

СЕРОШТАНОВ

Василий Владимирович

ПРОФИЛАКТИКА РАННИХ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ
ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ
ПОСЛЕ РЕЗЕКЦИИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

3.1.9. – хирургия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Лубянский Владимир Григорьевич – доктор медицинских наук, профессор.

Официальные оппоненты:

Винник Юрий Семенович – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет им. Проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра общей хирургии им. Проф. М.И. Гульмана, заведующий

Подолужный Валерий Иванович – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра госпитальной хирургии, профессор

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «__»____2022 г. в __ часов на заседании диссертационного совета Д 21.2.001.02 на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (656038, г. Барнаул, проспект Ленина, 40).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России (656038, г. Барнаул, ул. Папанинцев, 126; <http://www.asmu.ru/nauka-i-innovatsii/ds/>).

Автореферат разослан «__»____2022г.

Ученый секретарь
диссертационного совета

Николаева Мария Геннадьевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Среди населения развитых и развивающихся стран заболеваемость хроническим панкреатитом возрастает с каждым годом (S.A. Pendharkar, 2017; М.С. Петров, 2019). В России она колеблется от 25 до 50 случаев на 100 000 населения. В странах Запада уровень распространенности заболевания хроническим панкреатитом находится в диапазоне от 1 до 53 случаев на 100 000 населения (И.В. Маев, 2005; M.W. Buchler, 2009; P. Lévy, 2014). Летальность от осложнений хронического панкреатита достигает до 20% (О.Н. Минушкин, 2007; F. Bendtsen, 2010; A.Y. Xiao, 2016; М.С. Петров, 2019).

Хирургическое лечение больных с хроническим панкреатитом позволяет предотвратить формирование осложнений и улучшить качество жизни больных (А.Г. Кригер, 2016). Операцией выбора в настоящее время является дуоденумсохраняющая резекция поджелудочной железы (С.Ф. Frey, 2003; А.С. Полякевич, 2007; M.S. Janot, 2010).

Профилактика ранних послеоперационных осложнений после дуоденумсохраняющих резекций является одной из нерешенных проблем абдоминальной хирургии (А.Г. Кригер, В.А. Кубышкин, 2012; Р.Е. Громыко, 2013). К ранним послеоперационным осложнениям относят несостоятельность панкреатокишечного анастомоза, образование свищей, кровотечения, абсцессы, острый панкреатит, сепсис. По статистике ранние послеоперационные осложнения у больных хроническим панкреатитом после резекции поджелудочной железы возникают в 30 % случаев (С.Ф. Багненко, 2021). Летальность от них достигает 10% (А.Т. Щастный, 2011; А.В. Воробей 2013).

Степень разработанности темы

Несмотря на имеющиеся достижения в лечении хронического панкреатита, не всегда возможно предотвратить развитие послеоперационных осложнений после резекции поджелудочной железы (Д. Лью, 2017). Среди причин возникновения несостоятельности панкреатоэнтероанастомоза выделяют воздействие панкреатических ферментов на область шва, неоднородность сшиваемых тканей, особенности техники кишечного шва, деформацию отводящей от соустья кишечной петли, воспалительный процесс в тканях поджелудочной железы (Т.Г. Дюжева, 2016). Диагностика послеоперационных осложнений сложна и

базируется не только на клинических данных, но и на методах специальных обследований, которые, зачастую, не могут дать точной картины развивающегося осложнения (Л.М. Портной, 2002; К. Darge, 2009; Д.С. Бордин, 2017).

Разрабатываются различные методы профилактики и лечения ранних послеоперационных осложнений: медикаментозная профилактика (Н.Н. Крылов, 2011; М.Ю. Кабанов, А.А. Щеголев, 2013; А.Г. Кригер, 2016), новые варианты кишечного шва с использованием атравматичного шовного материала (Р.Е. Громыко, 2013; В.Л. Коробка, 2014; Y. Zhang, 2014). В то же время их эффективность не велика.

Представляется актуальной задача разработки эффективных методов профилактики ранних послеоперационных осложнений и, преимущественно, несостоятельности панкреатокишечного анастомоза у больных после резекции поджелудочной железы.

Цель настоящего исследования

Улучшить результаты дуоденумсохраняющей резекции поджелудочной железы у больных с хроническим панкреатитом путем внедрения технологий герметизации панкреатокишечного анастомоза.

Задачи исследования

1. Проанализировать результаты дуоденумсохраняющих резекций поджелудочной железы у больных с хроническим панкреатитом в группе сравнения.
2. Провести экспериментальные исследования оценки эффективности клеевых композиций в профилактике несостоятельности панкреатокишечного анастомоза и разработать технологию применения фибринового композита для герметизации панкреатокишечного соустья в клинике.
3. Разработать показания и технику герметизации панкреатокишечного анастомоза свободным концом выключенной по Ру кишечной петли.
4. Дать оценку эффективности предложенным новым технологиям по сравнению с традиционными в профилактике послеоперационных осложнений.

Научная новизна исследования

Впервые разработан оригинальный состав фибринового композита для герметизации швов панкреатокишечного анастомоза. Впервые исследована роль пластического материала – свободного конца

выключенной по Ру кишечной петли в формировании панкреатокишечного анастомоза в случаях наличия воспалительной инфильтрации ткани поджелудочной железы. Проведено сравнение эффективности применения предложенных методов с рекомендованной медикаментозной профилактикой развития ранних осложнений после резекции поджелудочной железы у больных хроническим панкреатитом. Установлено наличие лучших результатов в группе с применением предложенных методов герметизации швов панкреатокишечного анастомоза, характеризующихся меньшим числом послеоперационных осложнений и летальных исходов, уменьшение сроков лечения.

Теоретическая и практическая значимость работы

Разработана технология применения герметизации панкреатокишечного анастомоза оригинальным фибриновым композитом, заключающаяся в нанесении на область шва панкреатокишечного соустья криопреципитата плазмы крови человека, смешанной с тромбином и глюконатом кальция. Разработана и предложена методика герметизации свободным концом выключенной по Ру кишечной петли в случаях воспалительной инфильтрации ткани поджелудочной железы и парапанкреальной клетчатки. Применение предложенных методов позволяют снизить количество больных с несостоятельностью панкреатокишечного анастомоза на 16% и избежать летальных исходов. Сокращены сроки лечения больных.

Внедрение результатов исследования в практику

Внедрение в клиническую практику полученных результатов проведено в хирургических отделениях на базе КГБУЗ «Краевая клиническая больница», КГБУЗ ККБСМП №1 и КГБУЗ БСМП №2 г.Барнаула. Материалы работы используются в учебном процессе на кафедре госпитальной хирургии и кафедре факультетской хирургии им. проф. И.И. Неймарка с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» МЗ РФ.

Апробация материалов работы

Основные положения и результаты диссертационной работы были доложены и обсуждены на XX городской научно-практической конференции молодых ученых «Молодежь-Барнаулу» (Барнаул, 2018), заседаниях Алтайского краевого научно-практического общества хирургов (2016, 2017, 2018, 2019, 2020, 2021), VII съезде хирургов Сибири

(Красноярск, 13-14 ноября 2019), на международных панкреатологических форумах (2nd Congress of Hepatobiliary & Pancreas Surgery, 2014; E-АНРВА, 2015; World Pancreas Forum, 2017, 2019; ISLS-2021).

Положения, выносимые на защиту

1. В экспериментальных исследованиях применение разработанного оригинального фибринового композита приводит к появлению фиброзной ткани, герметизирующей зону шва панкреатокишечного анастомоза.

2. Использование оригинального фибринового композита для герметизации шва панкреатокишечного анастомоза дает лучшие результаты по сравнению с медикаментозными методами профилактики осложнений после дуоденумсохраняющей резекции поджелудочной железы у больных хроническим панкреатитом.

3. Применение герметизации шва панкреатокишечного анастомоза свободным концом кишечной петли показано больным с хроническим панкреатитом в случае наличия воспалительной инфильтрации ткани поджелудочной железы и парапанкреальной клетчатки. Технология позволяет снизить риск прорезания швов и несостоятельности панкреатокишечного анастомоза.

4. Применение разработанных методик герметизации шва панкреатокишечного анастомоза позволяет снизить количество осложнений на 16% и достигнуть снижения летальных исходов у больных хроническим панкреатитом.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 14 печатных работ, в том числе 3 статьи в научных журналах и изданиях, включённых в перечень российских рецензируемых научных журналов, рекомендованных ВАК, 1 из них в индексируемой базе Scopus, 1 публикация на зарубежном конгрессе по панкреатологии. Имеется 2 патента на изобретения № 2549484 и № 2749983.

Личный вклад автора

Весь материал, представленный в диссертации, получен, обработан и проанализирован лично автором. Изучена отечественная и зарубежная литература по исследуемой проблеме. Проведён ретроспективный анализ историй болезни больных с хроническим панкреатитом. Автор принимал участие в операциях на протяжении всего исследования. Он самостоятельно проводил сбор и систематизацию первичных клинических материалов,

экспериментальные исследования, выполнял статистическую обработку с интерпретацией результатов и написание диссертации.

Объем и структура диссертации:

Работа включает 120 страниц машинописного текста и содержит введение, обзор литературы, главу о материалах и методах исследования, главы собственного исследования, а также заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы, содержащий 154 наименования (79 отечественных и 75 иностранных источников) и 2 приложения. Результаты диссертационной работы проиллюстрированы 11 таблицами и 34 рисунками.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют специальности 3.1.9. – хирургия (медицинские науки), а именно пунктам 1, 2, 3, 4, 5 паспорта специальности «Хирургия».

Дизайн исследования

Работа выполнена в несколько этапов: экспериментальное исследование *in vitro*, экспериментальное исследование на лабораторных животных (30 лабораторных крыс и 6 минипигов); клиническое исследование.

Характер клинического исследования: ретро- и проспективное контролируемое рандомизированное сравнительное в параллельных группах. Диссертационное исследование одобрено этическим комитетом (протокол № 8 от 30.09.2021г.) ФГБОУ ВО Алтайский государственный медицинский университет Минздрава России и проводилось на базе отделения общей хирургии КГБУЗ «Краевая клиническая больница» г.Барнаул в период с 2014 года по 2021 год.

Статистическая обработка данных

Обработку и графическое представление данных осуществляли с помощью компьютерных программ Statistica 12.0 корпорации StatSoft (США) и Microsoft Office Excel 2017 (США), использовали Т-критерий Стьюдента, F-критерий Фишера, парный Т-критерий Стьюдента, критерий χ^2 , непараметрические U-критерий Манна-Уитни и W-критерий Вилкоксона (для связанных выборок). Критический уровень значимости (p) при проверке нулевой гипотезы принимали равный 0,05. При сравнении нескольких групп между собой использовали поправку Бонферрони.

Результаты статистической обработки данных представлены в виде таблиц и использовались в рисунках и графиках.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Задачей этапа экспериментального исследования *in vitro* было выяснение условий формирования фибринового сгустка, подбор компонентов для оригинального фибринового клея; изучение условий растворения фибринового сгустка в пробирке под воздействием панкреатического сока. Исследована возможность добавления к фибриноному сгустку различных компонентов для улучшения свойств его агрегированного состояния.

Этап исследования *in vitro* заключался в оценке литической активности ферментов панкреатического сока на фибриновый сгусток.

Анализ жидкости, собранной из пробирок в процессе биодеградации сгустков, проводился в условиях отделения лабораторной диагностики Краевой клинической больницы (зав. лабораторией д.м.н. Мамаев А.Н.).

Задачей следующего этапа экспериментального исследования на лабораторных животных является моделирование фибринового покрытия в области панкреатокишечного анастомоза. Оценивалось разрастание фиброзной ткани в зависимости от применения технологий герметизации, а также характер воспалительной реакции в зоне применения различных клеевых компонентов.

В исследование были включены 30 половозрелых крыс чистой линии, обоего пола, массой от 500 до 800 гр., 6 свиней чистой линии, породы Вьетнамская свинья, весом от 8 до 16 кг.

На лабораторных крысах выполнялось моделирование процесса заживления после нанесения операционной травмы. На лабораторных минипигах выполнялось моделирование панкреатокишечного анастомоза, оценка процесса заживления после формирования панкреатокишечного анастомоза с нанесением на область шва различных клеевых композитов.

Крысы были разделены на 3 группы, в зависимости от варианта моделирования процесса образования фиброзной ткани в области соустья, с равным количеством особей в каждой группе.

В первую группу (контроль) были включены 10 крыс, которым выполнялась лапаротомия, в области брыжейки тонкой кишки формировалась область свободная от брюшины, которая затем ушивалась

атравматичным шовным материалом 3/0. Во второй группе 10 крысам после рассечения брюшины в области брыжейки тонкой кишки и ее ушивания наносился клей «Сульфакрилат» производства АО ФНПЦ «Алтай», г.Бийск. В третьей группе 10 крысам после пересечения брюшины в области брыжейки тонкой кишки и ее ушивания наносился оригинальный фибриновый композит.

В первой подгруппе каждой из трех групп крысы выводились из эксперимента последовательно, по 1 в 1-й, 2-й, 3-й, 4-й и 5-й день после операции. Во второй подгруппе из каждой группы все 5 крыс выводились на 5 сутки после операции.

Фрагмент брыжейки тонкой кишки фиксировался погружением в раствор формалина с последующим гистологическим исследованием.

На следующем этапе экспериментального исследования на свиньях породы «вьетнамская свинья» выполнялось моделирование панкреатокишечного анастомоза, оценивалась картина герметизации панкреатокишечного анастомоза в зависимости от применяемых для этого клеевых композитов.

Было прооперировано 6 животных. Техника: лапаротомия, выключение по Ру кишечной петли. В области тела поджелудочной железы выполнялся продольный разрез длиной до 5 см с иссечением части ткани железы до обнаружения панкреатического протока. Мобилизованный отводящий конец тонкой кишки располагался изоперистальтически. Далее следовал один из вариантов экспериментального исследования: формирование панкреатокишечного анастомоза без применения технологий герметизации шва, укрепление панкреатокишечного анастомоза с применением полимерного синтетического клея «Сульфакрилат», герметизация панкреатокишечного анастомоза с применением оригинального фибринового композита. Последним формировался межкишечный анастомоз.

Животные были разделены на 3 группы:

1 группа – контроль, где формировался панкреатокишечный анастомоз без применения технологий герметизации анастомоза.

Во 2 группе – операция выполнялась аналогичным способом, на область панкреатокишечного анастомоза наносился клей «Сульфакрилат».

В 3 группе – после выполненных мероприятий по моделированию панкреатокишечного анастомоза на область шва наносились компоненты оригинального фибринового клея.

Клинический этап исследования

Всего обследовано 168 пациентов обоего пола с хроническим панкреатитом в возрасте от 20 до 68 лет. Средний возраст составил – $54 \pm 4,6$ года. В исследование вошли 123 (73,2%) мужчины и 45 (26,8%) женщин.

Критерии включения: пациенты, поступившие в стационар в плановом порядке с диагнозом хронический панкреатит, подтверждённым инструментальными и лабораторными исследованиями; наличие в анамнезе острого панкреатита давностью более 6 месяцев; согласие больных на участие в исследовании.

Критерии исключения: больные моложе 20 и старше 68 лет; больные, в анамнезе у которых имелся перенесённый острый панкреатит до 6 месяцев; больные с постнекротическими кистами поджелудочной железы; больные с онкологическими заболеваниями поджелудочной железы; отказ пациентов от участия в исследовании.

Больным выполнялась резекция поджелудочной железы по Фрею.

Проведен сбор клинических, лабораторных и инструментальных данных, сформирована база данных. В соответствии с задачами исследования и в зависимости от методов лечения, все больные были разделены на группы. Группы были сопоставимы по диагнозам, формам хронического панкреатита, полу, возрасту и срокам лечения:

В процессе работы был произведен ретроспективный анализ историй болезней больных с хроническим панкреатитом, прооперированных в отделении общей хирургии Краевой клинической больницы г. Барнаул в период с 2000 по 2016 год. Эти больные были включены в **группу сравнения**, кому выполнялась медикаментозная профилактика послеоперационных осложнений - 111 (66,1%) человек.

В **основную группу** вошли 57 (33,9%) больных хроническим панкреатитом, которым с целью профилактики ранних послеоперационных осложнений применяли один из 3 изучаемых способов герметизации панкреатокишечного анастомоза. Она была разделена на 3 подгруппы:

В первую подгруппу (2а) вошли пациенты, которым панкреатокишечный анастомоз был герметизирован синтетическим клеем «Сульфакрилат» производства АО ФНПЦ «Алтай», г. Бийск – 11 (6,5%)

человек. Технология операции в данной группе заключалась в нанесении на область шва панкреатокишечного анастомоза полимерного клея в объеме 2,5 мл. Клей наносился тонким слоем с последующим выжиданием экспозиции в 30 секунд до образования плотной прозрачной структуры на поверхности панкреатокишечного анастомоза.

Вторую подгруппу (2б) составили пациенты с панкреатокишечным анастомозом, герметизированным при помощи оригинального фибринового композита – 32 (19,0%) человека. Фибриновый композит приготавливали ex tempore путем смешивания 10 мл криопреципитата одноклассовой плазмы крови человека, тромбина в дозировке 300 ЕД, 10 мл 10% раствора глюконата кальция. В результате образуется густая гелеобразная субстанция, которая моделируется по поверхности шва анастомоза (Патент № 2749983). Она накрывает однорядный шов, вколы и межтканевые промежутки, проникая между швами (Рисунок 1).



Рисунок 1 – Интраоперационная фотография. Клинический этап исследования. Герметизация панкреатокишечного анастомоза оригинальным фибриновым композитом.

Иссеченный в процессе операции фрагмент поджелудочной железы подвергался обязательному срочному гистологическому исследованию во время операции и плановому гистологическому исследованию в раннем послеоперационном периоде.

Третья подгруппа (2в) включала пациентов с укреплением панкреатокишечного анастомоза при помощи свободного конца мобилизованной по Ру кишечной петли – 14 (8,3%) человек.

Технология операции заключалась в следующем: накладываются фиксирующие швы первого ряда между кишечной петлей и капсулой поджелудочной железы, после чего производилось рассечение кишечной петли на протяжении, необходимом для наложения соустья, отступя 15 см от заглушенного конца кишечной петли. Между тканью поджелудочной железы и рассеченной кишечной стенкой накладывался непрерывный шов с использованием атравматического шовного материала - пролен 3/0. После этого свободный конец дистальной части петли за анастомозом разворачивали в зону соустья и герметизировали переднюю, а при необходимости заднюю губу анастомоза. Патент №2549484 (Рисунок 2).

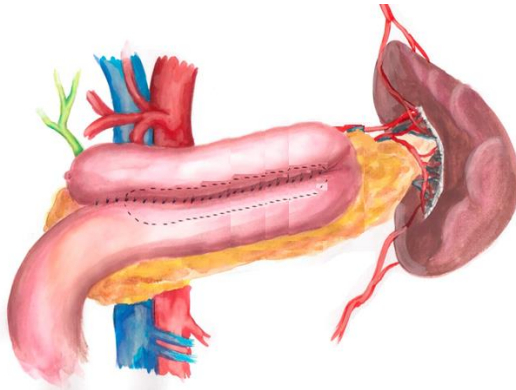


Рисунок 2 – Схема формирования панкреатокишечного анастомоза с герметизацией его свободным концом кишечной петли.

Окончательный вид

Всем пациентам в послеоперационном периоде назначался октреотид в стандартной суточной дозе 300-600 мкг в/в, инфузионная терапия в объеме до 1500-2000 мл и антибактериальная терапия цефалоспаринами или карбопенемами.

Все пациенты с хроническим панкреатитом были обследованы в соответствие с клиническими рекомендациями по диагностике и лечению хронического панкреатита (2021г.). Обследование включало сбор жалоб, данных анамнеза заболевания, физикального осмотра, лабораторных исследований, инструментальных методов исследования в соответствии с поставленными задачами.

Комплексный лабораторный контроль проводили при поступлении и в послеоперационном периоде на первые, вторые, третьи сутки и далее по

показаниям. Показатели сравнивали в динамике и между исследуемыми группами. Полученные данные и расчеты вносились в регистрационные карты пациентов.

В дооперационном периоде всем больным выполнялись инструментальные исследования органов брюшной полости: УЗИ, МСКТ с внутривенным контрастированием с помощью мультиспирального 4-х срезового компьютерного томографа «Light speed» фирмы General Electric (США) с программой Bolus tracking, эндосонография на аппарате видеоультрасоноскопе Pentax EG-3870 URK, EG-3870 UTK, эзофагогастродуоденоскопия.

Результаты исследования

В ходе экспериментального исследования установлено, что фибриновый сгусток формируется в сроки от 60 до 90 секунд, при этом, образуется гелеобразная масса белого цвета, пластичная для моделирования. В процессе поиска более плотного состава композита было определено, что добавление в криопреципитат плазмы человека глюконата кальция, уплотняет его, в отличие от состава, содержащего аминокaproновую кислоту. Получившийся сгусток с применением предложенного фибринового композита имел большую плотность, чем сгусток, полученный при использовании состава с аминокaproновой кислотой. Так же, введение в состав глюконата кальция позволяло ускорить образование сгустка на 30 секунд.

При оценке устойчивости фибринового сгустка к ферментативной агрессии выявлено, что в серии пробирок с применением оригинального фибринового композита наблюдался более длительный лизис сгустка, и медленное высвобождение продуктов деградации фибрина, в отличие от серий пробирок, где фибриновый клей не применялся.

В группе с применением оригинального фибринового композита фиброз оказался более выражен в области рассечения брыжейки тонкой кишки в отличие от контрольной группы и группы с применением полимерного клея «Сульфакрилат». В группе с применением фибринового композита не зарегистрированы признаки локального воспалительного процесса и абсцедирование.

На следующем этапе исследования, при моделировании панкреатокишечного анастомоза на лабораторных животных – минипигах, выявлено формирование фиброзной ткани после нанесения

фибринсодержащего клея. Ткань образуется на 3-5-е сутки с момента операции и при повторной ревизии панкреатокишечного анастомоза зафиксировано полное закрытие нитей шовного материала под фиброзной тканью. Реакций отторжения, абсцедирования или несостоятельности анастомоза не выявлено.

Гистологическое исследование материала, полученного в ходе экспериментального исследования на лабораторных животных, позволило установить, что фиброзная ткань в области панкреатокишечного анастомоза формируется уже на 3 сутки, если с целью профилактики на область шва наносить фибриновый композит. В то время, как в группе без применения дополнительных методов герметизации шва фиброзная ткань формируется только на 7-е сутки послеоперационного периода, и она менее выражена. В случаях с применением полимерного клея «Сульфакрилат» в раннем послеоперационном периоде наблюдался рост фиброзной ткани на 4-е сутки, но это происходило в условиях асептического воспаления вследствие химического раздражения тканей.

При проведении экспериментального исследования на лабораторных крысах и минипигах обнаружено, что при использовании различных методов герметизации панкреатокишечного анастомоза применение оригинального фибринового композита обуславливает формирование волокон соединительной ткани – в более ранние сроки – на 3-е сутки послеоперационного периода. Применение фибринового композита в отличие от полимерного клея «Сульфакрилат» оказалось более эффективным. В зоне его нанесения отсутствовали признаки асептического воспаления и микроабсцессы.

Результаты клинического исследования

При ретроспективном анализе результатов хирургического лечения больных хроническим панкреатитом после резекции поджелудочной железы по Фрею (группа сравнения) выявлены следующие осложнения: несостоятельность панкреатокишечного анастомоза – (32) 28,8%, кровотечение в просвет панкреатокишечного анастомоза – (15) 13,5%, парапанкреальные абсцессы – (4) 3,6%, плевриты – (2) 1,8%, кишечная непроходимость – (2) 1,8%, панкреатические свищи – (32) 28,8%. Летальность составила (12) 10,8%. Среди причин летальных исходов были сепсис (4 больных – 3,6%), полиорганная недостаточность (2 больных – 1,8%), массивная кровопотеря (6 больной – 5,4%) (Рисунок 3).

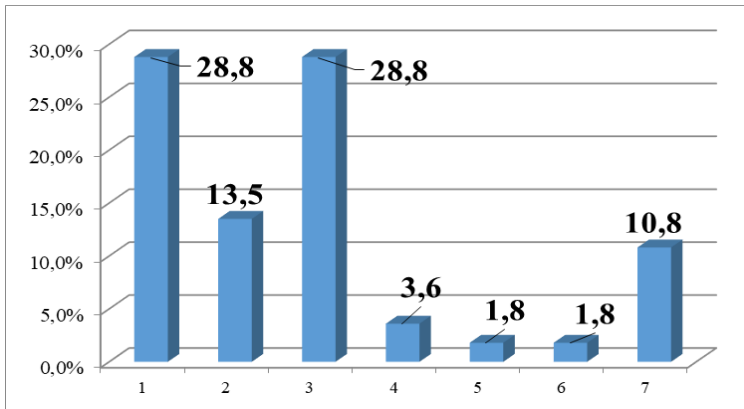


Рисунок 3 – Доля ранних послеоперационных осложнений и летальных исходов у больных в группе сравнения: 1) несостоятельность ПКА; 2) кровотечения в просвет ПКА; 3) панкреатические свищи; 4) парапанкреальные абсцессы; 5) кишечная непроходимость; 6) плеврит; 7) летальность

В группе сравнения при анализе лабораторных показателей крови в послеоперационном периоде отмечалось медленное восстановление параметров клинического анализа крови. Так, в 1-е сутки послеоперационного периода, лейкоцитоз достигал значений $24,7 \pm 6,3 \times 10^9/\text{л}$, отмечался палочкоядерный сдвиг в формуле $14 \pm 3\%$ с последующим снижением до показателей нормы на 7-е сутки после операции (лейкоциты $8,1 \pm 2,0 \times 10^9/\text{л}$, палочкоядерные нейтрофилы $5 \pm 1\%$). В биохимическом анализе крови фиксировался длительный период высоких показателей амилазы до $240,2 \pm 5,3$ Ед/л в течение 7 дней. Подъем температуры тела до фебрильных значений в 1-е сутки послеоперационного периода достигал $38,8 \pm 0,2$ °С. Послеоперационный койко-день составил $26 \pm 3,1$.

При анализе результатов применения различных методов герметизации панкреатокишечного соустья определены значимо более короткие сроки восстановления лабораторных показателей крови, нормализации температуры тела, уменьшение дебита, отделяемого по дренажам и уменьшение концентрации амилазы в дренажной жидкости. Снижение интенсивности или купирование болевого синдрома на 4-е сутки, отмечалась ранняя активизация пациентов и восстановление пассажа по кишечнику. Летальных исходов не было.

Статистически значимые различия динамики анализируемых показателей в группах сравнения представлены в таблице 1.

Более детальный анализ течения послеоперационного периода в группах сравнения показал, что в подгруппе с применением оригинального фибринового клея осложнения не регистрировались. Количество лейкоцитов в 1 сутки послеоперационного периода не превышало $10,4 \pm 1,9 \times 10^9/\text{л}$, с нормализацией на 3 сутки после операции. Палочкоядерный сдвиг в лейкоцитарной формуле составил максимум $4 \pm 1\%$ и так же нормализовался через 2 суток. Амилаза в крови не превышала показатель $157 \pm 2,4$ Ед/л. В дренажной жидкости уровень амилазы составил $143 \pm 6,4$ Ед/л. Показатель снизился уже на 2 сутки послеоперационного периода ($36 \pm 0,7$ Ед/л). Температура тела в послеоперационном периоде не превышала субфебрильных цифр и достигала $37,5 \pm 2,1$ °С, с последующей нормализацией показателей на 3-е сутки до $36,8 \pm 0,3$ °С. Летальных исходов в подгруппе не было. Послеоперационный койко-день составил $10,4 \pm 0,6$.

В подгруппе больных с применением полимерного клея «Сульфакрилат» осложнения возникли у 7 больных и характеризовались появлением жидкостных скоплений в области панкреатокишечного анастомоза и отхождение клеевой пластины. При анализе лабораторных данных в 1-е сутки послеоперационного периода выявлен лейкоцитоз до $15,7 \pm 2,3 \times 10^9/\text{л}$, с нормализацией значений в значимо более короткие сроки. Обнаружено снижение объема дренажной жидкости в послеоперационном периоде с 256 ± 14 мл в короткие сроки до 4 суток до $37 \pm 3,4$ мл как и низкий уровень амилазы в дренажной жидкости с $243 \pm 12,1$ Ед/л до $30,6 \pm 2,4$ Ед/л. Летальных исходов в этой подгруппе не было. Послеоперационный койко-день в подгруппе составил $14,3 \pm 1,4$ к/д.

В подгруппе с применением технологии герметизации панкреатокишечного анастомоза свободным концом кишечной петли лабораторные показатели приходили в норму на 3 сутки после операции. Количество лейкоцитов в 1 сутки после операции составило $11,4 \pm 0,8 \times 10^9/\text{л}$, показатель амилазы крови $276 \pm 15,6$ Ед/л. Объем дренажной жидкости уменьшился на 3 сутки с $256 \pm 20,7$ мл до $43 \pm 5,8$ мл. Уровень амилазы на вторые сутки послеоперационного периода составил $136 \pm 10,6$ Ед/л против $176 \pm 6,8$ Ед/л в 1-е сутки. Послеоперационный койко-день в этой группе составил $10,7 \pm 2,1$ к/д. Летальных исходов не было.

Таблица 1 – Динамика лабораторных и клинических показателей в сравниваемых группах

Сравниваемые группы	Сравниваемые параметры	1-сутки M±SE	2-сутки M±SE	3-сутки M±SE	4-сутки M±SE	5-сутки M±SE	p 1-5
Группа сравнения	Уровень амилазы (Ед/л)	240,2 ±5,3	201,8 ±10,3	198,6 ±7,1	153,1 ±9,1	67,2±7,5	0,01
	Лейкоциты (п*10 ⁹ /л)	24,7±6,3	18,4±2,4	15,2±1,3	10,7±2,3	8,2±1,7	0,001
	Палочкоядерные нейтрофилы (%)	14±3	9±2	7±2	5±1	5±1	0,05
	Объём дренажной жидкости (мл)	257±10	231±17	200±13	153±11	97±6	0,01
Фибриновый клей	Уровень амилазы (Ед/л)	157 ±2,4	117,3±7,6	78,6 ±5,4	54,2 ±7,3	35,4 ±5,2	0,001
	Лейкоциты (п*10 ⁹ /л)	10,4 ±1,9	10,3 ±1,8	9,8±1,7	9,6±2,3	7,6±0,9	0,001
	Палочкоядерные нейтрофилы (%)	4 ±1	2 ±1	2 ±1	2 ±0	1±0	0,05
	Объём дренажной жидкости (мл)	243 ±13	105 ±9	76 ±12	30 ±3	0	0,001
Клей «Сульфакрил ат»	Уровень амилазы (Ед/л)	243,4 ±3,6	123,5±1,3	75,4±6,5	54,6±7,6	38,7±5,8	0,001
	Лейкоциты (п*10 ⁹ /л)	15,7 ±2,3	12,3 ±2,4	11,8 ±2,8	9,6±2,7	7,8±1,8	0,001
	Палочкоядерные нейтрофилы (%)	7 ±2	5 ±2	4 ±1	4 ±2	4 ±1	0,05
	Объём дренажной жидкости (мл)	256 ±14	150 ±9	123 ±3	37 ±3,4	0	0,001
Укрепление петлей	Уровень амилазы (Ед/л)	276 ±15,6	108,3 ±8,6	67,4 ±7,8	43,8 ±3,2	36,9 ±5,3	0,001
	Лейкоциты (п*10 ⁹ /л)	11,4 ±0,8	12,1±1,7	10,3 ±1,6	9,8±1,1	7,4±0,7	0,001
	Палочкоядерные нейтрофилы (%)	7 ±3	6 ±2	4 ±2	2 ±1	2 ±1	0,03
	Объём дренажной жидкости (мл)	256 ±20,7	120 ±9,5	43 ±5,8	30 ±3	0	0,001

В послеоперационном периоде больным выполнялось контрольное обследование, включающее в себя УЗИ органов брюшной полости или МСКТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием. В результате установлено, что в группах с применением криопреципитата плазмы как метода герметизации шва панкреатокишечного анастомоза скоплений жидкости или наличия инфильтрации тканей в области панкреатокишечного анастомоза не выявлено. При обследовании больных из подгруппы с применением полимерного клея «Сульфакрилат» у каждого второго пациента регистрировались жидкостные скопления в области панкреатокишечного анастомоза. В 3 случаях выявлено наличие скопления жидкости в поддиафрагмальном пространстве справа. У 1 больного описывалось незначительное скопление жидкости между кишечными петлями (Рисунок 4).

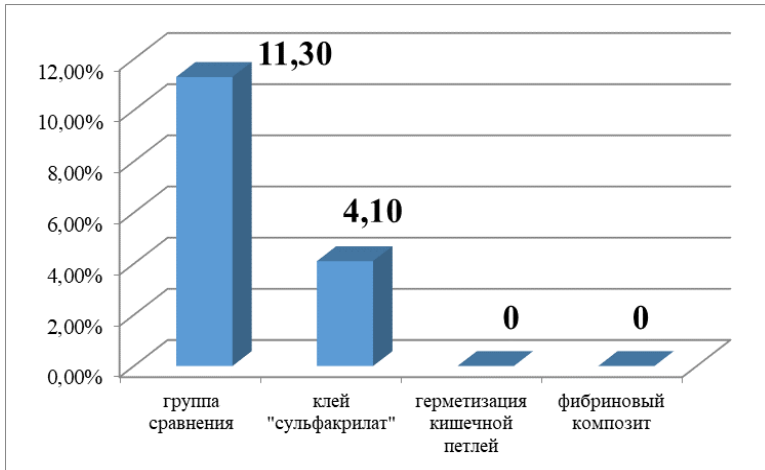


Рисунок 4 – Число выявленных случаев наличия жидкостных скоплений и инфильтрации парапанкреальной клетчатки в послеоперационном периоде у больных из различных групп

При сравнительном анализе результатов оперативного лечения больных хроническим панкреатитом в группе с применением методов герметизации панкреатокишечного анастомоза относительно группы с медикаментозной профилактикой определен ряд статистически значимых различий, свидетельствующих об эффективности применения методик герметизации панкреатокишечного анастомоза (таблицы 2, 3, 4, 5, 6, 7).

Таблица 2 - Динамика количества лейкоцитов ($n \cdot 10^9/\text{л}$) в сравниваемых группах в послеоперационном периоде

Сравниваемые группы	1-сутки M $\pm$ SE	2-сутки M $\pm$ SE	3-сутки M $\pm$ SE	4-сутки M $\pm$ SE	5-сутки M $\pm$ SE
Группа сравнения	24,7 $\pm$ 6,3	18,4 $\pm$ 2,4	15,2 $\pm$ 1,3	10,7 $\pm$ 2,3	8,2 $\pm$ 1,7
Фибриновый композит	10,4 $\pm$ 1,9	10,3 $\pm$ 1,8	9,8 $\pm$ 1,7	9,6 $\pm$ 2,3	7,6 $\pm$ 0,9
Клей «Сульфакрилат»	15,7 $\pm$ 2,3	12,3 $\pm$ 2,4	11,8 $\pm$ 2,8	9,6 $\pm$ 2,7	7,8 $\pm$ 1,8
Укрепление петлей	11,4 $\pm$ 0,8	12,1 $\pm$ 1,7	10,3 $\pm$ 1,6	9,8 $\pm$ 1,1	7,4 $\pm$ 0,7
p	0,05	0,05	0,05	0,90	0,95

Таблица 3 – Динамика показателей амилазы в крови (Ед/л) в сравниваемых группах в послеоперационном периоде

Сравниваемые группы	1-сутки M $\pm$ SE	2-сутки M $\pm$ SE	3-сутки M $\pm$ SE	4-сутки M $\pm$ SE	5-сутки M $\pm$ SE
Группа сравнения	240,2 $\pm$ 5,3	201,8 $\pm$ 10,3	198,6 $\pm$ 7,1	153,1 $\pm$ 9,1	67,2 $\pm$ 7,5
Фибриновый композит	157 $\pm$ 2,4	117,3 $\pm$ 7,6	78,6 $\pm$ 5,4	54,2 $\pm$ 7,3	35,4 $\pm$ 5,2
Клей «Сульфакрилат»	243,4 $\pm$ 3,6	123,5 $\pm$ 1,3	75,4 $\pm$ 6,5	54,6 $\pm$ 7,6	38,7 $\pm$ 5,8
Укрепление петлей	276 $\pm$ 15,6	108,3 $\pm$ 8,6	67,4 $\pm$ 7,8	43,8 $\pm$ 3,2	36,9 $\pm$ 5,3
p	1,0	0,05	0,05	0,7	0,7

Таблица 4 – Динамика показателей объема дренажной жидкости (мл) в сравниваемых группах в послеоперационном периоде

Сравниваемые группы	1-сутки M $\pm$ SE	2-сутки M $\pm$ SE	3-сутки M $\pm$ SE	4-сутки M $\pm$ SE	5-сутки M $\pm$ SE
Группа сравнения	257 $\pm$ 10	231 $\pm$ 17	200 $\pm$ 13	153 $\pm$ 11	97 $\pm$ 6
Фибриновый композит	243 $\pm$ 13	105 $\pm$ 9	76 $\pm$ 12	30 $\pm$ 3	0
Клей «Сульфакрилат»	256 $\pm$ 14	150 $\pm$ 9	123 $\pm$ 3	37 $\pm$ 3,4	0
Укрепление петлей	256 $\pm$ 20,7	120 $\pm$ 9,5	43 $\pm$ 5,8	30 $\pm$ 3	0
p	0,9	0,05	0,05	0,005	0,001

Таблица 5 – Сравнение показателей группы с применением клея «Сульфакрилат» и группы с герметизацией панкреатокишечного анастомоза фибриновым композитом

Исследуемый параметр	Сутки	Клей «Сульфакрилат» (n=11), M±SE	Фибриновый композит (n=32), M±SE	p
Количество лейкоцитов ($n \cdot 10^9/\text{л}$) в крови	1	15,7 ±2,3	10,4 ±1,9	0,14
	5	7,8 ±1,8	7,6 ±0,9	0,71
Палочкоядерные нейтрофилы (%)	1	7±2	4±1	0,001
	5	4±1	1±0	0,001
Уровень амилазы в сыворотке крови (Ед/л)	1	243,4 ±3,6	157 ±2,4	0,001
	5	38,7±5,8	35,4 ±5,2	0,01
Объем дренажной жидкости (мл)	1	256 ±14	243 ±13	0,02
	5	37 ±3,4	30 ±3	0,01
Уровень амилазы в дренажной жидкости (Ед/л)	1	143±6,4	76,5±4,2	0,001
	5	23,5±2,3	10,5±1,1	0,05

Таблица 6 – Сопоставление показателей группы сравнения и группы с применением технологий герметизации панкреатокишечного анастомоза

Наименование осложнения	Группа сравнения (n-111)	Основная группа (n-57)	p
Кровотечение	9	0	0,01
Несостоятельность панкреато- кишечного анастомоза	4	0	0,05
Панкреатический свищ категории А	73	7	0,05
Панкреатические свищи категории В и С	17	0	0,001
Летальность	16	0	0,001

Таблица 7 – Сравнение лабораторных показателей группы медикаментозной профилактики и группы с применением технологий герметизации панкреатокишечного анастомоза

Лабораторные показатели	Группа сравнения (n-111) M±SE	Основная группа (n-57) M±SE	p
Уровень амилазы в дренажной жидкости на 3-е сутки (Ед/л)	672±30	57,6±32	0,001
Количество лейкоцитов ($n \cdot 10^9/\text{л}$) в крови на 3-е сутки	16,3±2,4	9,6±1,7	0,001
Амилаза в крови на 3-е сутки после операции (Ед/л)	326±16	97±7	0,001

Резюме: анализ результатов применения разработанных методик герметизации панкреатокишечного соустья, включающих в себя нанесение полимерного клея «Сульфакрилат», оригинального фибринового композита или герметизацию свободным концом кишечной петли показали лучший результат в сравнении с группой, где применялась медикаментозная профилактика ранних послеоперационных осложнений. В группе сравнения были выявлены такие осложнения как несостоятельность панкреатокишечного анастомоза, панкреатический свищ, кровотечения в область панкреатокишечного анастомоза. В основной группе отмечено значимо ранее восстановление лабораторных показателей крови и ранняя активизация пациентов в послеоперационном периоде по сравнению с группой медикаментозной профилактики. В группе с применением методов герметизации не было летальных исходов.

Таким образом, применение разработанных методов герметизации панкреатокишечного анастомоза у больных хроническим панкреатитом после резекции поджелудочной железы по Фрею является эффективным способом профилактики несостоятельности ПКА после дуоденумсохраняющей резекции поджелудочной железы.

ВЫВОДЫ

1. Ретроспективный анализ результатов дуоденумсохраняющих резекций поджелудочной железы в группе сравнения показал, что среди осложнений резекций поджелудочной железы чаще всего встречались несостоятельность панкреатокишечного анастомоза (28,8%), панкреатические свищи (28,8%); кровотечения (13,5%);

2. Исследование фибринового композита в эксперименте показало, что при использовании его для герметизации панкреатокишечного анастомоза формируется фибриновый сгусток в виде геля пропитывающего область шва, а через 3 суток при гистологическом исследовании выявляется фиброзная ткань, герметизирующая анастомоз;

3. Использование фибринового композита дает лучшие результаты по сравнению с медикаментозной профилактикой послеоперационных осложнений и группой с применением клея «Сульфакрилат»;

4. Технология герметизации панкреатокишечного анастомоза свободным концом мобилизованной по Ру кишечной петли в случаях воспалительной инфильтрации ткани поджелудочной железы после перенесенного острого панкреатита позволяет уменьшить риск прорезания

швов и развития осложнений по сравнению с группой с медикаментозной профилактикой;

5. Применение разработанных методик герметизации швов панкреатокишечного анастомоза обуславливает снижение количества послеоперационных осложнений на 16% и позволяет избежать летальных исходов у больных хроническим панкреатитом.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Исследование содержимого дренажной жидкости на содержание амилазы необходимо производить в послеоперационном периоде каждый день для ранней диагностики возникновения несостоятельности панкреатокишечного анастомоза и панкреатического свища.

2. Для уменьшения риска возникновения несостоятельности панкреатокишечного анастомоза и возникновения панкреатического свища возможно применение герметизации панкреатокишечного анастомоза оригинальным фибриновым композитом.

3. Применение фибринового композита в клинике осуществляется путем нанесения на область однорядного шва панкреатокишечного соустья, вначале криопреципитата плазмы крови в объеме 20 мл, а затем смеси тромбина и глюконата кальция, пропитывающие межтканевые промежутки и тканевые пространства;

4. Применять дополнительно герметизацию соустья тканями кишечной петли осуществляется путем расположения соустья на расстоянии 15 см от края культи, с последующим ее поворотом и фиксацией к анастомозу.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Лубянский, В.Г. Профилактика несостоятельности панкреатокишечного анастомоза после резекции поджелудочной железы / В.Г. Лубянский, И.В. Аргучинский, В.В. Сероштанов // Вопросы реконструктивной и пластической хирургии. – 2014. – Т. 17, № 4 (51). – С. 9-13.

2. Лубянский, В.Г. Профилактика осложнений после резекции поджелудочной железы / В.Г. Лубянский, И.В. Аргучинский, В.В. Сероштанов // Актуальные проблемы гепатопанкреатобилиарной хирургии: XXI Международный конгресс Ассоциации гепатобилиарных хирургов стран СНГ. – Пермь, 2014. – С. 154-155.

3. Лубянский, В.Г. Профилактика осложнений после резекции поджелудочной железы / В.Г. Лубянский, И.В. Аргучинский, В.В.

Сероштанов, П.В. Андреев // Сборник тезисов 5 съезда хирургов Сибири. – Новосибирск, 2014. – С. 121-122.

4. Лубянский, В.Г. Результаты резекции поджелудочной железы с панкреатоэнтеростомией в лечении больных с хроническим панкреатитом и опухолью головки поджелудочной железы / В.Г. Лубянский, В.В. Сероштанов // Молодежь – Барнаулу: материалы XVI научно-практической конференции молодых ученых. – Барнаул, 2014. – С. 633-636.

5. Патент № 2549484 Российская Федерация. Способ герметизации панкреатокишечного анастомоза свободным концом кишечной петли, выключенной по РУ: № 2014115146: заявл. 15.04.2014: опубл. 30.03.2015 / Лубянский В.Г., Сероштанов В.В.; заявитель и патентообладатель ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет». – 4 с.

6. Лубянский, В.Г. Профилактика осложнений после резекции поджелудочной железы / В.Г. Лубянский, И.В. Аргучинский, В.В. Сероштанов // Альманах Института хирургии им. А.В. Вишневского. – 2015. – Т. 10, № 2. – С. 793-794.

7. Лубянский, В.Г. Результаты резекции поджелудочной железы при хроническом панкреатите в раннем послеоперационном периоде / В.Г. Лубянский, И.В. Аргучинский, А.Г. Михайлов, В.В. Сероштанов, Н.Р. Омаров // Актуальные проблемы гепатопанкреатобилиарной хирургии: материалы XXII международного конгресса ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ – Ташкент, 2015. – С. 169.

8. Лубянский, В.Г. Профилактика осложнений после резекции поджелудочной железы / В.Г. Лубянский, И.В. Аргучинский, В.В. Сероштанов // Тезисы XII съезда хирургов России, Ростов-на-Дону, 2015. – С. 753-754.

9. Лубянский, В.Г. Хирургическая профилактика осложнений после резекции поджелудочной железы при хроническом панкреатит / В.Г. Лубянский, И.В. Аргучинский, В.В. Сероштанов // Вопросы реконструктивной и пластической хирургии. – 2016. – Т. 19, № 4 (59). – С. 52-57.

10. Сероштанов, В.В. Результаты применения биологического клея в операциях на поджелудочной железе у больных с хроническим панкреатитом / В.Г. Лубянский, В.В. Сероштанов // Тезисы V Межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы абдоминальной хирургии», 2016. –Томск, 2016.- С. 58-59.

11. Сероштанов, В.В. Результаты хирургического лечения больных хроническим панкреатитом / В.В. Сероштанов, А.И. Сергиенко, И.А. Хабарова // Сборник тезисов XI Международной (XX Всероссийской) Пироговской научной медицинской конференции студентов и молодых ученых, Москва, 2016. – С. 365-366.

12.Лубянский, В.Г. Причины неудовлетворительных результатов дуоденумсохраняющих резекций поджелудочной железы / В.Г. Лубянский, В.В. Сероштанов, И.В. Аргучинский, Е.Н. Семенова // Бюллетень медицинской науки. – 2018. – Т. 1, № 2. – С. 42-48.

13.Лубянский, В.Г. Результаты применения фибринового композита для герметизации панкреатокишечного анастомоза / В.Г. Лубянский, В.В. Сероштанов // Тезисы Общероссийского хирургического форума – 2018 с международным участием. Альманах Институтка хирургии имени А.В. Вишневского, Москва, 2018. – № 1. – С. 251-252.

14.Лубянский, В.Г. Результаты дуоденумсохраняющих резекций поджелудочной железы при хроническом панкреатите с применением технологий герметизации панкреатокишечного анастомоза / В.Г. Лубянский, В.В. Сероштанов // *Acta Biomedica Scientifica*. – 2019. – Т. 4, № 2. – С. 122-126.

15.Патент № 2749983 Российская Федерация, Способ герметизации панкреатокишечного анастомоза с применением фибринового композита: № 2020136842: заявл. 09.11.2020: опубл. 21.06.2021 / Лубянский В.Г., Сероштанов В.В., Момот А.П.; заявитель и патентообладатель ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет». – 4 с.

16.Lubianskii, V. The results of resection of the pancreas in chronic pancreatitis / V. Lubianskii, I. Arguchinskii, A. Mihailov, V. Seroshtanov, N. Omarov // HPB: The official journal of the international hepato-pancreato-biliary association. – 2016. – Т. 18 (4). – С. 783-784

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

СА 19-9 - углеводный антиген 19-9

АЛТ - Аланинаминотрансфераза

АСТ - Аспаратаминотрансфераза

ДПК – двенадцатиперстная кишка

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

МРТ – магнитнорезонансная томография

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

ОП – острый панкреатит

ПЖ – поджелудочная железа

ПКА – панкреатокишечный анастомоз

ПЭА – панкреатоэнтероанастомоз

Сек - секунды

УЗИ – ультразвуковое исследование

ХП – хронический панкреатит

ЩФ – щелочная фосфатаза

ЭГДС - эзофагогастродуоденоскопия

ЭРХПГ – эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография