

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

На правах рукописи

СЕРОШТАНОВ

Василий Владимирович

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

3.1.9 – хирургия (медицинские науки)

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель
Лубянский Владимир Григорьевич
доктор медицинских наук, профессор

Барнаул – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
Глава 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	11
1.1 Частота возникновения хронического панкреатита.....	11
1.2 Диагностика и классификация хронического панкреатита.....	12
1.3 Показания к хирургическому лечению больных хроническим панкреатитом	13
1.4 Варианты хирургического лечения больных хроническим панкреатитом	14
1.5 Частота возникновения ранних послеоперационных осложнений у больных, оперированных по поводу хронического панкреатита ...	15
1.6 Классификация ранних послеоперационных осложнений	16
1.7 Диагностика осложнений после резекции поджелудочной железы у больных хроническим панкреатитом.....	20
1.8 Лечение послеоперационных осложнений после резекции поджелудочной железы	21
1.9 Варианты профилактики ранних послеоперационных осложнений после резекции поджелудочной железы	22
1.10 Клеевые технологии профилактики послеоперационных осложнений после резекции поджелудочной железы.....	25
1.11 Применение фибриновых производных для профилактики послеоперационных осложнений после резекции поджелудочной железы	26
Глава 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.....	28
2.1 Экспериментальное исследование in vitro	28
2.2 Экспериментальное исследование на лабораторных животных	31
2.3 Характеристика клинического материала.....	39

2.4 Клинико-инструментальные методы исследования.....	52
2.5 Статистическая обработка материала.....	54
Глава 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ТЕХНОЛОГИЙ ГЕРМЕТИЗАЦИИ ПАНКРЕАТОКИШЕЧНОГО АНАСТОМОЗА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ.....	56
3.1 Результаты экспериментального исследования in vitro.....	56
Глава 4 РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ	68
4.1 Результаты ретроспективного анализа. Характеристика группы сравнения	68
4.2 Характеристика больных с несостоятельностью панкреатокишечного анастомоза	70
4.3 Кровотечение в просвет панкреатокишечного анастомоза	73
4.4 Результаты применения методов герметизации панкреатокишечного анастомоза.....	75
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	89
ВЫВОДЫ	98
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	99
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	100
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	101
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	119
Приложение А (справочное). Патент № 2549484.....	119
Приложение Б (справочное). Патент № 2749983	120

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Среди населения развитых и развивающихся стран заболеваемость хроническим панкреатитом возрастает с каждым годом [108, 110, 136]. В России она колеблется от 25 до 50 случаев на 100 000 населения. В странах Запада уровень распространенности хронического панкреатита находится в диапазоне от 1 до 53 случаев на 100 000 населения [33, 81, 108]. Летальность от осложнений хронического панкреатита достигает до 20% [36, 100, 115, 120, 136].

Среди причин возникновения и развития хронического панкреатита выделяют: употребление алкоголя, патологию желчевыводящей системы, наследственность, нарушение кровоснабжения тканей поджелудочной железы, травмы, инфекции, курение. К возможным причинам относят токсико-аллергические воздействия, ишемические или аутоиммунные процессы [5, 22, 86, 88, 109, 119, 130].

В последние годы прогрессивно растёт число больных, перенёсших в анамнезе эпизоды острого панкреатита с его трансформацией в хроническую форму воспаления – до 25-30% всех случаев [91]. По данным Т.Г. Дюжевой (Национальный хирургический конгресс, 2017), после перенесённого острого панкреатита различные изменения в поджелудочной железе выявлялись в 86,7% наблюдений. Наличие в анамнезе ранее перенесённого острого панкреатита также влияет на развитие ранних послеоперационных осложнений после резекции поджелудочной железы [18, 70].

К ранним послеоперационным осложнениям относят кровотечения, несостоятельность панкреатокишечного анастомоза, образование свищей, абсцессов, острый панкреатит, сепсис. По статистике ранние послеоперационные осложнения у больных хроническим панкреатитом после резекции поджелудочной железы возникают в 30% случаев [5]. Летальность от них

достигает 10% [49, 76]. 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 послеоперационного осложнения.

В литературе с целью профилактики ранних послеоперационных осложнений предлагается использование различных технологий формирования анастомоза с применением однорядного, двухрядного, узлового или непрерывного шва. Для подавления секреции применяется назначение больших дозировок октреотида. По данным В.И. Егорова, А.Н. Северцева [58, 62] эффективность этих технологий не велика. Поэтому разработка и внедрение новых эффективных методов профилактики ранних послеоперационных осложнений представляется актуальной.

Степень разработанности темы исследования

Хирургическое лечение хронического панкреатита в последние годы развивается во всём мире [31, 95, 152]. Показанием к операции является длительный болевой синдром, билиарная гипертензия, стеноз ДПК, портальная гипертензия. Оперируется 30% больных [91, 130]. В последние годы применяются преимущественно дуоденумсохраняющие резекции Бегера, Фрея. Показания к ПДР сужены в связи с высоким риском операции и большим количеством больных с ферментативной недостаточностью в отдаленные сроки после неё. Дуоденумсохраняющие резекции поджелудочной железы сопряжены с меньшим риском, однако количество осложнений остается высоким и составляет 30% [5]. Предложенные методы подавления секреции не всегда позволяют предотвратить развитие несостоятельности панкреатокишечного анастомоза и кровотечения.

Методы профилактики и лечения ранних послеоперационных осложнений, к сожалению, не всегда дают желаемый результат. Так, применение эмболизации протоков клеевыми композитами по данным Suc B, Msika S (2003) [151]

сопровождается возникновением острого панкреатита в оставленной части железы.

Таким образом, представляется актуальной задача разработки эффективных методов профилактики несостоятельности панкреатокишечного анастомоза у больных после резекции поджелудочной железы.

Цель 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 ККБСМП № 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» (г. Барнаул, 2018 г.), заседаниях Алтайского краевого научно-практического общества хирургов (2016,2017,2018,2019,2020,2021), VII съезд хирургов Сибири. Красноярск, 13-14 ноября 2019, на международных панкреатологических форумах: 2nd Congress of Hepatobiliary & Pancreas Surgery 2014, E-ANPBA 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 которых в индексируемой базе SCOPUS; 1 публикация на зарубежном конгрессе по панкреатологии. Имеется 2 патента на изобретения № 2549484 и № 2749983 (приложения А, Б).

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. Соискатель 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). Результаты проведённого исследования соответствуют пунктам 1, 2, 3, 4, 5 области исследования по специальности «хирургия» (медицинские науки).

Глава 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Частота возникновения хронического панкреатита

Среди населения развитых и развивающихся стран заболеваемость хроническим панкреатитом возрастает с каждым годом [108, 110, 136]. В России она колеблется от 25 до 50 случаев на 100 000 населения. В странах Запада уровень распространённости хронического панкреатита находится в диапазоне от 1 до 53 случаев на 100 000 населения [33, 81]. Летальность от осложнений хронического панкреатита достигает 20% [36, 100, 108, 120].

Среди причин возникновения и развития хронического панкреатита выделяют целый ряд факторов, к которым относятся: употребление алкоголя, патология желчевыводящей системы, наследственность, нарушение кровообращения в поджелудочной железе, травмы, инфекции, курение [97, 109]. К возможным причинам относят токсико-аллергические воздействия, ишемические или аутоиммунные процессы [5, 15, 22, 28, 86, 88, 119, 130, 148].

В последние годы прогрессивно растёт число больных, перенёсших в анамнезе эпизоды острого панкреатита с его трансформацией в хроническую форму воспаления – до 25-30% всех случаев [91]. По данным Т.Г. Дюжевой (Национальный хирургический конгресс, 2017), после острого панкреатита различные изменения в поджелудочной железе выявлялись в 86,7% наблюдений. Наличие в анамнезе ранее перенесённого острого панкреатита также влияет на развитие осложнённого течения хронического панкреатита [18, 71].

Все эти факторы приводят к внутрипротоковой гипертензии, атрофии и фиброзной дегенерации железы.

Поражение железы сопровождается длительным прогрессирующим болевым синдромом, с возникновением экзокринной и эндокринной дисфункции

железы [74, 95, 116, 136, 137]. Симптоматика хронического панкреатита, помимо болевого синдрома, будет проявляться нарушением функции поджелудочной железы и прежде всего – расстройствами пищеварения. Эндокринная дисфункция - нарушением углеводного обмена, развитием сахарного диабета за счет нарушения гормональной регуляции. При прогрессировании заболевания, в зависимости от локализации процесса в поджелудочной железе, могут развиваться осложнения: билиарная гипертензия, механическая желтуха за счет сдавления панкреатической части холедоха [93]; развитие сегментарной портальной гипертензии из-за сдавления сосудов бассейна воротной вены, которое в дальнейшем сопровождается спленомегалией и осложняется кровотечением из варикознорасширенных вен пищевода и желудка [133]. Активный воспалительный процесс, локализующийся в головке поджелудочной железы, так же может сопровождаться сдавлением двенадцатиперстной кишки, что приведёт к возникновению нарушения дуоденальной проходимости и стенозу ДПК [5, 103].

1.2 Диагностика и классификация хронического панкреатита

Для диагностики хронического панкреатита в настоящее время используется ряд лабораторных тестов [37, 57, 85]: исследование амилазы крови, щелочной фосфатазы, общего и прямого билирубина, диастазы мочи, фекальной эластазы, определение онкомаркеров СА19-9 [61]. С целью оценки объема поражения поджелудочной железы при хроническом панкреатите и степени нарушения функции ЖКТ применяют рентгеноскопию желудка и ДПК, УЗИ органов брюшной полости [92, 96, 98], эндоскопическую ретроградную холангиопанкреатографию (ЭРХПГ) [149], эндосонографию (ЭндоУЗИ) [13, 60, 141], мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ) органов брюшной полости с внутривенным контрастированием [7, 21, 32, 101], магнитнорезонансную томографию органов брюшной полости [30, 113, 125].

Наиболее часто сегодня принято работать с Многофакторной классификацией хронического панкреатита M-ANNHEIM (2007) [143].

1.3 Показания к хирургическому лечению больных с хроническим панкреатитом

Показания для хирургического лечения хронического панкреатита включают: наличие стойкого длительного болевого синдрома, морфологические изменения в строении поджелудочной железы [12, 17, 72]: расширение главного панкреатического протока, образование кист, псевдокист, кальцинатов в тканях и протоках поджелудочной железы, а также псевдотуморозные формы хронического панкреатита. Осложнения хронического панкреатита, такие как: портальная гипертензия, механическая желтуха, стеноз ДПК, наличие экзокринной дисфункции вследствие нарушения оттока панкреатического секрета в пищеварительный тракт являются показаниями для хирургического лечения [6, 11, 13, 23, 38, 69, 93, 94, 111].

В целом, прогрессирующее формирование тяжелых структурных изменений в паренхиме поджелудочной железы (ПЖ): расширение вирсунгова протока, увеличение размеров поджелудочной железы, появление кальцинатов в просвете главного панкреатического протока и в ткани поджелудочной железы, нарастание тяжести болевого синдрома, неэффективность консервативной терапии при хроническом панкреатите (ХП), возникновение осложнений являются показанием для оперативного лечения [56, 71, 124, 128].

1.4 Варианты хирургического лечения больных хроническим панкреатитом

Хирургическое лечение хронического панкреатита производится в зависимости от показаний различными способами [16, 40, 43, 158]: дистальная резекция [104], операция Пьестоу [84], дуоденумсохраняющие резекции: операция Фрея [5, 10, 42, 114, 121], операция Бегера [77, 91], гастропанкреатодуоденальная резекция [123, 131, 132].

Дистальная резекция поджелудочной железы выполняется в случаях поражением фиброзным процессом хвоста поджелудочной железы. [104].

В последние годы превалирует использование в хирургическом лечении ХП дуоденумсохраняющих резекций (операция Фрея) [5, 10, 42, 121]. Классическая операция Фрея включает резекцию головки и тела поджелудочной железы с последующим формированием продольного ПЭА. В ходе резекции головки и тела поджелудочной железы иссекается массив ткани головки железы с формированием полости в железе, в которую открываются протоки поджелудочной железы малого диаметра. Затем отступя от связки Трейтца 30-40 см мобилизуется петля тонкой кишки по Ру, отводящий отдел петли проводится через окно брыжейки ободочной кишки к зоне панкреатокишечного анастомоза и формируется панкреатокишечный анастомоз путем изоперистальтического расположения кишечной петли на поджелудочной железе. Шов анастомоза может быть выполнен как однорядным так и двухрядным швом [19, 20, 114].

Операция Бегера заключается в пересечении железы в области головки, отделение ткани перешейка и тела железы от воротной вены с оставлением тонкой пластинки панкреатической ткани в области ДПК. В завершении формируется анастомоз конец в бок с телом поджелудочной железы и бок в бок с оставшейся частью головки поджелудочной железы [77, 90].

Бернский вариант операции Бегера предполагает не отделять железу от воротной вены и не пересекать её в области перешейка, после резекции как при

классическом варианте Бегера формируется только одна анастомотическая полость [91].

Гастропанкреатодуоденальная резекция выполняется только в случаях поражения паренхимы поджелудочной железы – головчатого панкреатита, когда нельзя исключить рак [123, 131, 132].

При всех операциях на поджелудочной железе наложение швов между тонкой кишкой и тканью поджелудочной железы проводится с использованием атравматического шовного материала [19].

Удивительно, что в завершающей стадии вмешательства хирурги вынуждены сопоставлять и рассчитывать на сращение совершенно неоднородных и чуждых по своей морфологии и природе тканей – раневой поверхности (паренхимы) железы и стенки тонкой кишки. Каков будет исход регенерации (эпителизации) по линии ПЭА в этой ситуации, какова значимость и роль агрессивного воздействия сока ПЖ на тканевую репарацию, возможность формирования грубых рубцовых-стенотических изменений в анастомозе предсказать сложно, поскольку эти процессы не изучены. К сожалению, после таких вмешательств сохраняется вероятность послеоперационных осложнений [46, 75, 77, 89, 144].

1.5 Частота возникновения послеоперационных осложнений у больных, оперированных по поводу хронического панкреатита

По данным зарубежных и отечественных авторов частота осложнений после резекции поджелудочной железы по поводу хронического панкреатита достигает 30% [44, 46, 47, 76, 77, 89, 99, 144]. Среди них несостоятельность панкреатоэнтероанастомоза составляет 8%, включая образование панкреатических свищей [59, 152]. Острый послеоперационный панкреатит [50], гастростаз, абсцессы, эндокринные и экзокринные нарушения [4, 47, 68], парез

кишечника и кровотечения (14%) [49, 102, 147] обуславливают высокий риск резекции поджелудочной железы. Летальность от ранних осложнений, возникших после резекции поджелудочной железы, достигает 8-10% [134, 143]. Поэтому проблема профилактики осложнений после резекции поджелудочной железы является актуальной [71, 121, 130].

Факт возникновения осложнений по данным М.Л. Рогаль, A.L. Mihaljevic, G. Kloppel может быть связан с гистологическим строением поджелудочной железы [25, 124, 129]: гистологический тип «soft» или «dens» [89], особенностями кровоснабжения поджелудочной железы, выбором метода оперативного лечения хронического панкреатита [11, 38, 49, 59, 66], наличием в анамнезе перенесённого ранее острого панкреатита и сроками, прошедшими после перенесённого панкреонекроза [70, 134, 135].

Так, у больных, перенёвших в анамнезе острый панкреатит средней или тяжёлой степени тяжести, в поджелудочной железе или в парапанкреальной клетчатке длительное время сохраняется отек и инфильтрация тканей, что может усложнить формирование панкреатокишечного анастомоза. В послеоперационном периоде может наблюдаться высокая продукция ферментов, которая в дальнейшем приводит к возникновению свищей, кровотечению и несостоятельности соустья. Данная картина может наблюдаться и у больных, ранее перенёвших острый панкреатит. В поздние сроки после него вероятность сохранения инфильтрата в парапанкреальной клетчатке существенно ниже [70].

1.6 Классификация ранних послеоперационных осложнений

Среди осложнений, которые могут возникнуть в раннем послеоперационном периоде, в области панкреатокишечного анастомоза выделяют: свищи, которые могут быть нескольких типов согласно классификации от 2016 года [152], несостоятельность панкреатокишечного анастомоза [46, 76, 77,

144], кровотечения, которые были распределены по видам в зависимости от времени возникновения и степени кровопотери [49, 102, 138, 147].

Наиболее тяжелыми и значимыми представляются несостоятельность панкреатокишечного анастомоза (ПКА) с возникновением свищей (у 20-30% больных) [46, 76, 77, 127, 144], интра- и послеоперационные кровотечения из области панкреатоэнтероанастомоза (ПЭА) [48, 49, 102, 138, 147]. Эти осложнения доминируют в причинах послеоперационной летальности [48, 76, 102, 138, 147].

Панкреатические свищи имеют разнообразную клинику [151]. Кроме болей в эпигастральной области больные могут отмечать появление слабости, тошноты, возможно появление рвоты из-за развивающегося пареза кишечника. При ухудшении состояния у больного может возникнуть клиника острого панкреатита или перитонита. При лабораторной диагностике отмечается высокий уровень лейкоцитоза в крови, палочкоядерный сдвиг в лейкоцитарной формуле [77, 99, 151].

Международной исследовательской группой по изучению панкреатических свищей от 2016 года было дано определение послеоперационного панкреатического свища как истечение жидкости любого измеряемого объема через оперативно установленный дренаж с активностью амилазы в 3 раза превышающей верхнее нормальное значение сыворотки крови на 3-е сутки послеоперационного периода, и это состояние должно быть клинически значимым [146, 151]. Была предложена клиническая система из 3 уровней, основанная на специфической тяжести осложнений:

Тип А или «биохимический свищ» (Biochemical Leak (BL)), который не считается панкреатическим свищем или фактическим осложнением, он не подразумевает никаких отклонений в раннем послеоперационном периоде и не оказывает влияние на пребывание в послеоперационном периоде в стационаре. Пациент признается клинически здоровым, получает пероральное питание и может продолжать реабилитационные мероприятия. В случае с развитием летального исхода, по причинам не зависящим от наличия «биохимического

свища», больные из данной группы не могут быть перенесены в группу с панкреатическим свищем тип С.

Тип В характеризуется повышенной активностью амилазы в дренажной жидкости в сочетании с клинически значимым состоянием, в большинстве случаев ассоциируется с признаками легкой инфекции (лейкоцитоз, субфебрильная лихорадка), требующей только введения антибиотиков, но при развитии недостаточности одной или нескольких систем органов свищ типа В может перейти в тип С. В случае летального исхода, тип В также может перейти в тип С если такой свищ представляет собой инициирующий фактор для развития летального исхода. Тип В может потребовать повторного оперативного вмешательства, заключающегося в переустановке дренажей как интраоперационно так и при помощи малоинвазивных технологий под контролем ультразвука для дренирования образовавшихся жидкостных скоплений в брюшной полости.

Тип С характеризуется органной недостаточностью, требующей наблюдения за больным в условиях палаты интенсивной терапии с длительной поддержкой стабильной работы жизненно важных органов. Повторное оперативное вмешательство проводится в случаях, когда малоинвазивные методики дренирования образовавшихся жидкостных скоплений оказались не эффективны или не были выполнены. Если после повторного оперативного вмешательства развился летальный исход или имеется риск даже без повторной операции, свищ относится к типу С.

Для классификации послеоперационных кровотечений из области панкреатокишечного анастомоза в 2016 году международной исследовательской группой по изучению панкреатических свищей была предложена следующая градация послеоперационных кровотечений [138, 145]:

Тип А приводит только к временному изменению стандартного течения послеоперационного периода. Данный тип не оказывает серьезного клинического воздействия и его появление не должно быть связано с большой серьезной задержкой выписки пациента из больницы. По времени возникновения это ранние

послеоперационные кровотечения, открывающиеся в просвет кишечника или в брюшную полость, не требуют активных лечебных мероприятий.

Тип В требует корректировки клинического ведения больного, включая диагностику и определение тактики вмешательства. Кровотечения этой группы могут быть как ранние, так и поздние открывающиеся в просвет ЖКТ или брюшную полость. Состояние больного в данном случае начинает ухудшаться с развитием соответствующей клиники кровотечения. Возможно возникновение необходимости в таких мероприятиях как гемотрансфузионная терапия, нахождении больного в отделении реанимации. Есть вероятность, что больному потребуется эмболизация источника кровотечения или релапаротомия. Данный тип кровотечения увеличивает пребывание больного в стационаре.

Тип С приводит к тяжелым нарушениям здоровья пациентов и должен рассматриваться как потенциально опасный для жизни. Кровотечения в данной группе относятся к поздним кровотечениям, открывающимся в просвет ЖКТ или в брюшную полость, с ухудшением клинического состояния больного. Данная ситуация требует обязательно применения экстренных диагностических и лечебных мероприятий. Больному показано выполнение эндоскопического исследования, компьютерной томографии с ангиографией. Лечебные мероприятия включают в себя локализацию кровотечения, эндоскопический гемостаз, эмболизацию источника кровотечения или релапаротомию. Больной обязательно должен находиться в отделении реанимации.

Факторами для развития осложнений выделяют: поступление непосредственно в зону ПЭА агрессивного по своей природе панкреатического сока, что неблагоприятно сказывается на герметичности анастомоза. В результате возникает воспаление тканей, нарушение репаративных процессов. Высокий уровень продукции ферментов поступающих в зону швов анастомоза и вызывают разрушение шовного материала. R. Casadei и E. Benzoni считают, что расплавление тканей железы и мобилизованной для анастомоза кишки, недостаточное сопоставление краёв раны поджелудочной железы и просвета кишки, через промежутки в которых может просачиваться панкреатический сок с

высоким содержанием ферментов, так же способствует развитию несостоятельности швов [4, 68, 89]. Мягкая структура ткани поджелудочной железы типа “soft” приводит к тому, что при накладывании анастомоза, шовный материал прорезает ткань поджелудочной железы и через образовавшиеся каналы в область шва начинает поступать панкреатический сок [4, 30, 38, 55, 82, 89, 118]. К тому же сок поступает не только из протоков железы малого диаметра, но и из повреждённой ткани железы, вследствие «пилящего» компонента шовного материала, во время затягивания шва [26, 77]. Локальный отёк тканей в области панкреатокишечного анастомоза так же может способствовать развитию ранних послеоперационных осложнений, вследствие сдавления микроциркуляторного русла. Он создаёт препятствие поступлению с артериальным кровотоком необходимого для регенерации тканей пластического материала [26, 50, 63, 67, 119].

В случае операции у больных с плотной тканью поджелудочной железы осложнения развивались реже, что обусловлено плотной структурой железы и невозможностью прорезывания ткани шовным материалом, но при наличии плотной структуры железы не всегда представляется возможным выполнить тщательный гемостаз, так как просвет сосудов в толще железы не может быть сдавлен в силу окружающего его плотного фиброза [124].

1.7 Диагностика ранних послеоперационных осложнений после резекции поджелудочной железы

Для того чтобы выявить осложнение у больного в раннем периоде после операции обращают внимание на следующие клинические проявления: характер отделяемого по дренажам; количество отделяемого, уровень содержания гемоглобина, амилазы и прочих ферментов в дренажной жидкости, анемия, бледность кожных покровов, вздутие живота, затруднение отхождения газов,

стула, по лабораторным данным биохимического анализа крови – высокий уровень амилазы, ЩФ [4]. В диагностике возникновения несостоятельности панкреатокишечного анастомоза по данным Т.Г. Дюжевой важную роль играет наличие в анамнезе недавно перенесённого, до 6 месяцев, острого панкреатита. Наличие кровотечения в области панкреатокишечного анастомоза характеризуется снижением уровня гемоглобина в крови, гемодинамическим симптомокомплексом – бледность кожных покровов, гипотония, тахикардия, слабость, наличие «мелены». Выхождение рентгенконтрастного вещества при выполнении больному селективной ангиографии чревного ствола является основным признаком кровотечения в просвет панкреатокишечного анастомоза [3, 48, 79, 102, 117, 138, 142, 145]. При невозможности верифицировать источник возникновения послеоперационного осложнения больному выполняется диагностическая релапаротомия [138].

Большое значение многими хирургами придаётся различным вариантам дренирования зоны оперативного вмешательства. Чаще всего, это установка дренажей к зоне ПЭА, реже дренирование холедоха [106].

1.8 Лечение ранних послеоперационных осложнений после резекции поджелудочной железы

При развитии клиники любого из послеоперационных осложнений в раннем послеоперационном периоде в зависимости от тяжести состояния больного и степени выраженности осложнения применяется определенная тактика [3].

Так, при кровотечении в просвет панкреатокишечного анастомоза действенным методом считается выполнение экстренной операции – релапаротомии, вскрытия просвета кишки в области панкреатокишечного анастомоза для ревизии анастомотической полости и остановки кровотечения путем прошивания кровоточащего сосуда. Но при данной тактике повышается

вероятность развития повторных ранних послеоперационных осложнений и повторных релапаротомий. В этой связи предложена альтернативная методика лечения кровотечения в просвет панкреатокишечного анастомоза, заключающаяся в эмболизации источника кровотечения после его предварительной верификации на ангиографии [39]. В данном случае применение малоинвазивных технологий позволяет снизить частоту осложнений после повторных операций.

В то же время в литературе нет данных о том, как поступать при отсутствии выхода контрастного вещества за пределы сосуда.

В случае развития клиники несостоятельности панкреатокишечного анастомоза тактика лечебных мероприятий так же зависит от степени выраженности клиники этого осложнения. При наличии панкреатического свища типа А больному оперативное лечение не показано, достаточно лишь проведение консервативной терапии. При панкреатическом свище типа В показано оперативное лечение с применением малоинвазивных технологий с целью дренирования образовавшихся жидкостных скоплений. В определённых случаях формируется наружный панкреатический свищ, который в дальнейшем при адекватном уходе самостоятельно закрывается. И, наконец при панкреатическом свище типа С больной должен находиться в отделении реанимации с целью коррекции полиорганной недостаточности и подготовки для оперативного лечения, предполагающего выполнение релапаротомии, ревизии панкреатокишечного анастомоза. Однако выбор хирургической тактики остаётся неясным [4, 49, 50].

1.9 Профилактика ранних послеоперационных осложнений после резекции поджелудочной железы

Для предотвращения развития послеоперационных осложнений применяются различные методы: подавление секреции поджелудочной железы с

использованием препаратов группы соматостатина [4, 24, 41, 53, 67, 140], использование укрепляющих технологий шва панкреатокишечного анастомоза [14, 27, 152], применение различных клеевых герметиков, как синтетических [34, 35, 64, 87] так и биологического происхождения [80] или иные хирургические методы [26, 90, 106].

С целью временного подавления секреции ферментов сока ПЖ и его поступления в зону ПЭА в послеоперационном периоде системно применяют фармакологические агенты (октреотид, антиферментные препараты, инфузионную терапию коллоидами и кристаллоидами) [72]. Применение аналогов соматостатина, с целью снижения риска возникновения осложнений, является одним из этапов в стандартах лечения хронического панкреатита в раннем послеоперационном периоде [41, 53, 67]. По данным зарубежных и отечественных авторов [90, 140] его эффективность подвергается сомнению в виду продолжающегося сохранения высокого процента осложнений и постепенного повышения суточной дозы приёма препарата [24, 143]. Из побочных эффектов соматостатина отмечен парез кишечника, который замедляет процессы регенерации тканей и затрудняет транзит по кишечнику [24, 90, 140].

Вероятность развития осложнений так же зависит от техники формирования панкреатокишечного анастомоза: однорядный или двухрядный шов, узловый или непрерывный шов [10, 19, 56, 105]. Так, по мнению В.И. Егорова и Р.В. Петрова, панкреатокишечный анастомоз, сформированный атравматической нитью с использованием технологии непрерывного однорядного шва, дает меньше осложнений, чем при использовании технологии узлового однорядного шва. Это обусловлено сдавливающим эффектом от протягивания нити в шве, что приводит к плотному соприкосновению краёв раны поджелудочной железы и кишечной петли и пережатием мелких кровоточащих капилляров [19, 20].

С целью профилактики кровотечений необходимо достижение гемостаза путем прошивания или коагуляции во время операции, при формировании панкреатокишечного анастомоза, активно кровоточащих участков железы [66, 102]. Но этого бывает недостаточно в связи с высокой продукцией в раннем

послеоперационном периоде панкреатических ферментов, которые могут привести к расплавлению и аррозии стенки сосудов в толще паренхимы на срезе железы и далее к кровотечению в просвет панкреатокишечного анастомоза [3, 48, 79, 117].

Среди профилактических мер по предотвращению разгерметизации ПЭА широко используются ряд технических приёмов: прецизионная техника шва с точным сопоставлением слоёв, особенно – слизистой тонкой кишки и протока, однорядный шов, использование нерассасывающихся монофиламентных шовных нитей малого диаметра (5\0-8\0) [105, 152]. Данный способ позволяет избежать попадания панкреатического сока из просвета главного панкреатического протока на другие ткани, устранить протоковую гипертензию поджелудочной железы [105]. Однако реализовать эту технику не всегда возможно и панкреатический сок может просачиваться на внешнюю сторону анастомоза и оказывает деструктивное воздействие на шовный материал, удерживающий петлю тонкой кишки на железе. Прошивание ткани поджелудочной железы может способствовать развитию ишемических изменений в ткани поджелудочной железы, что в дальнейшем приведёт к развитию послеоперационного панкреатита.

Как вариант профилактики ранних послеоперационных осложнений существует метод отграничения панкреатокишечного анастомоза от брюшной полости пряжами большого сальника и отведением через еюностому от области панкреатокишечного анастомоза образующегося избытка панкреатического сока [26, 27, 65].

Одним из методов хирургической профилактики несостоятельности панкреатокишечного анастомоза после ПДР является формирование инвагинационного анастомоза культи поджелудочной железы с кишечной петлёй [45]. Предложенная методика имеет плюсы в герметичности, но и имеет существенные минусы в плане развития ишемии и некроза ткани мобилизованного фрагмента поджелудочной железы [139].

Применение гастропанкреатоанастомозирования в хирургии хронического панкреатита не показало достоверно эффективных результатов в профилактике

развития ранних послеоперационных осложнений после резекции поджелудочной железы по поводу хронического панкреатита [10]. Предполагалось, что воздействие панкреатического сока будет нейтрализовано желудочным соком, что снизит вероятность возникновения «панкреатических» язв. Но в случае с использованием стенки желудка для анастомозирования с поджелудочной железой остаётся риск возникновения несостоятельности панкреатогастроанастомоза вследствие перистальтической активности стенки желудка, которая способствует прорезанию швов и тем самым приводит к возникновению послеоперационного панкреатического свища [122].

В качестве укрепления шва панкреатокишечного анастомоза в редких случаях применяется тампонада прядью большого сальника или местными тканями, такими как большая кривизна желудка, создавая перитонизацию вокруг анастомоза [14, 125]. Положительной стороной данной методики считается наличие хорошего кровоснабжения в используемой пряди сальника для ускоренной регенерации области панкреатокишечного анастомоза. Но данная методика не всегда эффективна в силу возникающего натяжения тканей, используемых для укрытия шва. При их натяжении могут возникнуть микроперфорации, через которые панкреатический сок может просачиваться в брюшную полость.

1.10 Клеевые технологии профилактики возникновения послеоперационных осложнений

Другое направление включает интраоперационные варианты дополнительной наружной герметизации линии панкреатоэнтероанастомоза аппликацией различных видов клеев [2, 8, 52, 54, 126, 153]. Такими клеями могут быть как полимерные клеи [34, 35, 64, 113, 140, 150] так и смеси, полученные из

компонентов донорской крови с высоким содержанием донаторов фибриногена [8, 54, 80, 107].

Полимерные клеи, такие как клей «Сульфакрилат» обладают свойством быстрой адгезии к ткани, они стерильны, гипоаллергенны. В процессе нанесения в зоне операции быстро затвердевают, в течение от 30 до 90 секунд, образуя прочную полимерную плёнку, которая плотно фиксирована к тканям. Одно из свойств клея вызывать локальный химический ожог, который способствует локальному воспалительному процессу, который в дальнейшем может привести к отграничению интересующей области вмешательства.

1.11 Применение фибриновых клеев для профилактики послеоперационных осложнений

Как альтернатива для полимерных клеев имеются данные о применении фибриновых композитов [8, 9, 51, 54, 73, 80, 107, 112]. При взаимодействии его компонентов образуется фибриновый сгусток, не являющийся инородным для организма, что исключает фактор отграничения и его абсцедирования. Он так же апирогенен и гипоаллергенен. Так же данный тип клея является более дешёвым и доступным вариантом из аппликационных средств укрепления панкреатокишечного анастомоза.

Существуют различные виды фибринового клея, отличающиеся составом дополнительных компонентов и формой выпуска: пластины, губки, порошок [8, 9, 51, 54, 73, 78, 83, 112]. Но по упоминанию в различных источниках не всегда данная методика достоверно снижает вероятность возникновения ранних послеоперационных осложнений у больных хроническим панкреатитом. По-видимому, это может быть связано с недостаточно совершенным составом фибринового клея в описанных наблюдениях. Кроме того, в случаях, когда

применяются пластины тахокомба, фибрин не проникает в межтканевые пространства [107].

Для лечения возникших в раннем послеоперационном периоде осложнений при неэффективности ранее выполненных профилактических мероприятий зачастую необходима повторная операция. Выполняется релапаротомия. Дальнейшие действия в литературе трактуются по-разному [4, 44 49, 67, 90, 138].

Нередко оперативные вмешательства у больных хроническим панкреатитом приходится выполнять на фоне имеющихся резидуальных воспалительных изменений в оперируемых тканях, что, несомненно, сказывается на условиях формирования и последующем функционировании панкреатоэнтероанастомоза.

Резюме:

В литературе нет единого мнения о причинах возникновения несостоятельности панкреатокишечного анастомоза. С целью профилактики осложнений рекомендовано применять препарат сандостатин (октреотид), но информация о его эффективности противоречива. В этой связи нет так же единого мнения об использовании различных методов профилактики осложнений после дуоденумсохраняющих резекций поджелудочной железы.

В случаях хронизации и наличия острого панкреатита в анамнезе длительно сохраняется воспалительная инфильтрация в ткани поджелудочной железы. В этом случае необходима разработка технологий, включающих применение для анастомозирования дополнительного пластического материала.

Поэтому, целью нашей работы является улучшение результатов дуоденумсохраняющих резекций у больных с хроническим панкреатитом путём разработки и внедрения новых методов профилактики послеоперационных осложнений.

Глава 2

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Работа выполнена на кафедре госпитальной хирургии ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, на базе хирургического отделения КГБУЗ «Краевая клиническая больница» под руководством доктора медицинских наук, профессора Владимира Григорьевича Лубянского. Работа основана на ретроспективном и проспективном анализе наблюдения и лечения 168 пациентов с хроническим панкреатитом в период с 2000 по 2020 годы, а так же экспериментальном исследовании на лабораторных животных – 30 крысах и 6 минипигах, и экспериментальном лабораторном исследовании *in vitro*.

2.1 Экспериментальное исследование *in vitro*

Экспериментальная часть работы на первом этапе была выполнена в условиях *in vitro*.

Задачей данного этапа экспериментального исследования было выяснение условий формирования фибринового сгустка, подбор компонентов для оригинального фибринового клея; изучения условий растворения фибринового сгустка в пробирке под воздействием панкреатического сока. Исследована способность добавленных к фибриновому сгустку различных компонентов увеличивать срок его агрегированного состояния и препятствующих его преждевременному растворению под воздействием ферментов панкреатического сока.

Исходя из имеющихся публикаций о применении фибриновых клеев [2, 8, 51, 54, 73, 80, 107, 112] основными компонентами были выбраны криопреципитат

плазмы человека, который содержит в высокой концентрации фибрин, фибрин-мономеры, факторы свёртывания крови VIII, X, XIII, антитромбин, показатели и человеческий тромбин производства филиала НИИ гематологии (д.м.н., профессор Момот А.П.). Контрольным составом фибринового клея был выбран ранее разработанный в клинике фибриновый композит, содержащий лиофилизат криопреципитата плазмы крови, тромбин человека и раствор аминокaproновой кислоты [78]. На чашку Петри наносился лиофилизат криопреципитата плазмы человека массой 10 гр, на него вносился предварительно растворённый человеческий тромбин молекулярной массой 300 МЕ в 10 мл аминокaproновой кислоты.

Во второй чашке Петри лиофилизат криопреципитат плазмы человека был заменён на жидкую форму криопреципитата плазмы крови объемом 10 мл, в который вносился предварительно растворённый человеческий тромбин молекулярной массой 300 МЕ в 10 мл аминокaproновой кислоты.

В третьей чашке Петри в качестве компонентов разрабатываемого оригинального состава фибринового клея были выбраны: жидкий криопреципитат плазмы крови объёмом 10 мл, в который добавлялся тромбин человека массой 300 МЕ, предварительно растворённый в 10 мл 10% раствора глюконата кальция. Глюконат кальция был взят как катализатор для ускоренного образования фибринового сгустка в процессе применения оригинального фибринового композита, т.к. глюконат кальция является препаратом, содержащим ионы Ca^{++} , являющегося компонентом процессов гемостаза на всех этапах свёртывания крови [1].

Оценивалось время образования фибринового сгустка, его масса. Этапы экспериментального исследования проходили фотофиксацию.

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

Ситуация моделировалась следующим образом:

В каждую из пробирок помещалась плазма человека объёмом 5 мл, которая впоследствии организовывалась в простой фибриновый сгусток. Масса сгустка затем измерялась на электронных лабораторных весах.

В контрольную серию из 4 пробирок – к сформированному сгустку в каждой из пробирок добавлялся физиологический раствор NaCl в объеме 10 мл. В дальнейшем проводился анализ состояния целостности структуры фибринового сгустка. Оценивалась концентрация образующихся продуктов распада фибринового сгустка. Производился забор жидкости из пробирок через 1, 6, 12 и 24 часа с момента начала экспериментального этапа.

Во второй серии эксперимента в каждую из 4 пробирок, содержащих сформированный фибриновый сгусток добавляли панкреатический сок объёмом 10 мл. Так же оценивалась концентрация образующихся продуктов деградации фибринового сгустка под воздействием ферментов панкреатического сока через 1, 6, 12, 24 часа от момента внесения в пробирки с фибриновым сгустком.

В третьей серии эксперимента в каждую из 4 пробирок, содержащих так же сформированный фибриновый сгусток, предварительно вносились компоненты оригинального фибринового композита в объёме 5 мл, а затем, после выдерживания экспозиции до образования дополнительного фибринового сгустка, добавлялся панкреатический сок в объёме 5 мл.

В каждой серии эксперимента *in vitro* оценивалось время лизиса фибринового сгустка, его масса в процессе биodeградации, измерялась концентрация продуктов деградации фибринового сгустка. Анализ жидкости, собранной из пробирок в процессе биodeградации сгустков, проводился в условиях отделения лабораторной диагностики (зав. лабораторией Краевой клинической больницы, д.м.н., профессор Мамаев А.Н.). Выполнялась фотофиксация этапов экспериментального исследования.

2.2 Экспериментальное исследование на лабораторных животных

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.

Экспериментальные исследования проводились в экспериментальной операционной на базе ФГБОУ ВО АГМУ МЗ РФ после одобрения этического комитета (выписка из протокола № 08 от 30.09.2021г.) ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России с соблюдением этических норм гуманного обращения с животными, которые регламентированы и установлены: приложением № 8 «Правила гуманного обращения с лабораторными животными», «Санитарных правил по устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)», утвержденных 06.04.1973 г. № 1045; правилами, утвержденными приказом МЗ ССР № 775 от 12.08.1977 г., и приказом МВО ССР № 724 от 13.11.1984 г. «Правила проведения работ с экспериментальными животными»; приказом от 1 апреля 2016 г. № 199н «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики»; Международным советом медицинских научных обществ (CIOMS) в Этическом кодексе, 1985 г. (раздел «Международные рекомендации по проведению медико-биологических исследований с использованием животных») и в Хельсинской декларации Всемирной Медицинской Ассоциации (2000).

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

На лабораторных крысах выполнялось моделирование процесса заживления после нанесения операционной травмы и внесения различных компонентов, применяемых для ускоренного формирования фиброзной ткани в области их

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

Все крысы были прооперированы под эфирным наркозом.

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.

Ход экспериментальной операции был следующий. Крыса помещалась в стеклянную ёмкость с заранее приготовленной смоченной эфирным раствором салфеткой. Крыса взвешивалась на весах и помещалась на операционный стол. Во время операции поддерживался эфирный наркоз путём периодического помещения головы крысы в маленькую стеклянную емкость, содержащую марлевую салфетку, смоченную эфиром. После обработки операционного поля проводилась верхнесрединная лапаротомия. В операционную рану выводилась брыжейка тонкой кишки крысы, в области которой выполнялся разрез брюшины с дальнейшим выполнением одного из вариантов этапов экспериментального исследования, которые будут описаны ниже. Затем интересующий участок отмечался нерассасывающейся нитью пролен 3/0, и погружался в брюшную полость. На переднюю брюшную стенку послойно накладывались узловые швы капроновой нитью 3/0, сначала ушивался мышечный слой, затем кожа. Операция занимала по времени от 15 до 30 минут от момента погружения крысы в наркоз до наложения последнего шва на переднюю брюшную стенку.

В первую группу (контроль) были включены 10 крыс, которым выполнялась лапаротомия, в области брыжейки тонкой кишки формировалась область свободная от брюшины, которая затем просто ушивалась атравматичным шовным материалом 3/0.

Во второй группе 10 крысам после пересечения брюшины в области брыжейки тонкой кишки и ее ушивания наносился клей «Сульфакрилат» производства АО ФНПЦ «Алтай», г. Бийск (Рисунок 1). После нанесения

полимерного клея ожидалось появление плёнки в области нанесения, операционная рана ушивалась послойно.

В третьей группе 10 крысам после пересечения брюшины в области брыжейки тонкой кишки и ее ушивания наносился оригинальный фибриновый композит (Рисунок 2). В начале - криопреципитат плазмы крови в объеме 2 мл, затем в него добавлялся растворённый человеческий тромбин массой 300 МЕ в 10 мл 10% раствора глюконата кальция количеством 2 мл. Выдерживалось время экспозиции для формирования фибринового сгустка, который в последующем моделировали на области нанесённой операционной травмы. Затем исследуемый участок отмечался атравматичной нитью 3/0. Брюшная стенка послойно ушивалась.

Все этапы экспериментальной операции проходили фотофиксацию. В послеоперационном периоде крысы находились под наблюдением в помещении вивария ФГБОУ ВО Алтайского государственного медицинского университета МЗ России.

В каждой группе были выделены 2 подгруппы с равным количеством особей в каждой. 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.

Выведение из эксперимента происходило путём глубокого погружения животных в эфирный наркоз.

После погружения в наркоз производилась лапаротомия и ревизия органов брюшной полости, области оперативного вмешательства, фотофиксация макрокартины, изъятие материала из области оперативного вмешательства с целью гистологического исследования. Изымаемый макропрепарат фрагмента брыжейки тонкой кишки фиксировался погружением в раствор формалина с целью последующего изготовления микропрепарата и гистологического исследования. Для окрашивания препаратов применялась окраска: гематоксилин-эозин и ван-гизон.



Рисунок 1 – Интраоперационная фотография лабораторного животного – крысы.
В область рассечённой брюшины нанесён полимерный клей «Сульфакрилат»

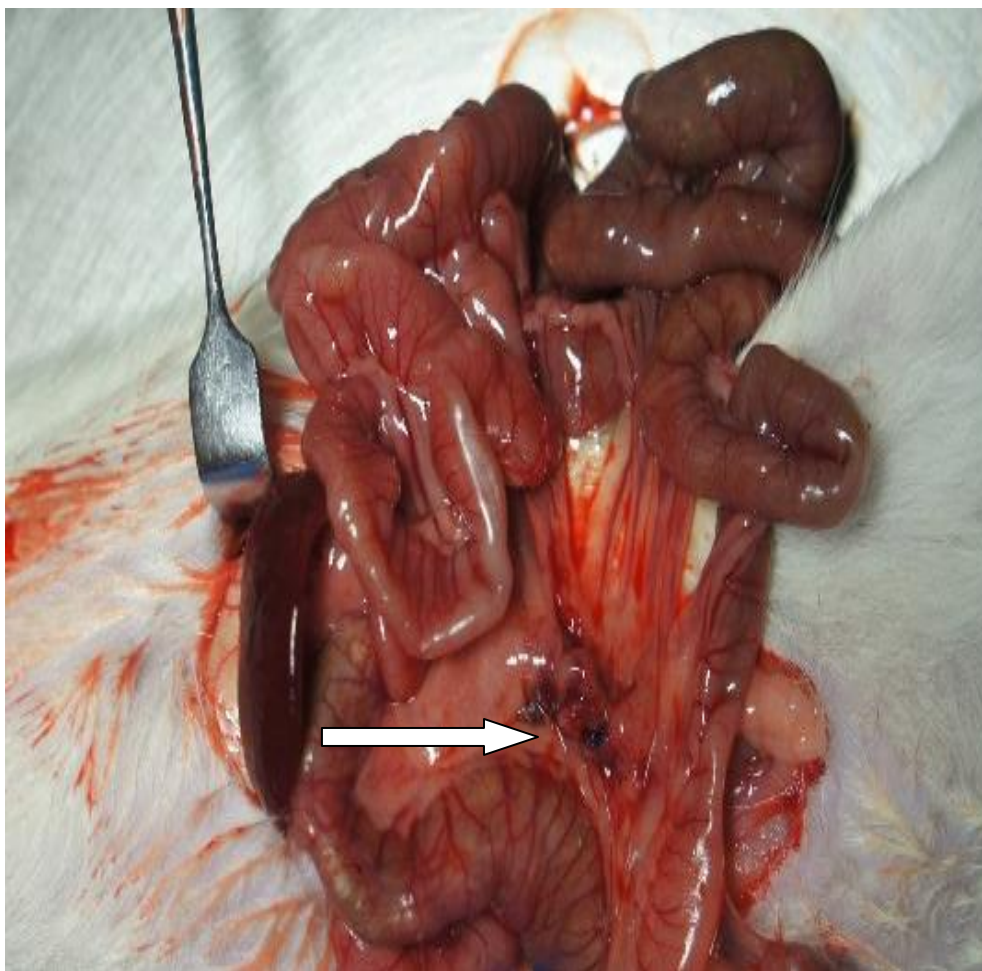


Рисунок 2 – Интраоперационная фотография лабораторного животного – крысы.

В область шва брыжейки тонкой кишки нанесён оригинальный фибриновый КОМПОЗИТ

На следующем этапе экспериментального исследования на животных выполнялось моделирование панкреатокишечного анастомоза, оценивалось его состояние в зависимости от применяемых для этого исследуемых препаратов. Исследование проводилось на свиньях породы (Вьетнамская свинья), половозрелых особях обоего пола, весом от 8 до 16 кг. Было прооперировано 6 свиней.

Операция выполнялась под наркозом с использованием 5% раствора тиопентала натрия в дозировке 1,0 мл на кг массы тела в/м, с предварительной премедикацией 5% кетамин 1,0 в/м. С целью профилактики инфекционных осложнений перед операцией в/м вводился раствор антибиотика Цефтриаксона

2,0. Выполнялся венозный доступ, с целью восполнения предполагаемого объема потери ОЦК проводилась инфузия растворами 5% глюкозы или 0,9% натрия хлорида во время операции. Послойно выполнялся продольный разрез от мечевидного отростка длиной 12-14 см. Проводилась ревизия и осмотр органов брюшной полости, выполнялся вход в сальниковую сумку путем рассечения желудочно-ободочной связки. Отступя 40 см от связки, поддерживающей двенадцатиперстную кишку выполнялась мобилизация тонкой петли кишечника с ее поперечным пересечением. Дистальный конец заглашался кисетным швом, проводился через сформированное окно в брыжейке ободочной кишки к телу поджелудочной железы. В области тела поджелудочной железы выполнялся продольный разрез длиной до 5 см с иссечением части ткани железы до обнаружения панкреатического протока. Мобилизованную отводящую петлю тонкой кишки располагали изоперистальтически – культей петли в сторону хвоста поджелудочной железы. Сначала формировался первый задний ряд узлового шва панкреатокишечного анастомоза капроновыми нитями 3/0. Вскрывался просвет тонкой кишки длиной до 5 см. Второй ряд шва анастомоза накладывался нерассасывающейся нитью пролен 3/0 путём, вколом в серозно-мышечную оболочку кишки и выкалыванием в толще ткани поджелудочной железы. Шов был непрерывный. Таким образом задняя губа панкреатокишечного анастомоза была выполнена двухрядным швом, а передняя – однорядным. 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 использованием оригинального фибринного композита. Далее формировался У-образный межкишечный анастомоз бок-в-бок между приводящей и отводящей петлями тонкого кишечника. Выполнялся гемостаз операционного поля. Брюшная стенка ушивалась послойно, капроновыми нитями 3/0. Продолжительность операции составляла 180 ± 20 минут. В послеоперационном периоде проводилась антибактериальная профилактика

послеоперационных осложнений путём ежедневного внутривенного введения раствора антибиотика Цефтриаксона в дозировке 2,0 мл, обезболивающая терапия анальгетиками в дозе 2,0 – 50% р-ра анальгина $\times$ 2 раза в день в/м. Проводился забор крови на содержание ферментов поджелудочной железы.

Животные также 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» тонким слоем на переднюю область шва панкреатокишечного анастомоза, отслеживалось время появления полимерной плёнки на области шва. Затем накладывался межкишечный анастомоз. Брюшная стенка ушивалась послойно.

В 3 группе – после выполненных мероприятий по моделированию панкреатокишечного анастомоза на область шва наносились компоненты оригинального фибринового клея. Вначале вносился криопреципитат плазмы в объеме 10 мл, затем на него в область шва анастомоза наносился растворённый в 10 мл 10% раствора глюконата кальция и тромбин 300 МЕ. Отслеживалось время появления фибринового сгустка в области панкреатокишечного анастомоза (Рисунок 3).

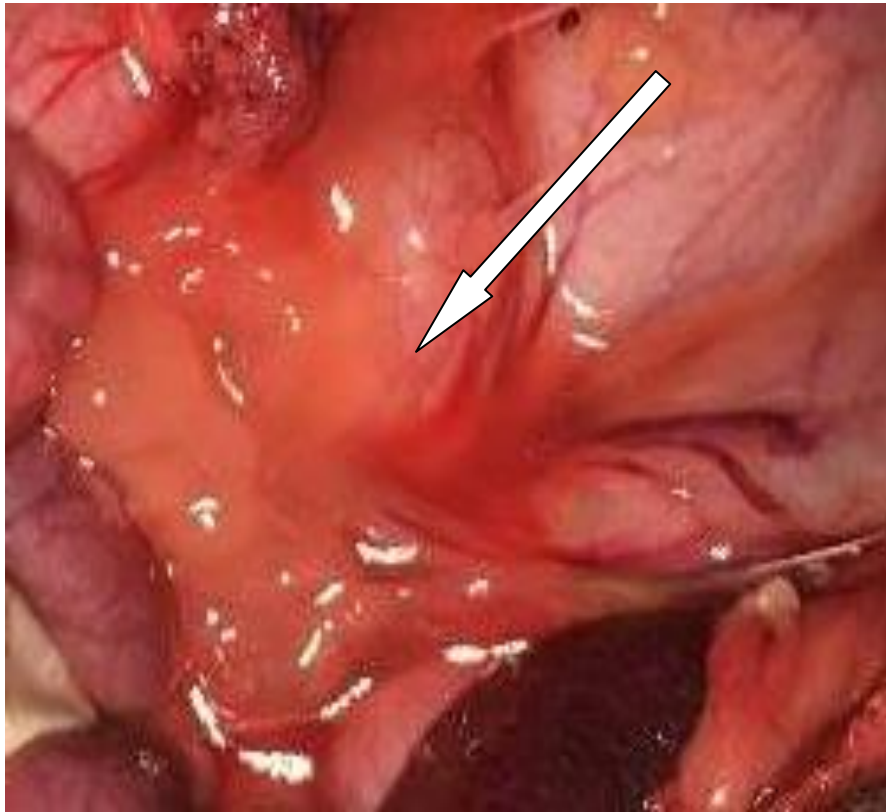


Рисунок 3 – Интраоперационная фотография лабораторного животного – минипига. В область сформированного панкреатокишечного анастомоза нанесён фибриновый клей

В каждой группе одна особь выводилась из эксперимента через 5 дней после операции и одна особь выводилась через месяц после операции.

Выведение из эксперимента проводилось в экспериментальной операционной путем погружения свиней в глубокий наркоз. Выполнялась фотофиксация макрокартины и последующее изъятие материала на гистологическое исследование. Изымался фрагмент поджелудочной железы с пришитой к нему тонкой кишкой. Далее, препараты фиксировались в 10% р-ре нейтрального формалина. Изготовление гистологических препаратов выполняли в морфологической лаборатории центра медико-биологических исследований ФГБОУ ВО АГМУ МЗ РФ (зав. лабораторией д.м.н.. профессор Бобров И.П.).

2.3 Характеристика клинического материала

Всего обследовано 168 пациентов обоего пола с хроническим панкреатитом в возрасте от 20 до 68 лет. Средний возраст составил – $54 \pm 4,6$ лет.

В исследование вошли 123 (73,2%) мужчин и 45 (26,8%) женщин. Все больные трудоспособного возраста.

Критерии включения:

1. Пациенты, поступившие в стационар в плановом порядке с диагнозом хронический панкреатит, подтверждённым инструментальными и лабораторными исследованиями.
2. Наличие в анамнезе острого панкреатита давностью более 6 месяцев.
3. Согласие больных на участие в исследовании.

Критерии исключения:

1. Больные моложе 20 и старше 68 лет.
2. Больные, в анамнезе у которых, имелся перенесённый острый панкреатит до 6 месяцев.
3. Больные с постнекротическими кистами поджелудочной железы.
4. Больные с онкологическими заболеваниями поджелудочной железы.
5. Отказ пациентов от участия в исследовании.

Проведён сбор клинических, лабораторных и инструментальных данных, сформирована база данных.

Дизайн исследования

Характер исследования: ретро- и проспективное контролируемое рандомизированное сравнительное в параллельных группах. Работа выполнялась после разрешения этического комитета (выписка из протокола № 08 от 30.09.2021г.) ФГБОУ ВО Алтайский государственный медицинский университет Минздрава России.

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 **группу сравнения** вошли 111 (66,1%) больных, которым проводилась медикаментозная профилактика ранних послеоперационных осложнений в период с 2000 по 2016 год. Группа включала 87 (78,4%) мужчин и 24 (21,6%) женщины.

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.

Среди жалоб больные предъявляли следующие: боли в эпигастральной области ноющего характера, снижение веса до 10 кг за год с момента начала заболевания, расстройства стула. У части больных отмечено пожелтение кожных покровов.

Давность заболевания составила от 6 месяцев до 10 лет.

У 114 (67,8%) больных в анамнезе был острый панкреатит, из них, острый панкреатит давностью в 6 месяцев был у 34 (20,2%) больных.

Исходя из данных инструментального обследования, согласно морфологической классификации хронического панкреатита, приведенной в клинических рекомендациях от 2020 года [80]: кистозная форма была выявлена у 78 (46,4%) больных, фиброзно-склерозирующий (кальцифицирующий) панкреатит был у 51 (30,4%) больного, гиперпластический (псевдотуморозный) панкреатит - у 34 (20,2%), ретенционная форма - у 56 (33,3%) больных. Сочетание двух и более морфологических изменений в структуре поджелудочной железы выявлено у 147 (87,5%) больных. Расширение главного панкреатического – вирсунгова протока было у 158 (94,0%) больных от 4 до 15 мм (Рисунок 4).



Рисунок 4 – МСКТ органов брюшной полости с в/в контрастированием. Представлена смешанная форма хронического панкреатита с локализацией кисты в головке поджелудочной железы (а), кальцинатами в теле железы (б) и расширенным вирсунговым протоком (в)

Осложнённые формы хронического панкреатита были у 55 (32,7%) больных. Из них механическая желтуха или билиарная гипертензия наблюдалась у 26 (15,5%) больных. Синдром портальной гипертензии был выявлен у 13 (7,7%) больных. Стеноз двенадцатиперстной кишки был у 16 (9,5%) больных. Наличие экзокринной и/или эндокринной дисфункции было выявлено в 87 (51,8%) наблюдениях. Клиника нарушения дуоденальной проходимости была обнаружена у 16 (9,5%) больных.

Лабораторная диагностика позволила выявить повышение уровня амилазы в крови у 86 больных в диапазоне от 115 до 846 Ед/л. У 82 (48,8%) больных повышение уровня амилазы не отмечалось. Показатели гипербилирубинемии были в диапазоне от 16,2 до 148,9 мкмоль/л. Среди иных лабораторных показателей в дооперационном периоде существенных отклонений не наблюдалось (Таблица 1, 2, 3).

Таблица 1 – Исходные лабораторные показатели общего анализа крови у больных хроническим панкреатитом при поступлении в стационар

Наименование лабораторных показателей	Лабораторный показатель		p
	Группа сравнения (n=111) M±SE	Основная группа (n=57) M±SE	
Эритроциты (n×10 ¹² /л)	4,27±0,08	4,5±0,1	p=0,90
Гемоглобин (г/л)	130,0±2,62	136±2,6	p=0,90
Лейкоциты (n×10 ⁹ /л)	8,99±1,37	7,64±0,47	p=0,90
Тромбоциты (n×10 ⁹ /л)	254,4±8,2	259±13	p=0,90
Базофилы (%)	1,3±0,06	1,3±0,1	p=0,90
Эозинофилы (%)	2,79±0,42	2,3±0,4	p=0,90
Палочкоядерные (%)	2,77±0,25	2,9±0,3	p=0,90
Сегментоядерные (%)	60,78±1,16	56,9±2,02	p=0,90
Лимфоциты (%)	28,35±1,12	30,3±1,74	p=0,90
Моноциты (%)	5,2±0,31	5,4±0,4	p=0,90
СОЭ (мм/ч)	18,34±1,55	18±2	p=0,90

Таблица 2 – Исходные лабораторные показатели гемостаза у больных хроническим панкреатитом при поступлении в стационар

Наименование лабораторных показателей	Лабораторный показатель		p
	Группа сравнения (n=111) M±SE	Основная группа (n=57) M±SE	
Фибриноген (г/л)	3,86±0,13	3,92±0,18	p=0,90
% по Квику (%)	94,53±2,75	96,9±2,69	p=0,90
Антитромбин III (%)	92±1,3	110,4±1,38	p=0,90
АПТВ (сек)	29,67±0,66	32,7±1,01	p=0,90
Протромбиновое время (сек)	13,97±0,35	13,2±0,23	p=0,90
Тромбиновое время (сек)	25,66±0,65	22,8±0,81	p=0,90
МНО	1,09±0,03	1,02±0,02	p=0,90

Таблица 3 – Исходные лабораторные показатели биохимического анализа крови у больных хроническим панкреатитом при поступлении в стационар

Наименование лабораторных показателей	Лабораторный показатель		p
	Группа сравнения (n=111) M±SE	Основная группа (n=57) M±SE	
АЛТ (Ед/л)	37,14±6,29	48±17	p=0,90
АСТ (Ед/л)	40,2±7,34	45±14	p=0,90
Билирубин (мкмоль/л)	26,73±5,12	16,49±1,11	p=0,90
Амилаза (Ед/л)	176,42±27,32	144,29±24,43	p=0,90
Общий белок (г/л)	72,48±0,86	75,76±0,92	p=0,90
Щелочная фосфатаза (Ед/л)	391,7±109,7	401,5±130,7	p=0,90
Мочевина (ммоль/л)	5,36±0,39	4,77±0,35	p=0,90
Креатинин (мкмоль/л)	80,54±2,64	81,45±3,38	p=0,90
ГГТП (Ед/л)	134,4±29,36	162,95±64,42	p=0,90
Глюкоза (ммоль/л)	5,56±0,23	6,2±0,53	p=0,90
Na ⁺ (ммоль/л)	139,6±0,47	136±0,78	p=0,90
K ⁺ (ммоль/л)	4,30±0,07	4,4±0,1	p=0,90

Сопутствующие заболевания были у 106 (63,1%) больных. Среди таких заболеваний были: гипертоническая болезнь (23,8%), сахарный диабет (11,3%), вирусный гепатит В и С (8,3%), хронический бронхит, ХОБЛ (4,1%), ИБС (8,9%), хронический гастрит, гастродуоденит (17%), хроническая язва желудка и ДПК (6,5%), туберкулёз в неактивной фазе (2,3%), МКБ (2,3%), киста почки (4,8%), остеохондроз позвоночника (2,3%), ЖКБ (7,1%), ПОВГ (0,6%).

Больным выполнялась резекция поджелудочной железы по Фрею. Операция выполнялась следующим образом:

После обработки операционного поля, под интубационным наркозом производилась верхнесрединная лапаротомия, устанавливались ранорасширители Сигала. После ревизии органов брюшной полости, освобождения от возможных спаек и сращений осуществлялся доступ через малый сальник – рассекалась желудочно-ободочная связка. С целью верификации диагноза и уточнения локализации патологического процесса и изменений в поджелудочной железе выполнялось ее интраоперационное

ультразвуковое исследование. Далее мобилизовалась поджелудочная железа и ДПК. Производилась пункция главного панкреатического протока под контролем УЗИ аппарата модели GE Logiq P9. Иссекалась изменённая ткань головки поджелудочной железы, а также по ходу панкреатического протока от головки до хвоста поджелудочной железы. Выполнялся гемостаз электрокоагуляцией и прошиванием.

Отступя от связки Трейца 30-40 см, мобилизовывалась и выключалась по Ру кишечная петля длиной не менее 60 см. Производилось перемещение отводящей петли в сальниковую сумку через окно в брыжейке мезоколон.

Накладывались фиксирующие швы первого ряда между кишечной петлей и капсулой поджелудочной железы, после чего производилось вскрытие кишечной петли на протяжении, необходимом для наложения соустья. Между тканью поджелудочной железы и рассеченной кишечной стенкой накладывался непрерывный однорядный шов с использованием атравматического нерассасывающегося материала пролен 3/0 на переднюю и заднюю губу анастомоза (Рисунок 5, 6).

Далее отступя 40-50 см от панкреатокишечного анастомоза накладывался межкишечный анастомоз по Ру между отводящей и приводящей петлями. Операция завершалась, установкой силиконовых дренажей через контраптертуры к области панкреатокишечного анастомоза с целью контроля состояния швов в послеоперационном периоде, по объёму отделяемого, уровню содержания амилазы. Передняя брюшная стенка ушивалась послойно.

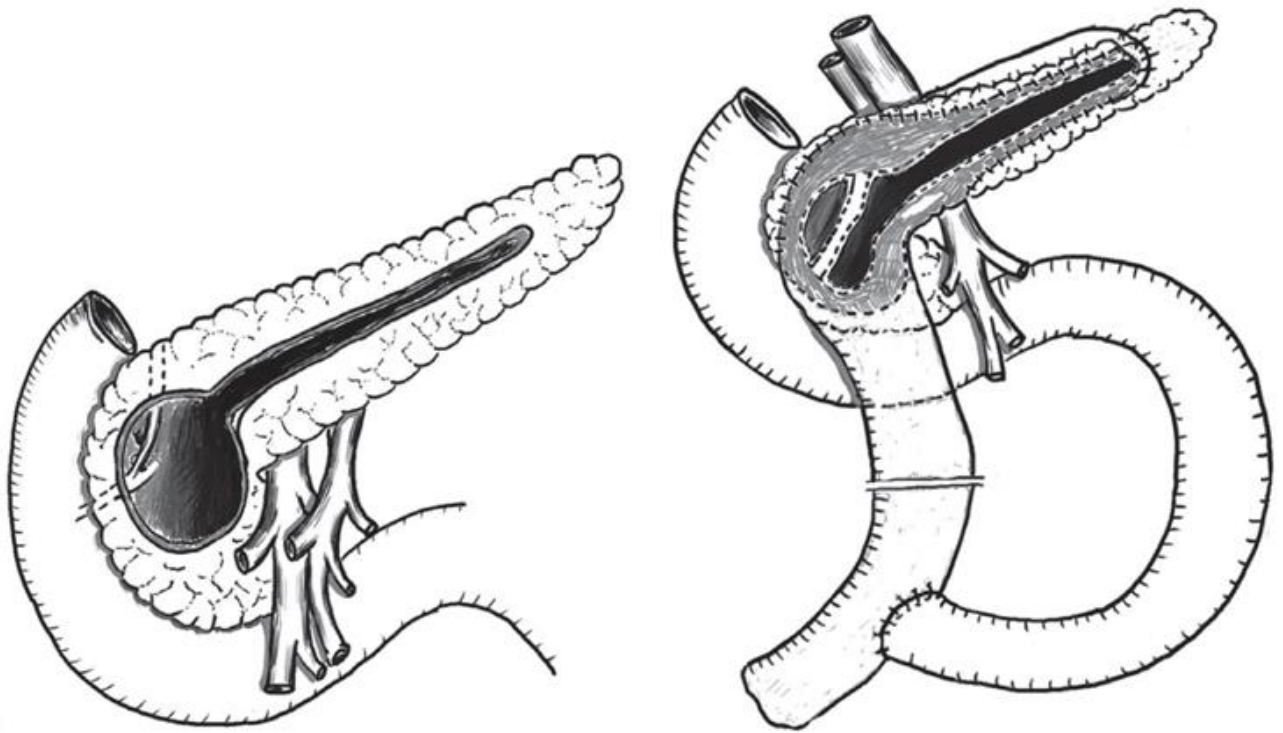


Рисунок 5 – Схема резекции поджелудочной железы по Фрею [154].

Указан этап формирования панкреатокишечного анастомоза

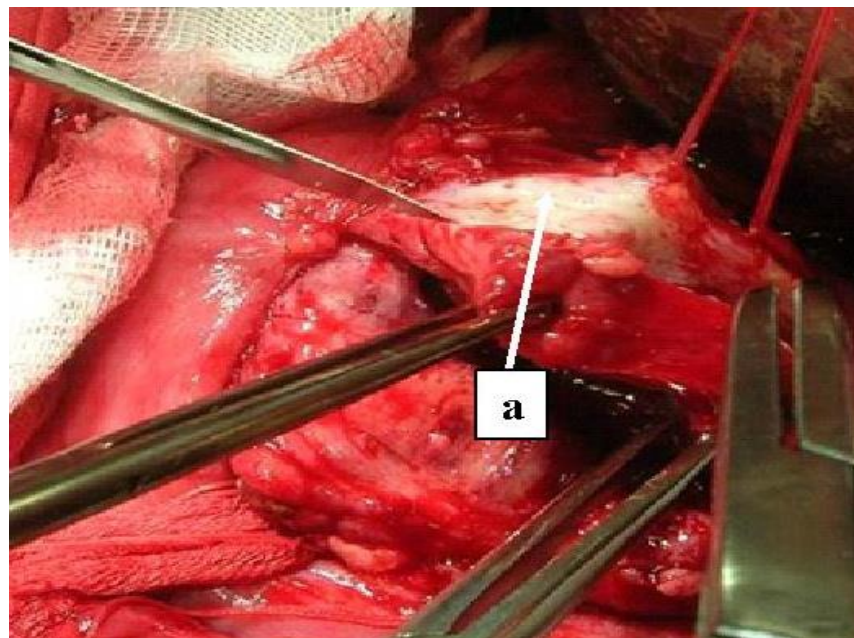


Рисунок 6 – Интраоперационная фотография. Этап иссечения измененной ткани поджелудочной железы. На фото обозначен вскрытый главный панкреатический проток

Исходя из исследуемых методов герметизации панкреатокишечного анастомоза, основная группа была разделена на 3 подгруппы:

В первую подгруппу вошли пациенты, которым панкреатокишечный анастомоз был укреплен с применением синтетического клея «Сульфакрилат» производства АО ФНПЦ «Алтай», г. Бийск – 11 человек.

Техника 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 составили пациенты с панкреатокишечным анастомозом, укрепленным при помощи оригинального фибринового композита – 32 человека.

Фибриновый композит представлен в составе 10 мл криопреципитата одногруппной плазмы крови человека (VIII фактор свертывания), тромбина в дозировке 300 ЕД, 10 мл 10% раствора глюконата кальция.

В данной группе, после выполненных мероприятий по формированию панкреатокишечного анастомоза на область шва наносились компоненты оригинального фибринового композита в следующей последовательности:

Вначале, на область шва наносился одногруппный криопреципитат плазмы человека в объеме 10 мл, поверх него вносился растворенный тромбин человека в 10 мл 10% раствора глюконата кальция (Рисунок 7, 8). Затем выдерживалась экспозиция после смешивания представленных компонентов в 90 секунд до образования густой гелеобразной субстанции желтого цвета, которую можно в последующем моделировать по поверхности шва анастомоза. Последняя накрывала однорядный шов, вколы и межтканевые промежутки, проникая между швами (Рисунок 9).

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

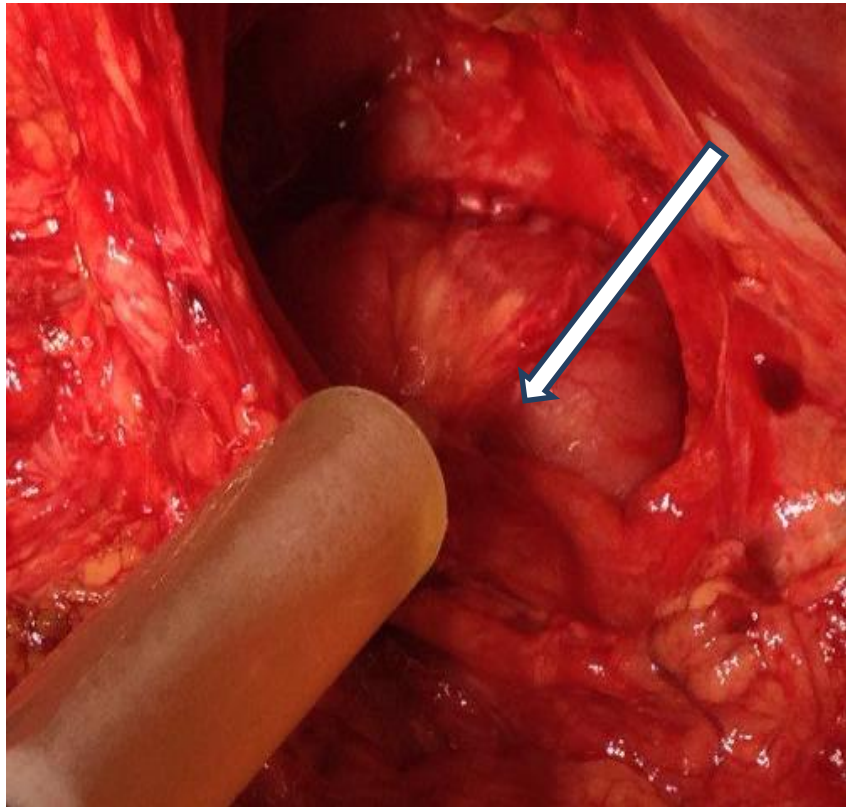


Рисунок 7 – Интраоперационная фотография. Клинический этап исследования.

Герметизация панкреатокишечного анастомоза оригинальным
фибриновым композитом. На область шва наносится одногруппный
криопреципитат плазмы человека

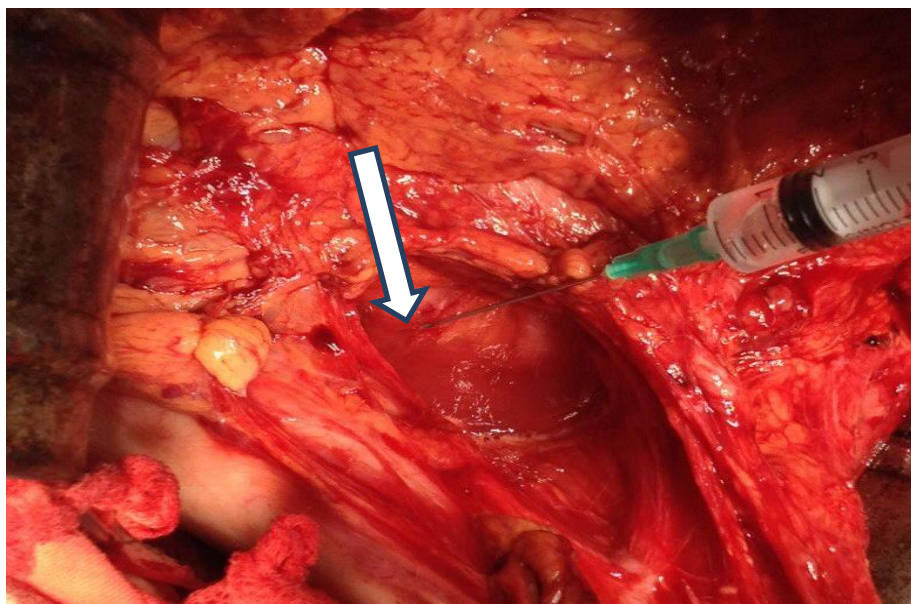


Рисунок 8 – Интраоперационная фотография. Клинический этап исследования.

Герметизация панкреатокишечного анастомоза оригинальным фибриновым композитом. На область шва наносится раствор тромбина и глюконата кальция

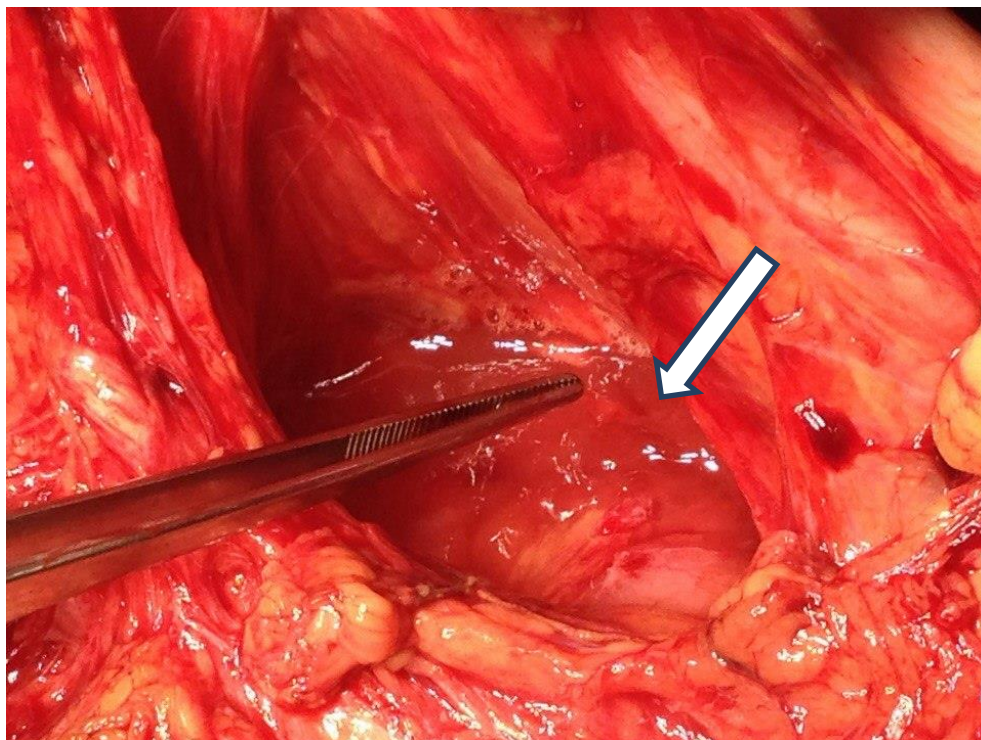


Рисунок 9 – Интраоперационная фотография.

Клинический этап исследования. Герметизация панкреатокишечного анастомоза оригинальным фибриновым композитом.

Показан окончательный вид сформированного фибринового сгустка

Третья подгруппа включала пациентов, с укреплением панкреатокишечного анастомоза при помощи мобилизованного свободного конца выключенной по Ру кишечной петли – 14 человек.

Техника операции заключалась в следующем: накладывали фиксирующие швы первого ряда между кишечной петлёй и капсулой поджелудочной железы, после чего производилось вскрытие кишечной петли на протяжении, необходимом для наложения соустья, отступя 15 см от заглушенного конца кишечной петли. Между тканью поджелудочной железы и рассечённой кишечной стенкой накладывался непрерывный шов с использованием атравматического материала (Рисунок 10-13).

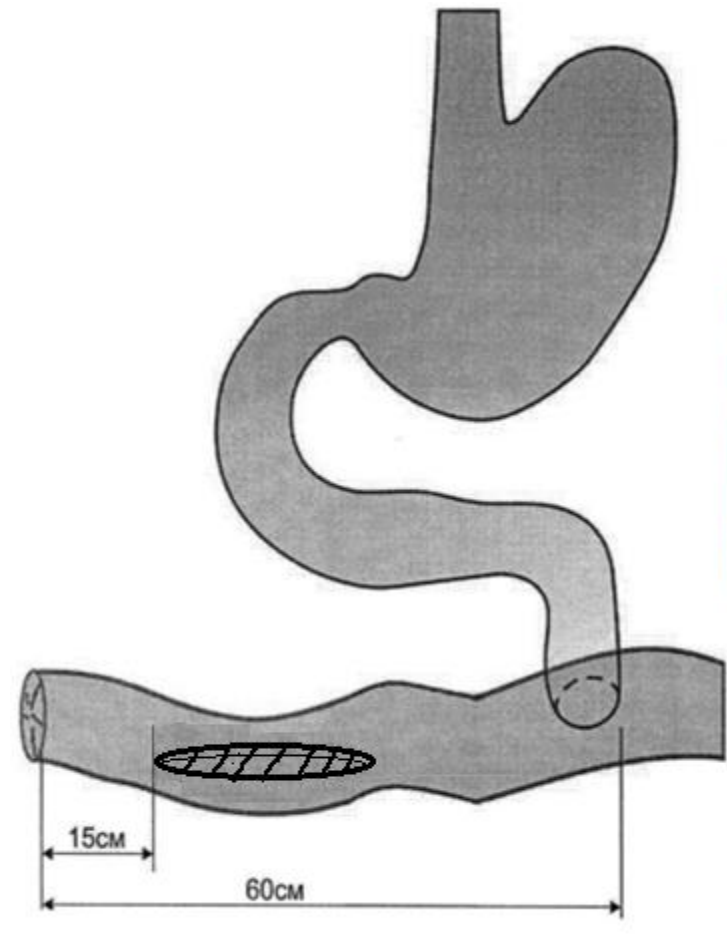


Рисунок 10 – Схема формирования панкреатокишечного анастомоза с герметизацией его свободным концом кишечной петли.

Схематичное обозначение места формирования панкреатокишечного соустья

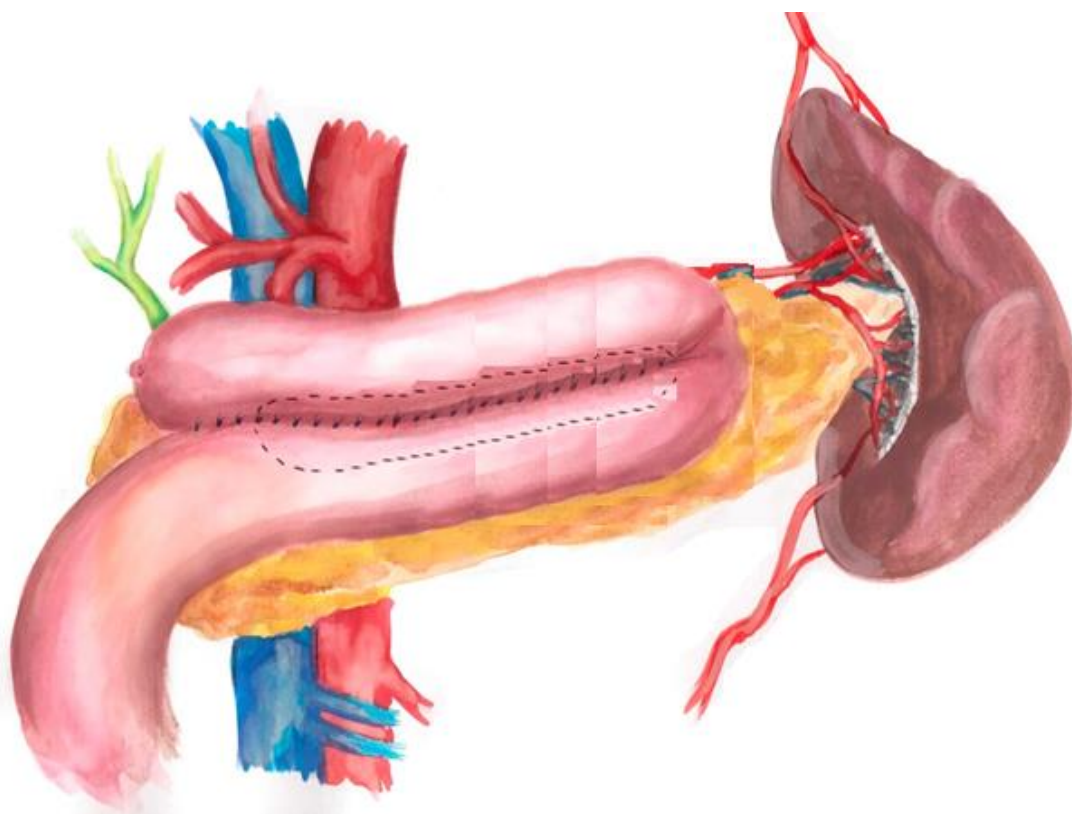


Рисунок 11 – Схема формирования панкреатокишечного анастомоза с герметизацией его свободным концом кишечной петли. Окончательный вид

После этого свободный конец дистальной части петли за анастомозом разворачивали в зону соустья и герметизировали переднюю губу, а при необходимости заднюю губу анастомоза.

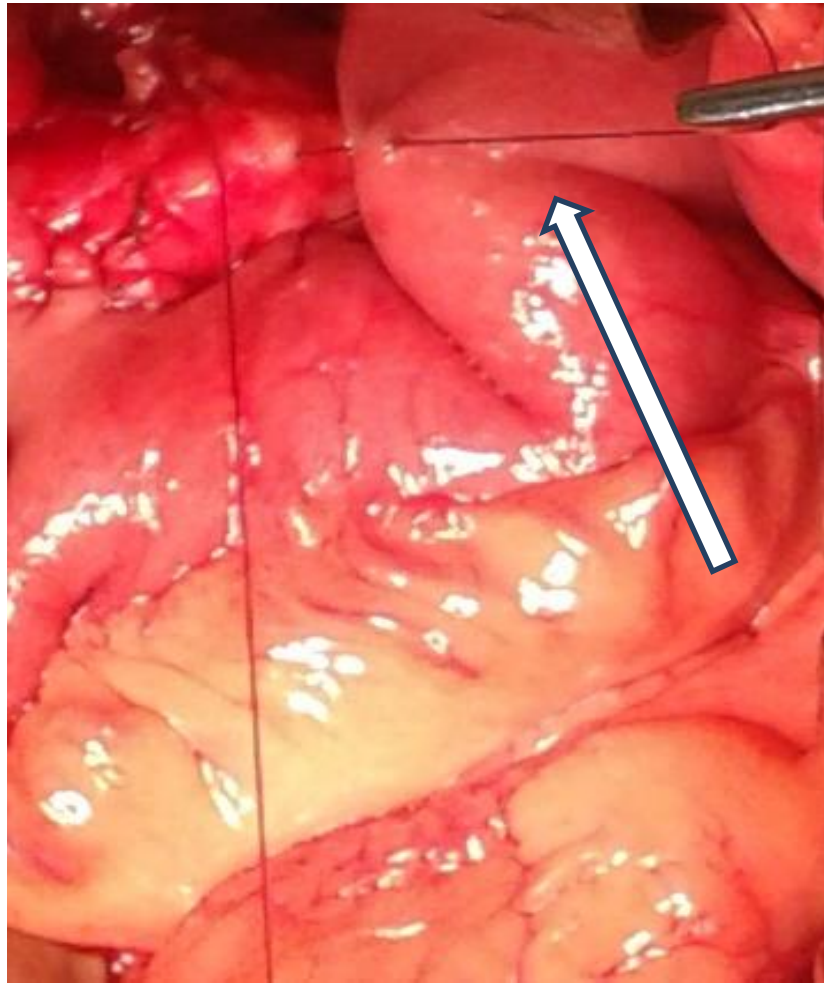


Рисунок 12 – Интраоперационная фотография клинического этапа исследования. Этап герметизации панкреатокишечного анастомоза свободным концом мобилизованной по Ру кишечной петли

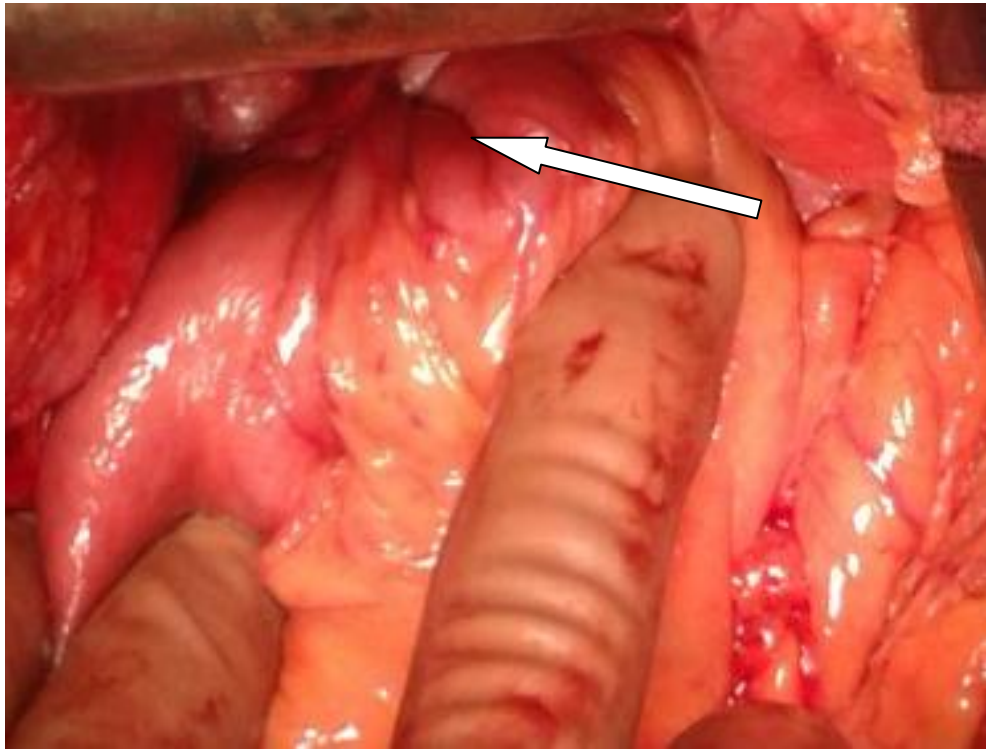


Рисунок 13 – Интраоперационная фотография Клинический этап исследования. Окончательный вид панкреатокишечного анастомоза после герметизации

его дополнительным пластичным материалом – свободным концом кишечной петли. 1) свободный конец петли повернут в зону шва;

Всем пациентам в послеоперационном периоде назначался октреотид в стандартной суточной дозе 300-600 мкг в/в, инфузионная терапия в объёме до 1500 мл и антибактериальная терапия цефалоспаринами 3-4 поколения в дозировке 2,0 гр × 2 раза в день в/в или карбопенемами в дозировке 500 мг × 3 раза в день в/в.

2.4 Клинико-инструментальные методы исследования

Все пациенты с хроническим панкреатитом были обследованы в соответствии с клиническими рекомендациями по диагностике и лечению

хронического панкреатита (2021). Оно включало: сбор жалоб, данных анамнеза заболевания, данных физикального осмотра, лабораторное исследование, инструментальные методы исследования.

Общий анализ крови выполняли на гематологическом анализаторе Hemolux 19. Биохимический анализ крови с определением амилазы крови, АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы, ГГТП, общего белка, креатинина, мочевины в сыворотке крови выполнялся на анализаторе «OLYMPUS». Анализ содержимого дренажной жидкости из брюшной полости на определение уровня амилазы, продуктов распада фибрина, фибринмономеров также проводился на анализаторе «OLYMPUS». Анализ содержимого дренажной жидкости из брюшной полости в послеоперационном периоде проводился до момента уменьшения либо прекращения образования отделяемого из брюшной полости или при уменьшении показателей концентрации амилазы в дренажной жидкости до показателей нормы.

Комплексный лабораторный контроль проводили при поступлении и в послеоперационном периоде: на первые, вторые, третьи сутки и далее через 3 суток или чаще по показаниям.

В дооперационном периоде всем больным выполнялось инструментальное исследование органов брюшной полости. В условиях отделения функциональной диагностики КГБУЗ ККБ на аппарате ультразвуковой диагностики Logiq S6 фирмы General Electric (США) проводилась оценка размеров поджелудочной железы и её эхоструктуры.

Мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ) органов брюшной полости с внутривенным контрастированием осуществляли в условиях отделения лучевой диагностики КГБУЗ ККБ с помощью мультиспирального 4-хсрезового компьютерного томографа «Light speed» фирмы General Electric (США) с программой Bolus tracking. При наличии структурных изменений: широкий главный панкреатический проток, наличие кист в поджелудочной железе, кальцинатов в поджелудочной железе, расширенный холедох или широкая воротная вена, оценивались их размеры.

Эндосонография выполнялась в условиях отделения эндоскопии КГБУЗ ККР на аппарате видеоультрасоноскопе Pentax EG-3870 URK, EG-3870 UTK. Во время исследования эхоэндоскоп (ультразвуковой датчик в эндоскопе) проводится в пищевод, далее в просвет желудка, располагался на задней стенке желудка, после чего проводился осмотр структур поджелудочной железы с оценкой плотности, эхогенности, размеров поджелудочной железы, оценивались размеры и проходимость главного панкреатического протока. Определялись характеристики выявленных кист в поджелудочной железе – их размеры, строение стенки кисты, сообщение с панкреатическим протоком, наличие кальцинатов в поджелудочной железе. ЭГДС выполнялось на аппарате “Pentax”.

Резецированный материал ткани поджелудочной железы подвергался гистологическому исследованию.

2.5 Статистическая обработка материала

В работе использованы различные методы статистической обработки. Для оценки типа распределения признаков использовали показатели асимметрии и эксцесса, характеризующие форму кривой распределения. Результаты анализа непрерывных величин, имеющих нормальное распределение, представлены в виде $M \pm SE$, где M – выборочное среднее и SE – стандартная ошибка среднего. Для величин с ненормальным распределением указаны медианы, первый и третий квартили.

В случаях нормального распределения, а также равенства дисперсий, для сравнения средних использовали Т-критерий Стьюдента. Равенство дисперсий оценивали по F-критерию Фишера. Для сравнения связанных выборок использовали парный Т-критерий Стьюдента. Для анализа непараметрических данных применялся критерий χ^2 .

В случае распределений, не соответствующих нормальному закону, а также при неравенстве дисперсий, использовали непараметрические U-критерий Манна-Уитни (для независимых выборок) и W-критерий Вилкоксона (для связанных выборок).

Критический уровень значимости (p) при проверке нулевой гипотезы принимали равный 0,05. Во всех случаях использовали двусторонние варианты критериев. При сравнении нескольких групп между собой использовали поправку Бонферрони на множественность сравнений.

Обработку и графическое представление данных осуществляли с помощью компьютерных программ Statistica 12.0 корпорации StatSoft (США) и Microsoft Office Excel 2017 (США).

Глава 3

РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Результаты экспериментального исследования *in vitro*

В ходе экспериментального исследования установлено, что фибриновый сгусток формируется в сроки от 60 до 90 секунд. 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 его уплотняет, в отличие от состава, содержащего аминокaproновую кислоту. Получившийся сгусток с применением предложенного фибринового композита имел большую плотность, чем сгусток, полученный при применении состава с аминокaproновой кислотой. Так же, введение в состав глюконата кальция позволяло ускорить образование сгустка на 30 секунд. На рисунке 14 показан получившийся сгусток *in vitro*.

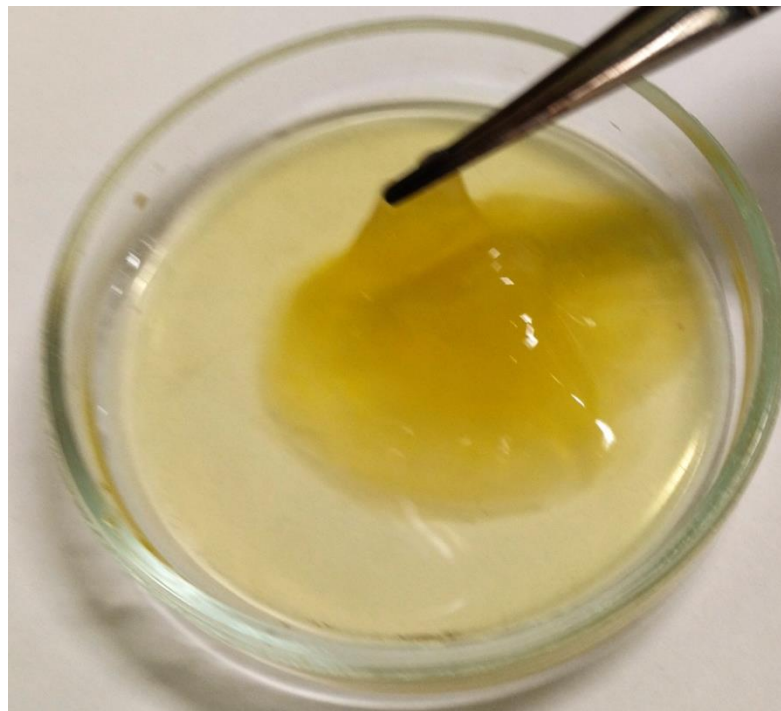


Рисунок 14 – Вид образовавшегося фибринового сгустка после внесения в криопреципитат плазмы крови тромбина и раствора глюконата кальция

При оценке устойчивости фибринового сгустка к ферментативной агрессии выявлено, что в серии пробирок с применением оригинального фибринового композита наблюдался более длительный лизис сгустка, и более медленное высвобождение продуктов деградации фибрина, в отличие от серий пробирок, где фибриновый клей не применялся (Рисунок 15).

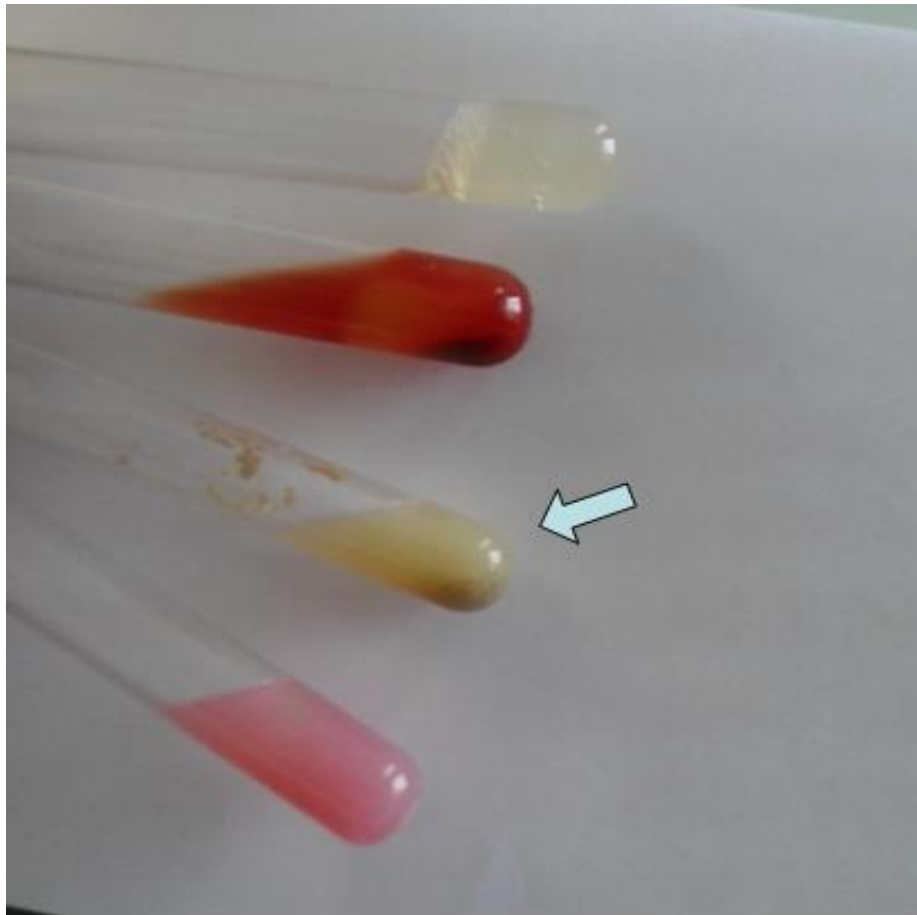


Рисунок 15 – Результат взаимодействия фибринового сгустка с различными средами, содержащими лизирующие ферменты

На этапе экспериментального исследования на лабораторных крысах выявлена различная степень активности формирования фиброза в тканях после их направленной травматизации и моделирования в трех разных группах и подгруппах на разных сроках после оперативного вмешательства. Так в контрольной группе фиброз в исследуемой области сформировался на 5-е сутки (Рисунок 16-18).

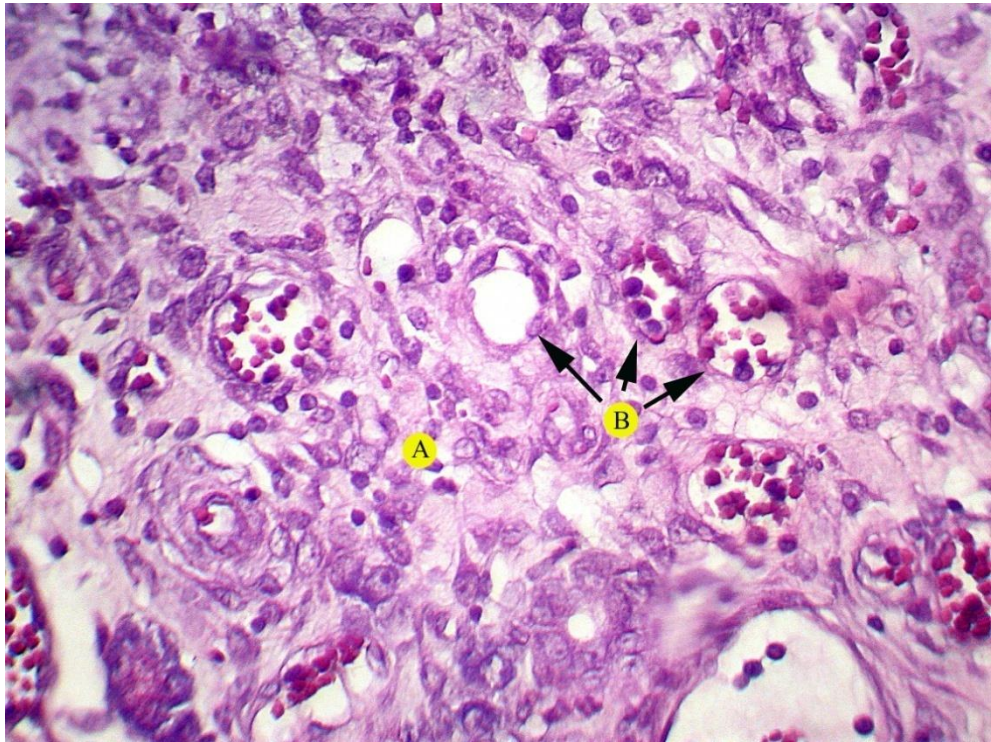


Рисунок 16 – Микрофотография. На 5 сутки явления воспалительной инфильтрации уменьшаются, по сравнению с 3 сутками, содержание нейтрофилов становится меньше, в инфильтрате начинают преобладать молодые фибробласты, лимфоциты и макрофаги (А).

Видны новообразованные сосуды с набухшим эндотелием (В).

Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 400$

В группе с применением синтетического полимерного клея «Сульфакрилат» фиброз более выражен в области брыжейки тонкой кишки в отличие от контрольной группы, где просто проводили разрез брюшины и его ушивание. Процесс проявляется на 3-4-е сутки с момента нанесения компонентов клея. В этой группе в тканях возникали признаки локального воспалительного процесса и абсцедирования.

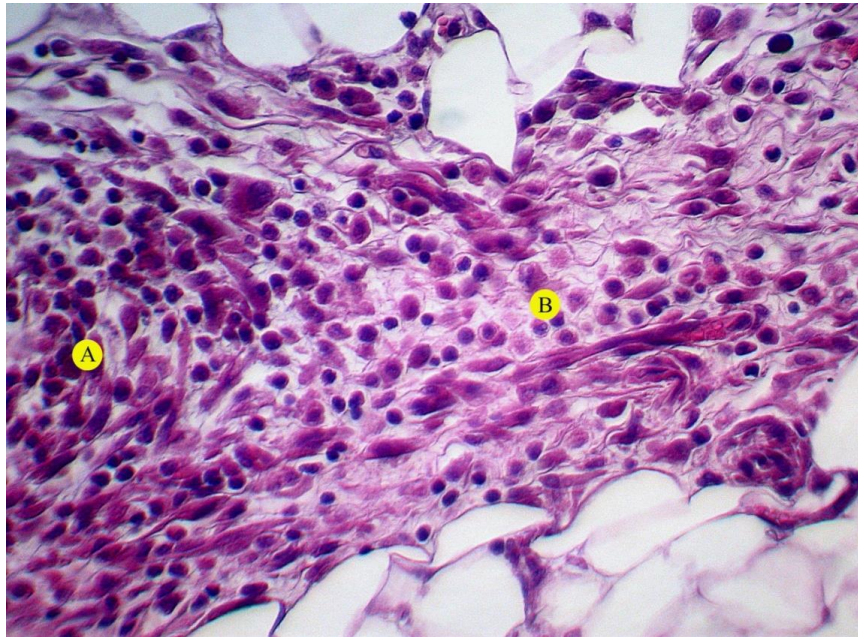


Рисунок 17 – Микрофотография. В воспалительный инфильтрат (А) начинает прорастать молодая соединительная ткань (В). Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 400$

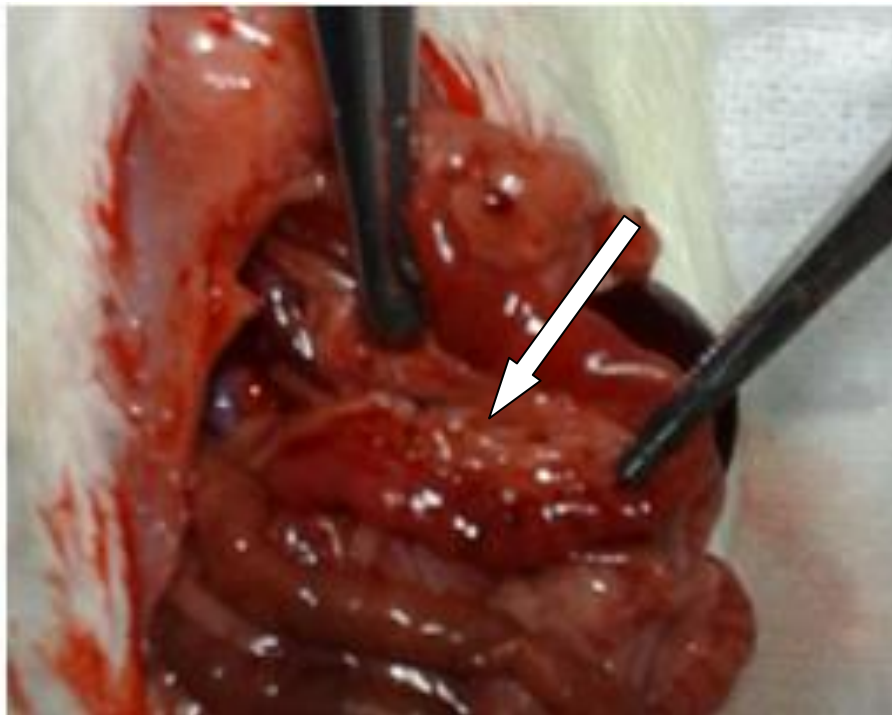


Рисунок 18 – Фотография послеоперационного периода. Контрольная группа лабораторных крыс. Стрелкой отмечена исследуемая область на предмет формирования локального фиброза



Рисунок 19 – Фотография послеоперационного периода. Группа лабораторных крыс с применением фибринового композита. Стрелкой отмечена область разрастания фиброзной ткани в месте операционного вмешательства после нанесения фибринового композита



Рисунок 20 – Послеоперационная фотография. Группа лабораторных крыс с применением синтетического клея «Сульфакрилат» На снимке стрелкой указан образовавшийся абсцесс в области нанесения полимерного клея

В группе с применением оригинального фибринового композита (Рисунок 19) фиброз оказался более выражен в области брыжейки тонкой кишки в отличие от контрольной группы и группы с применением полимерного клея «Сульфакрилат» (Рисунок 20), где просто формировали надрез брюшины и его ушивание. Процесс активно себя проявляет на 3-е сутки с момента нанесения компонентов клея. В группе с применением фибринового композита не зарегистрированы признаки локального воспалительного процесса и абсцедирования.

Гистологическая картина так же это подтверждает (рисунок 21-23).

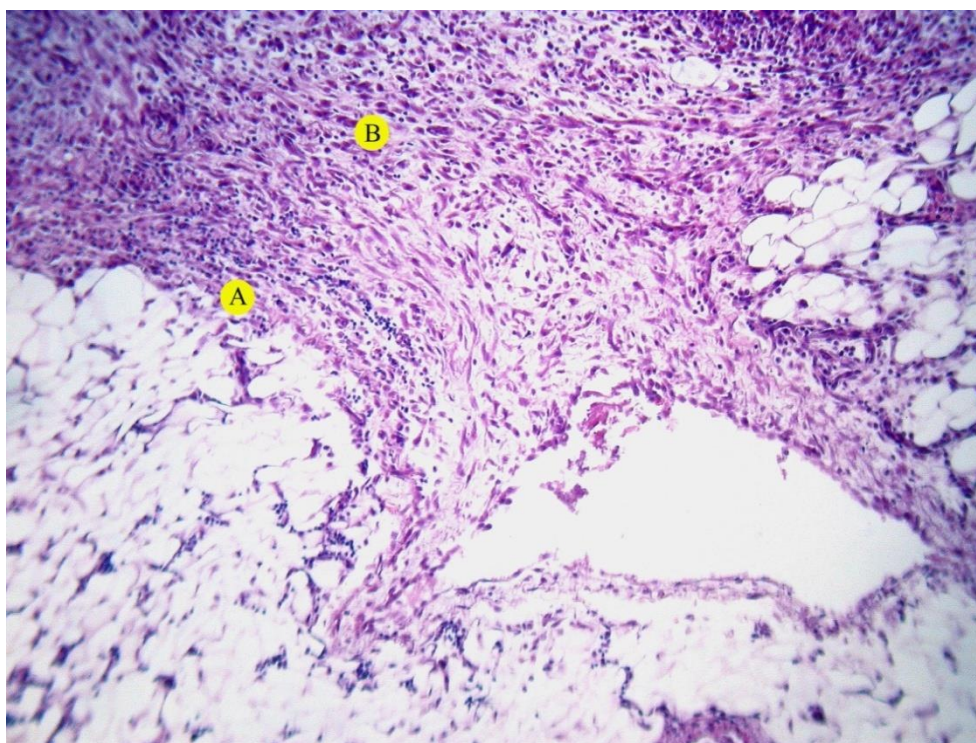


Рисунок 21 – Микрофотография. 3-е сутки после операции. В жировой клетчатке воспалительной инфильтрация выражена умеренно (А).

В участки воспалительного инфильтрата прорастает соединительная ткань (В).

Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 100$.

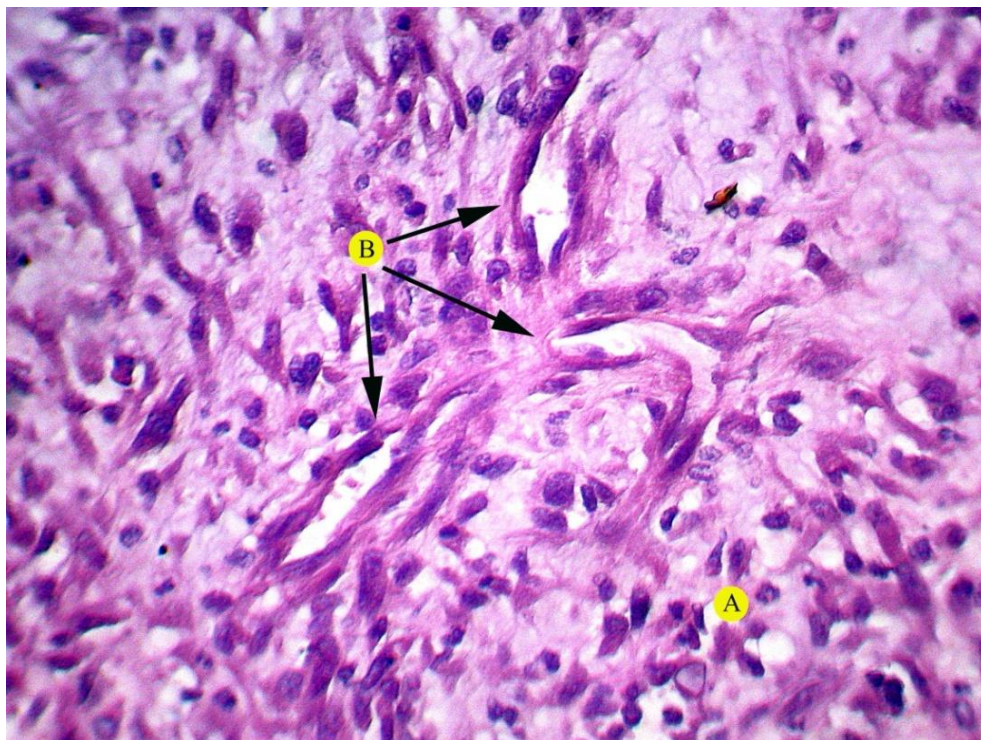


Рисунок 22 – Микрофотография. 4-е сутки после операции. В жировой клетчатке воспалительный инфильтрат представлен лимфоцитами, плазматическими клетками, молодыми фибробластами и макрофагами (А), содержание нейтрофилов незначительное. Определяется большое количество новообразованных сосудов с набухшим эндотелием (В). Созревание соединительной ткани. Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение $\times 400$.

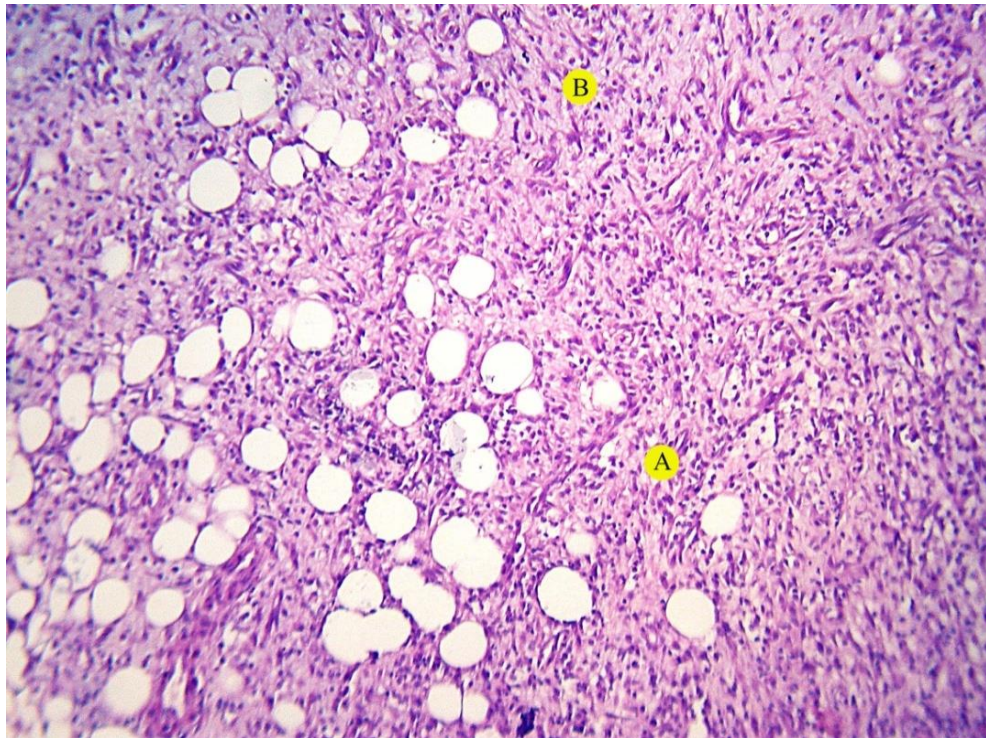


Рисунок 23 – Микрофотография. 7-е сутки после операции. В жировой клетчатке виден слабо выраженный воспалительный инфильтрат (А), состоящий преимущественно из лимфоцитов и фибробластов. Происходит созревание соединительной ткани (В).
Окраска гематоксилин и эозин. Увеличение $\times 100$.

На следующем этапе исследования, при моделировании панкреатокишечного анастомоза на лабораторных животных – минипигах, выявлено формирование фиброзной капсулы после нанесения фибринсодержащего клея (рисунок 24). Капсула сформировывалась 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.

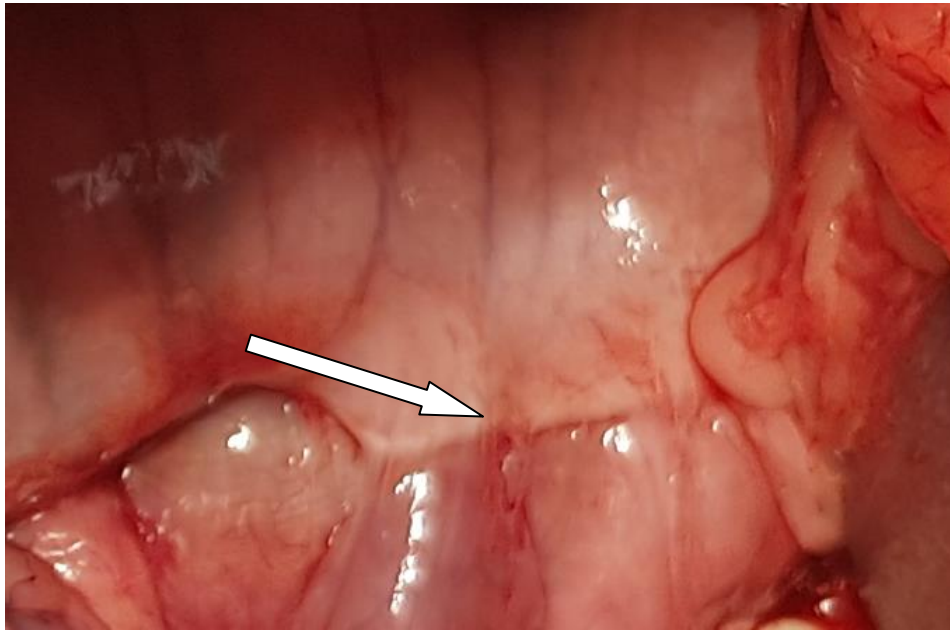


Рисунок 24 – Фотографии интраоперационного и послеоперационного периода.

Группа лабораторных животных – минипигов. Результат применения фибринового клея на экспериментальном этапе исследования на минипигах. На первом фото стрелкой указан нанесённый на область анастомоза фибриновый композит. На втором фото стрелкой указаны сращения после нанесения фибринового композита на 7-е сутки после операции

При гистологическом исследовании в области шва панкреатокишечного анастомоза, обработанного фибриновым композитом в послеоперационном периоде отмечен более ранний срок формирования фиброзной ткани, и менее выраженные признаки воспалительной инфильтрации. Эти срезы представлены далее и также подтверждают эффективность применения фибринового клея с целью герметизации и укрепления шва панкреатокишечного анастомоза (рисунок 25-26).

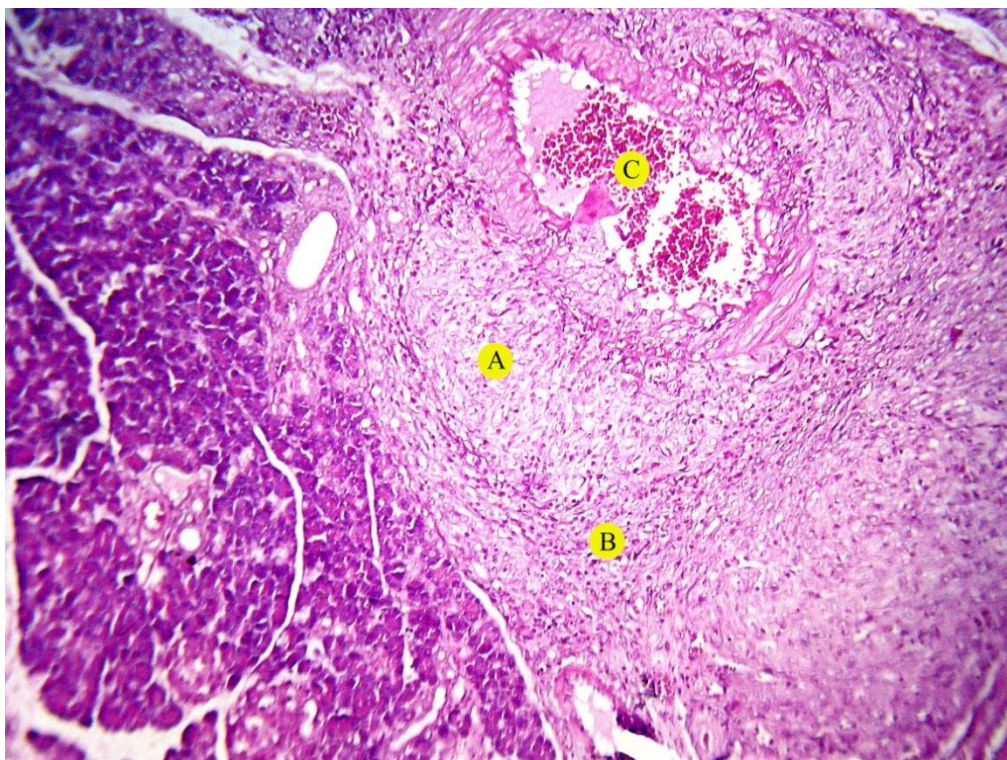


Рисунок 25 – Микрофотография. 7-е сутки после операции. В области анастомоза поджелудочной железы с тонкой кишкой определяется образование молодой соединительной ткани (А), среди которой видны юные фибробласты с крупными ядрами. Воспалительный инфильтрат скудный и представлен лимфоцитами, плазматическими клетками, фибробластами и макрофагами (В). Сосуды в состоянии полнокровия (С). Окраска гематоксилином и эозином.

Увеличение $\times 100$

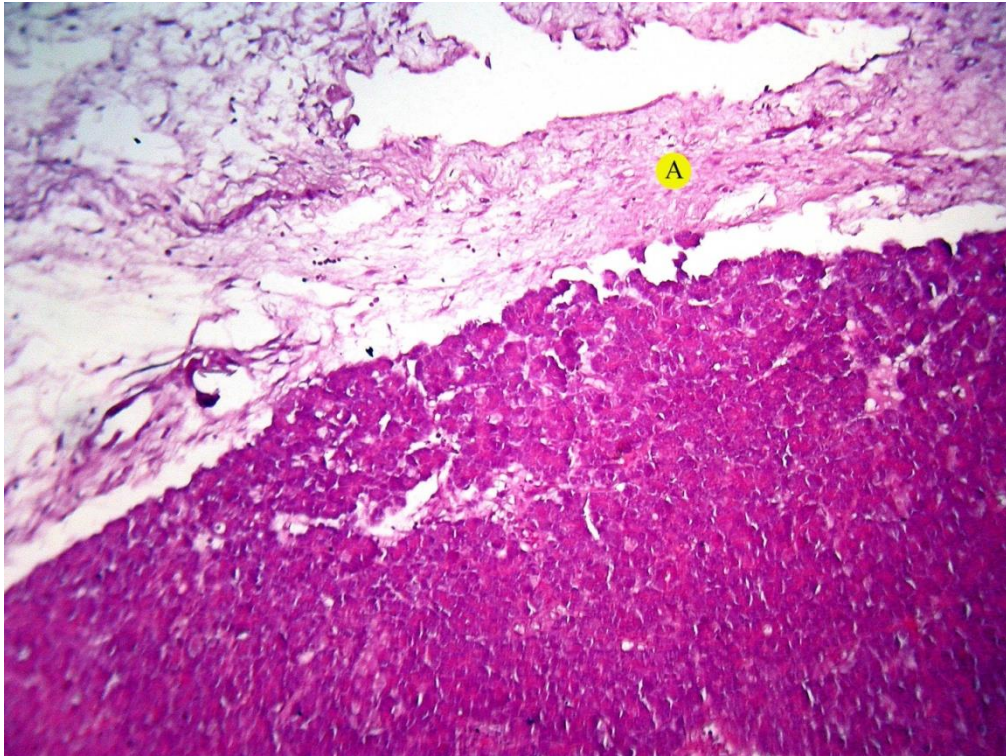


Рисунок 26 – Микрофотография. На 28 сутки после операции в области анастомоза поджелудочной железы и тонкой кишки определяется хорошо выраженная созревшая плотная соединительная ткань – фиброз (А). Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 100$

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 ситуации без применения дополнительных методов герметизации шва панкреатокишечного анастомоза фиброзная ткань формируется только на 7-е сутки послеоперационного периода, и она менее выражена. В случаях с применением для укрепления шва панкреатокишечного анастомоза 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.

Резюме:

В результате экспериментального исследования *in vitro* нами установлено, что для герметизации панкреатокишечного анастомоза необходимо применять фибриновый композит следующего состава: криопреципитат плазмы крови человека и тромбин человека в разведении 10% раствора глюконата кальция в соотношении 1:1. При проведении экспериментального исследования на лабораторных крысах и минипигах обнаружено, что при использовании различных методик герметизации панкреатокишечного анастомоза применение оригинального фибринового композита обуславливает формирование волокон соединительной ткани – фиброза в более ранние сроки – на 4-е сутки послеоперационного периода. Применение фибринового композита в отличие от полимерного клея «Сульфакрилат» дает лучшую эффективность в плане отсутствия в зоне его нанесения признаков асептического воспаления и микроабсцессов.

Глава 4

РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

4.1 Результаты ретроспективного анализа.

Характеристика группы сравнения

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 больных) 10,8%. Среди причин летальных исходов были: сепсис (4 больных – 3,6%), полиорганная недостаточность (2 больных – 1,8%), массивная кровопотеря (6 больных – 5,4%) (рисунок 27).

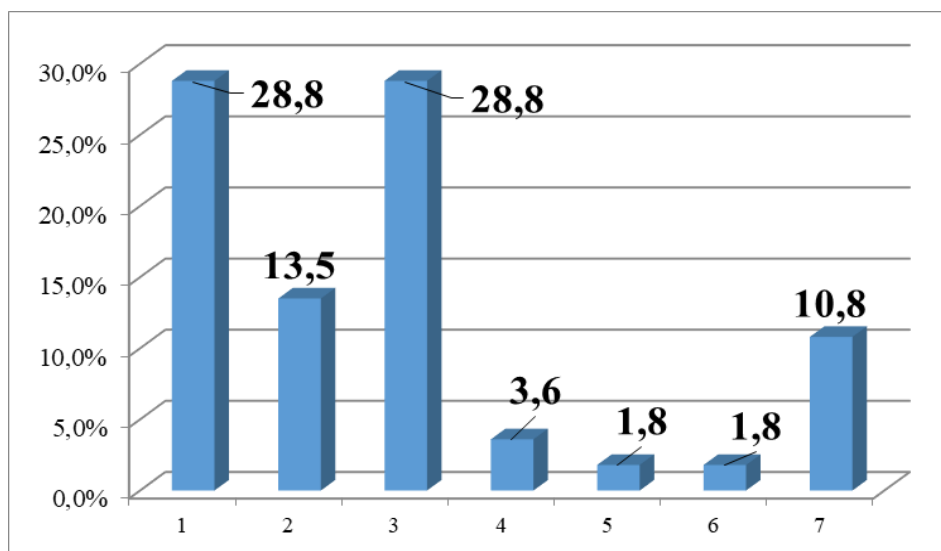


Рисунок 27 – Доля ранних послеоперационных осложнений у больных группы сравнения: 1) несостоятельность ПКА; 2) кровотечения в просвет ПКА; 3) панкреатические свищи; 4) парапанкреальные абсцессы; 5) кишечная непроходимость; 6) плеврит; 7) летальность

Повторно были прооперированы 19 (11,3%) человек. Согласно классификации панкреатических свищей, типу А соответствовало 117 больных (65%), типу В – 19 (11,5%), типу С – 7 (3,9%) больных (рисунок 28).

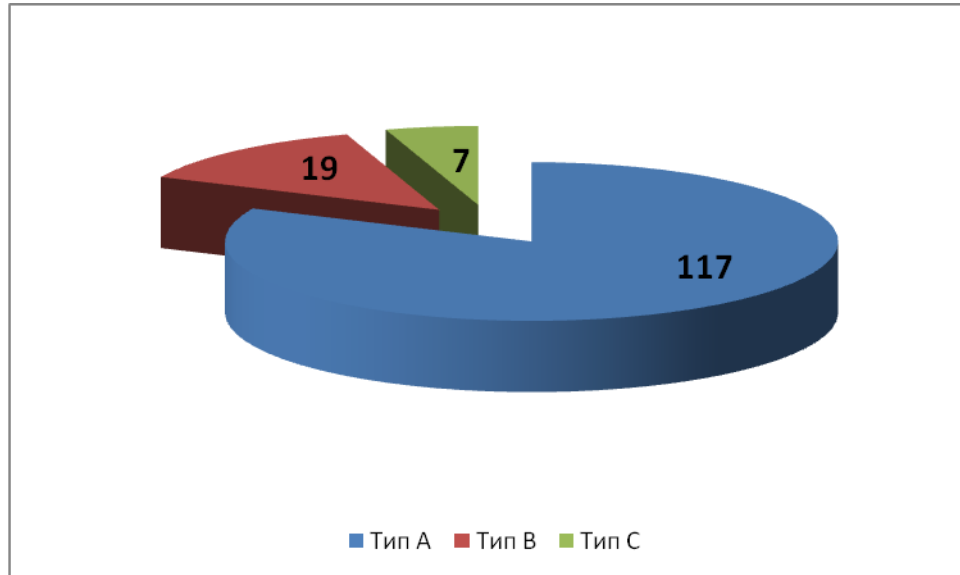


Рисунок 28 – Распределение типов панкреатических свищей согласно международной классификации послеоперационных панкреатических свищей

У повторно оперированных больных была высеяна микрофлора, что потребовало смены антибактериальной терапии.

В группе сравнения при анализе показателей крови в послеоперационном периоде отмечалось медленное восстановление параметров общего анализа крови. Так в 1-е сутки послеоперационного периода лейкоцитоз достигал значений $24,7 \pm 6,3 \times 10^9/\text{л}$, присутствовал палочкоядерный сдвиг в формуле $14 \pm 3\%$ с последующим снижением до показателей нормы на 7-е сутки послеоперационного периода (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 до $38,8 \pm 0,2$ °С (Таблица 4). Послеоперационный койко-день составил $26 \pm 3,1$. Нами отдельно были проанализированы больные с

несостоятельностью панкреатокишечного анастомоза и кровотечением в просвет панкреатокишечного анастомоза.

Таблица 4 – Динамика изменения показателей в послеоперационном периоде у больных группы сравнения (n=111)

Анализируемые параметры	1-сутки M±SE	2-сутки M±SE	3-сутки M±SE	4-сутки M±SE	5-сутки M±SE	p ₁₋₅
Уровень амилазы (Ед/л)	240,2 ±5,3	201,8 ±10,3	198,6 ±7,1	153,1 ±9,1	67,2 ±7,5	p=0,01
Лейкоциты (n*10 ⁹ /л)	24,8 ±3,6	18,4 ±2,4	15,2 ±1,3	10,7 ±2,3	8,1 ±2,0	p=0,001
Палочкоядерные нейтрофилы	14 ±3	9 ±2	7±2	5±1	5±1	p=0,05
Объём дренажной жидкости (мл)	257 ±10	231 ±17	200 ±13	153±11	97±6	p=0,01
Температура тела (°C)	38,8 ±0,2	38,2 ±0,2	38 ±0,45	37,6 ±0,3	36,8 ±0,1	p=0,05

4.2 Характеристика больных

с несостоятельностью панкреатокишечного анастомоза

Возникновение панкреатических свищей и несостоятельности панкреатокишечного анастомоза характеризовалась появлением у 32 больных (19%) болей в эпигастральной области или локальным мышечным напряжением у 18 (10,7%) больных, повышением температуры тела до 38,7±1,4 °C., появлением лейкоцитоза до 24,7±3,2×10⁹/л, палочкоядерным сдвигом в лейкоцитарной формуле до 14±3%. Отмечено увеличение дебита отделяемого по дренажам в сутки до 300±25 мл. В дренажной жидкости определялась высокая концентрация амилазы до 2364±103 Ед/л. Также отмечался подъем биохимических показателей: АЛТ до 98±17 Ед/л, АСТ 46±7 Ед/л, ЩФ 269±23 Ед/л, амилаза крови 2460±204 Ед/л, билирубин 45±2,4 мкмоль/л. В 4 случаях (2,4%) зарегистрировано появление кишечного отделяемого по дренажам. При физикальном осмотре у больных

отмечалась резкая болезненность в эпигастральной области, мышечное напряжение брюшной стенки.

Для уточнения диагноза больным выполнялись УЗИ или МСКТ брюшной полости с в\в контрастированием, на которых определялось скопление жидкости в брюшной полости, расширение петель кишечника у 7 (4,2%) больных.

На УЗИ органов брюшной полости регистрировалось скопление жидкости в брюшной полости или инфильтрация парапанкреальной клетчатки у 16 (9,5%) и 101 (60,1%) больного соответственно. Так наличие жидкости в области панкреатокишечного анастомоза было выявлено у 32 больных (17,8%), жидкость в подпеченочном пространстве у 21 (11,7%) больного, наличие жидкости в малом тазу у 5 (2,8%) больных. Расширение петель тонкой кишки, их пневматизация была у 11 (6,1%) больных, в том числе у 3 (1,7%) больных расширение ободочной кишки. Аналогичные находки были выявлены при проведении мультиспиральной компьютерной томографии брюшной полости: жидкость в подпечёночном пространстве у 15 больных (8,3%), в области панкреатокишечного анастомоза у 10 (5,5%), в малом тазу у 3 (1,7%) больных. Инфильтрация парапанкреальной клетчатки регистрировалась в 9 случаях (5,4%).

В результате, у 19 (11,3%) больных сформировались панкреатические свищи. Они характеризовались незначительными болями в эпигастральной области. У 17 (10,1%) больных отмечено повышение температуры до $38,2 \pm 0,6$ °С, у 9 (5,3%) больных отмечено локальное мышечное напряжение. При объективном обследовании по дренажу выделялся панкреатический сок с высоким содержанием амилазы в диапазоне от 130 до 2460 Ед/л. При анализе наших материалов установлено, что у 86,1% больных в 1-е сутки по дренажу из брюшной полости выделялась жидкость с содержанием амилазы до 345 Ед/л.

На 2-е сутки содержание амилазы осталось высоким у 47,6% больных в 52,4% случаях установлено её снижение.

На 3-е сутки она составила 128 Ед/л у 26,7% больных, в остальных случаях её уровень нормализовался.

На 5-е сутки у 3,9% больных появилось кроме панкреатического сока кишечное содержимое. Из них у 2 (1,2%) определялся воспалительный инфильтрат в области панкреатокишечного анастомоза.

При возникновении данных осложнений тактика лечения в раннем послеоперационном периоде заключалась в ограничении воспалительного процесса и купировании симптомов. При длительно сохраняющемся дебите панкреатического сока по дренажу из брюшной полости с высокой концентрацией амилазы выше 33 Ед/л, но без клинических проявлений, свищ отнесён к типу В. Пациенты выписывались на амбулаторный этап наблюдения с последующим повторным хирургическим лечением.

При наличии поступления по дренажу из брюшной полости жидкости с высоким содержанием амилазы в дренажной жидкости, присоединением болевого синдрома, развитием органной недостаточности, появлением в дренажах кишечного отделяемого возникают показания для хирургического лечения. Больные с развившейся несостоятельностью панкреатокишечного анастомоза были отнесены к типу С. В этих случаях выполнялась релапаротомия, ревизия брюшной полости, ревизия панкреатокишечного анастомоза. При подтверждении несостоятельности хирургическая тактика предусматривала следующие варианты: 1) дополнительное укрепление панкреатокишечного анастомоза узловыми швами с применением местных тканей; 2) резекция ткани поджелудочной железы с повторным наложением панкреатокишечного анастомоза; 3) при невозможности дополнительного укрепления панкреатокишечного анастомоза или повторного его наложения выполнялось формирование панкреатостомы с помощью аппарата отрицательного давления Vivano.

Причиной смерти явилась прогрессирующая полиорганная недостаточность, сепсис, перитонит. Летальность от данного осложнения составила 5,4% (6 больных).

4.3 Кровотечение в просвет панкреатокишечного анастомоза

Кровотечение возникло у 15 человек (13,5%). Они предъявляли жалобы на боли в эпигастральной области, слабость, головокружение, потерю сознания, дёгтеобразный стул (Таблица 5). Состояние, сопровождающееся коллапсом зарегистрировано у 5 больных (4,5%). При исследовании лабораторных показателей у них отмечалось снижение гемоглобина до 70 ± 6 г/л и эритроцитов до $2,3 \pm 1,3 \times 10^{12}$ /л. При этом биохимические показатели крови в послеоперационном периоде оставались в пределах нормы: АЛТ $32 \pm 5,7$ Ед/л, АСТ $26 \pm 3,2$ Ед/л, ЩФ $194 \pm 67,3$ Ед/л, амилаза $36 \pm 7,0$ Ед/л, билирубин $14 \pm 2,1$ мкмоль/л. Температура тела в послеоперационном периоде нормализовывалась на 3-е сутки послеоперационного периода и достигала максимальных значений до $37,6 \pm 1,8^\circ\text{C}$.

Таблица 5 – Характер клинической симптоматики у больных с кровотечением в просвет панкреатокишечного анастомоза

Клинический симптом	Количество больных	Удельный вес (%)
Боли в эпигастральной области	15	100
Мелена	7	46,7
Рвота	3	20,0
Анемия	12	80,0
Гипотония	5	33,3

Для подтверждения диагноза больным выполнялась ангиография сосудов бассейна чревного ствола с селективной катетеризацией гастродуоденальной артерии (10 больных). Выполнение компьютерной томографии с внутривенным контрастированием оказалось неинформативным. ЭГДС предпринята у 5 больных, однако информации об источниках кровотечения не получено.

При выполнении селективной ангиографии установлено выхождение контраста за пределы сосуда у 10 больных (9,0%) (Рисунок 29). Эмболизация была проведена у этих больных с использованием микроэмболов и спиралей. Неэффективная эмболизация была у 6 больных. У этих больных после эмболизации отмечено сохранение головокружения, слабости, гипотония, тахикардия, что свидетельствовало о продолжающемся кровотечении. Все они экстренно оперированы. В таких случаях операция выполнялась в объеме: релапаротомия, выделение панкреатокишечного анастомоза. Далее у 4 больных было выполнено снятие передней губы панкреатокишечного анастомоза, ревизия анастомотической камеры, удаление сгустков, прошивание нерассасывающимся шовным материалом кровоточащего сосуда. После этого передняя губа анастомоза пришивалась повторно, с дополнительным укреплением вторым рядом узловых швов или кишечной петлей.

Второй вариант операции заключался в разобщении панкреатокишечного анастомоза, резекции выключенной кишечной петли, прошиванием кровоточащего сосуда в ткани головки поджелудочной железы и формирование культи тонкой кишки. На резецированную головку и открытый проток поджелудочной железы устанавливалась аспирационная система Vivano с последующим формированием панкреатостомы. В процессе послеоперационного периода проводили неоднократную санацию верхнего этажа брюшной полости со сменой аспирационной системы. Со временем рана выполняется грануляционной тканью. В заключении рана ушивалась вторичными швами и постепенным закрытием лапаростомы. Летальные исходы возникли у 6 больных (5,4%).

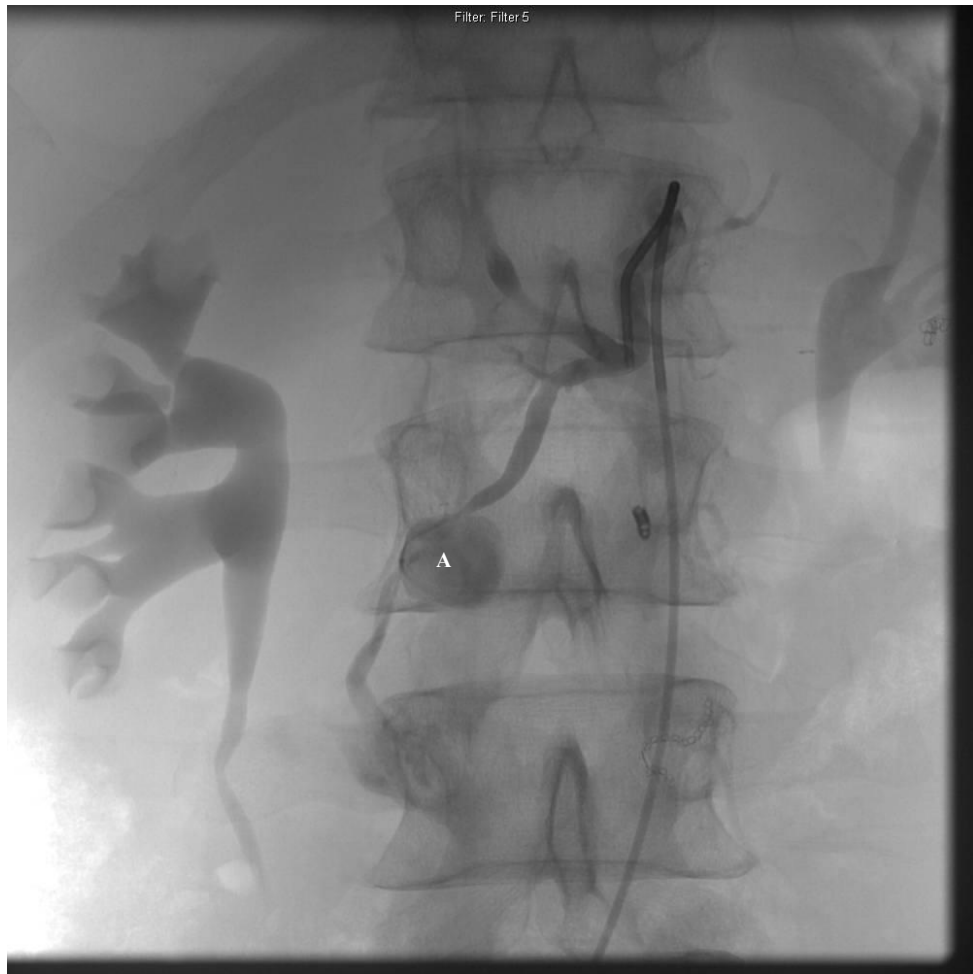


Рисунок 29 – Селективная ангиография гастродуоденальной артерии у больного на 15-е сутки после операции Фрея. Экстравазация рентгенконтрастного препарата в полость панкреатокишечного анастомоза после попытки эмболизации просвета кровоточащего сосуда (А)

4.4 Характеристика группы больных с применением методик герметизации панкреатокишечного анастомоза

При анализе результатов применения различных методик герметизации панкреатокишечного соустья выявлено восстановление лабораторных показателей крови на 3-е сутки послеоперационного периода. Так лейкоцитоз составил $8,1 \pm 0,2 \times 10^9/\text{л}$, палочкоядерные формы нейтрофилов $3 \pm 2\%$, амилаза

крови 44 ± 12 Ед/л. Нормализация температуры тела до показателей $36,8 \pm 1,3^\circ\text{C}$. Уменьшение дебита, отделяемого по дренажам на 3-е сутки, а в 6 случаях на 2-е сутки. Уменьшение концентрации амилазы в дренажной жидкости до $30,7 \pm 2,6$ Ед/л на 3-е сутки. Снижение интенсивности или купирование болевого синдрома на 4-е сутки. В группе больных с применением методик герметизации панкреатокишечного соустья наблюдалась ранняя самостоятельная активизация пациентов, восстановление пассажа по кишечнику на 3-е сутки послеоперационного периода. В группе с применением различных методик герметизации панкреатокишечного анастомоза летальных исходов не было.

В подгруппе с применением оригинального фибринового клея осложнения не регистрировались. Лейкоцитоз в 1-е сутки послеоперационного периода не превышал значений $10,4 \pm 1,9 \times 10^9/\text{л}$ и нормализовался на 3 сутки после операции ($9,8 \pm 1,7 \times 10^9/\text{л}$). Палочкоядерный сдвиг в лейкоцитарной формуле составил максимум $4 \pm 1\%$ и так же нормализовался через 2 суток ($2 \pm 1\%$). 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 $37,5 \pm 2,1^\circ\text{C}$, так же с последующей нормализацией показателей на 3-е сутки до $36,8 \pm 0,3^\circ\text{C}$ (Таблица 6). Летальных исходов в подгруппе так же не было выявлено. Послеоперационный койко-день составил $10,4 \pm 0,6$.

Таблица 6 - Динамика изменения показателей в группе с применением фибринового клея (n=32)

Анализируемые параметры	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	p ₁₋₅
Уровень амилазы (Ед/л)	157 $\pm$ 2,4	117,3 $\pm$ 7,6	78,6 $\pm$ 5,4	54,2 $\pm$ 7,3	35,4 $\pm$ 5,2	p=0,001
Лейкоциты (n*10 ⁹ /л)	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	p=0,001
Палочкоядерные нейтрофилы	4 $\pm$ 1	2 $\pm$ 1	2 $\pm$ 1	2 $\pm$ 0	1 $\pm$ 0	p=0,05
Объём дренажной жидкости (мл)	243 $\pm$ 13	105 $\pm$ 9	76 $\pm$ 12	30 $\pm$ 3	0	p=0,001
Температура тела (°C)	37,6 $\pm$ 0,3	37,5 $\pm$ 0,2	36,8 $\pm$ 0,7	36,7 $\pm$ 1,0	36,6 $\pm$ 0,1	p=0,09

Клинический пример:

Больной А., 37 лет, поступил в клинику с жалобами на периодические боли в эпигастрии, ноющего характера, похудание.

Больным считает себя с 2016 года, когда впервые отметил у себя появление болей в эпигастрии. В ЦРБ получал лечение по поводу острого панкреатита. Был выписан в удовлетворительном состоянии. При обследовании была обнаружена киста в головке поджелудочной железы в 2017 году, проходил лечение в отделении гнойной хирургии Краевой клинической больницы с диагнозом: Постнекротическая парапанкреальная киста поджелудочной железы. Проведено дренирование кисты под ЭУС, кровотечение из кисты. В последующем - выполнена лапаротомия, интраоперационный гемостаз, санация, дренирование сальниковой сумки. Последняя госпитализация в ЦРБ с обострением хронического панкреатита через один год - консервативное лечение. Осмотрен хирургом краевой поликлиники, направлен на госпитализацию для оперативного лечения в хирургическое отделение Краевой клинической больницы.

При объективном осмотре.

Общее состояние удовлетворительное. Сознание ясное, положение активное. Телосложение правильное, сниженного питания. Status localis: Язык влажный, частично обложен белым налетом. Живот симметричный, не вздут, участвует в акте дыхания. Рубец после срединной лапаротомии, умеренная болезненность в эпигастрии. Печень по краю реберной дуги. Селезёнка не пальпируется.

УЗИ брюшной полости: Объёмное образование поджелудочной железы. Неспецифические изменения структуры печени. Незначительное количество свободной жидкости в брюшной полости.

МСКТ органов брюшной полости: Поджелудочная железа: контуры чёткие, дольчатого строения, определяется овальное гиподенсное образование в области головки, размерами 47х69х50 мм, с тонкой капсулой 2 мм.

Парапанкреатическая клетчатка не изменена. Заключение: Увеличение правой доли печени. Киста головки поджелудочной железы.

ЭГДС: Заключение: Хронический гастробульбит.

После предварительной предоперационной подготовки выполнена операция: резекция головки поджелудочной железы по Фрею, панкреатоэнтероанастомоз с выключенной по Ру кишечной петлём, холецистэктомия.

На операции: Головка поджелудочной железы значительно увеличена за счёт кисты плотно-эластической консистенции, 8х7 см. Тело и хвост железы уплотнены. В области парапанкреатической клетчатки и гепатодуоденальной связки рубцовый перипроцесс. Петля ДПК с головкой поджелудочной железы выделены из сращений, мобилизованы по Кохеру. Выделена передняя поверхность головки поджелудочной железы, вскрыта сальниковая сумка – запаяна. Передняя поверхность головки и перешейка железы являются стенкой кисты.

Произведено интраоперационное УЗИ: в области головки поджелудочной железы анэхогенное аваскулярное образование со взвесью до 1/3 просвета размером 60х41 мм, тело и хвост поджелудочной железы с сохранённой дольчатостью, средней эхогенности. Вирсунгов проток до 2 мм.

Киста вскрыта, удалено 150 мл мутной серозной жидкости (панкреатический сок) с крошками. Ревизия: киста имеет неправильную форму, занимает почти всю головку поджелудочной железы. Стенки кисты неровные, с фибрином, контактно кровоточат. Рассечена передняя поверхность головки поджелудочной железы до перешейка, иссечена передняя стенка кисты до железистой ткани. В дне полости кисты в просвет открывается панкреатический проток, из которого поступает панкреатический сок. Устье протока на зонде рассечено на 1 см. Гемостаз коагуляцией. Мобилизована по Ру петля тонкой кишки длиной 60 см, проведена через окно в брыжейке мезоколон. Наложён панкреатоэнтероанастомоз непрерывным швом нитью ПДС 3/0 со стенками кисты и тканью

поджелудочной железы, односторонний. Линия анастомоза обработана фибриновым композитом. На область шва панкреатокишечного анастомоза нанесён первый компонент - криопреципитат плазмы крови одинаковой группы с оперируемым больным в объёме 10 мл. Затем, на область шва панкреатокишечного анастомоза нанесён второй компонент включающий препарат - человеческий тромбин в дозе 300 МЕ, растворённый в 10 мл 10% раствора глюконата кальция. Через 20 - 30 сек. В зоне анастомоза образовался гель, прикрывающий весь анастомоз и области вколов кишечной иглы.

Послеоперационный период протекал без осложнений. Боли исчезли на 5 сутки, начал питаться, восстановился пассаж по кишечнику.

Гистологический диагноз – хронический кистозный панкреатит.

ОАК в день выписки: Эритроциты $4,5 \times 10^{12}/л$; тромбоциты $210 \times 10^9/л$; Нв 142 г/л; Лейкоциты $7,0 \times 10^9/л$, СОЭ-32 мм/ч.

Биохимический анализ крови в день выписки: амилаза 65,5 Ед/л; о. билирубин 14,8 мкмоль/л; креатинин 89,9 мкмоль/л; мочевины 6,55 ммоль/л; о. белок 79,3 г/л; глюкоза 5,58 ммоль/л.

Выписан с выздоровлением. Контрольный осмотр через 3 месяца: жалоб на момент осмотра нет. Состояние удовлетворительное. Соблюдает диету, работает.

В группе больных с применением полимерного клея «Сульфакрилат» осложнения возникли у 7 больных. Они характеризовались формированием жидкостных скоплений в области панкреатокишечного анастомоза и отхождением клеевой пластины. При анализе лабораторных данных в 1-е сутки послеоперационного периода выявлен лейкоцитоз до $15,7 \pm 2,3 \times 10^9/л$. Снижение его произошло в более короткие сроки до показателей $7,8 \pm 1,8 \times 10^9/л$. При анализе дренажной жидкости в послеоперационном периоде выявлено снижение её объема с 256 ± 14 мл в короткие сроки до 4 суток до $37 \pm 3,4$ Ед/л как и низкий уровень амилазы в дренажной жидкости с $243 \pm 12,1$ до $30,6 \pm 2,4$ Ед/л (Таблица 7).

Летальных осложнений в данной подгруппе не было. Послеоперационный койко-день в подгруппе составил $14,3 \pm 1,4$ к/д.

Таблица 7 - Динамика изменения показателей в группе с применением полимерного клея «Сульфакрилат» (n=11)

Анализируемые параметры	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	p ₁₋₅
Уровень амилазы (Ед/л)	243,4 $\pm 3,6$	123,5 $\pm 1,3$	75,4 $\pm 6,5$	54,6 $\pm 7,6$	38,7 $\pm 5,8$	p=0,001
Лейкоциты (n*10 ⁹ /л)	15,7 $\pm 2,3$	12,3 $\pm 2,4$	11,8 $\pm 2,8$	9,6 $\pm 2,7$	7,8 $\pm 1,8$	p=0,001
Палочкоядерные нейтрофилы	7 ± 2	5 ± 2	4 ± 1	4 ± 2	4 ± 1	p=0,05
Объём дренажной жидкости (мл)	256 ± 14	150 ± 9	123 ± 3	37 $\pm 3,4$	0	p=0,001
Температура тела (°C)	38 $\pm 0,6$	37,6 $\pm 0,3$	37,5 $\pm 0,2$	37,2 $\pm 0,1$	36,6 $\pm 0,1$	p=0,01

В подгруппе с применением технологии герметизации панкреатокишечного анастомоза свободным концом кишечной петли лабораторные показатели приходили в норму на 3 сутки после операции. Максимальное значение лейкоцитоза в послеоперационном периоде 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. Объём дренажной жидкости уменьшился на 3 сутки с $256 \pm 20,7$ мл до $43 \pm 5,8$ мл (Таблица 8). Уровень амилазы в ней 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 8 – Динамика изменения показателей в группе с укреплением панкреатокишечного анастомоза свободным концом кишечной петли (n=14)

Анализируемые параметры	1-сутки M±SE	2-сутки M±SE	3-сутки M±SE	4-сутки M±SE	5-сутки M±SE	p ₁₋₅
Уровень амилазы (Ед/л)	276 ±15,6	108,3 ±8,6	67,4 ±7,8	43,8 ±3,2	36,9 ±5,3	p=0,001
Лейкоциты (n*10 ⁹ /л)	11,4 ±0,8	12,1 ±1,7	10,3 ±1,6	9,8 ±1,1	7,4 ±0,7	p=0,001
Палочкоядерные нейтрофилы	7 ±3	6 ±2	4 ±2	2 ±1	2 ±1	p=0,03
Объём дренажной жидкости (мл)	256 ±20,7	120 ±9,5	43 ±5,8	30 ±3	0	p=0,001
Температура тела (°C)	37,8 ±0,3	37,5 ±0,4	37 ±0,6	36,8 ±0,4	36,6 ±0,2	p=0,05

Клинический пример:

Больной Ч., 46 лет, поступил в клинику с жалобами на боли в эпигастрии. Больным себя считает с 2000 г., когда впервые был поставлен диагноз: хронический панкреатит. С июля 2013 г. отмечает ухудшение: боли усилились, иррадиируют в левую половину грудной клетки, спину. Осмотрен хирургом АККП, госпитализирован для оперативного лечения.

При объективном осмотре

Общее состояние удовлетворительное. Сознание ясное, положение активное. Телосложение правильное, умеренного питания. Status localis: Язык влажный, не обложен. Живот симметричный, не вздут, участвует в акте дыхания. При пальпации мягкий, умеренная болезненность в эпигастрии. Печень не выступает из-под края реберной дуги. Селезёнка не пальпируется.

Симптомов раздражения брюшины нет. Стул в норме.

УЗИ органов брюшной полости: поджелудочная железа средних размеров. Контуры нечёткие. Эхоструктура неоднородная за счёт множественных гиперэхогенных включений от 1,5 до 5 мм с акустикой. Вирсунгов проток

расширен до 14,5 мм, сегментарные ветви до 4,5 мм. В просвете протоков лоцируются гиперэхогенные включения до 9 мм.

МСКТ брюшной полости с контрастированием: Поджелудочная железа увеличена (34×30×27мм). Контуры нечёткие, структура неоднородна за счёт множественных гиперденсных включений максимальным размером до 20 мм и гиподенсных участков. Вирсунгов проток расширен до 12,3 мм. В окружающей парапанкреальной клетчатке - гипо-изоденсное содержимое шириной до 20 мм. В левом поддиафрагмальном пространстве, в области хвоста поджелудочной железы, между желудком и селезёнкой, определяется ограниченное гиподенсное скопление, размерами 82х28 мм.

ЭГДС: Хронический гастробульбит. Недостаточность функции кардии с явлениями хронического дистального эзофагита.

Биопсия - Хронический гастрит с умеренной активностью, слабой атрофией. НР - отр.

Диагноз: Хронический калькулёзный панкреатит.

После предоперационной подготовки выполнена операция: Резекция поджелудочной железы по Фрею с наложением панкреатоэнтероанастомоза на выключенной по Ру кишечной петле с герметизацией анастомоза свободным концом кишечной петли.

На операции железа увеличена в размерах, стенки ее инфильтрированы, произведена пункция вирсунгова протока, получен сок, в парапанкреальных тканях киста 3×5 см с мутным содержимым, произведена резекция головки поджелудочной железы с раскрытием вирсунгова протока.

Гистологический диагноз: хронический панкреатит. Произведено выкраивание кишечной петли по Ру и наложение панкреатокишечного анастомоза по выше описанной технологии.

Послеоперационный период протекал без осложнений. Боли исчезли на 5 сутки, начал питаться, восстановился пассаж по кишечнику на 3 сутки.

ОАК в день выписки: Эритроциты $3,7 \times 10^{12}/л$; тромбоциты $486 \times 10^9/л$; Нв 126 г/л; Лейкоциты $7,0 \times 10^9/л$.

Биохимический анализ крови в день выписки: амилаза 67 Ед/л; общий белок 63,2 г/л.

Выписан с выздоровлением. Контрольный осмотр через 3 месяца. Жалоб на момент осмотра нет. Состояние удовлетворительное. Соблюдает диету. Работает водителем.

При анализе динамики показателей в послеоперационном периоде: уровень амилазы в дренажной жидкости, сроки её снижения в послеоперационном периоде, сроки нормализации температуры, а также лабораторные показатели крови (лейкоциты, палочкоядерные формы нейтрофилов, СОЭ, амилаза, АЛТ, АСТ, креатинин, мочевины, показатели гемостаза.) выявлены достоверно статистически значимые различия между сравниваемыми группами (рисунки 30-33).

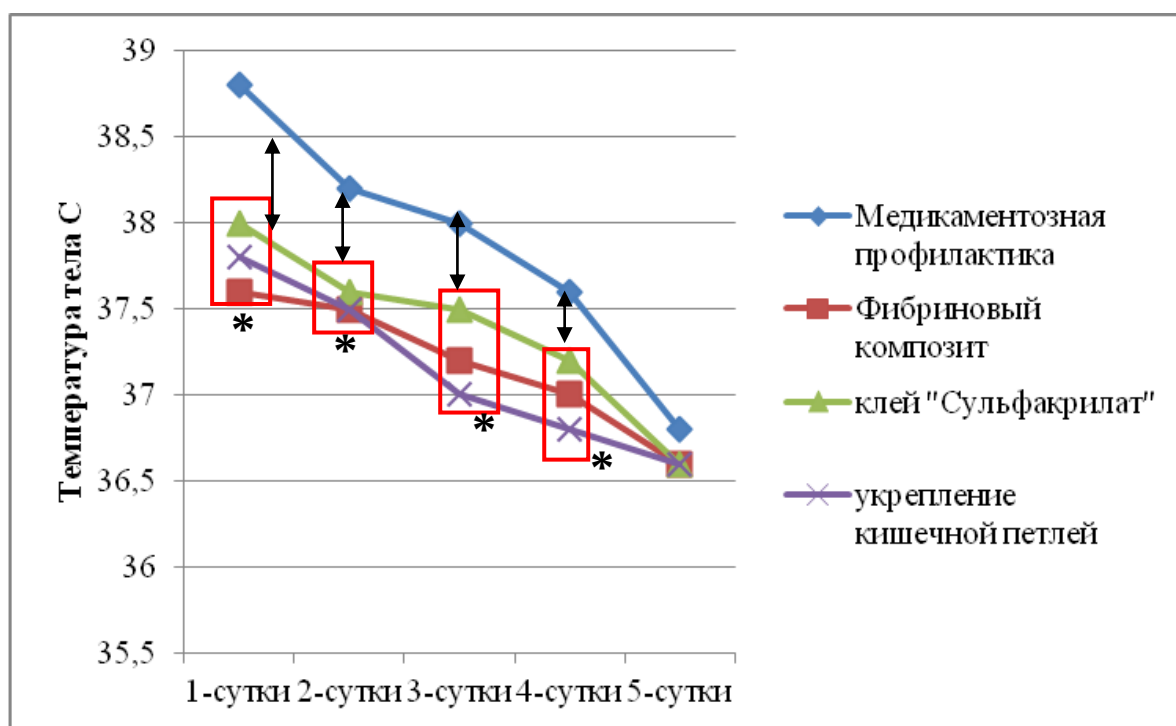


Рисунок 30 – Динамика показателей температуры тела в сравниваемых группах в послеоперационном периоде. *- достоверные различия ($p=0,001$) между основной и группой сравнения.

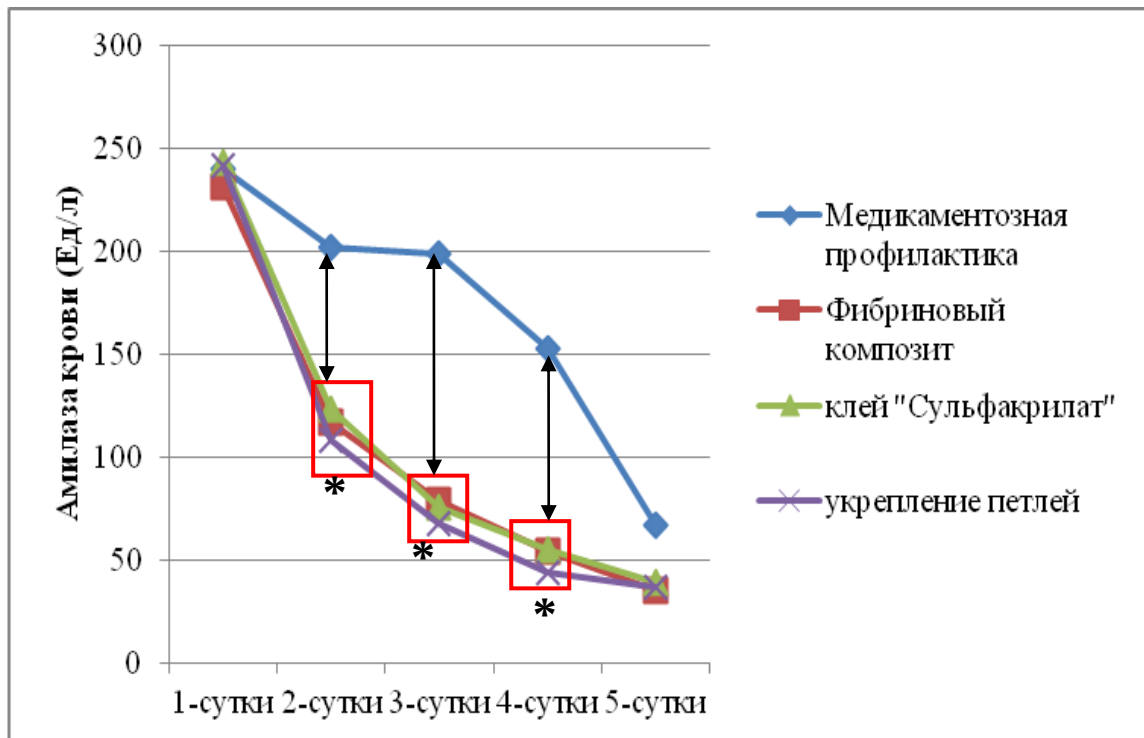


Рисунок 31 – Динамика показателей амилазы в крови в сравниваемых группах в послеоперационном периоде. *- ($p=0,05$) достоверные различия между группой сравнения и основной группой.

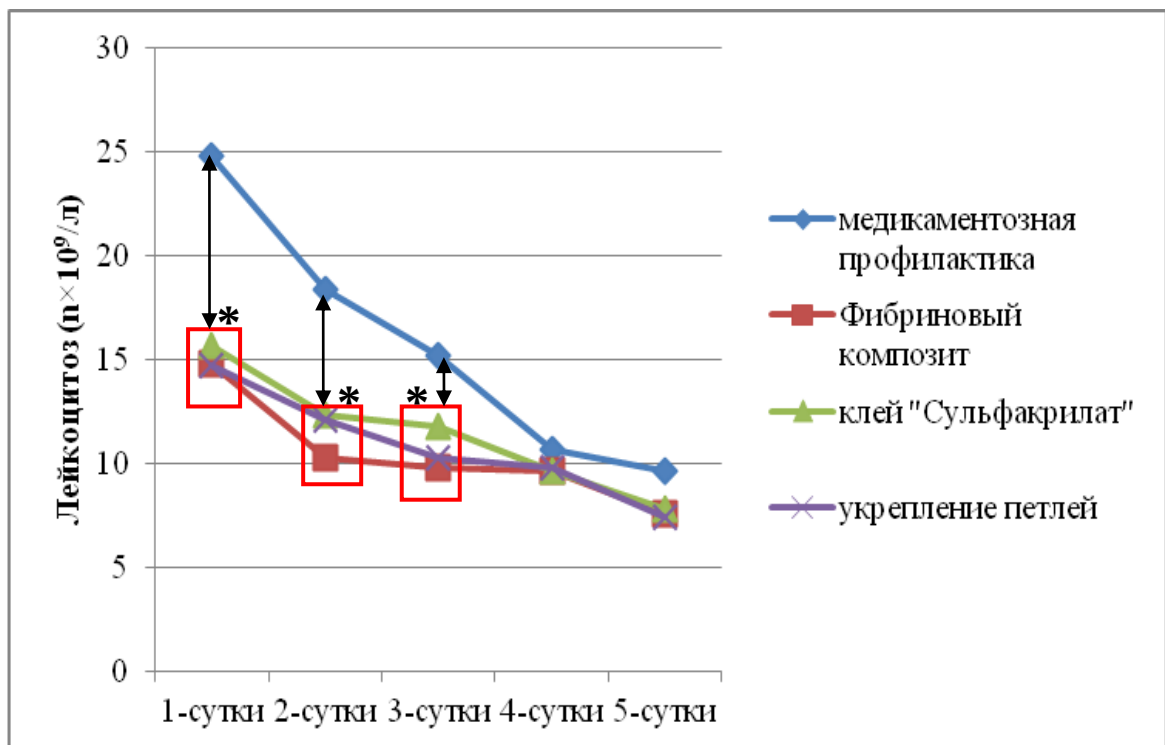


Рисунок 32 – Динамика показателей лейкоцитоза в сравниваемых группах в послеоперационном периоде. *- достоверные различия ($p=0,05$) между основной группой и группой сравнения.

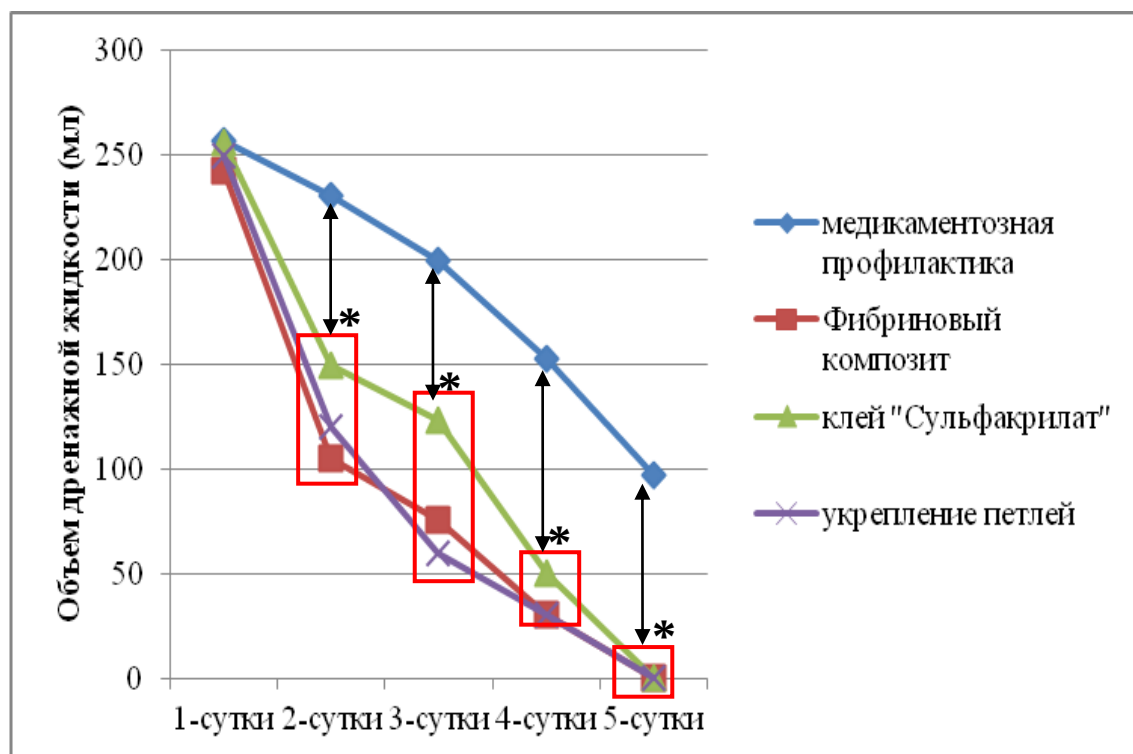


Рисунок 33 – Динамика показателей объема дренажной жидкости в сравниваемых группах в послеоперационном периоде. *- достоверные различия ($p=0,005$) между группой сравнения и основной группой.

В послеоперационном периоде всем больным выполнялось обследование, включающее в себя УЗИ органов брюшной полости или МСКТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием. В группах с применением криопреципитата плазмы, как метода герметизации шва панкреатокишечного анастомоза, жидкостных скоплений или инфильтрации в области панкреатокишечного анастомоза не выявлено. При обследовании больных группы 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 скопление жидкости между кишечными петлями (рисунок 34).

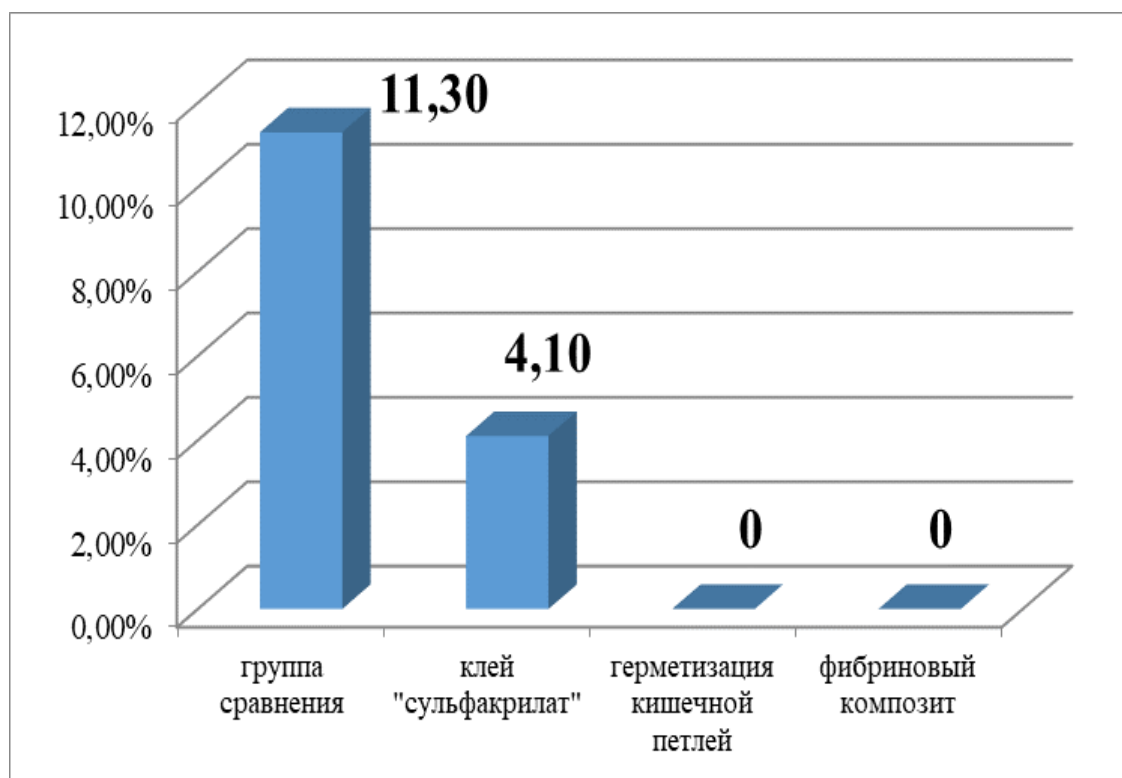


Рисунок 34 – Число выявленных случаев наличия жидкостных скоплений и инфильтрата в парапанкреальной клетчатке в послеоперационном периоде у больных различных групп ($p=0,05$)

При анализе результатов оперативного лечения больных хроническим панкреатитом в подгруппе с применением фибринового композита и результатов в подгруппе с применением клея «Сульфакрилат» выявлено достоверное различие по сравниваемым параметрам (Таблица 9).

При сравнении полученных результатов между группой с применением методик герметизации панкреатокишечного анастомоза и группой с медикаментозной профилактикой осложнений выявлено достоверно значимое различие в группах. Сравнение показателей лейкоцитоза, амилазы крови показало достоверно значимую разницу, что говорит об эффективности применения методов герметизации панкреатокишечного анастомоза (Таблица 10, 11).

Так же в группе с герметизацией панкреатокишечного анастомоза отмечалось достоверно значимое сокращение послеоперационного койко-дня $10 \pm 1,4$, против $17 \pm 2,6$ в группе сравнения ($p=0,001$).

Таблица 9 – Сравнение показателей группы с применением клея «Сульфакрилат» и группы с герметизацией панкреатокишечного анастомоза фибриновым композитом

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

Таблица 10 – Сравнение 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	p=0,01
Несостоятельность панкреатокишечного анастомоза	4	0	p=0,05
Панкреатический свищ категории А	73	7	p=0,05
Панкреатические свищи категории В и С	17	0	p=0,001
Летальность	16	0	p=0,001

Таблица 11 – 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	p=0,001
Лейкоциты в крови на 3-е сутки	16,3±2,4	9,6±1,7	p=0,001
Амилаза в крови на 3-е сутки после операции (Ед/л)	326±16	97±7	p=0,001

Резюме:

Анализ результатов применения разработанных методик герметизации панкреатокишечного соустья, включающих в себя нанесение полимерного клея «Сульфакрилат», оригинального фибринового композита или герметизация свободным концом кишечной петли показали лучший результат в сравнении с группой сравнения, где применялись стандартные методы профилактики ранних послеоперационных осложнений. В группе сравнения были выявлены осложнения: несостоятельность панкреатокишечного анастомоза, панкреатический свищ, кровотечения в область панкреатокишечного анастомоза. В основной группе отмечено ранее восстановление лабораторных показателей. В группе с применением методик герметизации не было отмечено летальных исходов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Распространённость хронического панкреатита, как в мире так и в России остаётся на высоком уровне и продолжает расти с каждым годом. Вместе с тем растёт количество осложнений хронического панкреатита, которые приводят к росту летальности и повышению частоты возникновения осложнений в раннем послеоперационном периоде. Число осложнений после операции Фрея так же остаётся высоким.

Среди осложнений, возникающих в раннем послеоперационном периоде, наиболее часто выделяют: несостоятельность панкреатокишечного анастомоза, панкреатические свищи, жидкостные скопления в области панкреатокишечного анастомоза, кровотечения в просвет кишечной петли.

Диагностика осложнений в раннем послеоперационном периоде остаётся на сегодняшний день сложной. Она включает для каждого типа осложнений свой, определённый алгоритм, включающий клинические проявления, показатели лабораторных анализов, данные инструментальных обследований. Наиболее информативно - УЗИ органов брюшной полости, МСКТ органов брюшной полости с болюсным контрастированием.

Для профилактики осложнений в раннем послеоперационном периоде после дуоденумсохраняющих резекций поджелудочной железы применяются различные методы. В частности, согласно клиническим рекомендациям, в послеоперационном периоде всем больным назначается октреотид в суточной дозе 300 мкг, а иногда эта доза увеличивается до 900 мкг в сутки. Эффективность препарата ставится под сомнение Н.Н. Крыловым, А.В. Егоровым и А. Schneider [24, 143].

Предложенные методики хирургической профилактики ранних послеоперационных осложнений: отведение панкреатического сока от области шва через дренажные системы, применение различной техники шва панкреатокишечного анастомоза: узловой, непрерывный, двухрядный,

однорядный, применение полимерных клеев, не дают хороших результатов в устранении их возникновения. Остается высокая послеоперационная летальность, прежде всего у больных с несостоятельностью панкреатокишечного анастомоза.

Нами была поставлена цель: улучшение результатов резекции поджелудочной железы у больных с хроническим панкреатитом, путем внедрения технологий герметизации панкреатокишечного анастомоза.

В связи с этим были определены следующие задачи: проанализировать результаты дуоденумсохраняющих резекций поджелудочной железы у больных с хроническим панкреатитом в группе сравнения; провести экспериментальные исследования оценки эффективности клеевых композиций в профилактике несостоятельности панкреатокишечного анастомоза; разработать технологию применения фибринового композита для герметизации панкреатокишечного соустья; разработать показания и технику герметизации панкреатокишечного анастомоза свободным концом выключенной по Ру кишечной петли; дать оценку эффективности предложенным новым технологиям по сравнению с традиционными в профилактике послеоперационных осложнений.

Первым этапом было выполнено экспериментальное лабораторное моделирование и исследование фибринового сгустка после воздействия на него панкреатического сока. Проведено экспериментальное исследование состояния тканей панкреатокишечного анастомоза на лабораторных животных – 30 крысах и 6 минипигах. Изучены клинические результаты лечения 168 больных, оперированных по поводу хронического панкреатита, находившихся на лечении в хирургическом отделении КГБУЗ Краевая клиническая больница, кафедры госпитальной хирургии ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России за период с 2014 по 2020 г.

Проведя экспериментальное исследование *in vitro*, мы смогли получить подходящий состав компонентов оригинального фибринового композита для укрепления шва панкреатокишечного анастомоза, на что получили патент на изобретение № 2749983 (приложение Б). Фибриновый композит получался в процессе смешивания двух компонентов: криопреципитата плазмы и раствора тромбина с глюконатом кальция. Компоненты поочередно наносились на область

шва анастомоза. Первым наносился криопреципитат плазмы, вторым наносился раствор тромбина с глюконатом кальция. Время экспозиции до формирования фибринового сгустка составило до 90 секунд. В результате образуется желеобразный сгусток, который можно моделировать на область шва анастомоза.

Так же, на этапе экспериментального исследования мы выяснили сроки формирования фиброзной ткани в области анастомоза, куда наносились различные герметизирующие субстанции, при оценке способов герметизации шва.

Проведённое экспериментальное исследование на животных показало, что формирование фиброзной ткани в области анастомоза происходит в ранние сроки – уже на 3-е сутки послеоперационного периода без развития выраженного локального воспалительного инфильтрата в области панкреатокишечного анастомоза.

На этапе клинического исследования проанализированы результаты лечения 168 больных. Они были разделены на следующие группы: 1 группа – пациенты, оперированные без применения дополнительных методов герметизации панкреатокишечного анастомоза, 2 группа – больные с применением различных методов герметизации панкреатокишечного анастомоза. В 2 группе были выделены 3 подгруппы: подгруппа 2а – больные с укреплением панкреатокишечного анастомоза полимерным клеем «Сульфакриал», подгруппа 2б – больные с герметизацией панкреатокишечного анастомоза предложенным фибриновым композитом, подгруппа 2в – больные с укреплением панкреатокишечного анастомоза свободным концом кишечной петли.

Все больные в предоперационном периоде проходили полный спектр необходимых обследований согласно клиническим рекомендациям по лечению хронического панкреатита.

Ретроспективный анализ историй болезней больных хроническим панкреатитом после операции Фрея показал, что среди осложнений чаще встречается несостоятельность панкреатокишечного анастомоза (28,8%), панкреатические свищи (28,8%), скопления жидкости в области

панкреатокишечного анастомоза (3,6%), кровотечения в области панкреатокишечного анастомоза (13,5%). Летальные исходы были у 10,8% больных.

Клинические проявления несостоятельности панкреатокишечного анастомоза характеризовались болевым синдромом в эпигастральной области, вздутием живота, локальным мышечным напряжением в проекции панкреатокишечного анастомоза. Наиболее важным было наличие в дренажном содержимом кишечного отделяемого, высокие показатели амилазы в дренажной жидкости. В лабораторных анализах фиксировался подъём лейкоцитов $24,7 \pm 6,3 \times 10^9/\text{л}$, изменения в лейкоцитарной формуле с увеличением палочкоядерных нейтрофилов $14 \pm 3\%$.

Клинические проявления кровотечения в области панкреатокишечного анастомоза характеризовалось возникновением распирающего характера болей в эпигастральной области, снижением артериального давления, тахикардией, появлением стула чёрного цвета. В лабораторных анализах определялось снижение уровня показателей красной крови до 70 г/л.

Причиной несостоятельности ПКА является просачивание панкреатического сока через швы. Просачивание сока через швы за пределы панкреатокишечного соустья приводит к возникновению воспалительной инфильтрации тканей, а в последующем и прорезанию нитей. Наличие воспалительных изменений в тканях поджелудочной железы приводит к прорезыванию их нитью шовного материала, и панкреатический сок просачивается в брюшную полость с формированием локальных жидкостных скоплений. В результате прогрессирования локального воспаления развивается клиника несостоятельности анастомоза или панкреатического свища.

В основной группе были выделены 3 подгруппы в зависимости от применяемой методики профилактики ранних послеоперационных осложнений.

Анализ результатов применения полимерного клея «Сульфакрилат» показал наличие жидкостных скоплений, но сопоставление с группой сравнения выявило достоверно значимое снижение лабораторных показателей крови ($p=0,05$). При

инструментальном обследовании больных в раннем послеоперационном периоде мы обнаружили наличие жидкостных скоплений в области панкреатокишечного анастомоза у 4,1% больных, в поддиафрагмальном пространстве, что имело свою клиническую картину. Это осложнение было связано с химической агрессией полимерного клея, которая проявлялась отхождением пластинки полимерного клея от области панкреатокишечного шва с последующим отграничением полимерного клея и образованием жидкостных скоплений.

Применение в качестве материала герметизации панкреатокишечного соустья свободным концом мобилизованной кишечной петли показало значимое снижение уровня лейкоцитов в крови в раннем послеоперационном периоде ($p=0,001$). Достоверно значимое было снижение уровня амилазы в крови и в дренажной жидкости в послеоперационном периоде ($p=0,001$). При выполнении УЗИ или МСКТ органов брюшной полости с в/в контрастированием жидкостных скоплений в зоне панкреатокишечного соустья не было обнаружено. Эта методика применялась у больных, перенёвших ранее острый панкреатит при наличии воспалительной инфильтрации ткани поджелудочной железы и наряду с этим, в случаях, когда диаметр петли тонкой кишки был узкий и создавалось натяжение при формировании шва панкреатокишечного анастомоза.

В подгруппе 2в после нанесения на область шва панкреатокишечного анастомоза оригинального фибринового композита в раннем послеоперационном периоде не регистрировались осложнения. По данным УЗИ или МСКТ органов брюшной полости жидкостные скопления не были обнаружены. В исследуемых лабораторных анализах крови и дренажной жидкости было отмечено достоверно значимое снижение уровня лейкоцитов в крови, достижение нормальных показателей уровня лейкоцитов в ранние сроки послеоперационного периода ($p=0,001$). Раньше нормализовалась температура ($p=0,09$). Дело в том, что образуемый, приготовленный *ex tempore*, гель от взаимодействия криопреципитата крови и тромбина обладает текучестью и при нанесении на линию шва проникает в межтканевые промежутки заполняя их, с последующим фиброзированием. Это преимущество отличает его от полимерного клея

«Сульфакрилат», который не проникает между швами, а образует плёнку на поверхность шва.

Анализ результатов применения различных методик герметизации панкреатокишечного анастомоза показал эффективность их применения в сравнении с той ситуацией, когда панкреатокишечный анастомоз формировался без дополнительной его герметизации.

При сравнении эффективности применения различных методик укрепления панкреатокишечного анастомоза между собой, мы выяснили, что использование полимерного синтетического клея «Сульфакрилат» вызывает локальное осложнение в области применения с формированием жидкостных скоплений и микроабсцессов. В то время как применение фибринового клея или ткани стенки кишечной петли способствуют быстрому регенераторному процессу без выраженного воспалительного инфильтрата ($p=0,05$).

Нами получен патент на изобретение метода герметизации панкреатокишечного анастомоза свободным концом кишечной петли, показавший хорошие результаты на клиническом этапе исследования (№ 2549484 от 29.05.2017) (приложение А).

Исходя из полученных результатов исследования, применение различных методик укрепления стенки панкреатокишечного анастомоза снижает вероятность возникновения ранних послеоперационных осложнений у больных хроническим панкреатитом после резекции поджелудочной железы. В тоже время, применение синтетических полимерных клеевых композитов приводит к локальному воспалению в месте их применения и не ускоряет репаративные процессы в тканях, создавая локальные жидкостные скопления.

Применение методик укрепления панкреатокишечного анастомоза с использованием стенки свободного конца кишечной петли или нанесение оригинального фибринового клея дало лучшие результаты по сравнению с полимерным клеем «Сульфакрилат», достоверно снижая частоту возникновения осложнений и уменьшая срок пребывания больного в стационаре. Это достигается пропитыванием тканей панкреатокишечного анастомоза компонентами

фибринового композита и быстрым вступлением их в реакцию образования фибринового сгустка, который закрывал зону шва анастомоза.

Проанализировав причины возникновения осложнений и их клинику, нами предложен алгоритм действий, направленных на предупреждение и выявление развития осложнений в раннем послеоперационном периоде.

Он основан на результатах ретроспективного анализа историй болезней больных хроническим панкреатитом после резекции поджелудочной железы.

Для применения методик лечения ранних послеоперационных осложнений необходимо учитывать такие параметры и симптомы:

- появление болей в эпигастральной области;
- снижение артериального давления, вплоть до коллапса;
- тахикардия;
- бледные кожные покровы;
- при физикальном осмотре – вздутие в эпигастральной области;
- в общем анализе крови отмечается снижение показателя гемоглобина в крови, иные биохимические показатели могут быть в пределах референтных значений;
- согласно международной классификации послеоперационных панкреатических свищей и послеоперационных кровотечений учитывается количество и характер отделяемой дренажной жидкости, а так же, исследуется жидкость на концентрацию в ней панкреатических ферментов;
- наличие в анамнезе ранее перенесённого острого панкреатита с сохраняющимся отёком и инфильтрацией парапанкреальной клетчатки. Данная особенность говорит о том, что в процессе наложения шва панкреатокишечного соустья нить шовного материала может прорезать ткани железы и вызывать в дальнейшем выхождение через образовавшиеся «канальцы» панкреатического сока;
- при ультразвуковом и КТ исследовании у больных с высоким риском возникновения кровотечений в просвет панкреатокишечного анастомоза можно отметить пневматоз и дилатацию кишечных петель, конкретно отводящей петли

панкреатокишечного анастомоза. Так же наличие отека в области панкреатокишечного анастомоза, жидкости в брюшной полости в области сальниковой сумки говорит о наличии высокого риска возникновения ранних послеоперационных осложнений.

Данный фактор может говорить о невозможности пассажа по кишечнику из-за отсутствия или же вялой перистальтики, что в свою очередь может привести к застою и накоплению панкреатического сока в просвете панкреатокишечного соустья, а вместе с тем к повышению концентрации панкреатических ферментов. Всё это в совокупности приводит к ферментативному лизису окружающих тканей в просвете анастомоза и возникновению кровотечения.

При возникновении подозрений на кровотечение в просвет панкреатокишечного анастомоза больного необходимо экстренно доставить в операционную рентгенэндоваскулярной хирургии для выполнения катетеризации бедренной артерии и последующей селективной ангиографии гастродуоденальной артерии.

При выявлении источника кровотечения, характеризующегося выходением из артериального русла и накоплением рентгенконтрастного препарата в полости панкреатокишечного анастомоза, выполняется эмболизация кровоточащего сосуда.

Если кровотечение в условиях операционной рентгенэндоваскулярной хирургии остановить не представляется возможным, больному выполняется экстренная релапаротомия, мобилизация панкреатокишечного анастомоза, его разобщение, и ревизия с прошиванием источника кровотечения.

Так как ткани панкреатокишечного анастомоза уже скомпрометированы, повторное наложение шва нецелесообразно, из-за высокого риска развития его несостоятельности. Лучше выполнить формирование нового панкреатокишечного анастомоза на новом участке мобилизованной кишечной петли или после разобщения панкреатокишечного анастомоза сформировать панкреатостому с последующей установкой системы для лечения отрицательным давлением - Vivano.

Формирование панкреатостомы как и более длинная отводящая кишечная петля способствуют снижению градиента давления панкреатического сока в области панкреатокишечного анастомоза. Применение оригинального клеевого фибринового композита способствует активации репаративных процессов в тканях соустья, пока не восстановится адекватный пассаж химуса по кишечнику.

Таким образом, применение разработанных методик 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 СОКРАЩЕНИЙ

АЛТ	– Аланинаминотрансфераза
АСТ	– Аспартатаминотрансфераза
ДПК	– двенадцатиперстная кишка
ЖКТ	– желудочно-кишечный тракт
МРТ	– магнитнорезонансная томография
МСКТ	– мультиспиральная компьютерная томография
ОАК	- общий анализ крови
ОП	– острый панкреатит
ПЖ	– поджелудочная железа
ПКА	– панкреатокишечный анастомоз
ПЭА	– панкреатоэнтероанастомоз
Сек	– секунды
СОЭ	- скорость оседания эритроцитов
УЗИ	– ультразвуковое исследование
ЭГДС	– эзофагогастрордуоденоскопия
ХП	– хронический панкреатит
ЦРБ	- центральная районная больница
ЩФ	– щелочная фосфатаза
ЭРХПГ	– эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография
СА 19-9	– углеводный антиген 19-9

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агаджанян, Н.А. Нормальная физиология: учебник для студентов медицинских вузов / Н.А. Агаджанян, В.М. Смирнов. – Москва: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2009. – 520 с.
2. Арсютов, Д.Г. Наш опыт использования медицинских клеев для фиксации аллотрансплантата в хирургии прогрессирующей миопии / Д.Г. Арсютов, Н.П. Паштаев // Вестник Оренбургского государственного университета. – 2007. – № S12. – С. 12-14.
3. Ахтанин, Е.А. Внутрибрюшное аррозивное кровотечение после операций на поджелудочной железе / Е.А. Ахтанин, А.Г. Кригер // Журнал Хирургия им. Н. И. Пирогова. – 2014. – № 7. – С. 96-98.
4. Ахтанин, Е.А. Причины возникновения и профилактика панкреатических свищей после резекционных операций на поджелудочной железе / Е.А. Ахтанин, А.Г. Кригер // Хирургия. – 2014. – № 5. – С. 79-83.
5. Багненко, С.Ф. Хирургическая панкреатология / С.Ф. Багненко, А.А. Курыгин, Г.И. Синченко. – Санкт-Петербург: Речь, 2009. – 608 с.
6. Блажитко, Е.М. К вопросу о локализации кист поджелудочной железы / Е.М. Блажитко, А.С. Полякевич, Б.Х. Дарамна // Медицина и образование в Сибири. – 2015. – № 2. – С. 19.
7. Бордин, Д.С. Ключевые позиции панъевропейских клинических рекомендаций по диагностике и лечению хронического панкреатита в фокусе гастроэнтеролога / Д.С. Бордин, Ю.А. Кучерявый // Русский медицинский журнал. – 2017. – № 10. – С. 730-737.
8. Брехов, Е.И. Фармакологические средства гемостаза в хирургии печени. Методические рекомендации / Е.И. Брехов, А.Н. Северцев, И.Г. Репин. – Москва, 2005. – 33 с.
9. Винник, Ю.С. Анализ эффективности применения биополимера Тахокомб для профилактики несостоятельности кишечных анастомозов / Ю.С. Винник,

- Н.М. Маркелова, А.С. Соляников // Врач-аспирант. – 2013. – Т. 57. – № 2.1. – С. 130-134.
10. Выбор и особенности формирования панкреатодигестивного соустья при проксимальной резекции поджелудочной железы / Р.А. Алибегов, Д.В. Нарезкин, О.А. Сергеев [и др.] // Вестник хирургии имени И.И. Грекова. – 2010. – Т. 169, № 6. – С. 72-74.
 11. Выбор способа хирургического лечения хронического панкреатита / И.А. Козлов, В.А. Вишневский, А.В. Чжао, М.Д. Байдарова // Практическая медицина. – 2017. – Т. 107, № 6. – С. 32-40.
 12. Гальперин, Э.И. Фиброз поджелудочной железы при хроническом панкреатите / Э.И. Гальперин, И.А. Семененко // Хирургия. – 2015. – № 12. – С. 96-102.
 13. Гальперин, Э.И. Хронический панкреатит / Э.И. Гальперин // Анналы хирургической гепатологии. – 2009. – № 3. – С. 92-99.
 14. Громыко, Р.Е. Профилактика гнойно-септических осложнений у больных хроническим панкреатитом при дуоденумсохраняющей головки резекции поджелудочной железы : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.17 / Громыко Р.Е. – Ростов-на-Дону, 2013. – 21 с.
 15. Губергриц, Н.Б. Метаболическая панкреатология / Н.Б. Губергриц, А.Н. Казюлин. – Донецк: Лебедь, 2011. – 464 с.
 16. Данилов, М.В. Повторные и реконструктивные операции при заболеваниях поджелудочной железы / М.В. Данилов, В.Д. Фёдоров. – Москва: Медицина, 2003. – 424 с.
 17. Деговцов, Е.Н. Критерии отбора диагностических признаков хронического панкреатита с нарушением проходимости главного панкреатического протока / А.Р. Пропп, Е.Н. Деговцов // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2020. – Т. 13. - № 2(47). – С. 76-85.
 18. Дюжева, Т.Г. Хронический панкреатит. Как повысить эффективность лечения? / Т.Г. Дюжева // Хирургия. Приложение к журналу Consilium Medicum. – 2013. – № 1. – С. 20-24.

19. Егоров, В.И. Однорядный непрерывный шов в хирургии хронического панкреатита / В.И. Егоров, А.В. Кочатков, С.А. Гришанков // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2007. – № 8. – С. 21-23.
20. Егоров, В.И. Простой, надежный панкреатоэнтероанастомоз / В.И. Егоров, Р.В. Петров // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2017. – № 11. – С. 60-68.
21. Ивашкин, В.Т. Хронический панкреатит и стеатоз поджелудочной железы / В.Т. Ивашкин, О.С. Шифрин, И.А. Соколова. – Москва: ЛитТерра, 2012. – 128 с.
22. Казюлин, А.Н. Этиология хронического панкреатита / А.Н. Казюлин // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2013. – № 11. – С. 3-6.
23. Классификационные критерии хронического панкреатита / С.В. Тарасенко, Т.С. Рахмаев, О.Д. Песков [и др.] // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. – 2016. – № 1. – С. 91-97.
24. Клинико-экономические аспекты медикаментозной профилактики острого послеоперационного панкреатита / Н.Н. Крылов, А.В. Егоров, Л.В. Латифова, Д.В. Вычужанин // Вестник хирургической гастроэнтерологии. – 2011. – № 1. – С. 10-16.
25. Комплексная оценка морфологических изменений протоков поджелудочной железы при хроническом панкреатите / М.Л. Рогаль, Н.В. Корочанская, О.Н. Понкина, И.Ю. Гришина / Кубанский научный медицинский вестник. – 2006. – № 10. – С. 85-89.
26. Коробка, В.Л. Профилактика послеоперационного деструктивного панкреатита и несостоятельности панкреатодигестивных анастомозов после резекции поджелудочной железы / В.Л. Коробка, О.И. Глушкова, Р.Е. Громыко // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2012. – № 3. – С. 49-52.

27. Коробка, В.Л. Хирургическое лечение осложненных форм хронического панкреатита и профилактика послеоперационных осложнений: дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.17 / Коробка В.Л. – Ростов-на-Дону, 2014. – 357 с.
28. Коротько, Г.Ф. Секрция поджелудочной железы / Г.Ф. Коротько. – 2-е изд. – Краснодар, 2005. – 312 с.
29. Кригер, А.Г. Лучевая диагностика и тактика хирургического лечения хронического панкреатита / А.Г. Кригер, Г.Г. Кармазановский, А.В. Смирнов // Хирургия им. Н.И. Пирогова. – 2017. – № 5. – С. 4-13.
30. Критерии диагностики «мягкой» поджелудочной железы и их влияние на возникновение панкреатического свища после панкреатодуоденальной резекции / Ю.С. Гальчина, Г.Г. Кармазановский, Д.В. Калинин [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. – 2020. – Т. 25, № 2. – С. 113-123.
31. Лью, Д. Хронический панкреатит: современное состояние и проблемы профилактики и лечения / Д. Лью, Е. Афгани, С. Пандол // Dig Dis Sci. – 2017. – Т. 62, № 7. – С. 1702-1712. – doi: 10.1007/s10620-017-4602-2.
32. Магнитнорезонансная холангиопанкреатография: её место в диагностике болезней гепатопанкреатодуоденальной области / Л.М. Портной, Л.Б. Денисова, Е.В. Уткина [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2002. – № 5. – С. 41-50.
33. Маев, И.В. Хронический панкреатит / И.В. Маев, А.Н. Казюлин, Ю.А. Кучерявый. – Москва: Медицина, 2005. – 504 с.
34. Марченко, В.Т. Морфологические особенности репаративной регенерации органов и тканей при использовании «Сульфакрилата» нового поколения / В.Т. Марченко, В.А. Шкурупий // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2004. – № 2. – С. 231-236.
35. Медицинский клей «Сульфакрилат» антибактериальная противовоспалительная клеевая композиция. Руководство для применения в хирургических отраслях / В.Т. Марченко, Н.Н. ПрUTOвых, Г.А. Толстиков, А.Г. Толстиков. – Новосибирск, 2005. – 80 с.

36. Минушкин, О.Н. Хронический панкреатит, этиология, эпидемиология, классификация / О.Н. Минушкин // Фарматека. – 2007. – № 2. – С. 53-57.
37. Морфологическое исследование поджелудочной железы при хроническом панкреатите с использованием иммуногистохимических маркёров / Е.И. Чумасов, Н.А. Майстренко, Е.С. Петрова [и др.] // Медицинский академический журнал. – 2013. – № 2. – С. 71-78.
38. Обоснование выбора способа хирургического лечения хронического панкреатита / И.А. Козлов, В.А. Кубышкин, Н.И. Яшина [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2008. – № 7. – С. 63-68.
39. Объем оперативных вмешательств при кистах поджелудочной железы, осложненных кровотечением / Е.М. Благитко, С.Д. Добров, Г.Н. Толстых [и др.] // Медицина и образование в Сибири. – 2014. – № 4. – С. 45.
40. Одномоментные операции при хроническом панкреатите, осложненном хроническим абсцессом / А.С. Полякевич, С.Д. Добров, Е.М. Благитко, Г.Н. Толстых // Медицина и образование в Сибири. – 2013. – № 4. – С. 17.
41. Октреотид – депо в профилактике и лечении наружных панкреатических свищей / М.Ю. Кабанов, И.А. Соловьев, Д.М. Яковлева [и др.] // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. – 2013. – Т. 8, № 1. – С. 26-28.
42. Органосохраняющие технологии при хроническом панкреатите головки поджелудочной железы / С.Д. Добров, А.С. Полякевич, Е.М. Благитко [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. – 2007. – Т. 12, № 2. – С. 96-102.
43. Панкреатит : монография / Н.В. Мерзликин, Н.А. Бражникова, В.Ф. Цхай [и др.]. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 528 с.
44. Патогенетическое обоснование первичных и повторных операций на поджелудочной железе при хроническом панкреатите / А.В. Воробей, И.Н. Гришин, А.Ч. Шулейко [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. – 2012. – № 3. – С. 80-88.

45. Погружной кисетный инвагинационный анастомоз при резекционных операциях на поджелудочной железе / С.В. Тарасенко, А.А. Натальский, О.Д. Песков [и др.] // Хирургия. – 2018. – № 9. – С. 31-36.
46. Полякевич, А.С. Сравнение результатов субтотальной резекции головки поджелудочной железы с проксимальным панкреатоеюноанастомозом и операции Вегер при хроническом панкреатите с изолированным поражением головки / А.С. Полякевич, Е.М. Блажитко // Медицина и образование в Сибири. – 2013. – № 4. – С. 86.
47. Полякевич, А.С. Сравнение результатов субтотальной резекции головки поджелудочной железы с проксимальным панкреатоеюноанастомозом и пилоросохраняющей панкреатодуоденальной резекцией при хроническом панкреатите с изолированным поражением головки / А.С. Полякевич, Е.М. Блажитко // Медицина и образование в Сибири. – 2013. – № 4. – С. 87.
48. Послеоперационное кровотечение в хирургии поджелудочной железы / А.Г. Кригер, Д.С. Горин, А.А. Гоев [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. – 2017. – Т. 22, № 2. – С. 36-44.
49. Послеоперационные осложнения резекционно-дренирующих операций на поджелудочной железе у пациентов с хроническим панкреатитом / А.В. Воробей, А.Ч. Шулейко, И.Н. Гришин [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2013. – Т. 142, № 7. – С. 68-73.
50. Послеоперационный панкреатит при хирургических вмешательствах на поджелудочной железе / А.Г. Кригер, В.А. Кубышкин, Г.Г. Кармазановский [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2012. – № 4. – С. 14-19.
51. Применение биологического клея «Биоклей-ЛАБ» для профилактики несостоятельности анастомозов на органах желудочно-кишечного тракта / М.Д. Дибиров, Б.С. Брискин, В.С. Акопян [и др.] // Анналы хирургии. – 2008. – № 2. – С. 31-34.
52. Применение клеевого покрытия при вмешательствах на поджелудочной железе / В.А. Горский, А.П. Эттингер, А.В. Воленко [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. – 2017. – Т. 22, № 4. – С. 39-45.

53. Применение октреотида в хирургической гастроэнтерологии: усовершенствованная медицинская технология / под ред. проф. А.А. Щеголева. – Москва: ГБОУ ВПО «РНИМУ имени Н.И. Пирогова», 2013. – 26 с.
54. Применение фибрин-коллагеновой субстанции при повреждениях селезенки / В.А. Горский, М.А. Агапов, А.В. Протасов, Р.Р. Исхаков // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2013. – № 12. – С. 73-77.
55. Принципы лечения больных с наружными панкреатическими свищами / Е.В. Степан, А.С. Ермолов, М.Л. Рогаль, Ю.С. Тетерин // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2017. – № 3. – С. 42-49.
56. Прядко, А.С. Выбор варианта хирургического лечения хронического панкреатита с учётом морфологических изменений в поджелудочной железе / А.С. Прядко, Н.А. Майстренко, П.Н. Ромащенко // Вестник хирургии имени И.И. Грекова. – 2014. – Т. 173, № 3. – С. 38-48.
57. Радионов, И. А. Первичный хронический панкреатит. Механизмы развития и результаты комплексного лечения / И. А. Радионов, В. И. Подолужный, А. Я. Евтушенко. – Saarbrucken : LAP LAMBERT, 2012. – 271 с.
58. Резекция головки поджелудочной железы при хроническом панкреатите. Как делать и как называть? (аналитический обзор) / В.И. Егоров, В.А. Вишневский, А.Т. Щастный [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2009. – Т. 57, № 8. – С. 57-66.
59. Результаты резекции головки поджелудочной железы при хроническом панкреатите / А.Р. Пропп, В.Л. Полуэктов, Д.М. Вьюшков, С.А. Никулина // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. – 2011. – Т. 6, № 3. – С. 49-51.
60. Ретроградное транспапиллярное стентирование протока поджелудочной железы в комплексном лечении больных хроническим панкреатитом / С.А. Будзинский, А.Г. Мыльников, П.Л. Чернякевич [и др.] // Анналы хирургии и гепатологии. – 2014. – № 1. – С. 40-49.

61. Савельев, В.С. Клиническая хирургия : национальное руководство : В 3 т. / под ред. В.С. Савельева, А.И. Кириенко. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – Т. II. – 832 с.
62. Северцев, А.Н. «Сандостатин» в абдоминальной хирургии : пособие для практических врачей / А.Н. Северцев, В.А. Ступин. – Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2005. – 144 с.
63. Смирнова, А.В. Нарушение микроциркуляции при хроническом панкреатите / А.В. Смирнова, И.Е. Трубицына // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2012. – № 7. – С. 53-59.
64. Спицин, В.В. Морфологические аспекты регенерационных процессов во внутренних органах на фоне применения клея «Сульфакрилат» / В.В. Спицин // Журнал анатомии и гистологии. – 2014. – Т. 3, № 2. – С. 9-13.
65. Технологии изоляции культи поджелудочной железы и панкреатикоэнтероанастомоза при дуоденумсохраняющей резекции головки поджелудочной железы у больных хроническим панкреатитом / В.Л. Коробка, А.М. Шаповалов, М.Ю. Кострыкин [и др.] // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2012. – Т. 43, № 3. – С. 54-57.
66. Топографо-анатомическое обоснование резекции головки поджелудочной железы при хроническом головчатом панкреатите / А.Е. Климов, Э.Д. Смирнова, Е.В. Лавров [и др.] // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. – 2008. – № 6. – С. 105-109.
67. Факторы риска и профилактика послеоперационного панкреатита при резекционных вмешательствах на поджелудочной железе / А.Г. Кригер, Е.А. Ахтанин, В.М. Земсков [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2016. – № 7. – С. 4-10. – doi: 17116/hirurgia201674-10.
68. Функциональная недостаточность поджелудочной железы после хирургического лечения в свете последних международных рекомендаций / Д.С. Бордин, Е.А. Дубцова, Л.В. Винокурова [и др.] // Альманах клинической медицины. – 2017. – Т. 45, № 5. – С. 358-365.

69. Хирургическое лечение осложнений хронического панкреатита / Н.Ю. Коханенко, Н.Н. Артемьева, Ю.Н. Ширяев, С.В. Петрик // Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 11. Медицина. – 2015. – № 2. – С. 67-72.
70. Хронический панкреатит после панкреонекроза, можно ли прогнозировать и предупредить развитие поздних осложнений? / Т.Г. Дюжева, А.В. Шефер, И.А. Семененко [и др.] // Московская медицина. – 2016. – Т. 12, № S1. – С. 108-109.
71. Хронический панкреатит, резекционные и дренирующие вмешательства // Э.И. Гальперин, Т.Г. Дюжева, Г.Г. Ахаладзе Р.М. Нурутдинов // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2006. – № 8. – С. 4-9.
72. Хронический панкреатит – 2020 : клинические рекомендации / С.А. Алексеенко, С.Ф. Багненко, М.И. Быков. – Минздравом РФ, 2021. – URL: http://disuria.ru/_ld/10/1010_kr20HrPankOldMZ.pdf.
73. Черноусов, А.Ф. Опыт применения фибринового клея для лечения несформированных свищей желудочно-кишечного тракта / А.Ф. Черноусов, Т.В. Хоробрых, О.В. Ищенко // Хирургия. – 2006. – № 9. – С. 21-24.
74. Шевченко, Б.Ф. Морфофункциональное состояние поджелудочной железы на этапах ее фиброзной трансформации при хроническом панкреатите / Б.Ф. Шевченко, А.М. Бабий, В.А. Макаrchук // Вестник проблем биологии и медицины. – 2014. – Т. 113, № 4. – С. 305-312.
75. Штофин, С.Г. Панкреатодигестивные анастомозы на никелид-титановых стентах при заболеваниях поджелудочной железы / С.Г. Штофин, А.С. Штофин, А.С. Садовский // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской Академии Медицинских Наук. – 2012. – Т. 86, № S4. – С. 115.
76. Щастный, А.Т. Послеоперационные осложнения проксимальных резекций поджелудочной железы у пациентов с хроническим панкреатитом / А.Т. Щастный // Новости хирургии. – 2011. – Т. 19, № 3. – С. 30-43.

77. Щастный, А.Т. Результаты дуоденумсохраняющей резекции головки поджелудочной железы по Бегеру при хроническом панкреатите / А.Т. Щастный, Р.В. Петров, В.И. Егоров // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2011. – Т. 16, № 1. – С. 72-78.
78. Экспериментальная технология герметизации тонкокишечного анастомоза при послеоперационном перитоните препаратами крови, образующими фибрин / В.Г. Лубянский, А.Н. Жариков, А.П. Момот, Г.А. Арутюнян // *Journal of Siberian Medical Sciences*. – 2013. – № 1. – С. 11.
79. Эндоваскулярные вмешательства в хирургии поджелудочной железы / А.Ш. Ревитшвили, А.Г. Кригер, Д.С. Горин [и др.] // *Хирургия им. Н.И. Пирогова*. – 2018. – № 4. – С. 4-16.
80. A fibrin adhesive sealing method for the prevention of pancreatic fistula following distal pancreatectomy / K. Mita, H. Ito, M. Fukumoto [et al.] // *Hepatogastroenterology*. – 2011. – Vol. 58, № 106. – P. 604-608.
81. A proposal for a new clinical classification of chronic pancreatitis / M.W. Buchler, M.E. Martignoni, H. Friess, P. Malfertheiner // *BMC Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 9, № 1. – P. 93-100.
82. A prospectively validated clinical risk score accurately predicts pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy / M.P. Callery, W.B. Pratt, T.S. Kent [et al.] // *Am. Coll. Surg.* – 2013. – Vol. 216, № 1. – P. 1-14. – doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2012.09.002.
83. A review of fibrin and fibrin composites for bone tissue engineering / A. Noori, S.J. Ashrafi, R. Vaez-Ghaemi [et al.] // *Int. J. Nanomedicine*. – 2017. – Vol. 12. – P. 4937-4961. – <https://doi.org/10.2147/IJN.S124671>.
84. Adams, D.B. The Puestow Procedure: How I Do It / D.B. Adams // *J. Gastrointest. Surg.* – 2013. – Vol. 17. – P. 138-142 – doi: 10.1007/s11605-012-2101-5.
85. Anaizi, A. Diagnosing Chronic Pancreatitis / A. Anaizi, P.A. Hart, D.L. Conwell // *Dig Dis Sci.* – 2017. – Vol. 62, № 7. – P. 1713-1720. – doi: 10.1007/s10620-017-4493-2.

86. Animals models for investigation chronic pancreatitis / Al.A. Aghdassi, J. Mayerle, S. Christochowitz [et al.] // *Fibrogenesis and Tissue Repair*. – 2011. – Vol. 4. – P. 26.
87. Application of polyethylene glycolic acid felt with fibrin sealant to prevent postoperative pancreatic fistula in pancreatic surgery / T. Ochiai, T. Sonoyama, K. Soga [et al.] // *J. Gastrointest Surg.* – 2010. – Vol. 14, № 5. – P. 884-90. – doi: 10.1007/s11605-009-1149-3.
88. Apte, M. The fibrosis of chronic pancreatitis: new insight into the role of pancreatic stellate cells / M. Apte, R. Pirola, J. Wilson // *Antioxidants and redox signalling*. – 2011. – Vol. 15. – P. 2711-2722.
89. Are there preoperative factors related to a "soft pancreas" and are they predictive of pancreatic fistulas after pancreatic resection? / R. Casadei, C. Ricci, G. Taffurelli [et al.] // *Surg. Today*. – 2015. – Vol. 45, № 6. – P. 708-714.
90. Baillie, J. Management of pancreatic fistula? / J. Baillie // *Medscape Gastroenterology*. – 2005. – Vol. 7, № 1. – URL: <https://www.medscape.com/viewarticle/497266>.
91. Beger, H.G. Chronic pancreatitis / H.G. Beger, M. Siech // *Current surgical therapy* / ed. J.L. Cameron. – St. Louis, London, Philadelphia, Sydney, Toronto: A Harcourt Health Sciences Company, 2001. – P. 551-557.
92. Beglinger, C. Diagnosis of chronic pancreatitis / C. Beglinger // *Dig Dis*. – 2010. – Vol. 28, № 2. – P. 359-363. – doi: 10.1159/000319415.
93. Biliary hypertension in chronic pancreatitis and peculiarities of its diagnosis / V.M. Kopchak, V.I. Pylypchuk, I.V. Khomyak [et al.] // *Klin Khir.* – 2016. – № 2. – P. 34-37.
94. Chakraborty, P.P. A look inside the pancreas: The “Endocrine – exocrine Cross-talk” / P.P. Chakraborty, S. Chowdhury // *Endocrinol. Metab. Synd.* – 2015. – Vol. 4, № 1. – P. 160-164.
95. Chronic Pancreatitis in the 21st Century - Research Challenges and Opportunities: Summary of a National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases

- Workshop / A. Uc, D.K. Andersen, M.D. Bellin [et al.] // *Pancreas*. – 2016. – Vol. 45, № 10. – P. 1365-1375. – doi: 10.1097/MPA.0000000000000713.
96. Chronic pancreatitis: recent advances and ongoing challenges / S.A. Ahmad, C. Wray, H.L. Rilo [et al.] // *Curr. Probl. Surg.* – 2006. – Vol. 43. – P. 127-238.
 97. Cigarette smoking accelerates progression of alcoholic chronic pancreatitis / P. Maisonneuve, A.B. Lowenfels, B. Mullhaupt [et al.] // *Gut*. – 2005. – Vol. 54, № 4. – P. 510-514.
 98. Color Doppler twinkling artifact related to chronic pancreatitis with parenchymal calcification / F. Tsao, R.J. Kang, Y.S. Tyan [et al.] // *Acta Radiol.* – 2006. – Vol. 47, № 6. – P. 547-548.
 99. Complications of pancreatic surgery / C.-K.. Ho, J. Kleeff, H. Friess, M.W. Büchler // *HPB*. – 2005. – Vol. 7. – P. 99-108.
 100. Danish patients with chronic pancreatitis have a four-fold higher mortality rate than the Danish population / C. Nøjgaard, F. Bendtsen, U. Becker [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2010. – Vol. 8, № 4. – P. 384-90. – doi: 10.1016/j.cgh.2009.12.016.
 101. Darge, K. Pancreatitis and the role of US, MRCP and ERCP / K. Darge, S. Anupindi // *Pediatr. Radiol.* – 2009. – Vol. 39, Suppl. 2. – P. 153-157.
 102. Delayed massive hemorrhage after pancreatic and biliary surgery: embolization or surgery? / S.M. de Castro, K.F. Kuhlmann, O.R. Busch [et al.] // *Ann. Surg.* – 2005. – Vol. 241, № 1. – P. 85-91. – doi: 10.1097/01.sla.0000150169.22834.13.
 103. Diagnosis and therapeutic management of cystic dystrophy of the duodenal wall in heterotopic pancreas. A case report and revision of the literature / G. Galloro, V. Napolitano, L. Magno [et al.] // *JOP*. – 2008. – Vol. 9, № 6. – P. 725-732.
 104. Distale Pankreasresektion--Indikation, Verfahren, postoperative Ergebnisse [Distal pancreatic resection--indications, techniques and complications] / U. Adam, F. Makowiec, H. Riediger [et al.] // *Zentralbl Chir.* – 2001. – Vol. 126, № 11. – P. 908-912. – doi: 10.1055/s-2001-19149.

105. Duct-to-mucosa versus end-to-side pancreaticojejunostomy reconstruction after pancreaticoduodenectomy: results of a prospective randomized trial / C. Bassi, M. Falconi, E. Molinari [et al.] // *Surgery*. – 2003. – Vol. 134. – P. 766-771.
106. Effect of jejunal and biliary decompression on postoperative complications and pancreatic leakage arising from pancreatojejunostomy after pancreatoduodenectomy / Y. Ishizaki, J. Yoshimoto, H. Sugo [et al.] // *World J. Surg.* – 2006. – Vol. 30, № 11. – P. 1985-1989.
107. Effectiveness of Tachosil® in the prevention of postoperative pancreatic fistula after distal pancreatectomy: a systematic review and meta-analysis / F.J. Hüttner, A.L. Mihaljevic, T. Hackert [et al.] // *Langenbecks Arch. Surg.* – 2016. – Vol. 401. – P. 151-159. – <https://doi.org/10.1007/s00423-016-1382-7>.
108. Epidemiology of chronic pancreatitis: burden of the disease and consequences / P. Lévy, E. Domínguez-Muñoz, C. Imrie [et al.] // *United European Gastroenterol J.* – 2014. – Vol. 2, № 5. – P. 345-354. – doi: 10.1177/2050640614548208.
109. Epidermal growth factor receptor regulated pancreatic fibrosis / S.A. Blane, K.C. Ray, K.M. Branch [et al.] // *Am. J. Physiol. Gastrointest Liver Physiol.* – 2009. – Vol. 297. – P. G434-441.
110. Ethnic and geographic variations in the incidence of pancreatitis and post-pancreatitis diabetes mellitus in New Zealand: a nationwide population-based study / S.A. Pendharkar, J. Mathew, J. Zhao [et al.] // *N Z Med. J.* – 2017. – Vol. 130, № 1450. – P. 55-68.
111. Evidence-based Guidelines for the Management of Exocrine Pancreatic Insufficiency After Pancreatic Surgery / L. Sabater, F. Ausania, O.J. Bakker [et al.] // *Ann. Surg.* – 2016. – Vol. 264, № 6. – P. 949-958. – doi: 10.1097/SLA.0000000000001732.
112. Fibrin sealants for the prevention of postoperative pancreatic fistula following pancreatic surgery / Y. Cheng, M. Ye, X. Xiong [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2016. – Vol. 2. – P. CD009621.

113. Fortelny, R.H. Cyanoacrylate tissue sealant impairs tissue integration of macroporous mesh in experimental hernia repair / R.H. Fortelny, A.H. Petter-Puchner, N. Walder // *Surg. Endosc.* – 2007. – Vol. 21, № 10. – P. 1781-1785.
114. Frey, C.F. Comparison of local resection of the head of the pancreas combined with longitudinal pancreaticojejunostomy (Frey procedure) and duodenum-preserving resection of the pancreatic head (Beger procedure) / C.F. Frey, K.L. Mayer // *World J. Surg.* – 2003. – Vol. 27, № 11. – P. 1217-1230.
115. Global incidence and mortality of pancreatic diseases: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression of population-based cohort studies / A.Y. Xiao, M.L. Tan, L.M. Wu [et al.] // *Lancet Gastroenterol Hepatol.* – 2016. – Vol. 1, № 1. – P. 45-55. – doi: 10.1016/S2468-1253(16)30004-8.
116. Guideline for the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis / P.C. Bornman, J.F. Botha, J.M. Ramons [et al.] // *Afr. Med. J.* – 2010. – Vol. 100, № 12. – P. 845-860.
117. Hemorrhage after major pancreatic resection: Incidence, risk factors, management, and outcome / D. Ansari, B. Tingstedt, G. Lindell [et al.] // *J. Surg.* – 2017. – Vol. 106, № 1. – P. 47-53. – doi: 10.1177/1457496916631854.
118. Histomorphological Features of the Pancreatic Remnant as Independent Risk Factors for Postoperative Pancreatic Fistula: A Matched-Pairs Analysis / O. Belyaev, J. Munding, T. Herzog [et al.] // *Pancreatology.* – 2011. – Vol. 11, Iss. 5. – P. 516-524.
119. Histopathologic and clinical subtypes of autoimmune pancreatitis: the honolulu consensus document / S.T. Chari, G. Kloepfel, L. Zhang [et al.] // *Pancreatology.* – 2010. – Vol. 10, № 6. – P. 664-672.
120. Incidence, prevalence, and survival of chronic pancreatitis: a population-based study / D. Yadav, L. Timmons, J.T. Benson [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2011. – Vol. 106, № 12. – P. 2192-2199. – doi: 10.1038/ajg.2011.328.
121. Indications and Early Outcomes for Total Pancreatectomy at a High-Volume Pancreas Center. Clinical Study / M.S. Janot, O. Belyaev, S. Kersting [et al.] // *HPB Surgery.* – 2010. – Article ID 686702. – 8 p. – doi: 10.1155/2010/686702.

122. Is pancreaticogastrostomy safer than pancreaticojejunostomy? / A. Nakao, T. Fujii, H. Sugimoto [et al.] // J. Hepatobiliary Pancreat Surg. – 2006. – Vol. 13, № 3. – P. 202-206.
123. Jarnagin, W. Blumgart's Surgery of the Liver, Biliary Tract, and Pancreas / W. Jarnagin. – 2012. – URL: 10.1016/C2011-1-00123-6.
124. Kloppel, G. Fibrosis of the pancreas: the initial tissue damage and the resulting pattern / G. Kloppel, S. Detlefsen, B. Feyerabend // Virchows Arch. – 2004. – Vol. 445. – P. 1-8.
125. Kurosaki, I. Omental wrapping of skeletonized major vessels after pancreaticoduodenectomy / I. Kurosaki, K. Hatakeyama // Int. Surg. – 2004. – Vol. 89. – P. 90-94.
126. Local hemostasis in hepatobiliary surgery / B.K. Shurkalin, V.A. Gorskiy, A.P. Faller [et al.] // Khirurg. – 2009. – Vol. 10. – P. 5-14. (In Russian).
127. Long-Term Outcome after 92 Duodenum-Preserving Pancreatic Head Resections for Chronic Pancreatitis: Comparison of Beger and Frey Procedures / T. Keck, U.F. Wellner, H. Riediger [et al.] // J. Gastrointest Surg. – 2010. – Vol. 14. – P. 549-556. – doi: 10.1007/s11605-009-1119-9.
128. Management of chronic pancreatitis: conservative, endoscopic and surgical / W. Hartwig, O. Strobel, M.W. Büchler, J. Werner // Blumgart's surgery of the liver, biliary tract and pancreas. – Philadelphia, USA: ELSEVIER Saunders, 2012. – P. 871-881.
129. Mihaljevic, A.L. Molecular biology, models and histopathology of chronic pancreatitis and pancreatic cancer / A.L. Mihaljevic, I. Esposito, J. Kleff // Eur. Surg. – 2009. – Vol. 41. – P. 250-267.
130. Nandy, D. Growth factor mediated signaling in pancreatic pathogenesis / D. Nandy, D. Mukhopadhyay // Cancers. – 2011. – Vol. 3. – P. 843-871.
131. Operation nach Kausch-Whipple. Technik und Ergebnisse [Kausch-Whipple pancreaticoduodenectomy. Technique and results] / J. Weitz, M. Koch, J. Kleff [et al.] // Chirurg. – 2004. – Vol. 75, № 11. – P. 1113-1119. – doi: 10.1007/s00104-004-0951-4.

132. Pancreatic anastomoses after pancreaticoduodenectomy: do we need further studies? / S.V. Shrikhande, S.S. Qureshi, N. Rajneesh, P.J. Shukla // *World J. Surg.* – 2005. – Vol. 29. - P. 1642-1649.
133. Pancreatic head resection for chronic pancreatitis in patients with extrahepatic generalized portal hypertension / U. Adam, F. Makowiec, H. Riediger [et al.] // *Surgery.* – 2004. – Vol. 135, № 4. – P. 411-418.
134. Pancreatic stellate cells contribute to regeneration early after acute necrotizing pancreatitis in humans / A. Zimmermann, B. Gloor, A. Kappeler [et al.] // *Gut.* – 2002. – Vol. 51, № 4. – P. 574-578.
135. Pathophysiology of chronic pancreatitis / C. Brock, L.M. Nielsen, D. Lelic, A.M. Drewes // *World J. Gastroenterol.* – 2013. – Vol. 19, № 42. – P. 7231-7240. – doi: 10.3748/wjg.v19.i42.7231.
136. Petrov, M.S. Global epidemiology and holistic prevention of pancreatitis / M.S. Petrov, D. Yadav // *Nat. Rev. Gastroenterol Hepatol.* – 2019. – Vol. 16, № 3. – P. 175-184. – doi: 10.1038/s41575-018-0087-5.
137. Pham, A. Chronic pancreatitis: review and update of etiology, risk factors, and management / A. Pham, C. Forsmark // *F1000Res.* – 2018. – Vol. 7. – P. F1000. – doi: 10.12688/f1000research.12852.1.
138. Postpancreatectomy hemorrhage (PPH): an International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS) definition / M.N. Wente, J.A. Veit, C. Bassi [et al.] // *Surgery.* – 2007. – Vol. 142, № 1. – P. 20-25. – doi: 10.1016/j.surg.2007.02.001.
139. Prevention of pancreatic fistula using polyethylene glycolic acid mesh reinforcement around pancreatojejunostomy: The propensity score-matched analysis / J.S. Kang, Y. Han, H. Kim [et al.] // *J. Hepatobiliary Pancreat Sci.* – 2017. – Vol. 24, № 3. – P. 169-175. – doi: 10.1002/jhbp.428.
140. Prophylactic octreotide and delayed gastric emptying after pancreaticoduodenectomy: results of a prospective randomized double-blinded placebo-controlled trial / O. Kollmar, M.R. Moussavian, S. Richter [et al.] // *Eur. J. Surg. Oncol.* – 2008. – Vol. 34. – P. 868-875.

141. Quantification of pancreatic stiffness on intraoperative ultrasound elastography and evaluation of its relationship with postoperative pancreatic fistula / M. Hatano, J. Watanabe, F. Kushihata [et al.] // *Int. Surg.* – 2015. – Vol. 100, № 3. – P. 497-502.
142. Recommendation of treatment strategy for postpancreatectomy hemorrhage: Lessons from a single-center experience in 35 patients / S. Asari, I. Matsumoto, H. Toyama [et al.] // *Pancreatology.* – 2016. – Vol. 16, № 3. – P. 454-463. – doi: 10.1016/j.pan.2016.02.003.
143. Schneider, A. Новая международная классификация хронического панкреатита (2007) М-ANNHEIM / A. Schneider, J.M. Löhr, M.V. Singer // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* – 2010. – № 8. – P. 3-16.
144. Short- and Long-term Results of Modified Frey's Procedure in Patients with Chronic Pancreatitis: A Retrospective Japanese Single-Center Study / M. Tanaka, I. Matsumoto, M. Shinzeki [et al.] // *Kobe J. Med. Sci.* – 2014. – Vol. 60, № 2. – P. 30-36.
145. Symptomatik, Diagnostik, Therapie und Klassifikation von 22 Patienten mit Postpankreatektomie-Hämorrhagien (PPH) in einer Serie von 400 konsekutiven Pankreaskopfresektionen und Pankreatektomien [Symptoms, Diagnostics, Treatment and Classification of 22 Patients with Postpancreatectomy Haemorrhage (PPH) in a Series of 400 Consecutive Pancreatic Head Resections and Pancreatectomies] / H. Riediger, K. Krüger, F. Makowiec [et al.] // *Zentralbl Chir.* – 2016. – Vol. 141, № 6. – P. 616-624. – doi: 10.1055/s-0042-109978.
146. Systematic Review and Meta-Analysis of Pancreatic Amylase Value on Postoperative Day 1 After Pancreatic Resection to Predict Postoperative Pancreatic Fistula / X. Lu, X. Wang, Y. Fang [et al.] // *Medicine (Baltimore).* – 2016. – Vol. 95, № 5. – P. e2569. – doi: 10.1097/MD.0000000000002569.
147. Systematic review of delayed postoperative hemorrhage after pancreatic resection / D. Roulin, Y. Cerantola, N. Demartines, M. Schäfer // *J. Gastrointest Surg.* – 2011. – Vol. 15, № 6. – P. 1055-1062. – doi: 10.1007/s11605-011-1427-8.

148. Szabo, A. Increased activation of hereditary pancreatitis-associated human cationic trypsinogen mutants in presence of chymotrypsin C / A. Szabo, M. Sahin-Toth // J. Biol. Hem. – 2012. – Vol. 287, № 24. – P. 20701-20710.
149. Tamura, R. Chronic pancreatitis: MRCP versus ERCP for quantitative caliber measurement and qualitative valuation / R. Tamura, T. Ishibashi, S. Takahashi // Radiology. – 2006. – Vol. 238. – P. 920-928.
150. The prevention of pancreatic fistula using polyethylene glycolic acid mesh reinforcement around pancreatojejunostomy: The propensity score-matched analysis / J.S. Kang, Y. Han, H. Kim [et al.] // J. Hepatobiliary Pancreat Sci. – 2017. – Vol. 24. – P. 169-175.
151. The 2016 update of the International Study Group (ISGPS) definition and grading of postoperative pancreatic fistula: 11 Years After / C. Bassi, G. Marchegiani, C. Dervenis [et al.] // Surgery. – 2017. – Vol. 161, № 3. – P. 584-591. – doi: 10.1016/j.surg.2016.11.014.
152. Triple-layer duct-to-mucosa pancreaticojejunostomy with resection of jejunal serosa decreased pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy / A.P. Su, Y. Zhang, N.W. Ke [et al.] // J. Surg. Res. – 2014. – Vol. 186. – P. 184-191.
153. Use of sealants in pancreatic surgery: critical appraisal of the literature / A. Fingerhut, N. Veyrie, T. Ata [et al.] // Dig. Surg. – 2009. – Vol. 26, № 1. – P. 7-14. – doi: 10.1159/000191284.
154. Werner, J. Resectional techniques: pancreaticoduodenectomy, distal pancreatectomy, segmental pancreatectomy, total pancreatectomy, and transduodenal resection of the papilla of Vater / J. Werner, M.W. Büchler // Blumgart's surgery of the liver, biliary tract and pancreas. – Philadelphia, USA: ELSEVIER Saunders, 2012. – P. 945-966.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение А

(справочное)

Патент № 2549484

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

**ПАТЕНТ**

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2549484

**СПОСОБ ГЕРМЕТИЗАЦИИ ПАНКРЕАТО-КИШЕЧНОГО
АНАСТОМОЗА**

Патентообладатель(ли): *Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Алтайский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU)*

Автор(ы): *см. на обороте*

Заявка № 2014115146

Приоритет изобретения 15 апреля 2014 г.

Зарегистрировано в Государственном реестре изобретений Российской Федерации 30 марта 2015 г.

Срок действия патента истекает 15 апреля 2034 г.

Врио руководителя Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Л.Л. Кирий



Приложение Б
(справочное)

Патент № 2749983

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2749983

**Способ герметизации панкреато-кишечного анастомоза
с применением фибринового композита**

Патентообладатель: *Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
"Алтайский государственный медицинский университет"
Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU)*

Авторы: *Лубянский Владимир Григорьевич (RU), Сероштанов
Василий Владимирович (RU), Момот Андрей Павлович (RU)*

Заявка № 2020136842

Приоритет изобретения 09 ноября 2020 г.

Дата государственной регистрации

в Государственном реестре изобретений

Российской Федерации 21 июня 2021 г.

Срок действия исключительного права

на изобретение истекает 09 ноября 2040 г.

Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Г.П. Ивлиев

