсутствует, либо представлена в малом объеме.

Так, Y. C. Hashimoto et al. (2011) показали, что у пациентов с диаметром протока более 3 мм при гистологическом исследовании был выявлен больший процент фиброза, нежели в случаях с нерасширенным панкреатическим протоком ( $42,1 \pm 25,3\%$  против  $27,3 \pm 21,5\%$ ;  $P < 0,001$ ) [57].

Наибольшее количество исследований показали, что диаметр протока меньше в группах пациентов с осложненным течением послеоперационного периода и развитием клинически значимого панкреатического свища, нежели в группах не осложненного течения послеоперационного периода.

Приведены средние значения диаметра панкреатического протока в группе осложненного течения послеоперационного периода и в контрольной группе: М. Sugimoto et al.:  $2,2 \pm 1,9$  против  $5,8 \pm 3,3$  мм,  $P < 0,001$ ; О. Akgul et al.:  $3.5 \pm 2.2$  мм против  $4.7 \pm 2.7$  мм [23, 114].

К. J. Roberts et al. (2013) показали, что диаметр протока обратно связан с развитием клинически значимого панкреатического свища (AUROC 0,792). Для оценки влияния диаметра панкреатического протока на вероятность развития клинически значимого панкреатического свища в их исследовании был применен метод двоичной логистической регрессии и разработана модель. Отношение шансов для увеличения протока железы на 1 мм составило 0,639. Авторы показали, что при диаметре протока менее 3 мм риск возникновения свища был более 50%, в то время как при диаметре протока более 8 мм риск развития свища менее 5% [102].

В единичных исследованиях не было выявлено значимой разницы между диаметром протока в группе пациентов с осложненным течением послеоперационного периода и в контрольной группе.

Так, в исследовании W. C. Hong et al. [60] диаметр панкреатического протока значимо не отличался в группах сравнения ( $3.5 \pm 4.9$  против  $3.1 \pm 2.4$  мм). А в работе F. Schröder et al. [110] диаметр панкреатического протока был не значимым параметром для прогнозирования тяжёлого течения послеоперационного периода с развитием панкреатического свища [110].

Однако авторы обоих исследований оценивали лишь нативные КТ данные, что могло привести к неточному измерению диаметра протока.

#### **1.2.5. Объем предполагаемого остатка поджелудочной железы**

Большой объем предполагаемого остатка поджелудочной железы, по мнению ряда авторов, также является немаловажным фактором риска осложненного течения послеоперационного периода.

Опубликованы работы по вычислению объема предполагаемого остатка (культы железы) по данным КТ с контрастным усилением [41, 48, 76].

Группа авторов во главе с F. Frozanpor [48] в исследовании, опубликованном в 2012 году, оценивала объем предполагаемого остатка поджелудочной железы по данным КТ с контрастным усилением у пациентов после ПДР. В работу было включено 182 пациента, которым на дооперационном этапе выполняли мультифазную КТ. Выбирали наиболее контрастную фазу, в большинстве случаев это была артериальная фаза, далее выполняли 3Д моделирование с вычислением объема паренхимы от уровня верхней брыжеечной вены.

Помимо объема предполагаемого остатка поджелудочной железы измеряли диаметр панкреатического протока. В последующем в 20,9 % случаев был выявлен клинически значимый панкреатический свищ. При анализе результатов, авторы установили риски возникновения панкреатического свища. При объеме предполагаемого остатка поджелудочной железы 35,1 - 47 см<sup>3</sup> и при диаметре панкреатического протока 2-4 мм риск развития клинически значимого панкреатического свища крайне высокий; при объеме предполагаемого остатка железы 25-35 см<sup>3</sup> и диаметре панкреатического протока 4,1-7 мм имеется средний риск; при объеме предполагаемого остатка железы менее 25 см<sup>3</sup> и диаметре панкреатического протока более 7 мм риск низкий [48].

В схожем исследовании Y. Kirihara et al. также показали, что объем предполагаемого остатка железы был больше у пациентов, у которых впоследствии развивался клинически значимый панкреатический свищ ( $54 \pm 20$  см<sup>3</sup> против  $27 \pm 14$  см<sup>3</sup>;  $P < 0,0001$ ) [76].

#### **1.2.6. Влияние саркопении и объема абдоминальной клетчатки на течение послеоперационного периода после панкреатодуоденальной резекции**

Изучением влияния саркопенического ожирения на течение послеоперационного периода после проксимальных резекций поджелудочной железы занимались некоторые группы исследователей [64, 91].

Саркопения - атрофические изменения в скелетной мускулатуре, приводящие к постепенной потере мышечной массы. Данный процесс происходит в любом организме с течением времени. Однако при наличии злокачественного новообразования в организме, особенно такого агрессивного как протоковая аденокарцинома поджелудочной железы, выделяют саркопению связанную с опухолевым процессом на фоне истощения функциональных запасов организма. Наряду с уменьшением мышечной массы нарастает количество подкожной жировой и абдоминальной жировой клетчатки.

Некоторые авторы в своих работах показали значимость саркопении в развитии тяжелого послеоперационного периода. Так, Y. Nishida et al. (2016) вычисляли саркопению как отношение объема мышечной массы на уровне L3 к росту пациента. Было показано, что саркопения чаще встречалась у женщин и возрастных пациентов, была связана со значительно более низким ростом ( $p = 0,001$ ) и более высокой массой тела ( $p < 0,001$ ). При многомерном анализе наличие саркопении было независимым предиктором развития клинически значимого панкреатического свища ( $p = 0,007$ ) [91].

Другая группа авторов оценивала объем абдоминальной жировой клетчатки, объем подкожной жировой клетчатки и объем мышечной массы. Анализ результатов показал, что висцеральное и саркопеническое ожирение значимо выше в группе пациентов с осложненным течением послеоперационного периода (38,4% против 57,7%,  $p = 0,011$  и 25,4% против 48,1%,  $p = 0,001$  соответственно). Авторы показали, что висцеральное ожирение (OR 2.19, 95% CI 1.19–4.03,  $p = 0.012$ ) и саркопеническое ожирение (OR 2.65, 95% CI 1.43–4.93,  $p = 0.002$ ) были значимыми предикторами развития панкреатического свища [64].

По мнению других исследователей, площадь висцеральной жировой клетчатки и площадь подкожной жировой клетчатки также являются важными факторами риска развития клинически значимого панкреатического

свища ( $274 \pm 88$  против  $143 \pm 84$  см<sup>2</sup>;  $P < 0,0001$  и  $225 \pm 112$  против  $171 \pm 93$  см<sup>2</sup>;  $P = 0,019$ ) соответственно [76].

В работе M. Sandini et al. (2015) по данным КТ оценивали объем общей жировой клетчатки (TFV), объем висцеральной жировой клетчатки (VFV). Объем подкожной жировой клетчатки (SFV) вычисляли как разницу TFV и VFV. В группе пациентов с осложненным течением послеоперационного периода значения объема общей жировой клетчатки и объем висцеральной жировой клетчатки были выше  $5432$  см<sup>3</sup> против  $4100$  см<sup>3</sup> и  $2702$  см<sup>3</sup> против  $1800$  см<sup>3</sup> соответственно. Было показано, что у пациентов с высокими значениями VFV ( $> 2334$  см<sup>3</sup>) и TFV ( $> 4408$  см<sup>3</sup>), риск развития свища в 4,9 и 4,5 раз выше, нежели в контрольной группе [107].

Часть работ посвящено изучению толщины ретроренальной жировой клетчатки как предиктора осложненного течения послеоперационного периода [76, 85, 107, 119]. В исследовании H. Tranchart et al. по данным дооперационной КТ толщину ретроренального жира оценивали как расстояние между капсулой левой почки и брюшной стенкой на уровне левой почечной вены. Было показано, что при толщине ретроренального жира более 15 мм риск развития панкреатического свища значительно возрастает [119].

В то же время опубликованы работы, в которых толщина ретроренального жира не коррелировала с осложненным течением послеоперационного периода ( $p = 0,19$ ) [85].

Таким образом, безусловно, структура железы и диаметр панкреатического протока являются ведущими местными факторами риска осложненного течения послеоперационного периода. Более того, данные факторы непосредственно зависят друг от друга. Так, доказано что, при увеличении диаметра панкреатического протока увеличивается количество фиброза в структуре паренхимы поджелудочной железы. При узком протоке в структуре железы имеется большее количество сохранной

функционирующей паренхимы, что непосредственно влияет на функциональное состояние паренхимы и в дальнейшем – на течение послеоперационного периода.

Разные исследования посвящены оценке структуры железы как наиболее значимого фактора риска. Однако в литературе нами не было выявлено ни одного исследования, где бы оценивали структуру железы по данным компьютерной томографии с контрастным усилением, и сопоставляли результаты с количеством ацинусов и частотой послеоперационных специфических осложнений.

При анализе проведенных работ по оценке структуры железы на дооперационном этапе при помощи методов лучевой диагностики, не было найдено ни одного исследования, в котором оценивали бы такие КТ параметры, как паттерны накопления контрастного вещества паренхимой, толщина поджелудочной железы, диаметр панкреатического протока, панкреатический индекс, а также объемы предполагаемого остатка железы и где бы сопоставляли их с гистологической картиной среза поджелудочной железы. В исследованиях, где оценивали различные КТ коэффициенты, не было найдено ни одного, где оценивали бы влияние накопления контрастного препарата во все фазы исследования (артериальную, венозную, отсроченную фазы) на характеристику послеоперационного периода и риски развития осложнений.

Влияние количества ацинусов на течение послеоперационного периода описано лишь в единичных работах [80, 89, 113]. Однако ни в одной из работ не сравнивали накопление контрастного препарата при компьютерной томографии с контрастным усилением с количеством сохранных ацинусов.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Общая характеристика пациентов

В абдоминальном отделении НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского МЗ России за период 2016 - 2019 гг. было выполнено 196 панкреатодуоденальных резекций. Хирургическое вмешательство выполнялось одной бригадой хирургов, с соблюдением единой схемы мобилизационного и реконструктивного этапов, с использованием одинакового шовного материала, без использования панкреатических стентов и дренажей. Для ретроспективного анализа результатов лечения было исследовано 144 пациента.

Критерием включения являлось наличие электронной версии дооперационных данных КТ-исследования хорошего качества с наличием результатов всех четырех фаз сканирования: нативной, артериальной, выполненной на 20-35 секундах, венозной, выполненной на 60-80 секундах, отсроченной, выполненной на 5-10 минуте, толщина среза в диапазоне от 1 до 5 мм. Наличие гистологического исследования среза культи поджелудочной железы.

Критериями исключения являлись неполные данные дооперационной КТ с отсутствием данных об одной и более фаз сканирования. Неадекватно выполненное КТ сканирование с неудовлетворительным качеством изображения. Невозможность точного измерения плотности паренхимы дистального отдела поджелудочной железы из-за выраженной атрофии паренхимы и дилатации панкреатического протока.

Настоящее исследование имеет несколько ограничений. Во-первых, исследование включало различные протоколы визуализации, так как пациенты поступали и из других больниц. Изображения были получены с использованием различных КТ-сканеров, и протоколы сканирования варьировались. Во-вторых, не учитывался эффект временных различий между производительностью сканирования и достижением контраста в

структурах. В-третьих, использовались различные контрастные средства с различной осмолярностью и различного объема (неионные мономерные рентгеноконтрастные средства) с различной скоростью их введения.

Поэтому для нивелирования вышеописанных ограничений в нашем исследовании были введены КТ коэффициенты плотности дистального отдела железы. Оценивали гендерный состав и возраст пациентов в группах.

## **2.2. Компьютерно-томографические параметры оценки структуры поджелудочной железы**

Измерение КТ параметров производили на уровне предполагаемой зоны резекции поджелудочной железы при панкреатодуоденальной резекции – уровень верхних брыжеечных сосудов. Данная область была выбрана для достоверного сопоставления данных о КТ структуре поджелудочной железы с данными морфологического исследования, удаленного панкреатодуоденального комплекса.

По данным дооперационных нативных компьютерных томограмм во всех случаях оценивали плотность дистального отдела железы (НУ) путем измерения ROI (англ. Region of interest, зона интереса) площадью от 5 мм<sup>2</sup> до 10 мм<sup>2</sup> на уровне верхних брыжеечных сосудов. Вычисляли среднее арифметическое значение плотности, избегая попадания в зону измерения кровеносных сосудов, протока поджелудочной железы, парапанкреатической жировой клетчатки (рис.1).

Оценивали плотность парапанкреатической жировой клетчатки (НУ), измеренную в нативную фазу на уровне брыжеечных сосудов путем измерения ROI, в трех разных точках с вычислением среднего арифметического значения (рис.1).

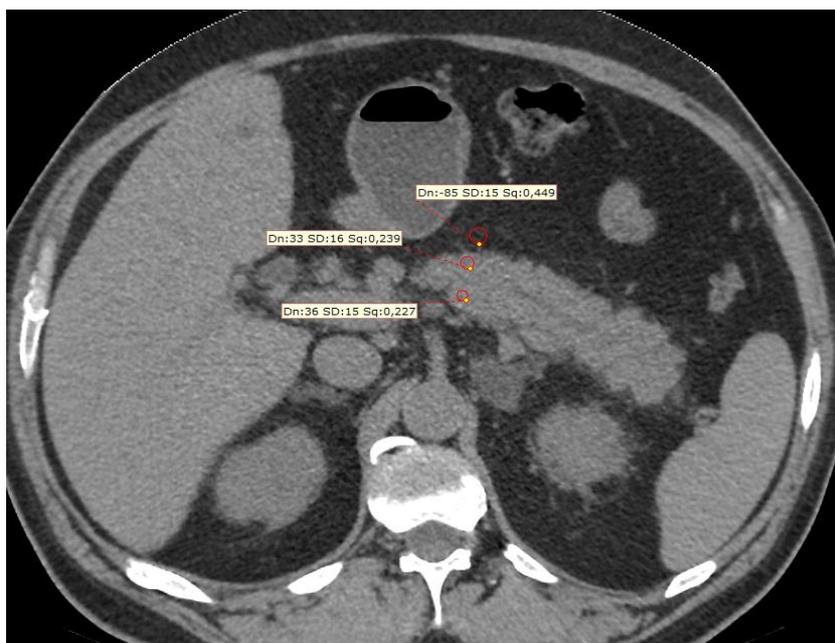


Рис.1.Компьютерная томография, нативная фаза. Пример измерения плотности дистального отдела поджелудочной железы и измерения парапанкреатической жировой клетчатки.

Исходя из опыта более ранних публикаций по оценке структуры поджелудочной железы при помощи методов лучевой диагностики, в которых было показано, что фиброзная железа задерживает контрастное вещество преимущественно в венозную и отсроченную фазы сканирования и ее структура трактуется как «твердая», а неизменная железы фиксирует контраст преимущественно в артериальную фазу и ее паренхима трактуется как «мягкая» [57, 74]. Нами было предложено разделить пациентов на группы в соответствии с характеристиками контрастирования паренхимы железы. По данным характеристик плотности дистального отдела поджелудочной железы в артериальную и венозную фазы исследования вычисляли коэффициент накопления контрастного вещества паренхимой (КН) как соотношение плотности дистального отдела железы в артериальную и венозную фазы сканирования -  $\text{HU}_{\text{арт}}/\text{HU}_{\text{вен}}$ . Так как при равных значениях плотности в артериальную и венозную фазы сканирования значение КН будет 1, зная тот факт, что при неизменной структуре железа накапливает контрастного вещества преимущественно в артериальную фазу сканирования, а фиброзно-измененная железа накапливает контрастное вещество в отсроченные фазы, пациенты были

разделены на группы в соответствии со значениями КН. Соответственно при большем значении плотности в артериальную фазу нежели в венозную фазу значения отношения КН будет более 1, и наоборот, при меньшей плотности в артериальную фазу нежели в венозную, значения КН будет менее 1. При значениях КН более 1 структура поджелудочной железы классифицировалась как КТ «мягкая», а при значениях менее 1 – как КТ «твердая» (рис.2).



Рис.2. Дизайн исследования. Деление пациентов, перенесших панкреатодуоденальную резекцию, на группы в зависимости от значений коэффициента накопления.

В первую группу с КТ «мягкой» структурой поджелудочной железы было включено 53 пациента: 29 (54,7%) мужчины, 24 (45,3%) женщины в возрасте от 51 лет до 65 лет, средний возраст  $58,6 \pm 11$  лет (табл.1).

Паренхима дистального отдела поджелудочной железы данной группы пациентов более выражено накапливала контрастное вещество в артериальную и венозную фазы сканирования ( $103 \pm 22,3$ НУ и  $87,8 \pm 18,7$ НУ соответственно). Панкреатический проток был не более 3 мм (рис.3).

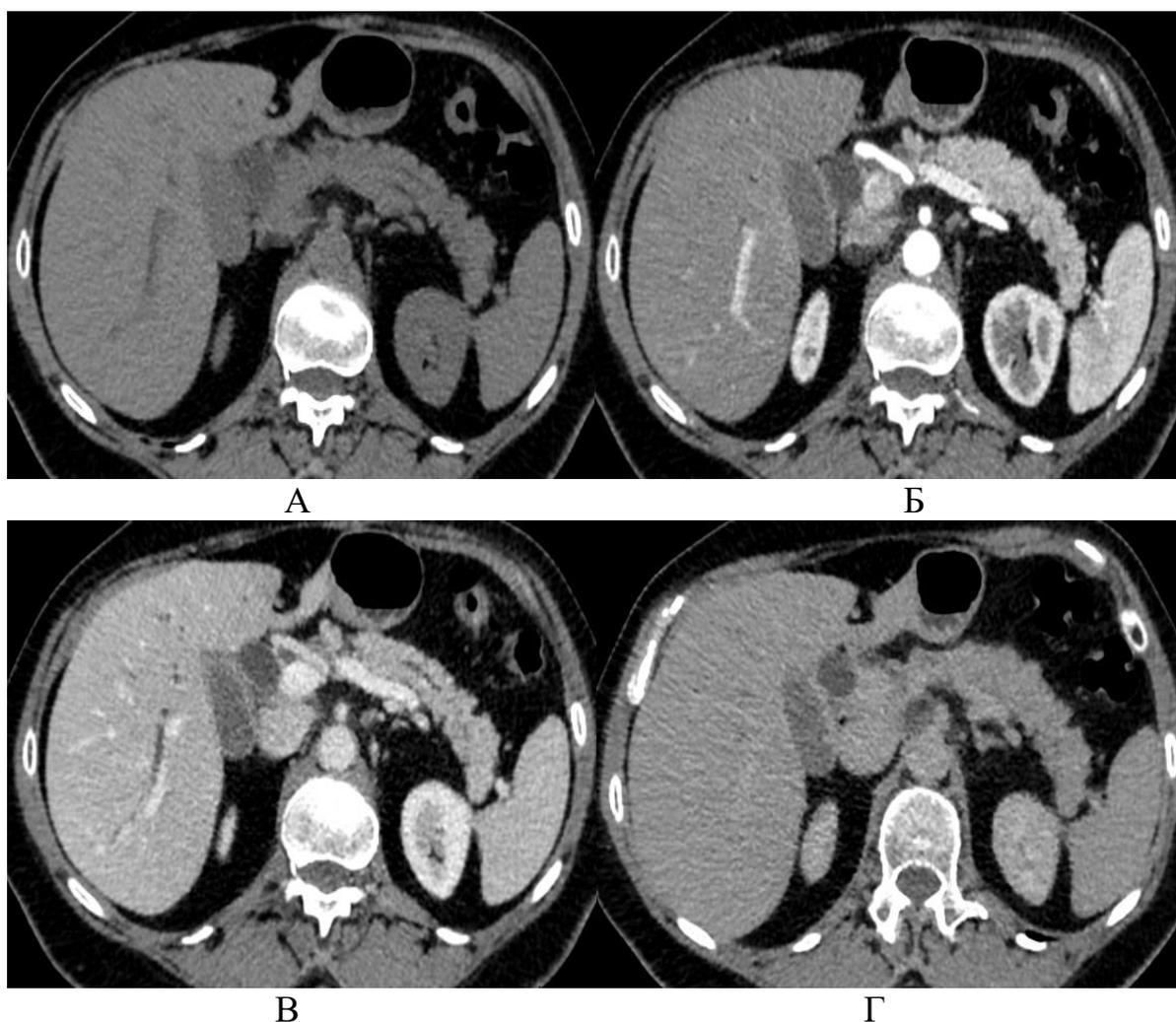


Рис.3. Компьютерная томография с контрастным усилением. А-нативная фаза, Б-артериальная фаза, В-венозная фаза, Г-отсроченная фаза. КТ «Мягкая» структура поджелудочной железы.

Табл. 1. Гендерный состав и возраст пациентов, перенесших панкреатодуоденальную резекцию.

| параметры      |         | группы | «Мягкая»<br>структура | «Твердая»<br>структура |
|----------------|---------|--------|-----------------------|------------------------|
|                |         |        |                       |                        |
| Возраст (годы) |         |        | 58,6±11               | 61,7±9,7               |
| пол            | мужчины |        | 29 (54,7%)            | 47 (51,6%)             |
|                | женщины |        | 24 (45,3%)            | 44 (48,4%)             |

В 21 (39,6%) случаях был выявлен клинически значимый панкреатический свищ, в 32 (60,4%) случаях послеоперационный период протекал гладко (рис.4).

### Течение послеоперационного периода

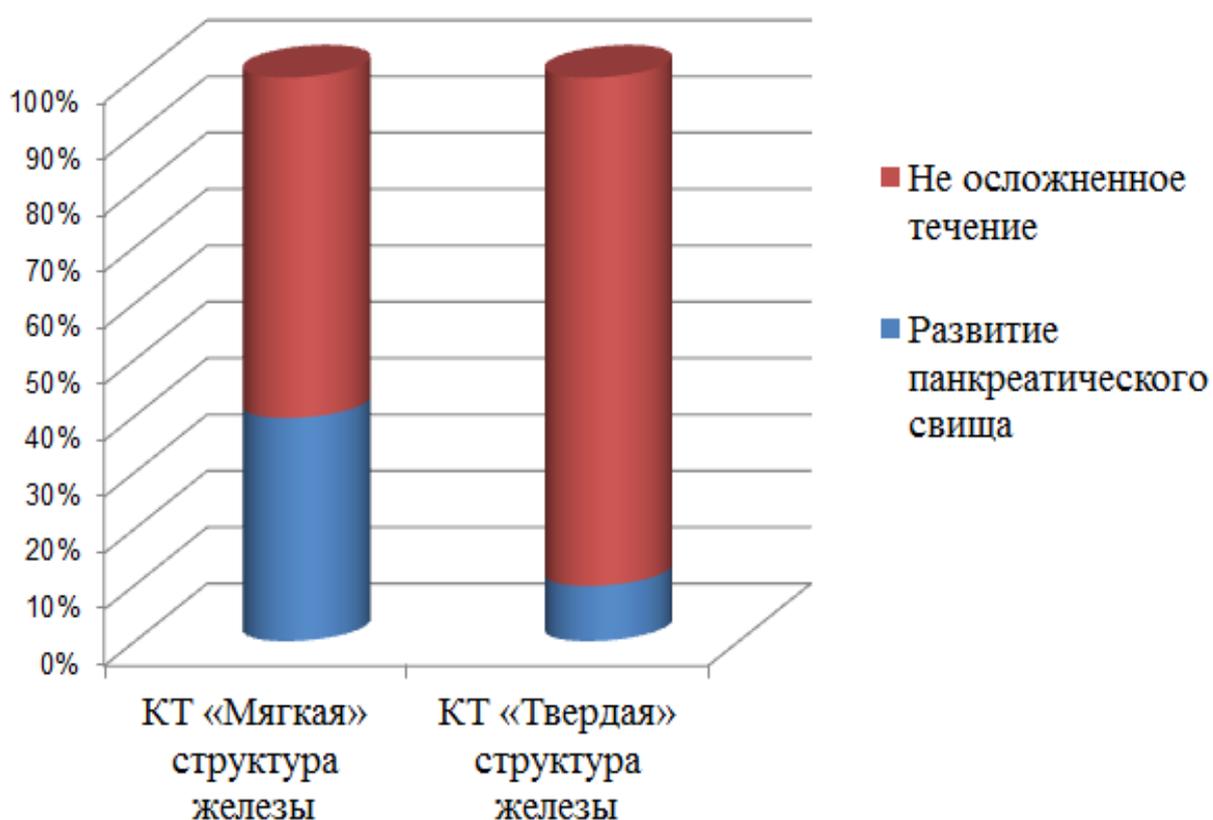


Рис.4. Варианты течения послеоперационного периода в зависимости от структуры дистального отдела поджелудочной железы.

**Во вторую группу** был включен 91 пациент с КТ «твердой» структурой железы: 47 (51,6%) мужчины, 44 (48,4%) женщины в возрасте от 56 лет до 69 лет, средний возраст  $61,7 \pm 9,7$  лет (табл.1).

Паренхима дистального отдела железы данной группы более выражено накапливала контрастное вещество в венозную и отсроченную фазы сканирования ( $87 \pm 19,3$  HU и  $69,4 \pm 15$  HU соответственно). Диаметр панкреатического протока варьировал - 4-7 мм (рис.5).

У этих пациентов в 9 (9,8%) случаях был выявлен клинически значимый панкреатический свищ, в 82 (90,2%) случаях послеоперационный период протекал гладко (рис.4).



Рис.5. Компьютерная томография с контрастным усилением. А-нативная фаза, Б-артериальная фаза, В-венозная фаза, Г- отсроченная фаза. КТ «Твердая» структура поджелудочной железы

Для оценки степени васкуляризации паренхимы поджелудочной железы использовали числовые значения плотности в артериальную, венозную и отсроченную фазы и вычисляли коэффициенты.

Коэффициент накопления контрастного вещества в артериальную фазу сканирования (КНарт), как отношение разницы плотностей в артериальную ( $HU_{арт}$ ) и нативную фазы ( $HU_{натив}$ ) к плотности в артериальную фазу сканирования.  $КНарт = HU_{арт} - HU_{натив} / HU_{арт}$  (табл.2).

Коэффициент накопления контрастного вещества в венозную фазу сканирования (КНвен), как отношение разницы плотностей в венозную ( $HU_{вен}$ ) и нативную фазы ( $HU_{натив}$ ) к плотности в венозную фазу сканирования.  $КНвен = HU_{вен} - HU_{натив} / HU_{вен}$  (табл.2).

Коэффициент накопления контрастного вещества в отсроченную фазу сканирования (КНотсроч) предложенный J. H. Kang et al. [66], как отношение разницы плотностей в отсроченную ( $HU_{отсроч}$ ) и нативную фазы ( $HU_{натив}$ ) к плотности в отсроченную фазу сканирования.  $КНотсроч = HU_{отсроч} - HU_{натив} / HU_{отсроч}$  (табл.2).

Коэффициент относительного вымывания контрастного вещества паренхимой (L/E), предложенный Y. Hashimoto et al. [57], как отношение разницы плотностей в венозную фазу ( $HU_{вен}$ ) и нативную фазу ( $HU_{натив}$ ) к разнице плотностей в артериальную ( $HU_{арт}$ ) и нативную фазы.  $L/E = HU_{вен} - HU_{натив} / HU_{арт} - HU_{натив}$  (табл.2).

Коэффициент вымывания контрастного вещества (КВ) паренхимой железы, предложенный J. H. Kang et al. [66], как отношение плотности в отсроченную фазу ( $HU_{отсроч}$ ) к плотности в артериальную фазу ( $HU_{арт}$ ).  $КВ = HU_{отсроч} - HU_{натив} / HU_{арт} - HU_{натив}$  (табл.2).

Панкреатический индекс (P/P) вычислен как отношение диаметра панкреатического протока к толщине поджелудочной железы (табл.2).

Табл.2. Вычисляемые коэффициенты у пациентов при панкреатодуоденальной резекции для оценки степени васкуляризации поджелудочной железы.

| Полное наименование коэффициента                                      | Сокращенное наименование коэффициента | Формула вычисления коэффициента                                 |
|---|---------------------------------------|---|
| Коэффициент накопления контрастного вещества в артериальную фазу      | КНарт                                 | $K_{Нарт} = HU_{арт} \cdot HU_{натив} / HU_{арт}$               |
| Коэффициент накопления контрастного вещества в венозную фазу          | КНвен                                 | $K_{Нвен} = HU_{вен} \cdot HU_{натив} / HU_{вен}$               |
| Коэффициент накопления контрастного вещества в отсроченную фазу       | КНотсроч                              | $K_{Нотсроч} = HU_{отсроч} \cdot HU_{натив} / HU_{отсроч}$      |
| Коэффициент относительного вымывания контрастного вещества паренхимой | L/E                                   | $L/E = HU_{вен} \cdot HU_{натив} / HU_{арт} \cdot HU_{натив}$   |
| Коэффициент вымывания контрастного вещества паренхимой                | КВ                                    | $KВ = HU_{отсроч} \cdot HU_{натив} / HU_{арт} \cdot HU_{натив}$ |
| Панкреатический индекс  | Р/Р                                   | Диаметр панкреатического протока/толщина железы                 |

Также, по дооперационным данным КТ с контрастным усилением оценивали толщину поджелудочной железы и диаметр панкреатического протока. В венозную фазу сканирования на уровне верхних брыжеечных сосудов измеряли наибольшую толщину поджелудочной железы (мм) как переднезадний размер в аксиальной плоскости. Диаметр панкреатического протока (мм) оценивался в наиболее контрастную фазу, наиболее часто в венозную фазу как переднезадний размер (рис.6).

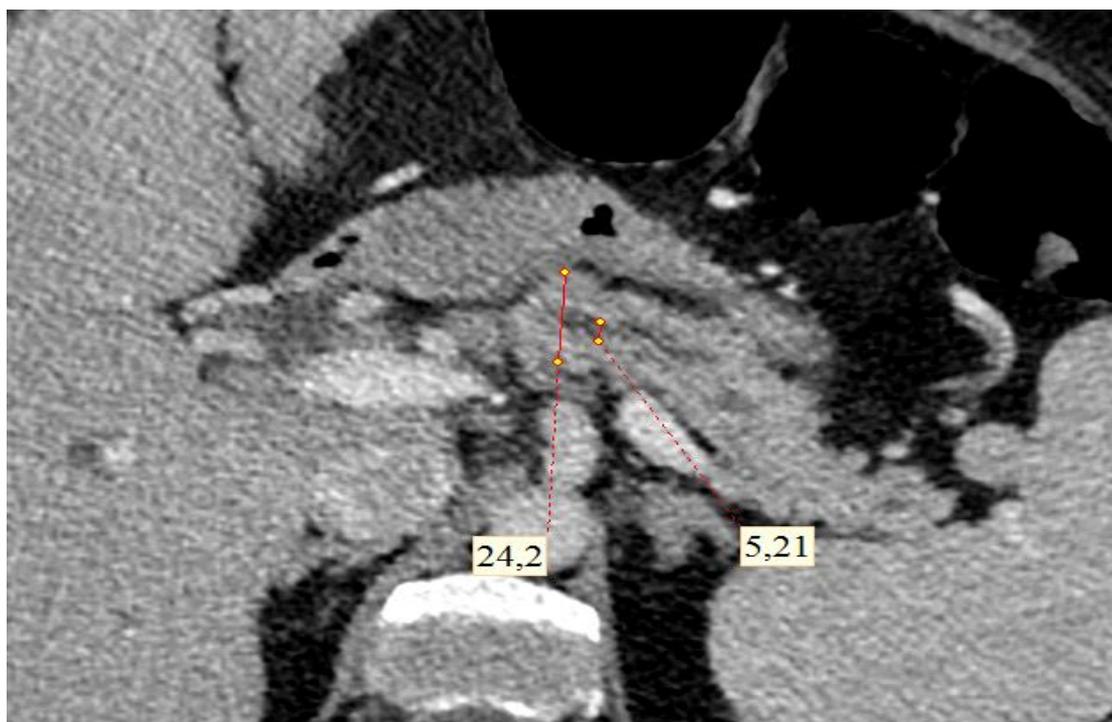
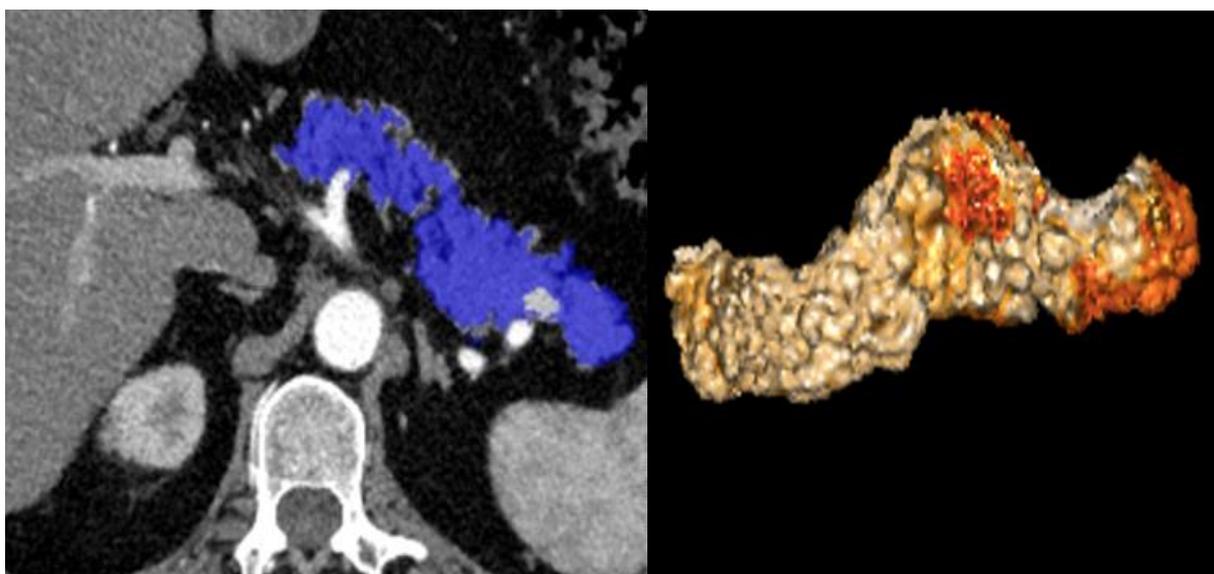


Рис.6. Компьютерная томография с контрастным усилением, венозная фаза сканирования. Пример измерения толщины и диаметра протока поджелудочной железы.

По дооперационным данным КТ с контрастным усилением вычисляли объем предполагаемого остатка поджелудочной железы при помощи рабочей станции «Portal Brilliance Philips». На рабочей станции выбирали наиболее контрастную серию, как правило, артериальную или венозную фазы. В закладках объемных реконструкций «Volume» при помощи инструмента «Inject dye» обрабатывали изображение дистального отдела поджелудочной железы от уровня предполагаемой резекции (от уровня верхних брыжеечных сосудов), избегая попадания в область измерения «Inject dye» прилегающей парапанкреатической клетчатки и сосудистых структур. Делали объемную реконструкцию дистального отдела поджелудочной железы с вычислением ее объемов (рис.7).



А

Б

Рис.7. Компьютерная томография с контрастным усилением.  
А- артериальная фаза, Б-3D реконструкция предполагаемого остатка поджелудочной железы.

По данным электронных историй болезни оценивали течение послеоперационного периода, выделяли наиболее грозное осложнение тяжелого послеоперационного панкреатита – клинически значимый панкреатический свищ.

Классификация панкреатических свищей претерпела ряд изменений в последние годы. В 2005 году международная исследовательская группа по хирургии поджелудочной железы опубликовала определение и классификацию панкреатических свищей (ПС). ПС - любое доступное измерению отделяемое по страховочному дренажу с уровнем амилазы более чем в три раза превышающим верхнюю границу нормы сывороточной амилазы. Было выделено 3 типа свищей: А - не оказывает влияния на течение послеоперационного периода, В - приводит к осложненному течению послеоперационного периода, не требующему повторных хирургических вмешательств, С - приводит к тяжелым послеоперационным осложнениям, полиорганной недостаточности, при которых необходима интенсивная терапия и/или повторное хирургическое вмешательство [28]. В

2016 году классификация была пересмотрена и стали выделять лишь клинически значимые свищи, влияющие на общее состояние больного – тип В и С. Тип А свищей в настоящее время считают «биохимической несостоятельностью» (biochemical leakage) [26].

В настоящем исследовании оценивали только клинически значимые ПС и клинически значимые ПС, осложненные аррозионным внутрибрюшным послеоперационным кровотечением.

### 2.3. Гистологические параметры оценки структуры поджелудочной железы и первичного заболевания головки поджелудочной железы

По данным послеоперационного гистологического и иммуногистохимического исследований оценивали строение первичной опухоли. Выделяли в отдельные группы протоковую аденокарциному головки поджелудочной железы вне зависимости от степени дифференцировки и внепротоковые опухоли: аденокарциномы ампулярной области и двенадцатиперстной кишки, доброкачественные кистозные опухоли, псевдотуморозный панкреатит, нейроэндокринные опухоли вне зависимости от степени дифференцировки. Оценивали влияние первичной опухоли на структуру поджелудочной железы и течение послеоперационного периода (табл.3).

Табл. 3. Первичное заболевание головки поджелудочной железы у пациентов которым выполнена панкреатодуоденальная резекция.

| Заболевание<br>Группа                      | «Мягкая»<br>структура | «Твердая»<br>структура |
|--|-----------------------|------------------------|
| Протоковая<br>аденокарцинома<br>79 (54,8%) | 22 (28%)              | 57 (72%)               |
| Внепротоковые опухоли 65 (45,2%)           |                       |                        |
| Доброкачественные<br>заболевания           | 8 (12,3 %)            | 19 (29,2%)             |
| Нейроэндокринные<br>опухоли                | 8 (12,3 %)            | 6 (9,2%)               |
| Внепротоковая<br>аденокарцинома            | 15 (23%)              | 9 (13,8%)              |

При срочном гистологическом исследовании среза культи железы на уровне верхних брыжеечных сосудов определяли количество ацинусов. Срезы ткани железы окрашивали гематоксилином и эозином по стандартной методике. Для оценки количества ацинусов определяли занимаемую ими площадь в полном срезе поджелудочной железы в процентном соотношении с количеством фиброза и жира.

Оценка проводилась двумя морфологами в патологоанатомическом отделении НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского МЗ России независимо друг от друга. Оценивались как гистологические препараты, так и их сканированные копии. Результат выражали в процентах от общей площади среза (%).

#### **2.4. Методы статистической обработки данных**

Статистическая обработка данных проведена на персональном компьютере с помощью электронных таблиц «Microsoft Excel», пакета прикладных программ «SPSS» версии 17.0, Statistica v10.0. Анализировали количественные и качественные параметры. Количественные показатели были проверены на соответствие нормальному распределению с помощью одновыборочного критерия Колмогорова-Смирнова. Для количественных показателей были определены: среднее значение (M), стандартное отклонение (SD), медиана (Me), интерквартильный разброс (Q1-Q3), 95% доверительный интервал. Качественные показатели были закодированы условными символами, их подсчет представлен в абсолютных и относительных величинах (%).

В основу математической обработки материала были положены как параметрические методы (t-критерий Стьюдента (непарный) для нормально распределенных показателей, так и непараметрические методы (U-критерий Манна-Уитни), который позволяет оценить степень различия даже при малой численности групп, и не предполагает нормального распределения

параметров. Для нахождения различий между качественными показателями использовали метод Хи-квадрат ( $\chi^2$ ), при малых выборках односторонний критерий Фишера, Z критерий с поправкой для концевых точек (0% и 100%).

Статистически значимыми считались отличия при  $p < 0,05$  (95%-й уровень значимости). Для определения степени корреляции использовали корреляционный анализ Пирсона ( $r$ ) с последующим установлением его значимости по критерию  $t$ . Сила корреляционной связи была: 1) сильная, когда коэффициент корреляции  $r > 0,70$ ; 2) средняя сила связи при  $0,50 < r < 0,69$ ; 3) умеренная  $0,30 < r < 0,49$ ; 4) слабая  $0,20 < r < 0,29$ ; 5) наиболее слабая  $r < 0,19$ . Взаимосвязь между качественными признаками определяли с помощью критерия Спирмана ( $R$ ). Сила связи была: 1) очень сильная, когда  $0,8 < R < 1,0$ ; 2) сильная, при  $0,6 < R < 0,8$ ; 3) относительно сильная, если  $0,4 < R < 0,6$ ; 4) средняя, при  $0,2 < R < 0,4$ ; 5) слабая  $0,1 < R < 0,2$ ; 6) незначительная, если  $R < 0,1$ .

ROC-анализ применялся для выявления показателей, выступающих в качестве прогностических факторов риска развития клинически значимого панкреатического свища. Использовали общепринятые критерии качества модели в зависимости от AUC (площадь под кривой): 0,9-1,0 – отличное; 0,8-0,9 – очень хорошее; 0,7-0,8 – хорошее; 0,6-0,7 – удовлетворительное; менее чем 0,6 – неудовлетворительное. Пороговое значение (cut-off) изучаемого показателя определяли равным значению данного параметра при максимальной чувствительности и специфичности. На основании полученного значения «cut-off» рассчитывали параметры диагностической значимости: чувствительность, специфичность, общая точность, положительная прогностическая значимость, отрицательная прогностическая значимость.

*Чувствительность* метода (Se) – вероятность положительного результата диагностического теста при наличии болезни; рассчитывали по формуле:

$$Se = \text{ИП} / (\text{ИП} + \text{ЛО}) \times 100\%$$

*Специфичность (Sp)* – величина, характеризующая уверенность в исключении заболевания после исследования, в тех случаях, когда его действительно нет; рассчитывали по формуле:

$$Sp = \text{ИО} / (\text{ИО} + \text{ЛП}) \times 100\%$$

*Положительная прогностическая значимость результата (PPV)* – вероятность наличия заболевания при положительном результате теста):

$$PPV = \text{ИП} / (\text{ИП} + \text{ЛП}) \times 100\%$$

*Отрицательная прогностическая значимость результата (NPV)* – вероятность отсутствия заболевания при отрицательном результате теста:

$$NPV = \text{ИО} / (\text{ИО} + \text{ЛО}) \times 100\%$$

*Общая точность* отражает долю правильных результатов теста (истинно положительных и истинно отрицательных) в общем количестве полученных результатов:

$$\text{Точность} = (\text{ИП} + \text{ИО}) / (\text{ИП} + \text{ИО} + \text{ЛП} + \text{ЛО}) \times 100\%$$

Где, ИП – истинно положительные, ИО – истинно отрицательные, ЛП – ложно положительные, ЛО – ложно отрицательные результаты.

Относительный риск (RR) развития клинически значимого панкреатического свища вычисляли по методу Katz по формуле:

$$OR = (a/(a+b)) / (c/(c+d))$$

где a – количество больных, имеющих данный признак;

b — количество больных, не имеющих данного признака;

c – количество здоровых индивидуумов с данным признаком;

d – количество здоровых индивидуумов, не имеющих данного признака.

В том случае, когда один из показателей был равен 0, относительный риск вычисляли по формуле, модифицированной Haldane для малых чисел:

$$[(2a+1) (2d+1)] / [(2b+1) (2c+1)]$$

Статистическую достоверность отличия ОР от 1 (р) определяли по точному двустороннему критерию Фишера.

95% доверительный интервал (95% CI) вычисляли по формуле:

$$95\% \text{ CI} = \ln \text{OR} \pm 1,96 * \text{OR},$$

где ОР, а, b, с, d – те же, что и в формуле для ОР.

Для исследования влияния нескольких независимых переменных на одну зависимую переменную использовался одномерный дискриминантный анализ — метод бинарной логистической регрессии. При этом независимые переменные могут иметь любой вид шкалы (количественные, порядковые, дихотомические).

Группе пациентов с развитием клинически значимого панкреатического свища присвоена кодировка 1, а без осложнений — 0.

Вероятность наступления события для некоторого случая рассчитывается по формуле:

$$\text{где: } z = b_0 + b_1 \times X_1 + b_2 \times X_2 + \dots + b_n \times X_n;$$

X — значения независимых переменных;

b — коэффициенты, расчет которых является задачей бинарной логистической регрессии;

b<sub>0</sub> — некоторая константа.

С помощью полученных коэффициентов уравнения бинарной логистической регрессии для каждого пациента рассчитывается вероятность принадлежности к группе (1 = развитие клинически значимого панкреатического свища 0 = без осложнений). Принимается: принадлежность к группе с негативным прогнозом — при p > 0,5, принадлежность к группе с положительным прогнозом — при p < 0,5.

Для проверки качества полученной модели использовался кросс-анализ с расчетом чувствительности, специфичности, точности модели.

### **ГЛАВА 3. ВОЗМОЖНОСТИ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ В ОЦЕНКЕ СТРУКТУРЫ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И РАЗВИТИИ СПЕЦИФИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ ПДР – результаты исследования**

#### **3.1. Сравнительная характеристика КТ параметров и гистологических данных в группах**

Для решения первой задачи исследования нами было рассмотрено 144 пациента, которым выполнена панкреатодуоденальная резекция. При рассмотрении различных КТ и гистологических параметров, отражающих структуру поджелудочной железы, выявлено наличие статистически значимых различий в группах исследования.

В первой группе больных с КТ «мягкой» структурой железы средние значения параметров (табл.4): толщина железы  $20,23 \pm 4,57$  мм, диаметр протока железы  $2,35 \pm 1,78$  мм, плотность в нативную фазу  $39,85 \pm 8,73$  HU, плотность парапанкреатической клетчатки  $-64,17 \pm 28,78$  HU, КН  $1,19 \pm 0,15$ , КНарт  $0,61 \pm 0,09$ , КНвен  $0,54 \pm 0,11$ , КНотсроч  $0,37 \pm 0,12$ , L/E  $0,76 \pm 0,17$ , КВ  $0,380 \pm 0,12$ , P/P  $0,12 \pm 0,10$ , объем предполагаемого остатка поджелудочной железы  $38,17 \pm 13,29$  см<sup>3</sup>, количество ацинусов  $78,6 \pm 17,82\%$  (рис.8).

Во второй группе больных с КТ «твердой» структурой железы средние значения параметров (табл.4): толщина железы  $15,58 \pm 4,86$  мм, диаметр протока железы  $6,83 \pm 8,19$  мм, плотность в нативную фазу  $28,36 \pm 10,03$  HU, плотность парапанкреатической клетчатки  $-53,54 \pm 29,10$  HU, КН  $0,80 \pm 0,16$ , КНарт  $0,58 \pm 0,14$ , КНвен  $0,67 \pm 0,11$ , КНотсроч  $0,59 \pm 0,15$ , L/E  $1,52 \pm 0,64$ , КВ  $1,17 \pm 0,64$ , P/P  $0,59 \pm 1,37$ , объем предполагаемого остатка поджелудочной железы  $25,9 \pm 14,19$  см<sup>3</sup>, количество ацинусов  $27,85 \pm 26,44\%$  (рис.9).

Табл. 4. Сравнительная характеристика КТ и гистологических параметров в зависимости от типа КТ структуры поджелудочной железы.

| Группы / Параметры                                      | «Мягкая» железа | «Твердая» железа | Критерий p |
|---|-----------------|------------------|------------|
| толщина железы (мм)                                     | 20,23±4,57      | 15,58±4,86       | p<0,05     |
| диаметр протока железы (мм)                             | 2,35±1,78       | 6,83±8,19        | p<0,05     |
| плотность в нативную фазу (HU)                          | 39,85±8,73      | 28,36±10,03      | p<0,05     |
| плотность парапанкреатической клетчатки (HU)            | - 64,17±28,78   | - 53,54±29,10    | p<0,05     |
| КН  | 1,19±0,15       | 0,80±0,16        | p<0,05     |
| КНарт   | 0,61±0,09       | 0,58±0,14        | p>0,05     |
| КНвен   | 0,54±0,11       | 0,67±0,11        | p<0,05     |
| КНотсроч  | 0,37±0,12       | 0,59±0,15        | p<0,05     |
| L/E   | 0,76±0,17       | 1,52±0,64        | p<0,05     |
| КВ  | 0,38±0,12       | 1,17±0,64        | p<0,05     |
| P/P   | 0,12±0,10       | 0,59±1,37        | p<0,05     |
| объем предполагаемого остатка железы (см <sup>3</sup> ) | 38,17±13,29     | 25,9±14,19       | p<0,05     |
| ацинусы в срезе железы (%)                              | 78,6±17,82      | 27,85±26,44      | p<0,05     |

КН-коэффициент накопления контрастного препарата паренхимой железы, КНарт-коэффициент накопления контрастного вещества в артериальную фазу, КНвен - коэффициент накопления контрастного вещества в венозную фазу сканирования, КНотсроч - коэффициент накопления контрастного вещества в отсроченную фазу, L/E - коэффициент относительного вымывания контрастного вещества паренхимой, КВ - коэффициент вымывания контрастного вещества, P/P – панкреатический индекс.

Таким образом, как видно из таблицы 4, статистически значимые различия были выявлены по всем параметрам, кроме коэффициента КНарт. Толщина и объем предполагаемого остатка железы были больше в первой группе (p <0,05), когда диаметр протока железы меньше (p <0,05). Значения коэффициентов КНвен, КНотсроч, L/E, КВ, P/P меньше в первой группе, нежели во второй (p <0,05). Количество ацинусов в срезе больше в случае КТ «мягкой» структуры железы (p <0,05).

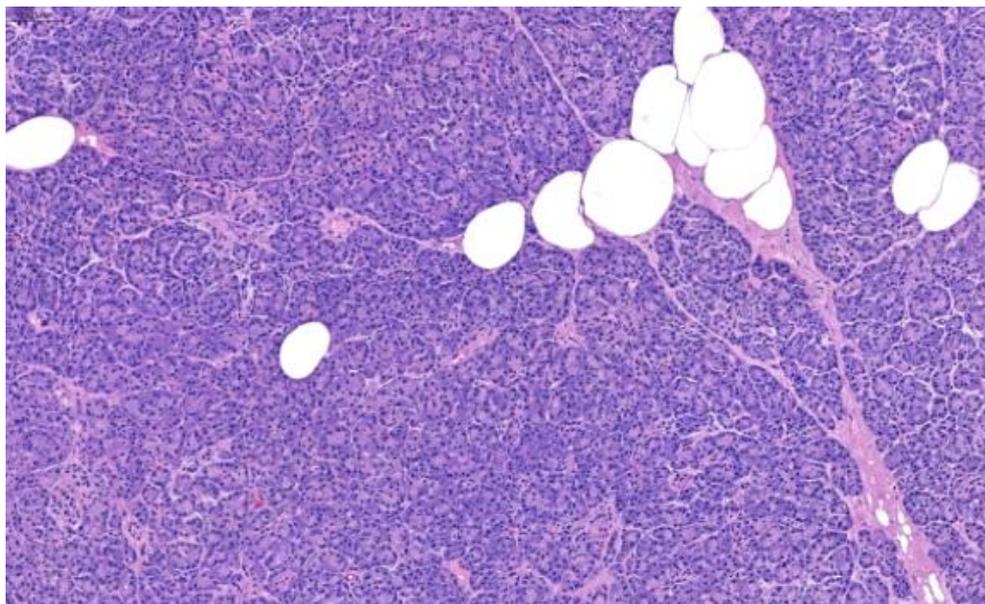


Рис.8. Поперечный срез поджелудочной железы при увеличении 100. Окраска гематоксилином и эозином. Определяется преобладание ацинарных структур поджелудочной железы над фиброзной и жировой тканью.

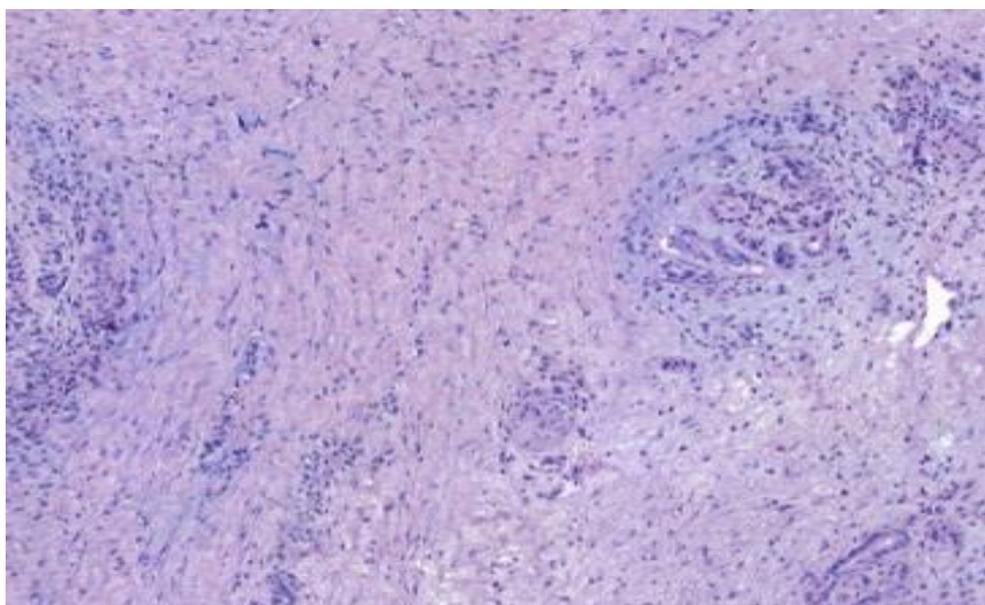


Рис.9. Поперечный срез поджелудочной железы, увеличение 100. Окраска гематоксилином и эозином. Определяется преобладание межацинарного фиброза, немногочисленные ацинарные структуры в паренхиме поджелудочной железы.

Для оценки влияния КТ-параметров на структуру поджелудочной железы был применен корреляционный анализ. При котором было установлено наличие сильной прямой корреляционной связи между КТ «мягкой» структурой железы и коэффициентом накопления контрастного вещества ( $r= 0,775$ ,  $p=0,000$ ), умеренной с плотностью железы в нативную фазу ( $r= 0,504$ ,  $p=0,000$ ), толщиной железы ( $r= 0,429$ ,  $p=0,000$ ), объемом предполагаемого остатка железы ( $r= 0,392$ ,  $p=0,000$ ).

Умеренную обратную корреляционную связь между КТ «мягкой» структурой железы и коэффициентом вымывания контрастного вещества ( $r= -0,602$ ,  $p=0,000$ ), коэффициентом накопления контрастного вещества в отсроченную фазу ( $r= -0,610$ ,  $p=0,000$ ), коэффициентом относительного вымывания контрастного вещества ( $r= -0,578$ ,  $p=0,000$ ), коэффициентом накопления контрастного вещества в венозную фазу ( $r= -0,503$ ,  $p=0,000$ ), диаметром панкреатического протока ( $r= -0,312$ ,  $p=0,000$ ).

### **3.2. Сопоставление КТ параметров с данными гистологического исследования о структуре дистального отдела поджелудочной железы**

Для решения второй задачи исследования в оценке возможностей компьютерной томографии с контрастным усилением для определения структуры поджелудочной железы применяли анализ Пирсона с целью выявления возможных корреляционных связей с данными гистологического исследования.

Корреляционный анализ полученных результатов исследования показал наличие сильной прямой корреляционной связи между количеством ацинарных клеток и КТ «мягкой» структурой железы ( $r= 0,723$ ,  $p=0,000$ ).

Средней силы прямые корреляционные связи, выявлены при сопоставлении количества ацинарных клеток с коэффициентом накопления контрастного вещества паренхимой ( $r= 0,612$ ,  $p=0,000$ ) (рис.10), плотностью железы в нативную фазу ( $r= 0,570$ ,  $p=0,000$ ) (рис.11), толщиной железы ( $r=$

0,545,  $p=0,000$ ), объемом предполагаемого остатка железа ( $r= 0,519$   $p=0,000$ ).

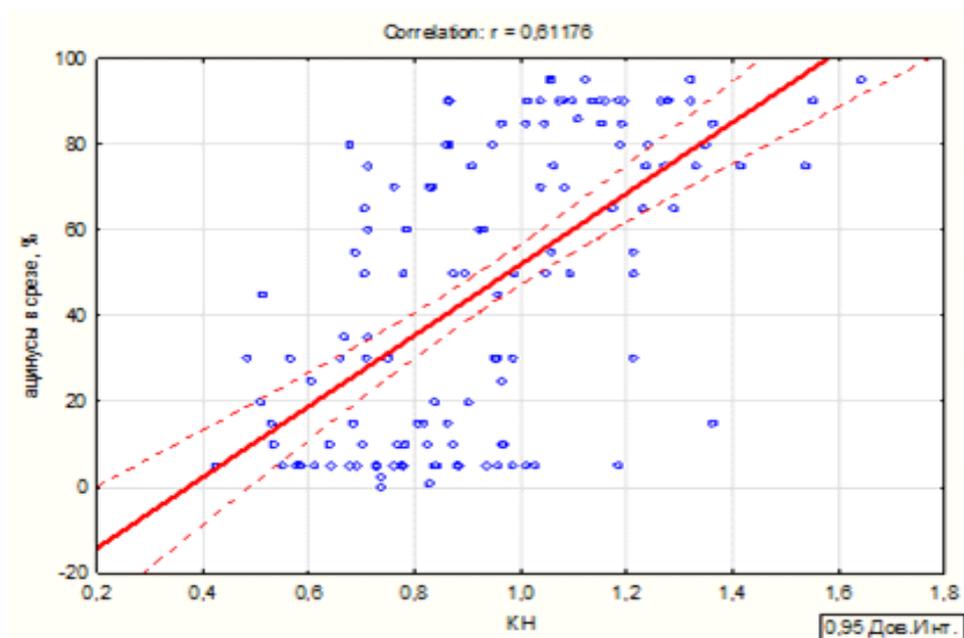


Рис.10. Диаграмма. Прямая корреляционная связь между коэффициентом накопления контрастного вещества паренхимой и количеством ацинарных клеток в паренхиме железы ( $r= 0,612$ ,  $p=0,000$ ).

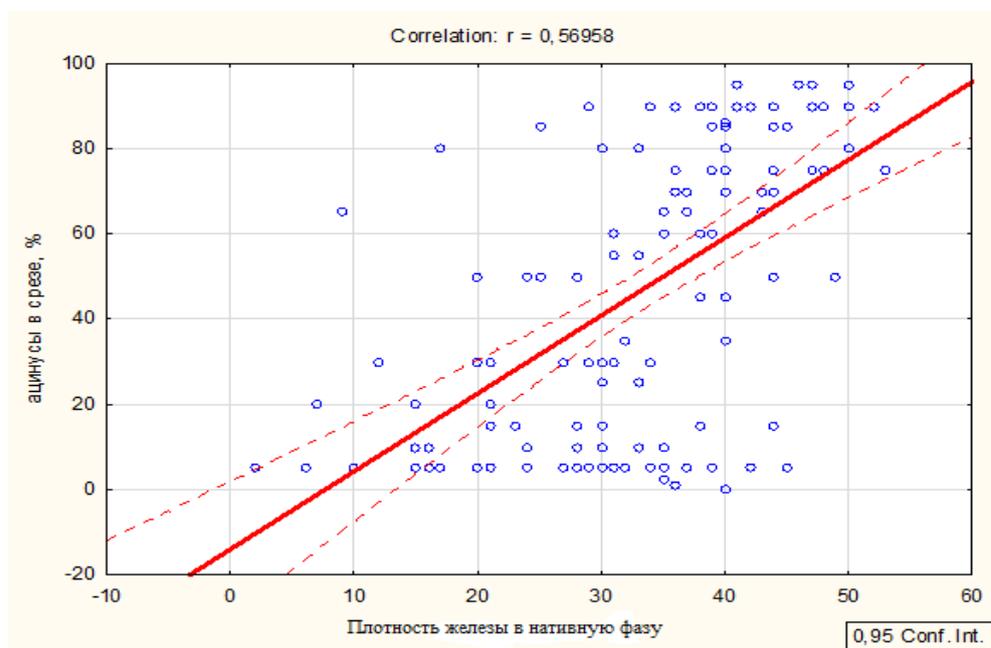


Рис.11. Диаграмма. Прямая корреляционная связь между плотностью железы в нативную фазу и количеством ацинарных клеток в паренхиме железы ( $r= 0,570$ ,  $p=0,000$ ).

Средней силы обратные корреляционные связи выявлены между количеством ацинарных клеток и коэффициентом вымывания контрастного вещества паренхимой ( $r = -0,649$ ,  $p = 0,000$ ) (рис.12), коэффициентом накопления контрастного вещества в отсроченную фазу ( $r = -0,640$ ,  $p = 0,000$ ) (рис.13.), диаметром протока железы ( $r = -0,547$ ,  $p = 0,000$ ) (рис.14), коэффициентом относительного вымывания контрастного вещества паренхимой ( $r = -0,517$ ,  $p = 0,000$ ), коэффициентом накопления контрастного вещества в венозную фазу ( $r = -0,435$ ,  $p = 0,000$ ).

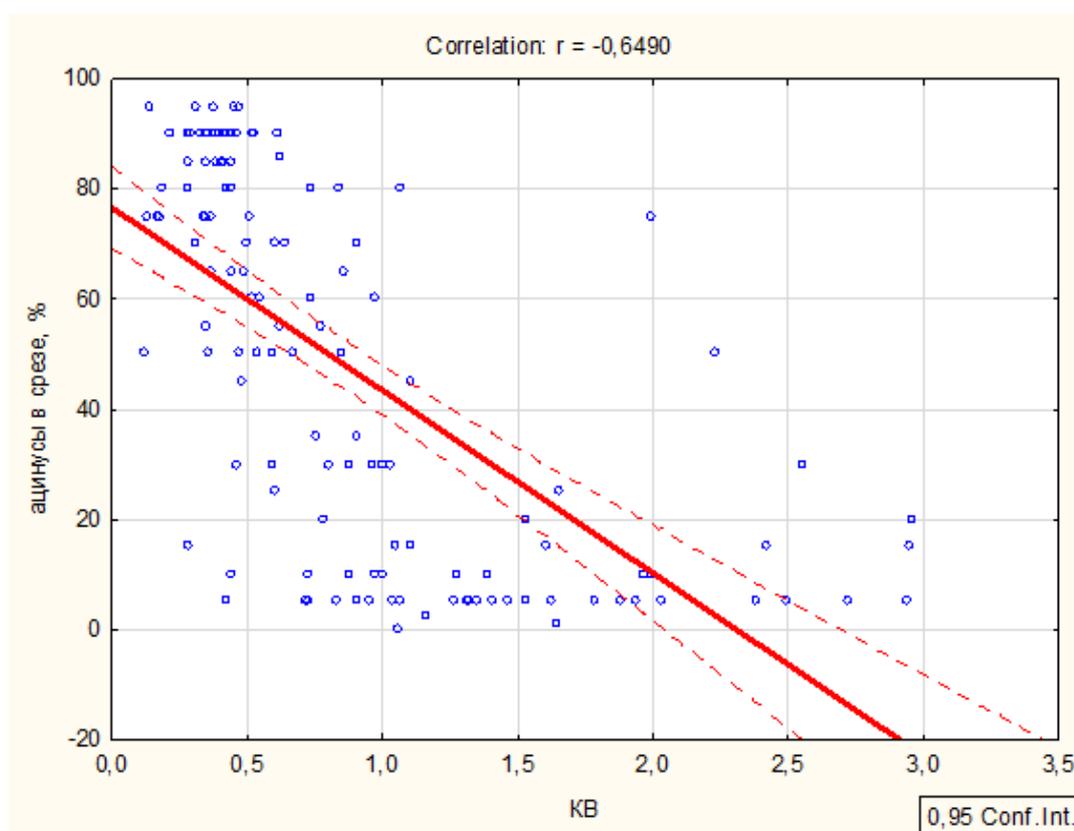


Рис.12. Диаграмма. Обратная корреляционная связь между количеством ацинарных клеток и коэффициентом вымывания контрастного вещества паренхимой ( $r = -0,649$ ,  $p = 0,000$ ).

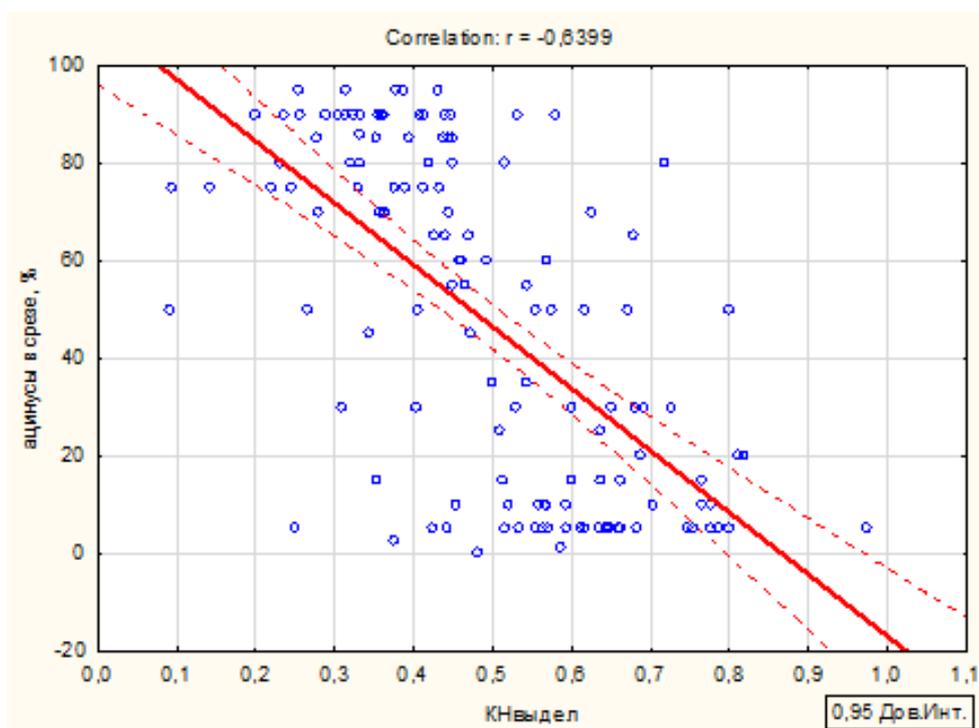


Рис.13. Диаграмма. Обратная корреляционная связь между количеством ацинарных клеток и коэффициентом накопления контрастного вещества в отсроченную фазу ( $r=-0,640$ ,  $p=0,000$ )

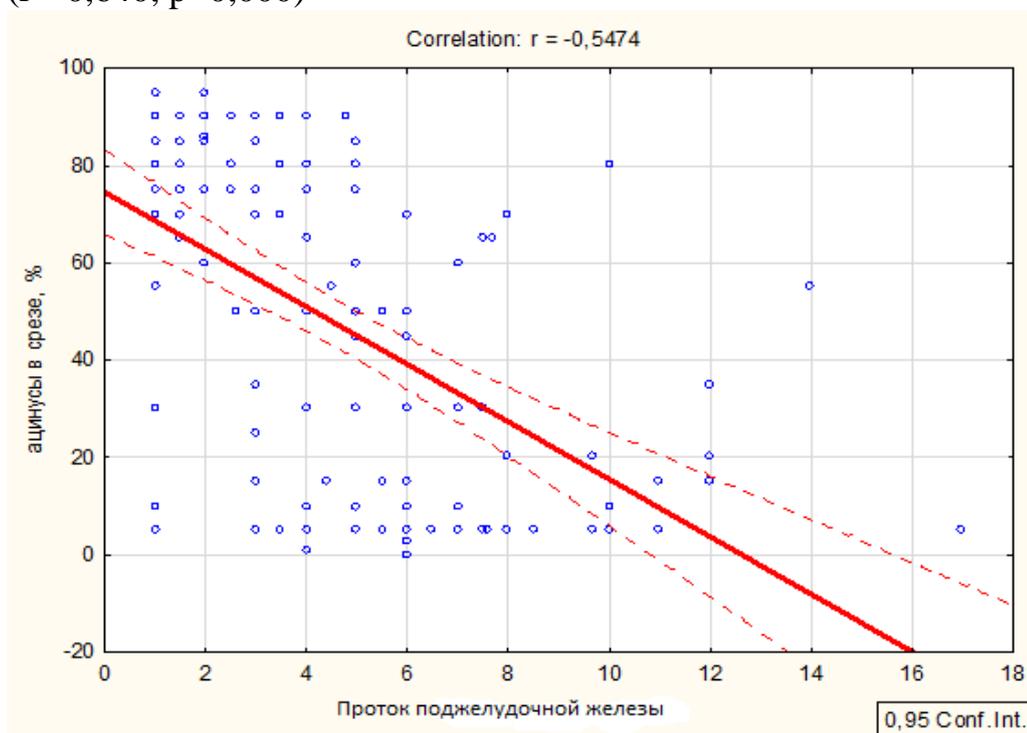


Рис.14. Диаграмма. Обратная корреляционная связь между количеством ацинарных клеток и диаметром протока железы ( $r = -0,547$ ,  $p=0,000$ ).

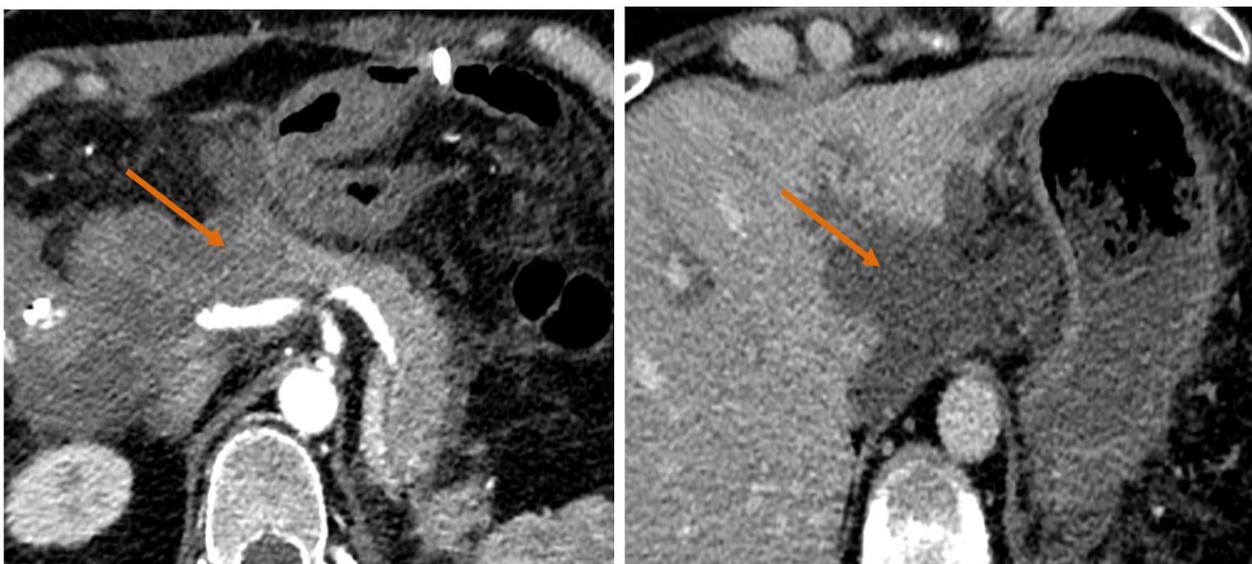
Параметры пол ( $r=-0,012$ ,  $p=0,892$ ), возраст ( $r=-0,150$ ,  $p=0,084$ ), коэффициент накопления контрастного вещества в артериальную фазу ( $r=-0,090$ ,  $p=0,306$ ), панкреатический индекс ( $r=-0,225$ ,  $p=0,009$ ), плотность парапанкреатической жировой клетчатки ( $r=-0,244$ ,  $p=0,005$ ) показали слабую и наиболее слабую корреляционную связь с количеством ацинусов в ткани поджелудочной железы.

Таким образом, можно сделать выводы о том, что при наличии большого количества ацинарных клеток в структуре поджелудочной железы при КТ на дооперационном этапе дистальный отдел железы будет активно накапливать контрастное вещество в артериальную фазу, а плотность в нативную фазу будет выше, также, как и толщина и объем предполагаемого остатка железы.

### **3.3. Сравнительная характеристика частоты развития тяжелого послеоперационного панкреатита в раннем послеоперационном периоде**

Осложненное течение послеоперационного периода было выявлено в 30 (20,8%) случаях. Из них послеоперационный панкреатит, осложненный развитием клинически значимого ПС без развития аррозионного кровотечения был выявлен в 15 (10,4%) случаях; ПС осложненный развитием послеоперационного аррозионного кровотечения выявлен в 15 (10,4%) случаях.

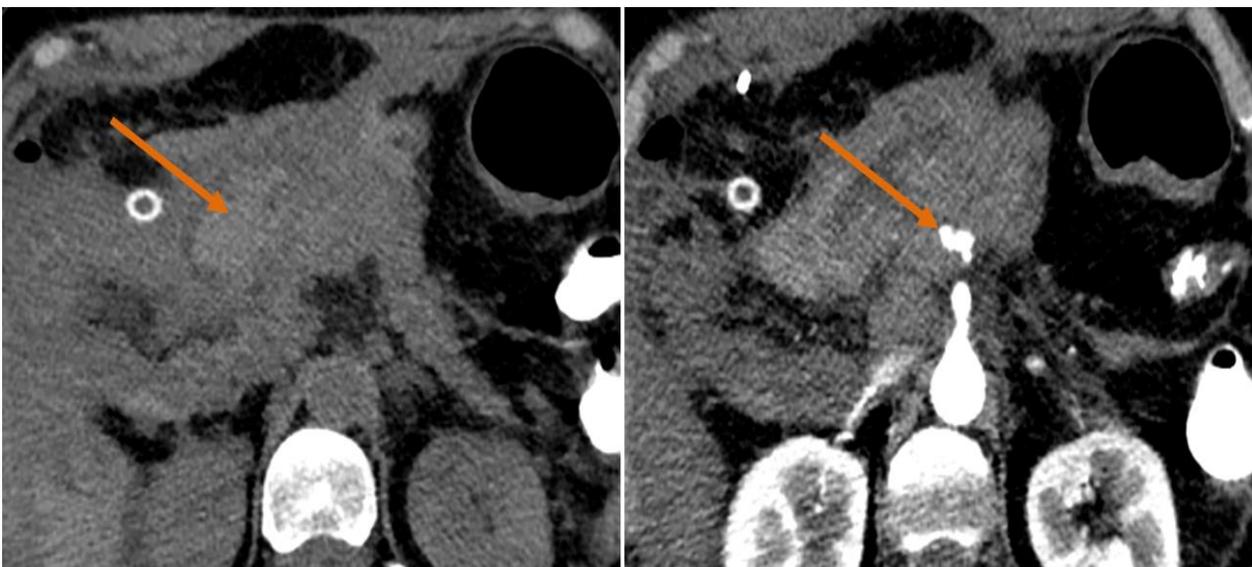
В первой группе в 21 (39,6%) случаях послеоперационный панкреатит осложнился развитием клинически значимого панкреатического свища (рис.15), в 9 (16,9%) случаях на фоне ПС развилось аррозионное внутрибрюшное кровотечение (рис.16). В 32 (60,4%) случаях послеоперационный период протекал гладко (табл.5).



А Б

Рис.15. Компьютерная томография с контрастным усилением. 7 сутки после ПДР, пациент с КТ «мягкой» структурой поджелудочной железы.

А - артериальная фаза. В области панкреатикојеюноанастомоза скопление жидкости (выделено стрелкой). Б – венозная фаза. Экстрапанкреатическое жидкостное скопление у ворот печени (выделено стрелкой).



А Б

Рис.16. Компьютерная томография с контрастным усилением. 7 сутки после ПДР, пациент с КТ «мягкой» структурой поджелудочной железы.

А-нативная фаза. В просвете анастомозированной петли кишки свежая кровь (выделено стрелкой). Б – артериальная фаза. Экстравазация контрастного вещества из а.pancreatica dorsalis (выделено стрелкой).

Во второй группе в 9 (9,8%) случаях был выявлен клинически значимый панкреатический свищ, в 7 (7,6%) случаях панкреатический свищ осложнился кровотечением. При этом из 9 случаев развития клинически значимого ПС в 3-х случаях количество ацинусов в срезе были в среднем равно 80%. В 82 (90,2%) случаях послеоперационный период у пациентов с КТ «твердой» структурой железы протекал гладко (табл. 5).

Табл. 5. Течение послеоперационного периода в зависимости от КТ структуры поджелудочной железы

| Группы                        | Осложненное течение послеоперационного периода | ПС без аррозионного кровотечения | ПС с развитием аррозионного кровотечения | Неосложненное течение п/о периода |
|-------------------------------|--|----------------------------------|--|-----------------------------------|
| КТ «Мягкая» структура железы  | 21 (39,6%)                                     | 12 (22,6%)                       | 9 (16,9%)                                | 32 (60,4%)                        |
| КТ «Твердая» структура железы | 9 (9,8%)                                       | 2 (2,2%)                         | 7 (7,6%)                                 | 82 (90,2%)                        |

### **3.5. Влияние первичной опухоли на структуру поджелудочной железы и течение послеоперационного периода после ПДР**

Для решения третьей задачи исследования был проведен анализ зависимости структуры поджелудочной железы от типа первичной опухоли в головке. А также изучение влияния первичной опухоли на течение раннего послеоперационного периода при проксимальных резекциях поджелудочной железы.

Протоковая аденокарцинома головки поджелудочной железы была выявлена в 79 (54,8%) случаях. Внепротоковые образования, такие как аденокарциномы ампулярной области и двенадцатиперстной кишки, доброкачественные кистозные опухоли, псевдотуморозный панкреатит, нейроэндокринные опухоли были диагностированы в 65 (45,2%) случаев.

В группе пациентов с КТ «мягкой» структурой железы протоковая аденокарцинома была выявлена в 22 (41,5%) случаях, внепротоковые опухоли в 31 (58,5%) случае (табл. 6).

В группе пациентов с КТ «твердой» структурой железы, по сравнению с контрольной группой, протоковых аденокарцином было значительно больше – 57 (63%), внепротоковые опухоли были у 34 (37%)  $p=0,066$  (табл.6).

Табл.6. Тип первичного заболевания у пациентов, перенесших панкреатодуоденальную резекцию по группам.

| Тип опухоли                               | КТ «Мягкая»<br>структура железы | КТ «Твердая»<br>структура железы |
|---|---------------------------------|----------------------------------|
| Протоковая аденокарцинома<br>(79 - 54,8%) | 22 (41,5%)                      | 57 (63%)                         |
| Внепротоковые опухоли<br>(65 - 45,2%)     | 31 (58,5%)                      | 34 (37%)                         |

Процентное соотношение протоковой аденокарциномы и внепротоковых опухолей при разных КТ типах структуры железы приведены в диаграммах (рис. 19 и рис. 20).



Рис. 19. Диаграмма. Соотношение первичных опухолей в группе пациентов с КТ «мягкой» структурой железы.



Рис. 20. Диаграмма. Соотношение первичных опухолей в группе пациентов с КТ «твердой» структурой железы.

Анализируя диаграммы (рис. 19 и рис. 20), можно сделать вывод о том, что значимо чаще при КТ «твердой» структуре поджелудочной железы была выявлена протоковая аденокарцинома. Внепротоковые опухоли чаще встречались при типе КТ «мягкой» структурой поджелудочной железы.

При рассмотрении связи протоковой аденокарциномы и внепротоковых опухолей с частотой развития панкреатического свища было установлено, что из 30 случаев развития панкреатического свища в раннем послеоперационном периоде в 12 (15,19%) случаях первичная опухоль была протокового типа, а в 18 (27,69%) случаях - внепротоковые опухоли (табл. 7). Из них в группе с КТ «мягкой» структурой поджелудочной железы 16 случаев внепротоковых опухолей и 5 случаев протоковой аденокарциномы. В группе с КТ «твердой» структурой поджелудочной железы 7 случаев протоковой аденокарциномы и 2 случая внепротоковых опухолей (рис. 21).

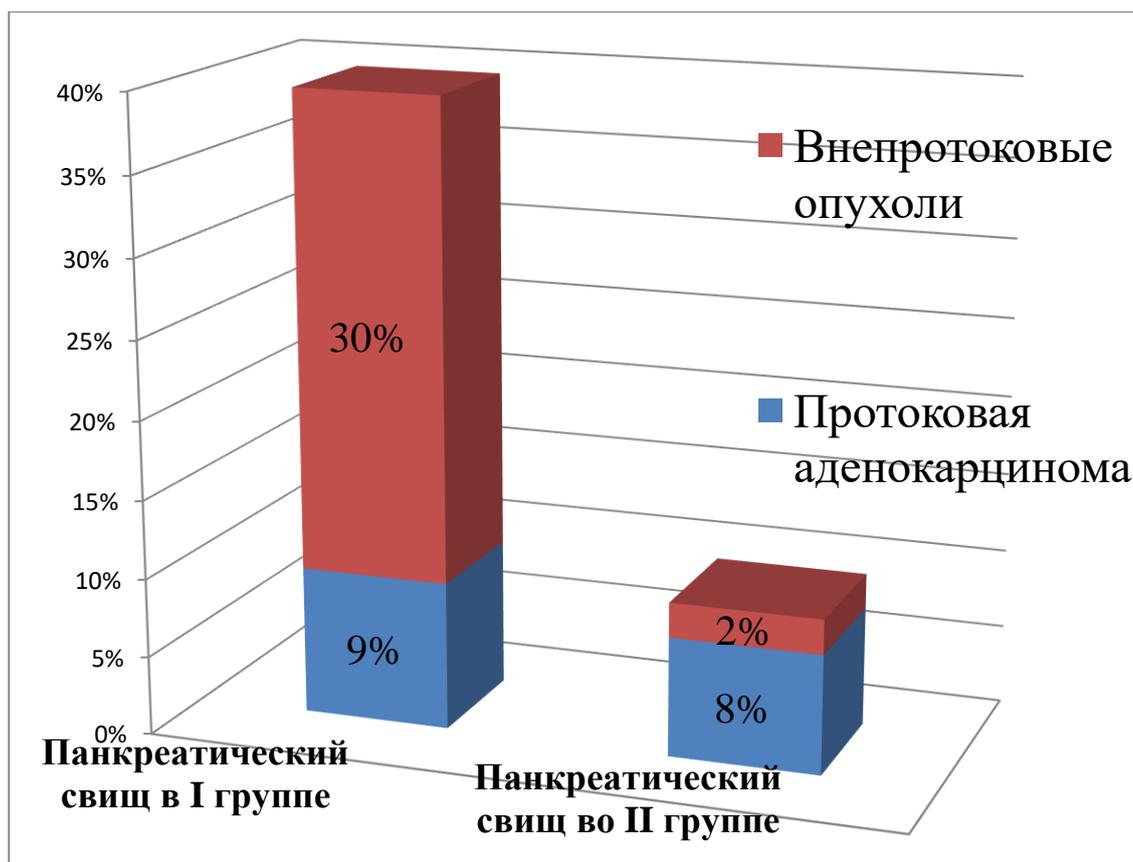


Рис.21. Тип КТ структуры поджелудочной железы в зависимости от гистологической картины первичной опухоли и течения послеоперационного периода.

Таким образом, при внепротоковых опухолях частота развития в послеоперационном периоде панкреатического свища в 2 раза выше, что можно объяснить влиянием первичной опухоли на структуру железы ( $p=0,066$ ). То есть, прослеживается явная тенденция связи структуры железы с первичной опухолью и частотой развития панкреатического свища согласно точному критерию Фишера. Возможно, при большем количестве случаев осложненного течения послеоперационного периода достоверность показателя была бы выше.

Табл.7. Влияние первичной опухоли на течение послеоперационного периода после панкреатодуоденальной резекции

| Группа                        | Развитие панкреатического свища | Протоковая аденокарцинома | Внепротоковые опухоли |
|-------------------------------|---------------------------------|---------------------------|-----------------------|
| КТ «Мягкая» структура железы  | 21 из 53 (39,6%)                | 5 (9,4%)                  | 16 (30,2%)            |
| КТ «Твердая» структура железы | 9 из 91 (9,8%)                  | 7 (7,6%)                  | 2 (2,2 %)             |

### 3.4. Влияние КТ параметров и данных гистологического исследования на течение раннего послеоперационного периода при ПДР

Для решения четвертой задачи исследования применяли корреляционный анализ для оценки влияния КТ параметров на течение раннего послеоперационного периода. Корреляционный анализ полученных результатов исследования показал наличие умеренной прямой корреляционной связи между развитием панкреатического свища и количеством ацинарных клеток ( $r=0,416$ ,  $p=0,000$ ) (рис.17) и КТ «мягкой» структурой железы ( $r= 0,353$ ,  $p=0,000$ ) (рис.18).

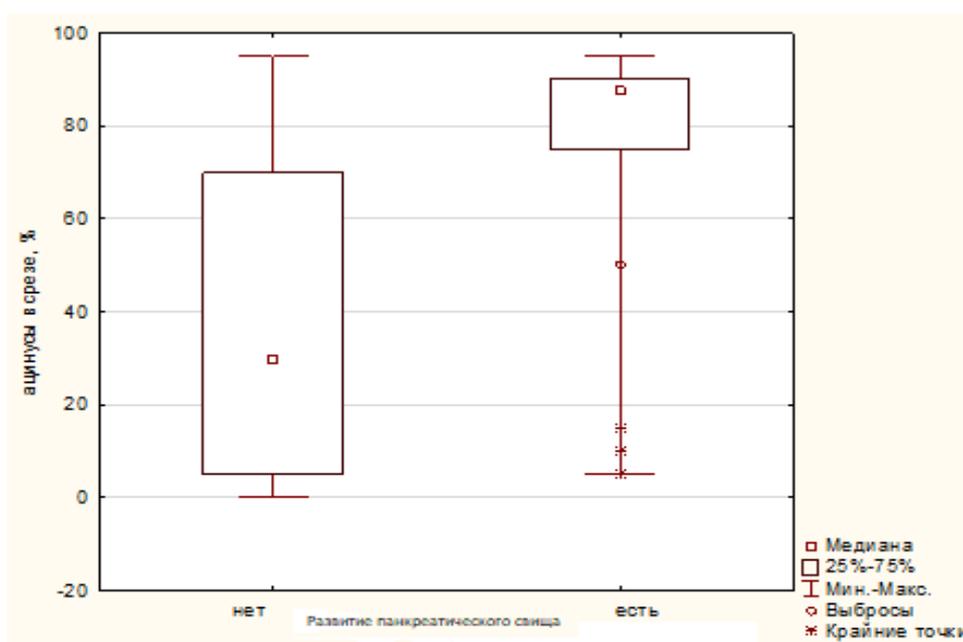


Рис.17. Диаграмма. Взаимосвязь развития клинически значимого панкреатического свища и количества ацинарных клеток.

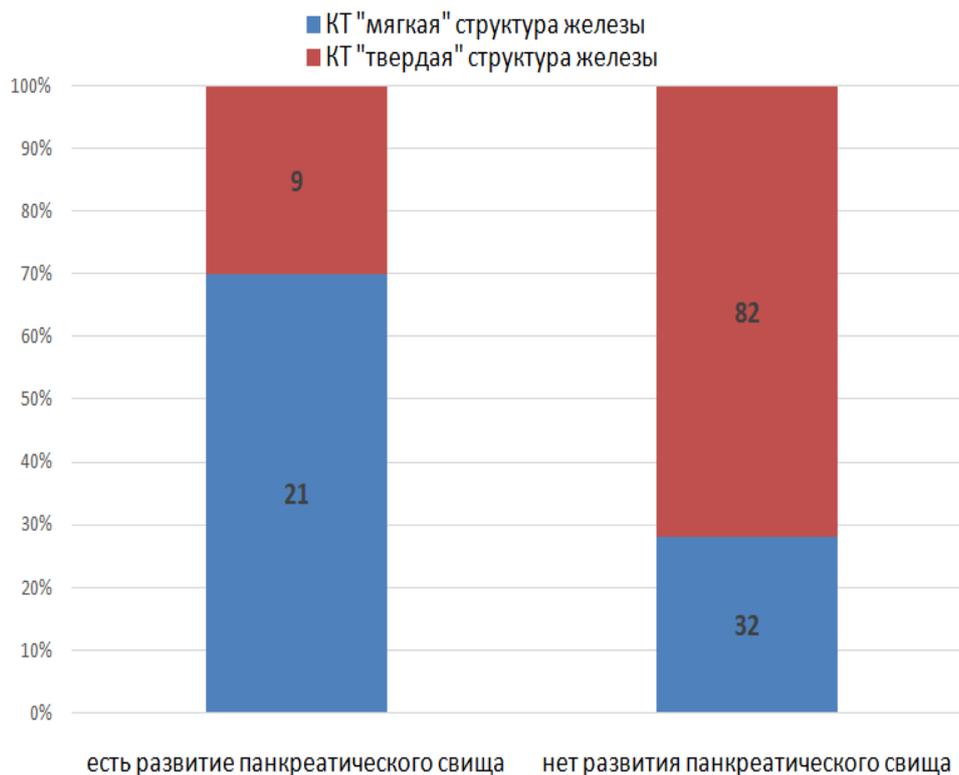


Рис.18. Диаграмма. Взаимосвязь развития клинически значимого панкреатического свища и КТ «мягкой» структуры поджелудочной железы.

Имеется слабая прямая корреляционная связь развития клинически значимого ПС с толщиной поджелудочной железы ( $r=0,246$ ,  $p=0,003$ ), объемом предполагаемого остатка железы ( $r=0,277$ ,  $p=0,001$ ), коэффициентом накопления контрастного вещества паренхимой ( $r=0,220$ ,  $p=0,008$ ).

Наиболее слабая прямая корреляционная связь развития клинически значимого ПС имеется с плотностью железы в нативную фазу ( $r=0,178$ ,  $p=0,033$ ). Иными словами, контрастное усиление с целью прогнозирования развития панкреатического свища абсолютно необходимо.

Установлена слабая обратная корреляционная связь развития клинически значимого ПС с коэффициентом вымывания контрастного вещества паренхимой ( $r=-0,233$ ,  $p=0,005$ ), коэффициентом относительного вымывания контрастного вещества паренхимой ( $r=-0,214$ ,  $p=0,010$ ),

коэффициентом накопления контрастного вещества в отсроченную фазу сканирования ( $r=-0,202$ ,  $p=0,015$ ), диаметром протока железы ( $r=-0,195$ ,  $p=0,019$ ), плотностью парапанкреатической жировой клетчатки ( $r=-0,168$ ,  $p=0,04$ ).

Для таких параметров, как пол ( $r=-0,109$ ,  $p=0,196$ ), возраст ( $r=0,005$ ,  $p=0,950$ ), коэффициент накопления контрастного вещества в артериальную фазу ( $r=0,082$ ,  $p=0,328$ ), коэффициент накопления контрастного вещества в венозную фазу ( $r=-0,127$ ,  $p=0,128$ ), панкреатический индекс ( $r=-0,138$ ,  $p=0,104$ ) корреляционной связи с развитием клинически значимого панкреатического свища не выявлено.

Возможно, эти результаты объясняются малым количеством наблюдений клинически значимого свища - 30 (20,8%) случаев из 144. Однако наличие хороших значений  $p$  ( $p<0,005$ ) говорит о том, что данные достоверны и, вероятно, при наличии большего количества наблюдений, коэффициенты корреляции показали бы большую силу.

Даже при данных результатах можно сделать выводы о том, что ведущими факторами риска в развитии клинически значимого ПС являются количество ацинарных клеток и КТ «мягкая» структура железы, которые, в свою очередь, связаны друг с другом.

### **3.6. Пороговые значения КТ параметров и данных гистологического исследования для выделения группы пациентов высокого риска развития клинически значимого панкреатического свища**

Для решения поставленной четвертой задачи в ходе исследования были рассчитаны пороговые значения КТ и гистологических параметров для прогнозирования риска развития клинически значимого панкреатического свища. С этой целью нами выявлены наиболее значимые параметры с

хорошей моделью AUC кривой и максимальными значениями чувствительности и специфичности для выделения группы повышенного риска развития клинически значимого панкреатического свища в раннем послеоперационном периоде. Кроме того, оценено влияние каждого из КТ параметров на течение послеоперационного периода с выявлением рисков развития клинически значимого панкреатического свища.

Риск развития ПС в 7,5 раз выше при КТ «мягкой» структуре поджелудочной железы (ОШ 5,98 при 95% ДИ от (2,48 до 14,43).

Риск развития клинически значимого ПС в 3,5 раз выше при количестве ацинарных клеток более 72,5%, (AUC-0,811, Cutoff-72,5%, RR=3,46), что соответствует чувствительности исследования 81%, его специфичности 77% (рис. 22), при положительном прогностическом значении 46%, отрицательном прогностическом значении 94%, точности 77% (табл. 8).

Риск развития клинически значимого ПС в 3 раза выше при диаметре протока железы менее 3,75 мм (AUC-0,769, Cutoff-3,75мм, RR=2,57). Чувствительность 83%, специфичность 68% (рис. 22), положительное прогностическое значение 40%, отрицательное прогностическое значение 94%, точность 71% (табл. 8).

Риск развития ПС в 2,5 раз выше при объеме предполагаемого остатка поджелудочной железы более 33,5 см<sup>3</sup> (AUC-0,736, Cutoff-33,5см<sup>3</sup>, RR=2,53). Чувствительность 66,67%, специфичность 73,68% (рис. 22), положительное прогностическое значение 40%, отрицательное прогностическое значение 89,36%, точность 72,22% (табл. 8).

Риск развития ПС в 3 раза выше при значениях коэффициента вымывания контрастного вещества менее 0,42 (AUC-0,721, Cutoff-0,42, RR=2,83). Чувствительность 69%, специфичность 75% (рис. 22), положительное прогностическое значение 39%, отрицательное прогностическое значение 91%, точность 75% (табл. 8).

Риск развития ПС в 2 раза выше при толщине поджелудочной железы более 16,5 мм (AUC-0,699, Cutoff-16,5мм, RR=1,83), чувствительность 83,33%, специфичность 54,39%, положительное прогностическое значение 32,47%, отрицательное прогностическое значение 92,54%, точность 60,42% (табл. 8).

Риск развития ПС в 2 раза выше при значениях коэффициента накопления контрастного препарата паренхимой более 0,99 (AUC-0,678, Cutoff-0,99, RR=2,35). Чувствительность 70%, специфичность 70% (рис. 22), положительное прогностическое значение 39%, отрицательное прогностическое значение 90%, точность 70% (табл. 8).

Риск развития клинически значимого ПС в 2 раза выше при значениях коэффициента относительного вымывания контрастного вещества паренхимой менее 1 (AUC-0,663, Cutoff-1, RR=2,04). Чувствительность 73%, специфичность 64%, положительное прогностическое значение 35 %, отрицательное прогностическое значение 90%, точность 66% (табл. 8).

Риск развития клинически значимого ПС в 2 раза выше при значениях коэффициента накопления контрастного вещества в отсроченную фазу менее 0,46 (AUC-0,648, Cutoff-0,46, RR=1,9). Чувствительность 70%, специфичность 63%, положительное прогностическое значение 33%, отрицательное прогностическое значение 89%, точность 66% (табл. 8).

Риск развития клинически значимого ПС в 1,5 раза выше при плотности железы в нативную фазу более 32,5 HU (AUC-0,631, Cutoff-32,5HU, RR=1,47). Чувствительность 73%, специфичность 50%, положительное прогностическое значение 28%, отрицательное прогностическое значение 88%, точность 55% (табл. 8).

Табл. 8. Пороговые значения гистологических и КТ параметров в развитии клинически значимого панкреатического свища с наибольшей чувствительностью и специфичностью

| Параметры  | Пороговые значения         | Риск развития | Площадь под ROC кривой | Чувствительность (%) | Специфичность (%) |
|--|----------------------------|---------------|------------------------|----------------------|-------------------|
| количество ацинарных клеток                        | более 72,5%                | 3,5           | 0,811                  | 81                   | 77                |
| диаметр протока железы                             | менее 3,75 мм              | 3             | 0,769                  | 83                   | 68                |
| толщина железы                                     | более 16,5 мм              | 2             | 0,699                  | 83                   | 54                |
| объем предполагаемого остатка поджелудочной железы | более 33,5 см <sup>3</sup> | 2,5           | 0,736                  | 67                   | 74                |
| плотность железы в нативную фазу                   | более 32,5 HU              | 1,5           | 0,63                   | 73                   | 50                |
| КН   | более 0,99                 | 2,5           | 0,678                  | 70                   | 70                |
| КНотсроч   | менее 0,46                 | 2             | 0,648                  | 70                   | 63                |
| L/E  | менее 1                    | 2             | 0,663                  | 73                   | 64                |
| КВ   | менее 0,42                 | 3             | 0,721                  | 69                   | 75                |

КН-коэффициент накопления контрастного препарата паренхимой железы, КНотсроч - коэффициент накопления контрастного вещества в отсроченную фазу, L/E - коэффициент относительного вымывания контрастного вещества паренхимой, КВ - коэффициент вымывания контрастного вещества.

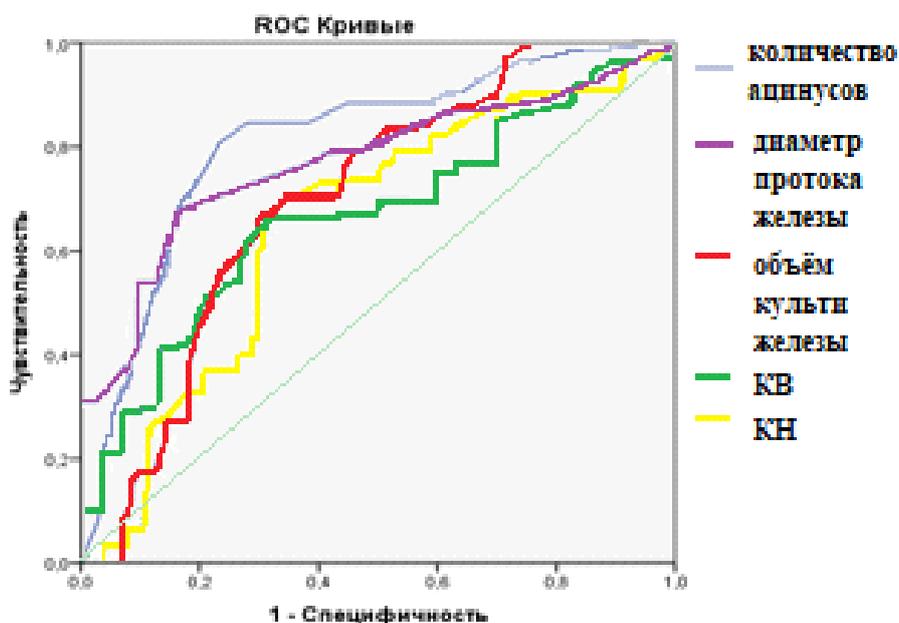


Рис.22. ROC – кривые параметров с наибольшей площадью под кривой и максимальной чувствительностью и специфичностью.

Таким образом, были показаны гистологические и КТ параметры с максимальной чувствительностью и специфичностью: количество ацинарных клеток, диаметр протока железы, объем предполагаемого остатка поджелудочной железы, коэффициент накопления контрастного вещества паренхимой железы, коэффициент накопления контрастного вещества в отсроченную фазу, коэффициент относительного вымывания контрастного вещества паренхимой, коэффициент вымывания контрастного вещества.

Такие параметры как толщина железы и плотность железы в нативную фазу показали высокую чувствительность (83% и 73% соответственно), однако среднюю специфичность (54% и 50% соответственно), что не позволяет их изолированного применения для оценки вероятности развития панкреатического свища в раннем послеоперационном периоде после ПДР.

Помимо оценки КТ и гистологических факторов независимо друг от друга и выделения критических значений были проанализированы комбинации различных факторов с выделением групп прогностически значимых факторов при помощи бинарного логистического регрессионного анализа.

Проведен бинарный логистический регрессионный анализ совокупности таких параметров как коэффициент накопления контрастного вещества паренхимой, КТ структура железы, диаметр панкреатического протока, в результате которого была получена достоверная модель-Хи-квадрат=40,396  $p=0,000001$ . Получены коэффициенты для регрессионного уравнения  $b$ .

Было выявлено, что при совокупности КТ параметров значения чувствительности модели - 50%, специфичности - 94%, точности 85,7%.

При повторном бинарном логистическом регрессионном анализе с применением толщины поджелудочной железы, диаметра панкреатического протока и количества ацинарных клеток, была получена достоверная модель- Хи-квадрат=46,12,  $p=0,000000$ . Получены коэффициенты для регрессионного уравнения  $b$ . Показано, что при совокупности толщины железы, диаметра протока и количества ацинарных клеток значения чувствительности, специфичности и точности 61,5%, 85%, 80,45% соответственно.

Таким образом, совокупность таких параметров как толщина поджелудочной железы, диаметр панкреатического протока и количество ацинарных клеток показали лучшие значения чувствительности и специфичности, чем применение комбинации таких КТ параметров, как коэффициент накопления контрастного вещества паренхимой, КТ структура железы, диаметр панкреатического протока. Однако, отдельное применение КТ и гистологических параметров показывает большие значения чувствительности и специфичности нежели применение их комбинаций -

количество ацинарных клеток (81% и 77% соответственно), диаметр панкреатического протока (83% и 68% соответственно), коэффициент накопления контрастного вещества паренхимой (70% и 70% соответственно).

## ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Тяжелый послеоперационный панкреатит, осложненный развитием клинически значимого панкреатического свища, несмотря на наличие разработанного протокола периоперационного ведения пациентов, до сих пор остается одной из наиболее значимых проблем в хирургической панкреатологии. Более ранние публикации, направленные на разработку критериев выделения группы пациентов повышенного риска по осложненному течению послеоперационного периода, выявили, что количество ацинарных клеток и «мягкая» структура железы являются ведущими местными факторами частичной несостоятельности панкреатикоюноанастомоза. Однако, в вышеописанных публикациях структуру железы определяли интраоперационно пальпаторно, что является крайне субъективным методом оценки железы. К тому же пальпаторная оценка структуры не учитывает толщину железы, диаметр панкреатического протока, васкуляризацию паренхимы. Оценка количества ацинарных клеток возможна только после хирургического вмешательства при гистологическом исследовании, что также не позволяет в ряде случаев провести своевременную и должную медикаментозную подготовку пациента как превентивную меру профилактики осложненного течения послеоперационного периода.

Применение компьютерной томографии для оценки различных параметров для выделения группы риска описаны в ряде исследований [23, 25, 57, 66, 83, 89, 93, 101]. Однако не было найдено ни одного исследования, в котором оценивали бы данные нативной фазы и всех контрастных фаз КТ, толщину и объем железы и сопоставляли с данными гистологического исследования.

В нашем исследовании структура железы была классифицирована как «мягкая» / «твердая» путем количественного анализа коэффициента

накопления контрастного вещества паренхимой поджелудочной железой. Данный подход является более достоверным, так как опирается на данные плотности паренхимы железы в артериальную и венозную фазы и отражает гистологическую структуру железы по паттерну накопления контрастного препарата. Кроме того, нами было показано, что есть сильные корреляционные связи между КТ «мягкой» структурой железы и количеством ацинарных клеток ( $r = 0,723$ ,  $p = 0,000$ ). При ROC анализе было вычислено пороговое значение количества ацинарных клеток: риск развития панкреатического свища выше в 3,5 раза при количестве ацинусов более 72,5%. В исследовании M. Laaninen et al. на 40 пациентах определили порог количества ацинарных клеток в 40% [80]. Также, как и в нашем исследовании, частота послеоперационных осложнений была значимо выше в группе пациентов с большим количеством ацинусов. Так, в 83% случаях были выявлены панкреатические свищи всех классов (А-С). Однако авторы приведенной работы не учитывали данные КТ и не сопоставляли их с гистологическим исследованием.

В 2016 г. был опубликован труд M. Sugimoto et al. [113], в котором на 145 пациентах оценивали количество ацинусов и интраоперационную оценку структуры железы, сопоставляя эти критерии с течением послеоперационного периода. Было показано, что в случаях «мягкой» структуры железы количество ацинусов было выше ( $77,5 \pm 14,1\%$  против  $56,5 \pm 17,4\%$ ,  $p < 0,001$ ) и частота развития панкреатического свища выше - у 26 пациентов (32,9%) свищ тип А, 24 (30,4%) свищ тип В, 1 случай свищ тип С. Критическое количество ацинусов в данной работе при мультивариантном анализе было определено как 75% и более [113].

Наши данные схожи с данными M. Sugimoto [113], как по количеству выявленных ацинарных клеток, так и по частоте осложнений в послеоперационном периоде. Однако эта группа авторов использовали устаревшую классификацию панкреатических свищей, в которой свищ тип

А выделялся в отдельную группу. В нашем же исследовании использовалась новая классификация, в которой свищ «тип А» не учитывался при статистической обработке.

Кроме того, опубликован ряд работ, в которых оценивали влияние первичной опухоли на структуру поджелудочной железы.

В исследовании М. Sugimoto et al. [113], в группе пациентов с «мягкой» структурой поджелудочной железы частота протоковых аденокарцином была значимо ниже, нежели в группе пациентов с «твердой» структурой железы (21,5% против 70,9%,  $p < 0,001$ ) [113]. В более ранних работах Е. Uchida et al. (2002) и Н. Friess et al. (1996) показано, что при протоковых опухолях частота фиброза в структуре железы больше, а послеоперационных осложнений меньше. И, напротив, при опухолях ампулярной области частота фиброза в структуре поджелудочной железы меньше, а осложненное течение послеоперационного периода встречается чаще [45, 120].

В проведенном нами исследовании первичная опухоль также влияла на структуру железы. В случае КТ «твердой» структуры железы частота протоковой аденокарциномы была выше, нежели при КТ «мягкой» железе (57 (63%) против 22 (42%) ( $p=0,066$ )). В группе же с КТ «мягкой» структурой железы частота внепротоковых опухолей (аденокарциномы БДС и двенадцатиперстной кишки, кистозные опухоли, псевдотуморозный панкреатит, нейроэндокринные опухоли) была выше 31 (58%) против 34 (37%) ( $p=0,066$ ).

Такие результаты, возможно, объяснить тем, что при наличии опухоли, происходящей из эпителия панкреатического протока, давление в протоковой системе возрастает в большей мере, нежели в ситуациях с внепротоковыми опухолями. Нарастает панкреатическая гипертензия, адекватного оттока панкреатического сока не происходит. На фоне его застоя возникает фиброзирование мелких ветвей протоковой системы, а

затем и паренхимы. Количество ацинарных клеток снижается, а количество фиброза возрастает. И, напротив, в ситуации, когда первичная опухоль возникает из других клеток, например, нейроэндокринная опухоль, давление в протоковой системе остается физиологичным и фиброзирования паренхимы железы не происходит. Кроме того, в раннем послеоперационном периоде частота развития клинически значимого панкреатического свища при внепротоковых опухолях была больше в 2 раза.

В нашем исследовании при регрессионном анализе было показано, что совокупность таких факторов как КТ «мягкая» структура поджелудочной железы, коэффициент накопления контрастного вещества паренхимой железы, диаметр панкреатического протока значения чувствительности, специфичности, точности составили 50%, 94%, 85,7% соответственно.

Помимо первичной опухоли на структуру поджелудочной железы влияет и диаметр панкреатического протока. Так, большинство исследований по разбору факторов риска развития специфических осложнений после проксимальных резекций поджелудочной железы показали, что не дилатированный панкреатический проток является одним из ведущих местных факторов риска. В некоторых работах проток измеряли интраоперационно зондом, в других при помощи дооперационных данных компьютерной томографии. В исследовании 2017 г. показано, что в группе пациентов с «мягкой» структурой железы проток был уже, нежели в группе пациентов с «твердой» структурой ( $2,2 \pm 1,9$  мм против  $5,8 \pm 3,3$  мм,  $p < 0,001$ ) [113].

В работе Y. Deng et al. [37] в результате многомерного логистического регрессионного анализа было показано, что наиболее статистически значимыми факторами риска развития панкреатического свища с хорошей моделью являются: ИМТ  $\geq 25$  кг / м<sup>2</sup>, диаметр панкреатического протока  $\leq 3$  мм, плотность железы менее 40 HU [37].

Полученные нами данные не противоречат результатам этих авторов. Критической точкой отсечения диаметра панкреатического протока с хорошей площадью под ROC кривой было значение менее 3,75 мм (AUC-0,769). Таким образом, риск развития панкреатического свища в 2,5 раза больше при диаметре протока менее 3,75 мм.

Толщина железы, как фактор риска тяжелого послеоперационного периода рассматривалась и в ряде более ранних публикаций. В большинстве из них толщина железы измерялась стандартным способом при помощи данных нативной или контрастных фаз исследования КТ в аксиальной плоскости при помощи инструмента «линейка». В исследовании К. Roberts et al. (2013) по данным нативной КТ вычисляли факторы риска развития клинически значимого панкреатического свища. Толщину железы авторы измеряли как переднезадний ее размер на уровне мезентериальных сосудов. Так, было показано, что толщина железы влияет на частоту развития панкреатического свища (AUC 0.612, 95% CI 0.504-0.721,  $p = 0.032$ ). При анализе влияния толщины железы и диаметра протока поджелудочной железы не было выявлено значимых корреляционных связей (коэффициент Spearman's 0.029,  $p = 0.720$ ) [102].

Согласно полученным нами данными также можно утверждать, что значимой корреляции между диаметром протока и толщиной железы не выявлено ( $r = -0,156$ ,  $p = 0,062$ ).

В работе О. Akgul et al. [23] по данным паренхиматозной фазы дооперационной КТ измеряли толщину железы на уровне линии предполагаемой резекции и сравнивали данные дооперационной КТ и послеоперационной КТ с течением послеоперационного периода у 31 пациента, перенесшего ПДР. Сравнительный анализ пациентов с гладким и осложненным течением послеоперационного периода показал, что в первой группе толщина железы была значительно меньшей, нежели в группе сравнения ( $12,6 \pm 0,79$  мм против  $19,4 \pm 1,47$  мм;  $p = 0,0003$ ). Из 7

пациентов, у которых развился панкреатический свищ, у 6 из них толщина железы была более 16 мм. При построении кривой ROC при толщине железы более 16 мм специфичность 72%, чувствительность 85%, положительное прогностическое значение 66%, отрицательное прогностическое значение 95% [23].

Наши данные не противоречат этим результатам. Параметр «толщина железы» показал высокую чувствительность 83,33%, но среднюю специфичность 54,39% и низкое положительное прогностическое значение 32,47%. Отрицательное прогностическое значение было отмечено в обоих исследованиях. Вероятно, некоторое отличие специфичности и положительного прогностического значения в нашем исследовании обусловлено большей выборкой пациентов и большим количеством наблюдений в группах сравнения.

В крупном исследовании от 2017 г. группа авторов во главе с М. Sugimoto [113], оценивали различные КТ параметры, в том числе и толщину железы. Измерение толщины железы в данной работе вычислялось как разница переднезаднего размера железы и диаметра панкреатического протока. Как и ранее проведенные исследования, данное исследование показало, что толщина железы всегда меньше в группе пациентов с неосложненным течением послеоперационного периода ( $9,2 \pm 4,2$  мм против  $6,2 \pm 2,8$  мм,  $p < 0,001$ ). Было установлено, что критическим значением является толщина железы 10 мм. Однако с учетом того, что толщина вычислялась как разница переднезаднего размера и диаметра протока, истинные значения толщины железы в совокупности с диаметром панкреатического протока были более 12 мм [113].

Во всех вышеописанных исследованиях было выполнено сопоставление данных о толщине железы и течении послеоперационного периода. Однако, при анализе литературы не было найдено исследования, в

котором сопоставляли бы результаты оценки толщины железы с гистологической и КТ структурой железы.

Толщина поджелудочной железы, безусловно, зависит от структуры железы и количества ацинарных клеток. По данным проведенного нами корреляционного анализа была показана прямая связь структуры и толщины железы ( $r= 0,429$ ,  $p=0,000$ ), толщины железы и количества ацинарных клеток ( $r= 0,545$ ,  $p=0,000$ ), толщины железы и частоты развития ПС в раннем послеоперационном периоде ( $r= 0,246$ ,  $p=0,003$ ). Соответственно, чем толще железа, тем более ожидаем осложненный послеоперационный период. При толщине железы более 16,5 мм риск развития панкреатического свища выше в 2 раза (AUC-0,699).

Объем предполагаемого остатка поджелудочной железы не так давно стали использовать как параметр для выделения группы пациентов высокого риска при прогнозе развития панкреатического свища. Так, наиболее крупное исследование опубликовано коллективом авторов из Швеции [47, 48]. В более ранних работах исследователи оценивали объем проксимальных отделов поджелудочной железы при дистальной резекции. Были получены результаты, что большой объем предполагаемого остатка железы повышает риск развития панкреатического свища в послеоперационном периоде (57% против 21%) [47]. Через пару лет авторы применили схожую оценку объема предполагаемого остатка железы при проксимальной резекции поджелудочной железы.

В нашем исследовании объем оценивался аналогично, но обработка данных была произведена при помощи станции Portal Brilliance Philips, а F. C. Frozanpor et al. [48] обработку осуществляли при помощи Voxar 3D workstation. Однако данный факт не мог повлиять на результаты исследований, что позволяет нам сравнить данные этих авторов с полученными нами результатами. В работе приведенных авторов была разработана шкала рисков развития клинически значимого ПС, по которой

при объеме культи железы  $25 \text{ см}^3$  такая вероятность низкая, а при объеме культи железы более  $47 \text{ см}^3$  - крайне высокая. В работе F.C. Frozanpor et al., как и в прочих публикациях по теме осложнений после ПДР, сопоставляли КТ-параметры и течение послеоперационного периода, не привязываясь к гистологической и КТ структуре поджелудочной железы [48].

Наше исследование более полно дает понимание, за счет чего большой объем остаточной паренхимы является параметром, который возможно использовать в качестве предиктора развития панкреатического свища. По результатам корреляционного анализа была показана сильная прямая корреляционная связь объема предполагаемого остатка железы и количества ацинусов ( $r= 0,519$   $p=0,000$ ), КТ «мягкой» структурой железы ( $r= 0,395$   $p=0,000$ ), и развития клинически значимого панкреатического свища ( $r= 0,277$ ,  $p=0,001$ ). Тем самым, доказана прямая зависимость объема предполагаемого остатка железы от количества ацинусов. Кроме того, при объеме культи железы более  $33,5 \text{ см}^3$  риск развития ПС возрастает в 2,5 раза (AUC-0,736).

В схожем исследовании в 2013 г. на 173 пациентах было определено пограничное значение объема культи железы как  $34 \text{ см}^3$ . В группе пациентов с клинически значимым ПС у 91% пациентов значения объема предполагаемого остатка были более  $34 \text{ см}^3$ . Более того, были выявлены 3 параметра с наибольшей площадью под кривой AUC: объем предполагаемого остатка железы, диаметр протока железы менее 3 мм, структура железы, определенная пальпаторно (0,873, 0,619 и 0,580 соответственно) [76].

Наши данные схожи. Пограничное значение объема предполагаемого остатка железы более  $33,5 \text{ см}^3$  с наибольшей площадью под кривой AUC-0,736. Площадь под AUC кривой объема предполагаемого остатка железы была максимальная после площади под AUC кривой таких параметров как

количество ацинарных клеток (AUC-0,811) и диаметр панкреатического протока (AUC-0,769).

Плотность железы в нативную фазу сканирования также отражает структуру железы. По мнению ряда авторов, по данным нативной КТ возможно предсказать пациентов из группы риска по развитию ПС в послеоперационном периоде после ПДР. В этих работах утверждается, что значения плотности в нативную фазу более объективны, так как не зависят от влияния сердечного выброса, объема и скорости введения контрастного препарата на контрастные фазы исследования. Так, Yardimci et al. [127] вычисляли отношение плотности поджелудочной железы к плотности селезенки. Было показано, что значение более 0,67 прогностически хуже в отношении развития клинически значимого ПС в послеоперационном периоде. Иными словами, если плотность поджелудочной железы меньше плотности селезенки, пациент попадает в группу высокого риска из-за вероятной жировой инфильтрации паренхимы железы [127]. В исследовании Y. Deng et al. [37] были приведены критические значения плотности железы в нативную фазу. Плотность более 40 HU является фактором риска развития ПС в послеоперационном периоде [37].

В проведенном нами исследовании плотность железы в нативную фазу также была прогностически значимым фактором. Мы не вычисляли коэффициентов по отношению к какому-либо органу с целью снижения количества измерений. В первую очередь, вычисление различных коэффициентов для бесконтрастного исследования нецелесообразно из-за отсутствия зависимости значений плотности от сердечного выброса или количества и молярности контрастного вещества. Более удобный метод оценки плотности — это стандартное измерение при помощи ROI в нативную фазу сканирования. Исходя из результатов нашего исследования, можно сделать вывод о том, что плотность в нативную фазу больше в группе с КТ «мягкой» структурой железы, что может косвенно говорить о

большом количестве ацинусов в паренхиме ( $r= 0,570$ ,  $p=0,000$ ). Однако, анализ влияния плотности железы в нативную фазу сканирования на частоту развития панкреатического свища, показал, что данный параметр статистически значим  $p=0,033$ , хотя и имел слабую корреляционную связь  $r= 0,178$ . Можно предположить, что, при большем количестве наблюдений сила корреляционной связи была бы выше.

При ROC анализе была выделена критическая точка отсечения - с максимальной площадью под кривой (AUC-0,631) более 32,5 HU риск развития панкреатического свища больше в 1,5 раза. Данный параметр обладает достаточно высокой чувствительностью (73%), но специфичность его не высока и составляет 50%. Что не позволяет опираться лишь на данные плотности нативной фазы и заставляет искать иные параметры КТ для выделения группы риска развития ПС в послеоперационном периоде.

Более достоверно на дооперационном этапе оценить структуру поджелудочной железы позволяют контрастные фазы КТ сканирования. Понимая васкуляризацию паренхимы и процессы метаболизма в железе, можно предположить, что при КТ «мягкой» структуре железы, в которой имеется большое количество ацинарных клеток, накопление контрастного вещества в ранние фазы сканирования (артериальную и венозную фазы) будет более выражено.

В проведенном нами исследовании вычислялись коэффициенты, которые тем или иным образом отражали структуру и васкуляризацию паренхимы. Коэффициенты были введены для устранения различий и максимально точной статистической обработки, так как КТ данные были получены с разных томографов при разной скорости введения и объемах, осмолярности контрастного вещества.

Коэффициент накопления контрастного вещества в нашем исследовании был выбран как параметр разграничения структуры поджелудочной железы на «мягкую» и «твердую». Так как КТ «мягкая»

структура железы ассоциирована с большим количеством ацинарных клеток, соответственно и накопления контрастного вещества было выше в артериальную фазу, а значения КН выше 1. Ранее в исследованиях не делили структуру на основании данных КТ, а разделяли пациентов на группы в соответствии с данными интраоперационной пальпации железы, что крайне субъективно. Для количественной оценки структуры железы нами был введен коэффициент КН.

Схожий коэффициент оценивался в исследовании Н. Maehira et al. [83] и он был выше в группе пациентов с клинически значимым свищом и «мягкой» структурой железы, оцененной интраоперационно (1.29 (1.20–1.36) против 0.98 (0.78–1.18),  $p < 0,001$ ). Пороговые значения коэффициента были определены как 1,10, площадь под AUC кривой 0,850, чувствительность и специфичность 81,2% и 75,9% соответственно [83]. Однако в данном исследовании не сопоставляли значения коэффициента и данные гистологического исследования. Также по сравнению с нашим исследованием было меньшее количество наблюдений (115 против 144 случаев).

Проведенное нами исследование показало сильную прямую корреляционную связь между значениями коэффициента КН и КТ структурой железы, количеством ацинарных клеток, а также с развитием клинически значимого панкреатического свища ( $r = 0,775$ ,  $p = 0,000$ ;  $r = 0,612$ ,  $p = 0,000$ ;  $r = 0,220$ ,  $p = 0,008$  соответственно). В свою очередь, было вычислено пороговое значение коэффициента - 0,99. При его более высоких значениях риск развития свища в раннем послеоперационном периоде возрастал более чем в 2 раза, (AUC-0,678), чувствительность 70%, специфичность 70%.

Наиболее часто в публикациях используется отношение L/E [57], как параметр отражающий количество фиброза в паренхиме поджелудочной железы. Во всех исследованиях, где оценивали отношение L/E, группы были разделены в соответствии с наличием или отсутствием панкреатического

свища в раннем послеоперационном периоде. Так, Hashimoto et al. (2011) показали, что в группе пациентов с ПС максимальное накопление контрастного препарата было в артериальную фазу с его вымыванием к венозной фазе сканирования, а значения L/E было ниже ( $0,86 \pm 0,14$ , 95% ДИ (0,80–0,93) против  $1,09 \pm 0,24$ , 95% ДИ (1,05–1,13);  $p < 0,0001$ ) [57]. Наши данные схожи с результатами приведенного исследования.

Разделение по группам в исследованиях было несколько иным, так как мы выделяли группы пациентов в соответствии со структурой железы на основании коэффициента накопления контрастного вещества паренхимой. Однако оценка осложнений проводилась схожим образом: «с развитием клинически значимого свища» и «без», с исключением ранее выделяемых свищей типа А.

Также нами были получены статистические различия значений коэффициентов в группах. В группе с КТ «мягкой» структурой железы значения отношения L/E были ниже, чем в группе с КТ «твердой» структурой железы ( $0,76 \pm 0,17$  против  $1,52 \pm 0,64$ ,  $p < 0,05$ ). При применении анализа Пирсона была показана обратная корреляционная связь отношения L/E с количеством ацинарных клеток ( $r = -0,517$ ,  $p = 0,000$ ), и с развитием ПС ( $r = -0,214$ ,  $p = 0,010$ ). Пороговое значение коэффициента L/E – 1, при котором риск развития свища в послеоперационном периоде возрастал в 2 раза (AUC-0,663, чувствительность 73%, специфичность 64%).

Накопление контрастного вещества паренхимой в артериальную фазу сканирования и аналоги коэффициента КНарт были описаны в единичных исследованиях [66]. Так, авторы вычисляли схожий коэффициент накопления контрастного вещества в артериальную фазу по формуле плотность в артериальную фазу минус плотность в нативную фазу деленные на плотность в нативную фазу (AP-N) / N. В исследовании пациентов делили на группы в соответствии с течением послеоперационного периода и развития панкреатического свища группы - А В С. Была показана тенденция

к снижению значения коэффициента с увеличением степени тяжести свища ( $2.08 \pm 1.53$  без свища;  $1.56 \pm 0.80$  тип А;  $1.59 \pm 0.47$  тип В;  $1.24 \pm 0.33$  тип С).

В ряде работ [83, 89] вычисляли еще одну вариацию коэффициента КНарт, как отношение плотности в артериальную фазу к плотности в нативную фазу (A/N), однако данный коэффициент не различался в группах сравнения в обоих исследованиях. Кроме того, мы считаем, что деление плотности в артериальную фазу на плотность в нативную фазу не представляет клинической значимости, так как не отражает накопления контрастного препарата, и соответственно не может использоваться для изучения структуры поджелудочной железы.

В нашем исследовании коэффициент КНарт не показал статистически значимых различий в группах сравнения ( $0,61 \pm 0,09$  против  $0,58 \pm 0,14$ ,  $p > 0,05$ ), также как не показало корреляционных связей с развитием клинически значимого панкреатического свища ( $r = 0,082$ ,  $p = 0,328$ ).

Накопление контрастного вещества в венозную фазу сканирования, которое отражает коэффициент КНвен и его аналоги, также упоминается в литературе. В исследовании С. Nahm et al. (2019) вычисляли коэффициент отношения плотности хвоста железы в венозную фазу к его плотности в нативную фазу (P/N) [89]. Было показано, что значения P/N были ниже в группе пациентов с клинически значимым ПС по сравнению с группой без развития ПС ( $2.11$  против  $2.78$ ,  $p = 0.030$ ). Критической точкой было значение  $2,29$ , при котором чувствительность и специфичность  $70,9\%$  и  $80,0\%$  соответственно [89].

Наши данные несколько расходятся с вышеописанным исследованием. Так статистические различия значений коэффициента КНвен в группах были получены и в группе с КТ «мягкой» структурой железы. Значения были достоверно ниже, нежели в группе сравнения ( $0,54 \pm 0,11$  против  $0,67 \pm 0,11$ ,  $p < 0,05$ ). Также получена обратная корреляционная связь между

коэффициентом КНвен и КТ «мягкой» структурой железы, и с количеством ацинарных клеток ( $r = -0,503$ ,  $p = 0,000$  и  $r = -0,435$ ,  $p = 0,000$  соответственно). Однако не было выявлено достоверной корреляционной связи между течением послеоперационного периода и значениями КНвен ( $r = -0,127$ ,  $p = 0,128$ ).

Накопление контрастного вещества в отсроченную фазу сканирования, которое выражалось значениями коэффициента КНотсрок, отражало количество фиброза в структуре поджелудочной железы. Данный коэффициент и его аналоги были исследованы и ранее.

В исследовании Kang et al. [66] коэффициент был вычислен как отношение разницы плотностей в отсроченную и нативную фазу к плотности в нативную фазу сканирования  $(L-N)/N$ . Было показано, что значения  $(L-N)/N$  были статистически ниже в группе пациентов без осложненного течения послеоперационного периода ( $2.26 \pm 3.63$  без свища;  $1.02 \pm 0.55$  тип А;  $1.19 \pm 0.47$  тип В;  $0.82 \pm 0.20$  тип С). При статистической обработке значения  $(L-N)/N$  оказались значимым предиктором развития клинически значимого панкреатического свища (отношение шансов (OR) =  $0,243$ ,  $p = 0,002$ ). Оптимальной точкой отсечения  $(L-N)/N$ , было определено значение  $1,100$  (AUC  $0,749$ ) чувствительность  $77\%$ ; специфичность  $69\%$  [66].

Наши данные схожи с результатами этого исследования. Так значения коэффициента КНотсрок были выше в группе с КТ «твердой» структурой железы по сравнению с контрольной группой ( $0,59 \pm 0,15$  против  $0,37 \pm 0,12$ ,  $p < 0,05$ ). Также была получена отрицательная корреляционная связь между КНотсрок КТ «мягкой» структурой железы, и количеством ацинарных клеток ( $r = -0,610$ ,  $p = 0,000$  и  $r = -0,640$ ,  $p = 0,000$  соответственно); обратная корреляционная связь между развитием панкреатического свища и КНотсрок ( $r = -0,202$ ,  $p = 0,015$ ) с хорошей тенденцией к увеличению коэффициента корреляции.

Кроме того, были вычислены пороговые значения коэффициента, при значениях менее 0,46 риск развития свища возрастает в 2 раза (AUC-0,648), чувствительность 70%, специфичность 63%.

Коэффициент вымывания контрастного вещества также отражает фиброзную составляющую паренхимы железы. Зная тот факт, что при большом количестве фиброза в паренхиме малое количество ацинарных клеток и наоборот, возможно оправдать наибольшее распространение применения данного коэффициента. Так, в исследовании H. Maehira et al. (2019) вычисляли отношение значений плотности в венозную фазу к значениям плотность в отсроченную фазу (P/L). В группах сравнения получена статистически достоверная разница. Так в группе пациентов с «мягкой» структурой железы значения были выше, нежели в группе с «твердой» структурой железы, определенной интраоперационно (1.19 (1.15–1.28) против 1.12 (1.06–1.22)  $p=0.002$ ) пороговое значение было определено как 1,17, чувствительность и специфичность 71,9% и 54,2% [83].

В исследовании Kang et al. [66] от 2017 года вычисляли коэффициент по аналогии с приведенной нами формулой. Было показано, что в группе пациентов с ПС значения коэффициента КВ ниже ( $1,12 \pm 1,40$  против  $0,71 \pm 0,29$ ;  $p = 0,006$  соответственно). Пороговое значение КВ 0,60 (AUC 0,684; чувствительность 51%; специфичность 81%) [66].

Наши данные схожи с данными других авторов. Так значения коэффициента были статистически больше в группе пациентов с КТ «твердой» структурой железы по сравнению с контрольной группой ( $1,17 \pm 0,64$  против  $0,38 \pm 0,12$ ,  $p < 0,05$ ). Выявлена обратная корреляционная связь между КВ и КТ «мягкой» структурой железы и количеством ацинарных клеток ( $r = -0,602$ ,  $p = 0,000$  и  $r = -0,649$ ,  $p = 0,000$ ), а также с развитием клинически значимого панкреатического свища ( $r = -0,233$ ,  $p = 0,005$ ). При значениях КВ менее 0,42, риск развития свища выше в 3 раза,

с большой площадью под кривой (AUC-0,721), чувствительностью 69%, специфичностью 75%.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на то, что за последние годы опубликованы работы, в которых описывают различные меры и методы, направленные на снижение послеоперационных осложнений при проксимальных резекциях поджелудочной железы, консенсуса исследователи пока не достигли, и до сих пор не отмечено тенденции к снижению частоты тяжелого послеоперационного панкреатита, наиболее жизнеугрожающим проявлением которого является панкреатический свищ.

Изучению факторов риска возникновения клинически значимого свища посвящена целая серия работ, однако, до настоящего времени единого мнения и протокола ведения пациентов при наличии факторов риска не описано. Бесспорно, большинство авторов сходятся во мнении, что «мягкая» структура поджелудочной железы, которая напрямую зависит от количества ацинарных клеток, является одним из ведущих факторов риска. Однако, ранее оценка структуры железы была возможна лишь интраоперационно, методом пальпации и дальнейшего гистологического исследования удаленного панкреатодуоденального комплекса, что не позволяло своевременно на дооперационном этапе применить адекватные методы терапевтического воздействия в должном объеме, а также определить необходимость применения экстракорпоральных методов детоксикации или дополнительного дренирования зоны хирургического вмешательства.

Исходя из того, что проблема течения послеоперационного периода при ПДР остается актуальной, встал вопрос о поиске возможности оценки структуры поджелудочной железы на дооперационном этапе с целью выделения группы пациентов высокого риска с предполагаемым осложненным течением послеоперационного периода.

В некоторых публикациях предлагалось использование УЗИ в качестве метода оценки структуры поджелудочной железы. Однако, в ряде случаев проведение данного исследования не представляется возможным из-за

конституциональных особенностей пациента, либо из-за повышенной пневматизации его кишечника.

В некоторых работах было описано применение МРТ в качестве метода оценки структуры железы. Однако проведение МРТ зачастую невозможно из-за отсутствия должного оборудования или же из-за длительности исследования и связанными с этими неудобствами для пациента.

Наиболее оптимальным методом оценки структуры железы является КТ с контрастным усилением, которая проводится большей части пациентов на дооперационном этапе для дифференциальной диагностики изменений в головке поджелудочной железы и для оценки распространенности опухолевого процесса. Многими авторами подчеркивалась роль данных о плотности железы в нативную фазу исследования в качестве параметра оценки «жесткости» поджелудочной железы. Рядом исследователей обсуждался вопрос о разработке коэффициентов в оценке плотности ткани железы в различные фазы контрастного усиления. В некоторых публикациях утверждали, что толщина поджелудочной железы и диаметр панкреатического протока могут использоваться в качестве прогностических параметров для выделения группы пациентов высокого риска осложненного течения послеоперационного периода после ПДР.

Тем не менее, исследователи не пришли к единому мнению относительно того, какие же КТ параметры наиболее значимы и применимы для оценки структуры поджелудочной железы и могут быть использованы в качестве предикторов тяжелого течения послеоперационного периода.

Все вышперечисленное и послужило основанием к выполнению настоящей работы.

Исследование было выполнено с целью оценки возможности компьютерной томографии с контрастным усилением при проксимальных резекциях поджелудочной железы в прогнозировании специфического

послеоперационного осложнения - клинически значимого панкреатического свища.

Для реализации поставленной цели нами был сформулирован и решен ряд приведенных ниже задач: изучение по данным компьютерной томографии с контрастным усилением КТ-параметров отражающих томографические характеристики планируемого остатка поджелудочной железы перед панкреатодуоденальной резекцией; изучение эффективности КТ параметров для оценки состояния дистального отдела поджелудочной железы путем их сравнения с морфологическими данными исследования удаленного макропрепарата; оценка влияния первичной опухоли на структуру дистального отдела поджелудочной железы и на течение послеоперационного периода; оценка вероятности развития в раннем послеоперационном периоде клинически значимого панкреатического свища и разработка компьютерно - томографических критериев для прогнозирования осложненного течения послеоперационного панкреатита на основании данных дооперационной компьютерной томографии с контрастным усилением.

Для решения поставленных задач нами ретроспективно были проанализированы результаты лечения 144 пациентов, прооперированных в абдоминальном отделении НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского МЗ России за период 2016 - 2019 гг.

У всех пациентов оценивали данные КТ плотности поджелудочной железы в нативную, артериальную, венозную, отсроченную фазы исследования. Для оценки степени васкуляризации паренхимы поджелудочной железы использовали числовые значения плотности в контрастные фазы КТ исследования с вычислением математических коэффициентов. По данным значений плотности дистального отдела поджелудочной железы вычисляли коэффициент накопления контрастного вещества в артериальную фазу. Используя данные значения плотности в

венозную фазу, рассчитывали коэффициент накопления контрастного вещества в венозную фазу. Измеряя плотность в отсроченную фазу, оценивали коэффициент накопления контрастного вещества в отсроченную фазу. А также вычисляли коэффициент относительного вымывания контрастного вещества как отношение разницы плотностей в венозную и нативную фазы к разнице плотностей в артериальную и нативную фазы. Кроме того, определяли коэффициент вымывания контрастного вещества как отношение плотности в отсроченную фазу к плотности в артериальную фазу.

Помимо оценки плотностных характеристик и васкуляризации паренхимы поджелудочной железы измеряли толщину поджелудочной железы и диаметр панкреатического протока, объем предполагаемого остатка поджелудочной железы. Анализировали данные гистологического строения первичной опухоли и гистологическое строение неизмененной ткани поджелудочной железы. Данные КТ параметров и гистологического исследования сопоставлялись с данными о течении послеоперационного периода после ПДР.

Критериями исключения являлись неполные данные дооперационной КТ с отсутствием информации об одной и более фазах сканирования, неудовлетворительное качество изображения, выраженная атрофия дистального отдела поджелудочной железы и, как следствие, невозможность точного измерения плотности паренхимы, так как многие пациенты при госпитализации предоставили данные КТ-исследований, выполненных ими амбулаторно в других лечебных учреждениях.

Согласно поставленным задачам, пациенты были разделены на две группы в соответствии с КТ характеристиками структуры поджелудочной железы. На основании данных плотности железы в артериальную и венозную фазы сканирования структуру поджелудочной железы классифицировали как «мягкую»/«твердую», путем вычисления коэффициента накопления контрастного вещества паренхимой. Статистическая обработка данных

проведена при помощи пакета прикладных программ «SPSS» версии 17.0, Statistica v10.0. Значение  $p$  менее чем 0,05 было принято статистически значимым.

В I группу вошли 53 пациента с КТ «мягкой» структурой поджелудочной железы. Дистальный отдел поджелудочной железы данной группы характеризовался большим накоплением контрастного вещества в артериальную и венозную фазы сканирования, диаметр панкреатического протока был не более 3 мм. В данной группе в раннем послеоперационном периоде наиболее часто - в 21 случае (39,6%) регистрировался панкреатический свищ.

Во II группу вошел 91 пациент с КТ «твердой» структурой поджелудочной железы. Дистальный отдел поджелудочной железы данной группы характеризовался большим накоплением контрастного вещества в венозную и отсроченную фазы сканирования, диаметр панкреатического протока был больше, нежели в первой группе и составлял около 4 - 7 мм. В данной группе частота развития панкреатического свища в послеоперационном периоде была значимо ниже и составила 9 случаев (9,8%), неосложненное течение послеоперационного периода было выявлено в 90,2% случаев.

Помимо разницы по частоте осложнений в группах было зафиксирована значимая разница КТ параметров ( $p < 0,05$ ).

В I группе средние значения толщины железы ( $20,23 \pm 4,57$  против  $15,58 \pm 4,86$  мм), плотности в нативную фазу ( $39,85 \pm 8,73$  против  $28,36 \pm 10,03$  HU), коэффициента накопления контрастного вещества паренхимой ( $1,19 \pm 0,15$  против  $0,80 \pm 0,16$ ), объема предполагаемого остатка железы ( $38,17 \pm 13,29$  против  $25,9 \pm 14,19$  см<sup>3</sup>), а также количество ацинарных клеток ( $78,6 \pm 17,82$  против  $27,85 \pm 26,44$  %) было выше, чем во II группе.

Напротив, во II группе значения коэффициента вымывания контрастного вещества паренхимой ( $1,17 \pm 0,64$  против  $0,38 \pm 0,12$ ),

коэффициента относительного вымывания контрастного вещества паренхимой железы ( $1,52 \pm 0,64$  против  $0,76 \pm 0,17$ ), диаметра панкреатического протока ( $6,83 \pm 8,19$  против  $2,35 \pm 1,78$  мм), коэффициента накопления контрастного вещества паренхимой в венозную фазу ( $0,67 \pm 0,11$  против  $0,54 \pm 0,11$ ), коэффициента накопления контрастного вещества паренхимой в отсроченную фазу ( $0,59 \pm 0,15$  против  $0,37 \pm 0,12$ ) были выше, нежели в I группе.

Для решения второй задачи исследования и оценки степени корреляционных связей данных гистологического исследования и КТ параметров в зависимости от течения раннего послеоперационного периода использовали корреляционный анализ Пирсона.

Так, была показана прямая корреляционная связь между количеством ацинарных клеток и КТ «мягкой» структурой железы ( $r = 0,723$ ,  $p = 0,000$ ), а также прямая корреляционная связь между развитием панкреатического свища в послеоперационном периоде с количеством ацинарных клеток ( $r = 0,416$ ,  $p = 0,000$ ) и с КТ «мягкой» структурой железы ( $r = 0,353$ ,  $p = 0,000$ ), что говорит о прямом влиянии КТ «мягкой» структуры железы на течение раннего послеоперационного периода – угроза развития клинически значимого панкреатического свища при этом выше.

Коэффициент накопления контрастного вещества паренхимой поджелудочной железы показал прямую корреляционную связь с количеством ацинарных клеток ( $r = 0,612$ ,  $p = 0,000$ ) и с риском развития панкреатического свища ( $r = 0,220$ ,  $p = 0,008$ ).

Параметр «КТ плотность железы в нативную фазу» указал напрямую корреляционную связь с количеством ацинарных клеток ( $r = 0,570$ ,  $p = 0,000$ ) и с риском развития панкреатического свища ( $r = 0,178$ ,  $p = 0,033$ ).

Выявлена прямая корреляционная связь толщины поджелудочной железы и количества ацинарных клеток ( $r = 0,545$ ,  $p = 0,000$ ) и с риском развития панкреатического свища ( $r = 0,246$ ,  $p = 0,003$ ).

Определена прямая корреляционная связь объема предполагаемого остатка поджелудочной железы и количества ацинарных клеток ( $r= 0,519$ ,  $p=0,000$ ) и с риском развития панкреатического свища ( $r=0,277$ ,  $p=0,001$ ).

Обратная корреляционная связь была продемонстрирована между количеством ацинарных клеток и коэффициентом вымывания контрастного вещества паренхимой ( $r= -0,649$ ,  $p=0,000$ ), а также с риском развития панкреатического свища ( $r=-0,233$ ,  $p=0,005$ ).

Коэффициент относительного вымывания контрастного вещества паренхимой показал обратную корреляционную связь с количеством ацинарных клеток ( $r= -0,517$ ,  $p=0,000$ ) и с риском развития панкреатического свища ( $r=-0,214$ ,  $p=0,010$ ).

Выявлена обратная корреляционная связь коэффициента накопления контрастного вещества в отсроченную фазу и количества ацинарных клеток ( $r=-0,640$ ,  $p=0,000$ ) и с риском развития панкреатического свища ( $r=-0,202$ ,  $p=0,015$ ).

Параметр «диаметр панкреатического протока» проявил обратную корреляционную связь с количеством ацинарных клеток ( $r= -0,547$ ,  $p=0,000$ ) и с риском развития панкреатического свища ( $r=-0,195$ ,  $p=0,019$ ).

Параметры пол, возраст, коэффициенты накопления контрастного вещества паренхимой в артериальную и венозную фазы, панкреатический индекс, плотность парапанкреатической жировой клетчатки не зафиксировали значимой корреляционной связи ни с количеством ацинарных клеток, ни с риском развития панкреатического свища в послеоперационном периоде, по нашему мнению, не могут быть использованы в качестве прогностических факторов при выделении группы риска развития панкреатического свища в раннем послеоперационном периоде.

Для решения третьей задачи исследования была проведена оценка влияния первичной опухоли на структуру поджелудочной железы.

Первичный тип опухолей разделили на две группы: протоковую аденокарциному и внепротоковые опухоли, куда были включены аденокарциномы ампулярной области и двенадцатиперстной кишки, доброкачественные кистозные опухоли, псевдотуморозный панкреатит, нейроэндокринные опухоли вне зависимости от степени дифференцировки. Протоковая аденокарцинома головки поджелудочной железы была выявлена в 79 (54,8%) случаях. Внепротоковые образования были диагностированы в 65 (45,2%) случаев. В группе пациентов с КТ «мягкой» структурой железы протоковая аденокарцинома была выявлена в 22 (41,5%) случаях, внепротоковые опухоли в 31 (58,5%) случаев. В группе пациентов с КТ «твердой» структурой железы, по сравнению с контрольной группой, протоковых аденокарцином было значительно больше – 57 (63%), внепротоковые опухоли были у 34 (37%)  $p=0,066$ . При рассмотрении связи протоковой аденокарциномы и внепротоковых опухолей с частотой развития панкреатического свища было установлено, что из 30 случаев развития панкреатического свища в раннем послеоперационном периоде в 12 (15,19%) случаях первичная опухоль была протокового типа, а в 18 (27,69%) случаях – внепротоковые опухоли. Из них в группе с КТ «мягкой» структурой поджелудочной железы 16 случаев внепротоковых опухолей и 5 случаев протоковой аденокарциномы. В группе с КТ «твердой» структурой поджелудочной железы 7 случаев протоковой аденокарциномы и 2 случая внепротоковых опухолей.

Для решения четвертой задачи исследования - выделения группы повышенного риска по развитию панкреатического свища в послеоперационном периоде были вычислены пороговые значения КТ параметров и гистологического параметра (количество ацинарных клеток) с использованием ROC-анализа.

По данным ROC-анализа пороговое значение количества ацинусов более 72,5%, при котором чувствительность исследования 81%, специфичность 77%.

Пороговое значение коэффициента накопления контрастного препарата паренхимой - более 0,99 (чувствительность 70%, специфичность 70%). Пороговое значение коэффициента вымывания - менее 0,42 (чувствительность 69%, специфичность 75%). Пороговое значение коэффициента накопления контрастного вещества в отсроченную фазу - менее 0,46 (чувствительность 70%, специфичность 63%). Пороговое значение коэффициента относительного вымывания контрастного вещества паренхимой - менее 1 (чувствительность 73%, специфичность 64%). Пороговое значение диаметра протока поджелудочной железы - менее 3,75 мм (чувствительность 83%, специфичность 68%). Пороговое значение толщины поджелудочной железы - более 16,5 мм (чувствительность 83,33%, специфичность 54,39%). Пороговое значение объема предполагаемого остатка поджелудочной железы - более 33,5 см<sup>3</sup> (чувствительность 66,67%, специфичность 73,68%). Пороговое значение плотности железы в нативную фазу - более 32,5 HU (чувствительность 73%, специфичность 50%).

Таким образом, из приведенных КТ параметров и данных гистологического исследования, возможно, выделить показатели с максимальной чувствительностью и специфичностью: количество ацинарных клеток, диаметр протока железы, объем предполагаемого остатка поджелудочной железы, коэффициент накопления контрастного вещества паренхимой железы, коэффициент накопления контрастного вещества в отсроченную фазу, коэффициент относительного вымывания контрастного вещества паренхимой, коэффициент вымывания контрастного вещества.

Такие КТ параметры, как толщина железы и плотность железы в нативную фазу показали высокую чувствительность (83% и 73% соответственно), однако среднюю специфичность (54% и 50%

соответственно), что не позволяет их изолированного применения для оценки вероятности развития панкреатического свища в раннем послеоперационном периоде после ПДР.

Таким образом, цель настоящего исследования, состоящая в оценке возможности компьютерной томографии с контрастным усилением при проксимальных резекциях поджелудочной железы в прогнозировании специфического послеоперационного осложнения - клинически значимого панкреатического свища, была достигнута. Положения, вынесенные нами на защиту, подтвердились результатами проведенного исследования: при помощи дооперационных данных КТ с контрастным усилением возможно оценить структуру поджелудочной железы; данные КТ параметров и гистологического исследования коррелируют между собой и с осложненным течением послеоперационного периода; первичная опухоль влияет на структуру поджелудочной железы и на течение послеоперационного периода; при помощи таких КТ параметров как плотность железы в нативную фазу более 32,5 HU (чувствительность 73%, специфичность 50%), толщина поджелудочной железы более 16,5 мм (чувствительность 83%, специфичность 54%), коэффициент накопления контрастного вещества паренхимой более 0,99 (чувствительность и специфичность 70%), коэффициент вымывания контрастного вещества паренхимой менее 0,42 (чувствительность 69%, специфичность 75%), коэффициент относительного вымывания контрастного вещества паренхимой менее 1 (чувствительность 73%, специфичность 64%), объем предполагаемого остатка поджелудочной железы более 33,5 см<sup>3</sup> (чувствительность 67%, специфичность 74%), диаметр протока поджелудочной железы менее 3,75 мм (чувствительность 83%, специфичность 68%) и количество ацинарных клеток более 72,5% возможно выделить группу высокого риска по развитию осложненного течения раннего послеоперационного периода для своевременного принятия мер профилактики и лечения на дооперационном этапе и в раннем

послеоперационном периоде, направленных на предотвращение развития клинически значимого панкреатического свища.

## ВЫВОДЫ

1. На дооперационном этапе перед панкреатодуоденальной резекцией важно оценить структуру дистального отдела поджелудочной железы, используя такие КТ параметры как: плотность поджелудочной железы в нативную фазу, коэффициент накопления контрастного вещества паренхимой, коэффициент вымывания контрастного вещества паренхимой, коэффициент относительного вымывания контрастного вещества паренхимой, коэффициент накопления контрастного вещества в отсроченную фазу, толщина поджелудочной железы, диаметр панкреатического протока, объем предполагаемого остатка железы.
2. Томографические характеристики дистального отдела поджелудочной железы с контрастным усилением по диагностической значимости сопоставимы с данными морфологического исследования. Количество ацинарных клеток наиболее сильно корреляционно связано с такими КТ параметрами, как: КТ «мягкая» структура железы ( $r=0,723$ ), коэффициент накопления контрастного вещества паренхимой ( $r=0,612$ ), плотность железы в нативную фазу ( $r=0,570$ ), толщина железы ( $r=0,545$ ), объем предполагаемого остатка железы ( $r=0,519$ ), коэффициент вымывания контрастного вещества паренхимой ( $r= -0,649$ ), коэффициент накопления контрастного вещества в отсроченную фазу ( $r=-0,640$ ), диаметр протока железы ( $r=-0,547$ ), коэффициент относительного вымывания контрастного вещества паренхимой ( $r= -0,517$ ).
3. Первичная опухоль влияет на структуру дистального отдела поджелудочной железы. При внепротоковых опухолях КТ «мягкая» структура поджелудочной железы встречается чаще, чем КТ «твердая» структура - 31 (58,5%) и 34 (37%) случаях соответственно. При протоковой аденокарциноме КТ «твердая» структура железы выявлена чаще по сравнению КТ «мягкой» железой - 57 (63%) и 22 (41,4%) случаев соответственно. Первичная опухоль влияет на развитие клинически

значимого панкреатического свища в раннем послеоперационном периоде. Частота развития панкреатического свища почти в 2 раза выше после резекции по поводу внепротоковых опухолей, чем после резекций по поводу протоковой аденокарциномы 18 (27,69%) и 12 (15,19%) случаях соответственно.

4. Вероятность развития клинически значимого панкреатического свища в раннем послеоперационном периоде отягчающего течение послеоперационного панкреатита выше в 3,5 раз при количестве ацинарных клеток более 72,5% (чувствительность 81%, специфичность 77%), в 1,5 раза при плотности железы в нативную фазу более 32,5 HU (чувствительность 73%, специфичность 50%), в 2 раза при толщине поджелудочной железы более 16,5 мм (чувствительность 83%, специфичность 54%), в 3 раза при диаметре протока железы менее 3,75 мм (чувствительность 83%, специфичность 68%), в 2 раза при значениях коэффициента накопления контрастного препарата паренхимой более 0,99 (чувствительность и специфичность 70%), в 3 раза выше при значениях коэффициента вымывания контрастного вещества менее 0,42 (чувствительность 69%, специфичность 75%), в 2 раза выше при значениях коэффициента относительного вымывания контрастного вещества паренхимой менее 1 (чувствительность 73%, специфичность 64%), в 2,5 раза при объеме предполагаемого остатка поджелудочной железы более 33,5 см<sup>3</sup> (чувствительность 67%, специфичность 74%).

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Для оценки КТ структуры планируемого остатка поджелудочной железы перед панкреатодуоденальной резекцией необходимо выполнять КТ органов брюшной полости с соблюдением протокола сканирования: нативная фаза, артериальная фаза, выполненная на 20-35 секундах, венозная фаза, выполненная на 60-80 секундах, отсроченная фаза, выполненная на 5-10 минуте для оценки КТ структуры поджелудочной железы. Для вычисления коэффициента накопления контрастного вещества паренхимой поджелудочной железы наиболее информативными фазами являются артериальная и венозная фазы.

КТ параметры, отражающие структуру поджелудочной железы перед панкреатодуоденальной резекцией, вычисляются на уровне верхних брыжеечных сосудов, когда измеряется плотность железы в нативную и контрастные фазы исследования. Коэффициент накопления контрастного вещества паренхимой поджелудочной железы оценивается как результат отношения его плотности в артериальную и венозную фазы.

Для определения коэффициента вымывания контрастного препарата паренхимой следует рассчитывать отношение значений плотности поджелудочной железы в артериальную фазу к его плотности в отсроченную фазу. Коэффициент накопления контрастного вещества в отсроченную фазу следует вычислять как отношение разницы плотностей в отсроченную и нативную фазы к значениям плотности в отсроченную фазу. Коэффициент относительного вымывания контрастного вещества паренхимой определяется как отношение значений плотности в венозную фазу к значениям плотности в артериальную фазу.

По данным венозной фазы следует определять толщину поджелудочной железы и диаметр протока железы как переднезадний размер на аксиальных срезах на уровне верхних брыжеечных сосудов.

Следует определять объем предполагаемого остатка железы от уровня предполагаемой резекции по данным венозной фазы исследования.

На дооперационном этапе по данным компьютерной томографии с контрастным усилением для оценки структуры поджелудочной железы и для прогнозирования осложненного течения послеоперационного периода целесообразно оценивать тип первичной опухоли. При наличии КТ признаков протоковой аденокарциномы вероятность наличия «твердой» структуры железы выше, а развития клинически значимого панкреатического свища меньше. При наличии признаков внепротоковой опухоли (кистозные и нейроэндокринные опухоли, аденокарциномы ампулярной области и двенадцатиперстной кишки) структура дистального отдела поджелудочной железы в большем количестве случаев «мягкая», а течение послеоперационного периода чаще осложненное.

Для оценки вероятности развития в раннем послеоперационном периоде клинически значимого панкреатического свища необходимо оценивать данные КТ органов брюшной полости на дооперационном этапе с целью определения КТ «мягкой» структуры поджелудочной железы, а также для оценки КТ параметров и выделения их пороговых числовых значений. Для правильного вычисления параметров структуры поджелудочной железы рекомендовано проведение КТ по стандартному протоколу с оценкой плотности железы по фазам сканирования и морфометрическим данным на уровне верхних брыжеечных сосудов.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

ПДР - панкреатодуоденальная резекция

ПС – клинически значимый панкреатический свищ

КТ, МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

КН - коэффициент накопления контрастного вещества паренхимой

КНарт - коэффициент накопления контрастного вещества в артериальную фазу

КНвен -коэффициент накопления контрастного вещества в венозную фазу

КНвыдел -коэффициент накопления контрастного вещества в отсроченную фазу

L/E - коэффициент относительного вымывания контрастного вещества паренхимой

КВ - коэффициент вымывания контрастного вещества

Р/Р - панкреатический индекс

МРТ – магнитно-резонансная томография

T1 ВИ – T1 взвешенные изображения

T2 ВИ – T2 взвешенные изображения

ИМТ – индекс массы тела

TFV -объем общей жировой клетчатки

VFV - объем висцеральной жировой клетчатки

Se - чувствительность метода

Sp – специфичность метода

PPV - положительная прогностическая значимость результата

NPV - отрицательная прогностическая значимость результата

ROI (region of interest) – зона интереса

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Ахтанин, Е.А. Причины возникновения и профилактика панкреатических свищей после резекционных операций на поджелудочной железе / Е.А. Ахтанин, А.Г. Кригер [et al.]// Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. -2014-№5- С. 79–83.
2. Будзинский, С. А. Эндоскопическое ретроградное панкреатическое стентирование при хроническом панкреатите-возможности, ограничения, осложнения/ С. А. Будзинский, С. Г. Шаповальянц [et al.] //Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2014. – №. 3 (103).
3. Будзинский, С. А. Эндоскопическое транспапиллярное панкреатическое стентирование в лечении свищей поджелудочной железы (с комментарием А.Г. Кригера)/ С. А. Будзинский, С. Г. Шаповальянц [et al.] //Хирургия. Журнал им. НИ Пирогова. – 2017. – №. 2. – С. 32-44
4. Восканян, С. Э. Результаты комплексной профилактики острого послеоперационного панкреатита после прямых операций на поджелудочной железе/ С. Э. Восканян, М. В. Забелин [et al.] //Анналы хирургии. – 2015. – №. 6.- С14-19
5. Горин, Д. С. Прогнозирование возникновения панкреатического свища после панкреатодуоденальной резекции/ Д. С. Горин, А.Г. Кригер [et al.] // Хирургия. Журнал им. НИ Пирогова – 2020-№7 – С. 61-67.
6. Дроздов, Е. С. Предикторы возникновения наружных панкреатических свищей после резекции поджелудочной железы/ Е. С. Дроздов, А. П. Кошель [et al.]// Хирургия. Журнал им. НИ Пирогова. – 2020. – №. 11. – С. 107-114.
7. Кабанов, М. Ю. Проксимальная субтотальная панкреатэктомия в лечении рака головки поджелудочной железы/ М.Ю. Кабанов, В. А. Тарасов[et al.] //Анналы хирургической гепатологии. – 2013. – Т. 18. – №. 3.

– С. 15-23.

8. Кабанов, М.Ю. Октреотид-депо в профилактике и лечении наружных панкреатических свищей / М.Ю. Кабанов, И.А Соловьев [et al.]// Вестник хирургии имени ИИ Грекова – 2013 - 172(3) – С. 94-96.
9. Кригер, А. Г. Методологические аспекты и результаты панкреатодуоденальной резекции. / А. Г. Кригер, Д. С. Горин [et al.] //Онкология. Журнал им. ПА Герцена. – 2016. – Т. 5. – №. 5. – С. 15-21.
10. Кригер, А. Г. Профилактика панкреатического свища после панкреатодуоденальной резекции/ А. Г. Кригер, Д. С. Горин [et al.]// Хирургия. Журнал им. НИ Пирогова. – 2020. – №. 11. – С. 61-65.
11. Кригер, А.Г. Послеоперационный панкреатит при хирургических вмешательствах на поджелудочной железе// А.Г. Кригер, В.А. Кубышкин [et al.]// Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова – 2012 -№4 – С. 14-19.
12. Кригер, А.Г. Факторы риска и профилактика послеоперационного панкреатита при резекционных вмешательствах на поджелудочной железе / А.Г. Кригер, Е.А. Ахтанин [et al.]// Хирургия. Журнал им. НИ Пирогова – 2016 - №7- С.4-10.
13. Патютко, Ю.И. Различные виды панкреатодигестивных анастомозов при панкреатодуоденальной резекции / Ю. И. Патютко., Н. Е. Кудашкин [et al.]//Анналы хирургической гепатологии– 2013. – Т. 18. – №. 3. – С. 9-14.
14. Пугаев, А. В. Угнетение секреции поджелудочной железы в лечении больных острым панкреатитом/ А. В. Пугаев, Е. Е. Ачкасов [et al.]//Анналы хирургической гепатологии. – 2006. – Т. 11. – №. 4. – С. 15-22.
15. Смирнов, Д. М. Новый подход в оценке риска формирования наружных панкреатических свищей после панкреатодуоденальной резекции/ Д. М. Смирнов, А. А. Крохин [et al.]//Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2012. – С. 99.
16. Степан, Е.В. Наружные панкреатические свищи-диагностика и

лечение/ Е.В. Степан, М.Л. Роголь [et al.]// Вестник хирургической гастроэнтерологии – 2017 - №1 – С.3-9.

**17.** Степан, Е.В. Принципы лечения больных с наружными панкреатическими свищами / Е.В. Степан, А.С. Ермолов [et al.]// Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова – 2017 - №3 – С.42–49.

**18.** Ханевич, М.Д. Использование антигипоксантных инфузионных растворов для профилактики и лечения послеоперационного панкреатита при панкреатодуоденальной резекции / М.Д. Ханевич, Е.А. Селиванов [et al.]// Биомедицинский журнал Medline. ru. – 2010. – Т. 11. – С.284-290.

**19.** Хатьков И. Е. Прогнозирование панкреатической фистулы после панкреатодуоденальной резекции с помощью компьютерной томографии/ И.Е. Хатьков, С.А. Домрачев [et al.] //Медицинская визуализация. – 2019. – №. 1. – С. 19-27.

**20.** Хатьков, И. Е. Лапароскопическая панкреатодуоденальная резекция: эволюция результатов 215 операций/ И. Е. Хатьков, В. В. Цвиркун [et al.] //Анналы хирургической гепатологии. – 2018. – Т. 23. – №. 1. – С. 47-54.

**21.** Хубутя, М. Ш. Наружные панкреатические свищи при травме поджелудочной железы/ М. Ш. Хубутя, Е. В. Степан [et al.] //Медицинский алфавит. – 2017. – Т. 1. – №. 5. – С. 14-18.

**22.** Шаповальянц, С. Г. Эндоскопическое протезирование протока поджелудочной железы в лечении панкреатических свищей / С. Г. Шаповальянц, А. Г. Мыльников [et al.]// Анналы хирургической гепатологии. – 2012. – Т. 17. – №. 2. – С. 51-54.

**23.** Akgul, O. Postoperative pancreatic fistula following pancreaticoduodenectomy—stratification of patient risk / O. Akgul, K. Merath [et al.]// Journal of gastrointestinal Surgery – 2019 – Т. 23 - №9 – С.1817-1824.

**24.** Allen, P.J. Pasireotide for postoperative pancreatic fistula / P.J. Allen, J. Peter [et al.]// New England Journal of Medicine - 2014. Т. 370 - №21 – С. 2014-

2022.

- 25.** Barbier, L. Predict pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy: ratio body thickness/main duct. / L. Barbier, D. Mège [et al.]// ANZ journal of surgery – 2018 – T. 88 - №5 – C. E451-E455.
- 26.** Bassi C. The 2016 update of the International Study Group (ISGPS) definition and grading of postoperative pancreatic fistula: 11 years after. / C. Bassi, G. Marchegiani [et al.]// Surgery – 2017 – T. 161 - №3 – C.584-591.
- 27.** Bassi, C. Postoperative pancreatic fistula: an international study group (ISGPF) definition. / C. Bassi, C. Dervenis [et al.]// Surgery – 2005 – T. 138 - №1 – C.8-13.
- 28.** Braga, M. A prognostic score to predict major complications after pancreaticoduodenectomy/ M. Braga, G. Capretti [et al.]// AnnSurg. -2011 -№254 – C.702–707.
- 29.** Casadei, R. Are there preoperative factors related to a “soft pancreas” and are they predictive of pancreatic fistulas after pancreatic resection?/ R. Casadei, C.Ricci [et al.] //Surgery today. – 2015. – T.45. – №. 6. – C. 708-714.
- 30.** Cheng, Y. Pancreaticojejunostomy versus pancreaticogastrostomy reconstruction for the prevention of postoperative pancreatic fistula following pancreaticoduodenectomy/ Y.Cheng, M. Briarava [et al.] //CochraneDatabaseofSystematicReviews. – 2017. – №. 9.
- 31.** Coffey, R.C.:Pancreato-Enterostomy and Pancreatectomy / R.C. Coffey/ Am. Surg -1909 -№50 –C.1238.
- 32.** Cohen, I. Cancer of the Peri-ampullary Region of the Duodenum / I. Cohen, R. Colp// Surg., Gynec., and Obst. – 1927 - №45 – C.332.
- 33.** Craighead, C.C. Pancreatoduodenal resection: comments on indications, operative diagnosis, staged procedures, morbid and lethal factors, and survival / C.C. Craighead, R.C. Lien // Ann Surg – 1958 - №147 – C.931-934.
- 34.** Crippa, S. Pancreaticojejunostomy is comparable to

- pancreaticogastrostomy after pancreaticoduodenectomy: an updated meta-analysis of randomized controlled trials/ S. Crippa, R.Cirocchi [et al.] //Langenbeck'sarchives of surgery. – 2016. – T. 401. – №. 4. – C. 427-437.
- 35.** Daskalaki, D. A grading system can predict clinical and economic outcomes of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy: results in 755 consecutive patients / D. Daskalaki, G. Butturini [et al.]// Langenbeck'sarchives of surgery – 2011 –T. 396 - №1 – C. 91-98.
- 36.** Dawra, R. Intra-acinartrypsinogen activation mediates early stages of pancreatic injury but not inflammation in mice with acute pancreatitis/ R. Dawra, R.P. Sah [et al.]// Gastroenterology – 2011 -№141 –C.2210–2217.
- 37.** Deng, Y. Association between the incidence of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy and the degree of pancreatic fibrosis/ Y. Deng, B. Zhao [et al.]// Journal of Gastrointestinal Surgery - 2018 - T. 22 - №3 – C. 438-443.
- 38.** Dinter, D.J. Prediction of anastomotic leakage after pancreatic head resections by dynamic magnetic resonance imaging (dMRI) / D.J. Dinter, N. Aramin [et al.] // Journal of Gastrointestinal Surgery – 2009 - №13 – C.735–744.
- 39.** Do You, D. Randomized controlled study of the effect of octreotide on pancreatic exocrine secretion and pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy/ D. Do You, K. Y. Paik [et al.] //Asian journal of surgery. – 2019. – T. 42. – №. 2. – C. 458-463.
- 40.** D'Onofrio, M. Prevent pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy: possible role of ultrasound elastography / M. D'Onofrio, G. Tremolada [et al.]// Digestivesurgery -2018 – T. 35 - №2 – C. 164-170.
- 41.** Duzkoylu, Y. A Novel Method for the Prediction of Pancreatic fistula Following Pancreaticoduodenectomy by the Assessment of Fatty Infiltration / Y. Duzkoylu, M. Ozdemir [et al.] // Indian Journal of Surgery -2019 – T. 81 - №3 – C.225-231.
- 42.** El Nakeeb, A. Isolated Roux loop pancreaticojejunostomy versus

pancreaticogastrostomy after pancreaticoduodenectomy: a prospective randomized study/ A. ElNakeeb, E. Hamdy [et al.] //HPB. – 2014. – T. 16. – №. 8. – C. 713-722.

**43.** Ellis R. J. Preoperative risk evaluation for pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy/ R. J. Ellis, D. Brock Hewitt [et al.] //Journal of surgical oncology. – 2019. – T. 119. – №. 8. – C. 1128-1134.

**44.** Eshmuminov, D. Systematic review and meta-analysis of postoperative pancreatic fistula rates using the updated 2016 International Study Group Pancreatic Fistula definition in patients undergoing pancreatic resection with soft and hard pancreatic texture/ D. Eshmuminov, M. A. Schneider[et al.] //Hpb. – 2018. – T. 20. – №. 11. – C. 992-1003.

**45.** Friess, H. The risk of pancreaticointestinal anastomosis can be predicted preoperatively / H. Friess, P. Malfertheiner [et al.] // Pancreas. – 1996. – T. 13. – №. 2. – C. 202-208.

**46.** Frossard, J.L. Acute Pancreatitis / J.L. Frossard, M.L. Steer [et al.] // Lancet – 2008 - №371 – C.143-152.

**47.** Frozanpor, F. Impact of pancreatic gland volume on fistula formation after pancreatic tail resection / F. Frozanpor, N. Albiin [et al.] // Journal of the Pancreas – 2010 – T. 11 -№5 – C. 439-443.

**48.** Frozanpor, F. Preoperative pancreas CT/MRI characteristics predict fistula rate after pancreaticoduodenectomy / F. Frozanpor, L. Loizou, [et al.]// Worldjournalofsurgery – 2012 – T. 36 - № 8 – C.1858-1865.

**49.** Fu, S. J. Risk factors and outcomes of postoperative pancreatic fistula after pancreatico-duodenectomy: an audit of 532 consecutive cases/ S. J. Fu, S. L. Shen [et al.] //BMC surgery. – 2015. – T. 15. – №. 1. – C. 1-6.

**50.** Gaujoux, S. Fatty pancreas and increased body mass index are risk factors of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy/S. Gaujoux, A. Cortes [et al.] // Surgery – 2010 – T. 148 – №1 – C.15-23.

- 51.** Grendar, J. In search of the best reconstructive technique after pancreaticoduodenectomy: pancreaticojejunostomy versus pancreaticogastrostomy/J. Grendar, J. F. Ouellet [et al.] //Canadian Journal of Surgery. – 2015. – T. 58. – №. 3. – C. 154.
- 52.** Gudjonsson B. Cancer of the pancreas: 50 years of surgery/ B. Gudjonsson // Cancer -1987 – T. 60 - №9 – C.2284-2303.
- 53.** Gurusamy, K.S. Somatostatin analogues for pancreatic surgery / K.S. Gurusamy, R. Koti. [et al.] // CochraneDatabaseSystRev – 2013 - T4 – C.108-370.
- 54.** Hallet, J. The impact of pancreaticojejunostomy versus pancreaticogastrostomy reconstruction on pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy: meta-analysis of randomized controlled trials/J. Halle, F. S. Zih [et al.]//HPB. – 2015. – T. 17. – №. 2. – C. 113-122.
- 55.** Hanaki, T. The attenuation value of preoperative computed tomography as a novel predictor for pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy/ T. Hanaki, C. Uejima [et al.] // Surgery Today - 2018 – T. 48 - №6 – C.598-608.
- 56.** Harada, N. Acoustic radiation force impulse imaging of the pancreas for estimation of pathologic fibrosis and risk of postoperative pancreatic fistula./ N. Harada, T. Ishizawa, [et al.] // Journal of the American College of Surgeons -2014 – T.219 -№5 –C.887-894.
- 57.** Hashimoto, Y. Dual-phase computed tomography or assessment of pancreatic fibrosis and anastomotic failure risk following pancreatoduodenectomy./ Y. Hashimoto, G.M. Sclabas [et al.] // J GastrointestSurg – 2011 – T.15 - №12 – C.2193 -2204.
- 58.** Hatano, M. Quantification of pancreatic stiffness on intraoperative ultrasound elastography and evaluation of its relationship with postoperative pancreatic fistula / M. Hatano, J. Watanabe [et al.] // International surgery – 2015 – T.100 -№3 – C.497-502.
- 59.** He, T. Pancreaticojejunostomy versus pancreaticogastrostomy after

pancreaticoduodenectomy: a systematic review and meta-analysis/ T. He, Y. Zhao [et al.] //, Digestive surgery -2013 – T.30 - №1 –C.56-69.

**60.** Hong, W. Measurement of Pancreatic Fat Fraction by CT Histogram Analysis to Predict Pancreatic Fistula after Pancreaticoduodenectomy / W. Hong, H. Ha [et al.] //, Korean journal of radiology -2019 –T.20 - №4 – C.599-608.

**61.** Hori, M. Evaluation of the degree of pancreatic fatty infiltration by area-based assessment of CT images: comparison with histopathology-based and CT attenuation index-based assessments/ M. Hori, H. Onaya [et al.] // Japanese journal of radiology – 2016 – T.34 - №10 – C.667-676.

**62.** Hu, B. Y. Risk factors for postoperative pancreatic fistula: analysis of 539 successive cases of pancreaticoduodenectomy/ B. Y. Hu, T. Wan [et al.] //World journal of gastroenterology. – 2016. – T. 22. – №. 34. – C. 7797.

**63.** Jang, J. Y. Randomized multicentre trial comparing external and internal pancreatic stenting during pancreaticoduodenectomy/ J. Y. Jang, Y. R. Chang [et al.] //Journal of British Surgery. – 2016. – T. 103. – №. 6. – C. 668-675.

**64.** Jang, M. Predictive value of sarcopenia and visceral obesity for postoperative pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy analyzed on clinically acquired CT and MRI/ M. Jang, H.W. Park [et al.]// Europeanradiology – 2019 –T.29 - №5 – C.2417-2425.

**65.** Jin, K. Systematic review and meta-analysis of somatostatin analogues in the prevention of postoperative complication after pancreaticoduodenectomy/ K. Jin, H. Zhou [et al.]// DigestiveSurgery. – 2015. – T.32. – №.3. – C. 196-207.

**66.** Kang, J. H. Prediction of pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy by preoperative dynamic CT and fecal elastase-1 levels / J. H. Kang, J. S. Park [et al.]// PloSone -2017 -T.12. – №5. – C. e0177052

**67.** Kantor, O. Using the NSQIP pancreatic demonstration project to derive a modified fistula risk score for preoperative risk stratification in patients undergoing pancreaticoduodenectomy/ O. Kantor, M. S. Talamonti [et al.]

//Journal of the American College of Surgeons. – 2017. – T. 224. – №. 5. – C. 816-825.

- 68.** Katayama, H. Extended Clavien-Dindo classification of surgical complications: Japan Clinical Oncology Group postoperative complications criteria/ H. Katayama, Y. Kurokawa [et al.]// Surgerytoday. – 2016. – T. 46. – №. 6. – C. 668-685.
- 69.** Kausch W. Das Carcinom der Papilla duodeni und seine radikaleEntfernung/ W. Kausch// BeitrKlinChir. – 1912. – T.78. – C.439-486.
- 70.** Kawaida, H. Surgical techniques and postoperative management to prevent postoperative pancreatic fistula after pancreatic surgery/ H. Kawaida, H. Kono [et al.] //World journal of gastroenterology. – 2019. – T. 25. – №. 28. – C. 3722.
- 71.** Ke, Z. Risk factors for postoperative pancreatic fistula: Analysis of 170 consecutive cases of pancreaticoduodenectomy based on the updated ISGPS classification and grading system/ Z. Ke, J. Cui [et al.] //Medicine. – 2018. – T. 97. – №. 35.
- 72.** Keck, T. Pancreatogastrostomy Versus Pancreatojejunostomy for RECOstruction After PANCreatoduodenectomy (RECOPANC, DRKS 00000767): Perioperative and Long-term Results of a Multicenter Randomized Controlled Trial / T. Keck, U. F. Wellner [et al.]// Annals of surgery. – 2016. – T.263. – №.3. – C. 440.
- 73.** Kim, S.Y. Quantitative assessment of pancreatic fat by using unenhanced CT: pathologic correlation and clinical implications/ S.Y. Kim, H. Kim [et al.]// Radiology – 2014 -№271 –C.104-112.
- 74.** Kim, T. Pancreatic mass due to chronic pancreatitis: correlation of CT and MR imaging features with pathologic findings/ T. Kim, T. Murakami [et al.]// AJR. Am. J. Roentgenol – 2001 – T.177 - №2 – C. 367–371.
- 75.** Kim, Z. Prediction of post-operative pancreatic fistula in pancreaticoduodenectomy patients using pre-operative MRI: a pilot study/ Z.

Kim, M. J. Kim [et al.]// HPB -2009 – T.1 - №3 – C.215-221.

**76.** Kirihara, Y. Prediction of pancreatic anastomotic failure after pancreatoduodenectomy: the use of preoperative, quantitative computed tomography to measure remnant pancreatic volume and body composition/ Y. Kirihara, N.. Takahashi [et al.]// Annals of surgery – 2013 – T.257. – №.3. – C. 512-519.

**77.** Kurumboor, P. Octreotide does not prevent pancreatic fistula following pancreatoduodenectomy in patients with soft pancreas and non-dilated duct: a prospective randomized controlled trial/ P. Kurumboor, K. N. Palaniswami [et al.] //Journal of Gastrointestinal Surgery. – 2015. – T.19. – №. 11. – C. 2038-2044.

**78.** La"msa", T. Effects of diameter, number and tightness of sutures on pancreatic injury response/ T. La"msa", H.T. Jin [et al.]// DigestiveSurgery. – 2008. – T.25. – №.4. – C.269-277.

**79.** La"msa", T. Pancreatic injury response is different depending on the method of resecting the parenchyma/ T. La"msa", H.T. Jin [et al.]//Journal of Surgical Research. – 2009. – T.154. – №.2. – C.203-211.

**80.** Laaninen, M. 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/ M. Laaninen, M. Bläuer [et al.]// Pancreas -2012 – T.41 - №6 – C.957-961.

**81.** Lee, S.E. Measurement of pancreatic fat by magnetic resonance imaging: predicting the occurrence of pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy/ S.E. Lee, J.Y. Jang [et al.]// Annals of surgery. – 2010. – T.251. – №.5. – C. 932-936.

**82.** Lee, T.K. Prediction of postoperative pancreatic fistulas after pancreatectomy: assessment with acoustic radiation force impulse elastography/ T.K. Lee, C.M. Kang [et al.]// J UltrasoundMed -2014 - №33 – C.781–786.

**83.** Maehira, H. Computed Tomography Enhancement Pattern of the Pancreatic Parenchyma Predicts Postoperative Pancreatic Fistula After

Pancreaticoduodenectomy/ H. Maehira, H. Iida [et al.]// *Pancreas* – 2019 - T. 48. – №. 2. – C. 209-215.

**84.** Mathur, A. Fatty pancreas: a factor in postoperative pancreatic fistula/ A. Mathur, H. Pitt [et al.]// *Annals of surgery.* – 2007. – T. 246. – №. 6. – C. 1058-1064.

**85.** McAuliffe, J. C. Computed tomography attenuation and patient characteristics as predictors of complications after pancreaticoduodenectomy/ J. C. McAuliffe, K. Parks [et al.]// *HPB.* – 2013. – T. 15. – №. 9. – C. 709-715.

**86.** McMillan, M. T. Prophylactic octreotide for pancreatoduodenectomy: more harm than good?/ M. T. McMillan, J. D. Christein [et al.] // *Hpb.* – 2014. – T. 16. – №. 10. – C. 954-962.

**87.** Menahem, B. Pancreaticogastrostomy is superior to pancreaticojejunostomy for prevention of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy: an updated meta-analysis of randomized controlled trials/ B. Menahem, L. Guittet, [et al.]// *AnnSurg* – 2015 –T.261 - №5 – C.882-7.

**88.** Mungroop, T. H. Alternative fistula risk score for pancreatoduodenectomy (a-FRS): design and international external validation/ T. H. Mungroop, L. B. Van Rijssen [et al.] // *Annals of surgery.* – 2019. – T. 269. – №. 5. – C. 937-943.

**89.** Nahm, C. B. Density and enhancement of the pancreatic tail on computer tomography predicts acinar score and pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy/ C. B. Nahm, I. Lui, [et al.]// *HPB.* – 2019. – T. 21. – №. 5. – C. 604-611.

**90.** Nahm, C. B. Postoperative pancreatic fistula: a review of traditional and emerging concepts/ C. B. Nahm, S. J. Connor [et al.]// *Clinical and experimental gastroenterology.* – 2018. – T. 11. – C. 105.

**91.** Nishida, Y. Preoperative sarcopenia strongly influences the risk of postoperative pancreatic fistula formation after pancreaticoduodenectomy/ Y. Nishida, Y. Kato [et al.]// *Journal of Gastrointestinal Surgery* – 2016. – T. 20. –

№. 9. – C. 1586-1594.

- 92.** Okamoto, A. Fistulation method: simple and safe pancreaticojejunostomy after pancreatoduodenectomy/ A. Okamoto, K. Tsuruta [et al.]// *Surgery* -2000 – T. 127. – №. 4. – C. 433-438.
- 93.** Panwar, R. Prediction of pancreatic fistula and fibrosis in patients undergoing pancreatic resections using differential pancreatic enhancement pattern on multiphasic computed tomography (MPCT) scan: a prospective study/ R. Panwar, A. A. Khan [et al.]// *HPB* – 2016. – T. 18. – C. e450.
- 94.** Pecorelli, N. Effect of sarcopenia and visceral obesity on mortality and Pancreatic fistula following pancreatic cancer surgery/ N. Pecorelli, G. Carrara, [et al.]// *British Journal of Surgery* – 2016. – T. 103. – №. 4. – C. 434-442.
- 95.** Pessaux, P. External pancreatic duct stent decreases pancreatic fistula rate after pancreaticoduodenectomy: prospective multicenter randomized trial/ P. Pessaux, A. Sauvanet [et al.]// *Annals of surgery*. – 2011. – T. 253. – №. 5. – C. 879-885.
- 96.** Poon, R.T. External drainage of pancreatic duct with a stent to reduce leakage rate of pancreaticojejunostomy after pancreaticoduodenectomy: a prospective randomized trial/ R.T. Poon, S.T. Fan [et al.]// *Annals of surgery*. – 2007. – T. 246. – №. 3. – C. 425.
- 97.** Pratt, W. Postoperative pancreatic fistulas are not equivalent after proximal, distal, and central pancreatectomy/ W. Pratt, S. K Maithel [et al.]// *Journal of Gastrointestinal Surgery*. – 2006. – T. 10. – №. 9. – C. 1264-1279.
- 98.** Pratt, W.B. Clinical and economic validation of the International Study Group of Pancreatic Fistula (ISGPF) classification scheme/ W.B. Pratt, S. K. Maithel [et al.]// *Annals of surgery*. – 2007. – T. 245. – №. 3. – C. 443-51.
- 99.** Ra'ity, S. Postoperative acute pancreatitis as a major determinant of postoperative delayed gastric emptying after pancreaticoduodenectomy/ S. Ra'ity, J., Sand [et al.]// *Journal of gastrointestinal surgery*. – 2006. – T. 10. – №. 8. – C.

1131-1139.

- 100.** Reid-Lombardo K.M. Pancreatic anastomotic leakage after pancreaticoduodenectomy in 1,507 patients: a report from the pancreatic anastomotic leak study group/ K.M. Reid-Lombardo, M.B. Farnell [et al.]// *Journal of Gastrointestinal Surgery*. – 2007. – T. 11. – №. 11. – C. 1451-1459.
- 101.** Riediger, H. Computed tomography-based planimetry of the pancreatic transection line in risk evaluation for postoperative pancreatic fistula after pancreatic head resection/ H. Riediger, C. M. Krueger [et al.]// *Zentralblattfur Chirurgie*. – 2016. – T. 141. – №. 4. – C. 446-453.
- 102.** Roberts, K.J. Pre-operative prediction of pancreatic fistula: is it possible?/ K.J. Roberts, R. Storey [et al.]// *Pancreatology*– 2013. – T. 13. – №. 4. – C. 423-428.
- 103.** Roberts, K.J. Scoring System to Predict Pancreatic Fistula After Pancreaticoduodenectomy: A UK Multicenter Study/ K.J. Roberts, R.P. Sutcliffe [et al.]// *Annals of surgery*. – 2015. – T. 261. – №. 6. – C. 1191-1197.
- 104.** Rosso, E. The role of “fatty pancreas” and of BMI in the occurrence of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy/ E. Rosso, S. Casnedi [et al.]// *Journal of Gastrointestinal Surgery*. – 2009. – T. 13. – №. 10. – C. 1845
- 105.** Ryu, Y. Validation of original and alternative fistula risk scores in postoperative pancreatic fistula/ Y. Ryu, S. H. Shin [et al.]//*Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*. – 2019. – T. 26. – №. 8. – C. 354-359.
- 106.** Sachs, T.E. The pancreaticojejunal anastomotic stent: friend or foe? / T.E. Sachs, W. B. Pratt [et al.]// *Surgery*. – 2013. – T. 153. – №. 5. – C. 651-662.
- 107.** Sandini, M. Preoperative computed tomography to predict and stratify the risk of severe pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy/M. Sandini, D. P. Bernasconi [et al.]// *Medicine*. – 2015. – T. 94. – №. 31
- 108.** Sarr, M.G. The potent somatostatin analogue vapreotide does not decrease pancreas-specific complications after elective pancreatectomy: a prospective,

- multicenter, double-blinded, randomized, placebo-controlled trial/ M.G. Sarr, Group T. P. S. [et al.]// Journal of the American College of Surgeons. – 2003. – T. 196. – №. 4. – C. 556-564.
- 109.** Sauve, L. Des Pancreatectomies/ L. Sauve// Rev. de Chir. – 1908 -№.37 -C. 113
- 110.** Schröder, F.F. The preoperative CT-scan can help to predict postoperative complications after pancreatoduodenectomy/ F. F. Schröder, F. De Graaff [et al.]//BioMed research international– 2015. – T. 2015.
- 111.** Shamali, A. et al. Elderly patients have similar short term outcomes and five-year survival compared to younger patients after pancreaticoduodenectomy/ A. Shamali, H. D. De'Ath [et al.] //International Journal of Surgery. – 2017. – T. 45. – C. 138-143.
- 112.** Søreide, K. Risk factors and preventive strategies for post-operative pancreatic fistula after pancreatic surgery: a comprehensive review/ K. Søreide, K. J. Labori [et al.] //Scandinavian journal of gastroenterology. – 2016. – T. 51. – №. 10. – C. 1147-1154.
- 113.** Sugimoto, M. In patients with a soft pancreas, a thick parenchyma, a small duct, and fatty infiltration are significant risks for pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy/ M. Sugimoto, S. Takahashi [et al.]//Journal of Gastrointestinal Surgery. – 2017. – T. 21. – №. 5. – C. 846-854.
- 114.** Sugimoto, M. Pancreatic perfusion data and post- pancreaticoduodenectomy outcomes/ M. Sugimoto, S. Takahashi [et al.]// journal of surgical research. – 2015. – T. 194. – №. 2. – C. 441-449.
- 115.** Sweet, J. E. The Surgery of the Pancreas/ J. E. Sweet// J. B. Lippincott Co., Philadelphia, Pa. - 1915.
- 116.** Tajima, Y. Risk factors for pancreatic anastomotic leakage: the significance of preoperative dynamic magnetic resonance imaging of the pancreas as a predictor of leakage/ Y. Tajima, T. Kuroki [et al.]// Journal of the American

College of Surgeons. – 2006. – T. 202. – №. 5. – C. 723-731.

**117.** Tajima, Y. Use of the time-signal intensity curve from dynamic magnetic resonance imaging to evaluate remnant pancreatic fibrosis after pancreaticojejunostomy in patients undergoing pancreaticoduodenectomy/ Y. Tajima, S. Matsuzaki [et al.]// British journal of surgery. – 2004. – T. 91. – №. 5. – C. 595-600.

**118.** Tani, M. Use of omentum or falciform ligament does not decrease complications after pancreaticoduodenectomy: nationwide survey of the Japanese Society of Pancreatic Surgery/ M. Tani, M. Kawai [et al.]// Surgery – 2012. – T. 151. – №. 2. – C. 183-191.

**119.** Tranchart, H. Preoperative CT scan helps to predict the occurrence of severe pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy/ H. Tranchart, S. Gaujoux [et al.]// Annals of Surgery– 2012. – T. 256. – №. 1. – C. 139-145.

**120.** Uchida, E. Relationship between grade of fibrosis in pancreatic stump and postoperative pancreatic exocrine activity after pancreaticoduodenectomy/ E. Uchida, T. Tajiri [et al.]// Journal of Nippon Medical School– 2002. – T. 69. – №. 6. – C. 549-556.

**121.** Vollmer, C.M. A root-cause analysis of mortality following major pancreatectomy/ C.M. Vollmer, N. Sanchez [et al.]// Journal of gastrointestinal surgery. – 2012. – T. 16. – №. 1. – C. 89-103.

**122.** Watanabe, H. Fibrosis and postoperative fistula of the pancreas: correlation with MR imaging findings—preliminary results/H. Watanabe, M. Kanematsu [et al.]// Radiology – 2014. – T. 270. – №. 3. – C. 791-799.

**123.** Whipple, A. O. Treatment of carcinoma of the ampulla of Vater/ A.O. Whipple, W.B. Parsons [et al.]//Annals of surgery– 1935. – T. 102. – №. 4. – C. 763.

**124.** Winter, J.M. 1423 pancreaticoduodenectomies for pancreatic cancer: A single-institution experience/ J.M. Winter, J.L. Cameron [et al.]// Journal of

gastrointestinal surgery. – 2006. – T. 10. – №. 9. – C. 1199-1211

**125.** Winter, J.M. Does pancreatic duct stenting decrease the rate of pancreatic fistula following pancreaticoduodenectomy? Results of a prospective randomized trial/ J.M. Winter, J.L. Cameron [et al.]// Journal of gastrointestinal surgery. – 2006. – T. 10. – №. 9. – C. 1280-1290.

**126.** Xiong, J.J. Meta-analysis of pancreaticogastrostomy versus pancreaticojejunostomy after pancreaticoduodenectomy/ J.J. Xiong, C.L. Tan [et al.]// British Journal of Surgery. – 2014. – T. 101. – №. 10. – C. 1196-1208.

**127.** Yardimci, S. A simple method to evaluate whether pancreas texture can be used to predict pancreatic fistula risk after pancreatoduodenectomy/ S. Yardimci, Y.B. Kara [et al.]// Journal of Gastrointestinal Surgery. – 2015. – T. 19. – №. 9. – C. 1625-1631.

**128.** Yeo, C.J. A prospective randomized trial of pancreaticogastrostomy versus pancreaticojejunostomy after pancreaticoduodenectomy/ C.J. Yeo, J.L. Reid-Lombardo [et al.]// Annals of surgery. – 1995. – T. 222. – №. 4. – C. 580.

**129.** Yoon, J.H. Pancreatic steatosis and fibrosis: quantitative assessment with preoperative multiparametric MR imaging/ J.H. Yoon, J.M. Lee [et al.]// Radiology. – 2016. – T. 279. – №. 1. – C. 140-150.

**130.** Young, S. Pasireotide is not effective in reducing the development of postoperative pancreatic fistula/ S. Young, M. L. Sung [et al.] //HPB. – 2018. – T. 20. – №. 9. – C. 834-840.