

Ацинарные структуры поджелудочной железы как независимый предиктор развития послеоперационного панкреатического свища: обзор литературы

Д.В. Подлужный, А.Г. Котельников, И.В. Сагайдак, А.Н. Поляков, Н.Е. Кудашкин, П.П. Архири, Б.И. Сакибов, М.Р. Тамразова, О.А. Егенов✉

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Проведен анализ опубликованных в современной литературе данных о роли количества функционирующих ацинарных структур поджелудочной железы (ПЖ) как прогностического маркера развития панкреатического свища. Поиск источников производился в системах Clinicaltrials.gov, PubMed, Medline, NCCN, Scopus, Elibrary. В написании обзора литературы использовано 52 источника, опубликованных с 2004 по 2022 г. Включены работы, отражающие значение функционирующих ацинарных структур в крае резекции ПЖ, а также других факторов, ассоциированных с развитием панкреатического свища и иных пострезекционных осложнений. На основании анализа литературы сделаны следующие выводы. Большое количество ацинусов (>40%) и низкое содержание коллагена (<15%) в крае резекции ПЖ достоверно коррелируют с развитием панкреатического свища. Содержание жировой ткани в крае резекции ПЖ не показало никакой связи с развитием панкреатического свища и других осложнений после операции. Пальпаторная оценка структуры паренхимы ПЖ носит субъективный характер и может приводить к ошибочной трактовке и принятию неадекватной тактики превентивных мер. Интраоперационный подсчет ацинусов в крае резекции ПЖ является простым в использовании, не уступая при этом более сложным методам оценки риска развития пострезекционных осложнений, и может быть рекомендован в качестве рутинного метода прогнозирования возникновения панкреатического свища.

Ключевые слова: ацинарные клетки поджелудочной железы, коллаген, панкреатический свищ, панкреатодуоденэктомия, специфические осложнения после панкреатодуоденальной резекции

Для цитирования: Подлужный Д.В., Котельников А.Г., Сагайдак И.В., Поляков А.Н., Кудашкин Н.Е., Архири П.П., Сакибов Б.И., Тамразова М.Р., Егенов О.А. Ацинарные структуры поджелудочной железы как независимый предиктор развития послеоперационного панкреатического свища: обзор литературы. Современная Онкология. 2024;26(2):210–217. DOI: 10.26442/18151434.2024.2.202734

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Введение

Несмотря на достигнутый прогресс в области хирургической панкреатологии, послеоперационный панкреатический свищ до сих пор остается основной причиной серьезных осложнений и летальности после резекции поджелудочной железы (ПЖ). Частота возникновения панкреатического свища

после резекции ПЖ варьирует от 10 до 30% [1, 2]. При развитии панкреатического свища возрастает риск таких катастрофических осложнений, как сепсис и аррозивное кровотечение, значительно увеличивается продолжительность пребывания пациента в стационаре (койко-дней), стоимость лечения, задерживаются сроки начала адьювантной терапии,

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Егенов Омар Алиевич** – канд. мед. наук, врач-онколог отд-ния абдоминальной онкологии №1 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: egenov.omar@mail.ru

Подлужный Данил Викторович – канд. мед. наук, зав. хирургическим отд-нием №7 (опухолей гепатопанкреатобилиарной зоны) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: dr.podluzhny@mail.ru

Котельников Алексей Геннадьевич – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр. хирургического отд-ния №7 (опухолей гепатопанкреатобилиарной зоны) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: kotelnikovag@mail.ru

Сагайдак Игорь Всеволодович – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. хирургического отд-ния №7 (опухолей гепатопанкреатобилиарной зоны) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: igor_sagaidak@mail.ru

Поляков Александр Николаевич – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. хирургического отд-ния №7 (опухолей гепатопанкреатобилиарной зоны) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: Dr.alexp@gmail.com

Кудашкин Николай Евгеньевич – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. хирургического отд-ния №7 (опухолей гепатопанкреатобилиарной зоны) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: dr.kudashkin@mail.ru

Архири Петр Петрович – канд. мед. наук, врач-онколог отд-ния абдоминальной онкологии №1 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: arhiri@mail.ru

Сакибов Байрамали Иззатович – аспирант хирургического отд-ния №7 (опухолей гепатопанкреатобилиарной зоны) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: bairamali_10@mail.ru

Тамразова Марьям Романовна – ординатор хирургического отд-ния №7 (опухолей гепатопанкреатобилиарной зоны) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: maryamtamrazova@yandex.ru

✉ **Omar A. Egenov** – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: egenov.omar@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8681-7905

Danil V. Podluzhny – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: dr.podluzhny@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7375-3378

Alexey G. Kotelnikov – D. Sci. (Med.), Prof., Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: kotelnikovag@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2811-0549

Igor V. Sagaidak – D. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: igor_sagaidak@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7659-3365

Alexander N. Polyakov – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: Dr.alexp@gmail.com; ORCID: 0000-0001-5348-5011

Nikolay E. Kudashkin – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: dr.kudashkin@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0504-585X

Peter P. Arkhiri – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: arhiri@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6791-2923

Bairamali I. Sakibov – Graduate Student, Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: bairamali_10@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7184-8357

Maryam R. Tamrazova – Resident, Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: maryamtamrazova@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-8824-1137

Acinar cells of the pancreas as an independent predictor of the development of postoperative pancreatic fistula: A review

Danil V. Podluzhny, Alexey G. Kotelnikov, Igor V. Sagaydak, Alexander N. Polyakov, Nikolay E. Kudashkin, Peter P. Arkhiri, Bairamali I. Sakibov, Maryam R. Tamrazova, Omar A. Egenov✉
Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Abstract

Analysis of data published in the modern literature on the role of the number of functioning acinar cells of the pancreas as a prognostic marker of the development of pancreatic fistula. The search for sources was carried out in the systems Clinicaltrials.gov, PubMed, Medline, NCCN, Scopus, Elibrary. In writing the literature review, 52 sources published from 2004 to 2022 were used. Included are studies reflecting the importance of functioning acinar cells at the edge of pancreatic resection, as well as other factors associated with the development of pancreatic fistula and other post-resection complications. A large number of acinar cells (>40%) and a low collagen content (<15%) in the edge of pancreatic resection significantly correlates with the development of pancreatic fistula. The content of adipose tissue in the edge of pancreatic resection showed no connection with the development of pancreatic fistula and other complications after surgery. Palpatory assessment of the structure of the pancreatic parenchyma is subjective and can lead to erroneous interpretation and adoption of inadequate tactics of preventive measures. Intraoperative counting of acinuses at the edge of pancreatic resection is easy to use, while not yielding to more complex methods for assessing the risk of post-resection complications and can be recommended as a routine method for predicting the occurrence of pancreatic fistula

Keywords: acinar cells of pancreas, collagen, pancreatic fistula, pancreatoduodenectomy, specific complications after pancreatoduodenal resection
For citation: Podluzhny DV, Kotelnikov AG, Sagaydak IV, Polyakov AN, Kudashkin NE, Arkhiri PP, Sakibov BI, Tamrazova MR, Egenov OA. Acinar cells of the pancreas as an independent predictor of the development of postoperative pancreatic fistula: A review. Journal of Modern Oncology. 2024;26(2):210–217. DOI: 10.26442/18151434.2024.2.202734

что в конечном итоге может негативно влиять на показатели выживаемости [3, 4].

В последние годы наблюдается значительный интерес к факторам риска послеоперационного панкреатического свища. Одним из наиболее значимых исследований, посвященных прогнозированию возникновения панкреатического свища, является работа, опубликованная M. Callery и соавт. в 2013 г. На основании анализа непосредственных результатов лечения больных (n=445), перенесших панкреатодуоденальную резекцию (ПДР), разработана валидированная 10-балльная прогностическая шкала развития панкреатического свища – Fistula Risk Score. Согласно данной шкале риск панкреатического свища оказался выше у больных с «мягкой» структурой ПЖ, диаметром протока ПЖ менее 5 мм, интраоперационной кровопотерей более 400 мл и у пациентов с опухолями двенадцатиперстной кишки, кистозными и эндокринными опухолями ПЖ [5]. Аналогично M. Giglio и соавт. в метаанализе продемонстрировали, что концентрация амилазы в содержимом дренажа на 1-е сутки после операции ассоциирована с вероятностью развития панкреатического свища [6]. Однако, несмотря на точность прогнозирования панкреатического свища, эти исследования не отражают в полной мере механизм развития данной патологии.

Ряд авторов рассматривают панкреатит как специфическое осложнение после резекции ПЖ, которое может способствовать развитию панкреатического свища за счет несостоятельности панкреатодигестивного анастомоза или швов культи ПЖ после дистальной резекции ПЖ (ДРПЖ) [7]. Причины развития послеоперационного панкреатита еще полностью не выяснены, но обструкция протоков ПЖ и ишемия культи ПЖ идентифицированы как потенциальные этиологические факторы [8]. F. Motoi и соавт. сообщили, что «мягкая» структура ПЖ является основным фактором риска панкреатического свища и количество ацинарных клеток будет выше в «мягкой» ПЖ и ниже – в фиброзно измененной ПЖ [9]. Тем не менее интраоперационная пальпаторная оценка структуры ПЖ носит субъективный характер и может приводить к ошибочной трактовке и принятию неадекватной тактики превентивных мер. В этой связи весьма перспективным направлением объективизации данного фактора является методика определения количества функционирующих ацинарных структур и зон фиброза на основании результата срочного

интраоперационного гистологического исследования среза края резекции ПЖ.

Цель исследования – обзор литературных данных, посвященных изучению роли количества ацинарных клеток ПЖ как фактора риска развития панкреатического свища.

Материалы и методы

В написании обзора литературы использовано 52 источника, опубликованных с 2004 по 2022 г., из них 4 работы опубликованы в российских научных изданиях, 48 – в зарубежных. Поиск источников литературы производился в системах Clinicaltrials.gov, PubMed, Medline, NCCN, Scopus, Elibrary. В исследование включены работы, отражающие значение функционирующих ацинарных структур ПЖ, а также других факторов, ассоциированных с развитием панкреатического свища после резекции ПЖ.

В 2005 г. Международной группой по изучению панкреатических свищей (International Study Group on Pancreatic Surgery – ISGPS) утверждено определение панкреатического свища как наличие по дренажу панкреатического отделения любого доступного измерению уровня объема, содержание амилазы в котором в 3 раза превышает верхнюю границу нормы сывороточной амилазы в течение 3 сут и более после операции. Согласно этому определению выделяли 3 типа панкреатического свища: А, В, С [10]. В 2016 г. в соответствии с последними рекомендациями ISGPS [11] утвержденный ранее панкреатический свищ типа А, не оказывающий влияние на общее состояние больного, исключен из структуры послеоперационных осложнений и обозначен термином «биохимическая несостоятельность». Панкреатические свищи типов В и С отнесены к клинически значимым. Детальная характеристика «биохимической несостоятельности» и клинически значимых панкреатических свищей типов В и С представлена в табл. 1.

Методика определения ацинарных клеток, фиброзной и жировой ткани в представленных работах подразумевала исследование замороженных срезов края резекции ПЖ под световым микроскопом. Производилась оценка доли ацинарных клеток, фиброзной и жировой ткани в процентном соотношении на всей площади среза из расчета, что процент ацинарных клеток + процент фиброзной ткани + процент жировой ткани = 100%.

Таблица 1. Классификация панкреатического свища по ISGPS, 2016 г. [11]
Table 1. Classification of pancreatic fistula according to ISGPS, 2016 [11]

Параметр	Биохимическая несостоятельность/Нет свища	Тип В	Тип С
Уровень амилазы в 3 раза превышает верхнюю границу нормы сывороточной амилазы	Да	Да	Да
Длительность дренирования брюшной полости более 3 нед	Нет	Да	Да
Специфическая терапия	Нет	Да	Да
Эндоскопические или чрескожные манипуляции	Нет	Да	Да
Ангиография по поводу кровотечения ассоциированного ПС	Нет	Да	Да
Релапаротомия в связи с ПС	Нет	Нет	Да
Симптомы воспалительного процесса	Нет	Да, без органной дисфункции	Да, с органной дисфункцией
Полиорганная недостаточность, ассоциированная с ПС	Нет	Нет	Да
Летальный исход, связанный с ПС	Нет	Нет	Да

Примечание. ПС – панкреатический свищ.

Значение количества функционирующих ацинарных структур в возникновении панкреатического свища после резекции ПЖ

В настоящее время в литературе опубликовано всего около 12 работ, посвященных изучению роли количества ацинарных клеток ПЖ в развитии панкреатического свища. Все исследования продемонстрировали, что большое количество ацинарных клеток в крае резекции ПЖ увеличивает риск осложнений после операции, тогда как, напротив, обширное фиброзное перерождение ПЖ ассоциировано с минимальным количеством либо отсутствием осложнений после резекции ПЖ. Однако для правильного понимания и восприятия данной актуальной проблемы хотелось бы более подробно описать некоторые из посвященных этой тематике исследований.

М. Laaninen и соавт. впервые в 2012 г. представили ретроспективный анализ данных больных (n=40), перенесших ПДР [12]. У всех 40 больных в течение первых 6 сут после операции определялся уровень трипсинагена-2 в моче в качестве раннего индикатора панкреатита (>2 дней с положительным содержанием трипсинагена-2 в моче). Уровень амилазы измерялся на 3-й послеоперационный день из дренажа, установленного к панкреатикоэюноанастомозу. В зависимости от соотношения функционирующих ацинарных структур и фиброза в крае резекции ПЖ больные поделены на 2 подгруппы: ацинарная группа (более 40% ацинусов в крае резекции ПЖ; 12/40) и группа фиброза (более 60% фиброза в крае резекции ПЖ; 19/40). Детальная характеристика корреляции осложнений в зависимости от количества ацинарных структур в крае резекции ПЖ представлена в табл. 2.

Как показано в табл. 2, частота осложнений оказалась достоверно выше у пациентов с содержанием >40% ацинусов в крае резекции ПЖ по сравнению с подгруппой больных с >60% зон фиброза в крае резекции ПЖ. Резюмируя, авторы подчеркнули, что наличие большого количества ацинарных клеток в крае резекции ПЖ увеличивает риск осложнений после ПДР, а наличие большого количества зон фиброза – снижает [12].

Взаимосвязь количества функционирующих ацинарных структур в крае резекции ПЖ с послеоперационным панкреатитом и свищом также представлена в работе С. Nahm и соавт. [13]. В исследование включен 61 больной, который подвергнут

Таблица 2. Сравнение частоты осложнений у больных с >40% ацинусов и >60% фиброза в крае резекции ПЖ
Table 2. Comparison of complication rates in patients with >40% acinus and >60% fibrosis in the pancreatic resection margin

Тип осложнений	>40% ацинусов в крае резекции ПЖ	>60% фиброза в крае резекции ПЖ	p
Общая частота осложнений, %	92	32	<0,001
Панкреатит, %	50	11	0,03
Несостоятельность панкреатоэюноанастомоза, %	17	0	<0,05
Гастростаз (степень А–С), %	83	11	0,002
Послеоперационное кровотечение, %	8	5	>0,05
Раневая инфекция, %	42	0	<0,05
Количество дней с положительным содержанием трипсинагена-2 в моче (медиана)	2,42 (±0,71)	0,43 (±0,18)	0,02
Уровень амилазы в содержимом дренажа на 3-и сутки после операции, Ед/л	149 (±58)	10 (±2)	0,036

резекции ПЖ: ПДР – n=35, ДРПЖ – n=24, центральная резекция ПЖ – n=2. В крае резекции ПЖ у всех пациентов под световой микроскопией определяли содержание ацинарных клеток, коллагена и жировой ткани. Все гистологические препараты оценены двумя патоморфологами, которые не знали течения послеоперационного периода и достигли консенсусного соглашения в анализе гистологических препаратов каждого пациента. Дополнительно интраоперационно оценивали концентрацию амилазы в перипанкреатической жидкости, концентрацию амилазы в дренажном отделяемом на 1, 3 и 5-е послеоперационные сутки, концентрацию амилазы и липазы в сыворотке крови и уровень трипсинагена-2 в моче на 1-е сутки после операции [13].

Частота развития послеоперационного панкреатита и свища составила 62 (n=38) и 29% (n=18) соответственно, 90-дневная летальность – 3% (n=2). Факторы, ассоциированные с развитием панкреатического свища, представлены в табл. 3.

Авторы подчеркнули, что такие факторы, как послеоперационный панкреатит, большое содержание ацинарных клеток в крае резекции ПЖ, высокая концентрация амилазы, липазы в сыворотке крови и положительный тест на трипсинаген-2 на 1-е сутки после операции, высокая концентрация амилазы в перипанкреатической жидкости (интраоперационно), достоверно ассоциированы с развитием панкреатического свища. Медиана количества ацинарных структур в крае резекции ПЖ оказалась достоверно выше у больных с перечисленными выше факторами [13].

В своей другой работе, посвященной сравнению частоты развития панкреатического свища после ПДР и ДРПЖ, а также изучению взаимосвязи возникновения панкреатического свища с содержанием ацинарных клеток в крае резекции ПЖ, С. Nahm и соавт. сообщили, что панкреатический свищ статистически значимо чаще развивался после ДРПЖ (n=88), чем после ПДР (n=206): 20,4% против 11,2%; p=0,043 [14]. Данное наблюдение связано с меньшим содержанием ацинарных структур в крае резекции ПЖ при ПДР по сравнению с ДРПЖ (медиана – 50% против 65%; p<0,001) и большим содержанием коллагена (медиана 25% против 10%; p<0,001 соответственно). У всех пациентов (n=294) оценивалось количество ацинарных структур, коллагена и жировой ткани в окрашенных гематоксилин-эозином гистологических срезах края резекции ПЖ. Частота biochemical leak и панкреатических свищей типа В и С составила 28,6, 10,2 и 3,7% соответственно, летальность – 2,4% [14].

При многофакторном анализе количество функционирующих ацинарных клеток в крае резекции ПЖ стало независимым предиктором, связанным с развитием панкреатического

Таблица 3. Факторы, ассоциированные с развитием панкреатического свища
Table 3. Factors associated with the development of pancreatic fistula

Параметр	Пациенты без панкреатического свища (n=43)	Пациенты с панкреатическим свищом (n=18)	p
Амилаза в перипанкреатической жидкости (интраоперационно), медиана, Ед/л	277	1534	0,004
Амилаза в дренажном отделяемом*, медиана, Ед/л	292	1168	0,002
Амилаза в сыворотке крови*, медиана, Ед/л	55	101	0,014
Липаза в сыворотке крови*, медиана, Ед/л	48	125	0,006
Трипсиноген-2 в моче на 1-е сутки после операции:			
• Отрицательный тест (<50 мг/л)	33	8	0,019
• Положительный тест (>50 мг/л)	10	10	
Послеоперационный панкреатит:			
• Нет	22	1	0,001
• Да	21	17	
Количество коллагена в крае резекции ПЖ, %	20	15	0,014
Ацинарные клетки в крае резекции ПЖ, %	50	73	0,003
Жировая ткань в крае резекции ПЖ, %	20	10	0,071

*На 1-е послеоперационные сутки.

свища ($p=0,003$). Пороговыми значениями, ассоциированными с развитием панкреатического свища, являлись количество ацинарных клеток $>50\%$ и коллагена $<22,5\%$. И, напротив, содержание жировой ткани не показало никакой связи с развитием панкреатического свища и панкреатита после операции. Количество ацинарных клеток $>50\%$ в крае резекции ПЖ к тому же достоверно коррелировало с высоким уровнем амилазы в дренажном отделяемом и узким протоком ПЖ. Наличие сахарного диабета хоть и достоверно ассоциировано с большим содержанием ацинусов в крае резекции ПЖ, но не продемонстрировало статистической значимости в возникновении панкреатического свища ($p=0,346$) [14].

Независимая прогностическая роль ацинарных структур в возникновении панкреатического свища у больных ($n=121$), перенесших ПДР, описана и в работе N. Umezaki и соавт. [15]. Частота панкреатических свищей составила 19,0%. Проведенный многофакторный анализ показал, что количество ацинусов в крае резекции ПЖ и мужской пол достоверно ассоциированы с развитием панкреатического свища [15].

V. Teränen и соавт. также сообщили, что интраоперационный подсчет ацинусов в крае резекции ПЖ является простым в использовании, не уступая при этом более сложным методам оценки риска послеоперационных осложнений, и может быть рекомендован в качестве рутинного метода оценки риска панкреатического свища и других осложнений после ПДР [16]. Цель исследования заключалась в валидации точности подсчета ацинусов в крае резекции ПЖ [12] и его сравнении с 13 ранее опубликованными прогностическими шкалами, такими как диаметр протока ПЖ [17], пальпаторная оценка структуры ПЖ [17], шкалы Braga score [18], Fistula Risk Score [5], Modified Fistula Risk Score [19], Alternative Fistula Risk Score [20], и различными радиологическими (компьютерно-томографическими) параметрами, прогнозирующими риск возникновения осложнений после резекции ПЖ [21–25]. Проанализированы результаты лечения 87 больных, перенесших ПДР. Частота

клинически значимого панкреатического свища и осложненный Clavien–Dindo III–V степени составила 10,3 и 24,4% соответственно [16].

При сравнительном анализе идентифицировано три наиболее точных метода прогнозирования риска панкреатического свища: подсчет ацинусов в крае резекции ПЖ ($>40\%$ ацинусов, чувствительность – 88,9%, специфичность – 52,6%; $p=0,043$), шкала Braga score (чувствительность – 87,5%, специфичность – 56,6%; $p=0,039$) и радиологический метод подсчета отношения площади висцерального жира к площади подкожного жира по компьютерной томографии – КТ (чувствительность – 75,5%, специфичность – 80,0%; $p=0,032$). Достоверную прогностическую роль развития осложнений Clavien–Dindo III–V степени продемонстрировали: подсчет ацинусов ($>40\%$ ацинусов, чувствительность – 73,9%, специфичность – 56,2%; $p=0,033$), шкала Braga score (68,4%, 59,5%; $p=0,036$) и ТРА1 (общий индекс площади поясничной мышцы, оцениваемый по КТ, – 78,3%, 41,7%; $p=0,012$) [16].

S. Partelli и соавт. в крупном исследовании, в котором анализировались результаты лечения 388 больных, перенесших ПДР, сообщили, что содержание ацинусов в крае резекции ПЖ $\geq 60\%$ связано с повышенным риском развития клинически значимого послеоперационного панкреатического свища и острого панкреатита, тогда как содержание жировой ткани в крае резекции ПЖ не связано ни с клинически значимым панкреатическим свищом, ни с клинически значимым послеоперационным острым панкреатитом [26]. Клинически значимый панкреатический свищ и острый панкреатит развились у 25,7 и 22,2% больных соответственно. Летальность – 9,1%. Достоверное влияние на развитие панкреатического свища при многофакторном анализе оказали: $\geq 60\%$ ацинусов в крае резекции ПЖ, острый послеоперационный панкреатит, мужской пол, мягкая консистенция ПЖ и индекс массы тела >25 кг/м². Независимое статистически значимое влияние на развитие острого панкреатита имели следующие факторы: возраст >70 лет, индекс массы тела >25 кг/м², узкий диаметр протока ПЖ (≤ 3 мм) и $\geq 60\%$ ацинусов в крае резекции ПЖ [26].

Предоперационные методы прогнозирования панкреатического свища в настоящее время изучены мало. Так С. Nahm и соавт. в исследовании, посвященном оценке взаимосвязи плотности ПЖ, оцениваемой на трехфазной КТ, с риском развития панкреатического свища после ПДР, заключили, что плотность хвоста ПЖ >40 единиц по Хаунсфилду при нативной КТ достоверно ассоциировалась с высоким риском развития панкреатического свища (чувствительность – 70,0%, специфичность – 73,4%) [27]. Авторами впервые продемонстрирована статистически значимая корреляция между КТ-плотностью ПЖ и количеством ацинусов в крае резекции ПЖ. Также подтверждена связь между количеством ацинусов и коллагена в крае резекции ПЖ с развитием панкреатического свища. У пациентов с панкреатическим свищом ацинусов в срезе ПЖ оказалось больше (70% против 40% в группе без свища; $p=0,009$), а коллагена – меньше (15% против 30% соответственно; $p=0,028$). Содержание жировой ткани в крае резекции ПЖ не показало никакой связи с развитием панкреатического свища [27].

Подводя итоги, С. Nahm и соавт. пришли к выводу, что рутинная оценка плотности ПЖ может способствовать предоперационной стратификации риска осложнений после ПДР, выделить группу повышенного риска для принятия при необходимости соответствующих профилактических и лечебных процедур в интраоперационном и послеоперационном периоде [27].

Корреляция компьютерно-томографических и морфологических предикторов возникновения панкреатического свища после ПДР доказана и в работе Ю.С. Гальчиной и соавт. [28, 29]. Мягкая структура ПЖ, толщина ПЖ, плотность дистального отдела ПЖ в нативную фазу КТ, коэффициент накопления контрастного препарата паренхимой, объем культи ПЖ статистически значимо положительно коррелировали с развитием панкреатического свища и количеством ацинарных клеток. При этом диаметр протока ПЖ отрицательно коррелировал

с развитием панкреатического свища и количеством ацинарных клеток [28].

При проведении анализа данных обнаружено, что риск развития панкреатического свища в 3,09 раза больше при количестве ацинусов более 72,5% (чувствительность – 75%, специфичность – 75,71%). Количество жира в срезе ПЖ не показало корреляции с развитием клинически значимого панкреатического свища. Риск развития панкреатического свища в 1,8 раза больше при плотности железы в нативную фазу >35,5 единицы по Хаунсфилду (чувствительность – 62%, специфичность – 65%). Ю.С. Гальчина и соавт. резюмировали, что КТ с контрастным усилением позволяет оценить ацинарный индекс на дооперационном этапе для выделения группы повышенного риска развития панкреатического свища [28].

В крупном российском исследовании, проведенном Д.С. Гориным и соавт., анализировались результаты лечения 177 больных, которым по поводу опухоли билиопанкреатоуденальной зоны осуществлена ПДР [30]. Цель исследования заключалась в определении возможности объективного прогнозирования возникновения панкреатического свища после ПДР, основанного на учете четырех параметров: характера исходного заболвания, результатов предоперационной КТ, интраоперационной пальпаторной оценки консистенции ПЖ и количества ацинусов в срезе ПЖ, определенных при интраоперационном гистологическом исследовании. Частота клинически значимого панкреатического свища и летальности составила 26,6 и 8% соответственно. При проведении однофакторного и многофакторного анализов КТ-признаки мягкой ПЖ, мягкая ПЖ и ацинарные структуры (>40%) в крае резекции ПЖ достоверно ассоциированы с высоким риском возникновения панкреатического свища [30].

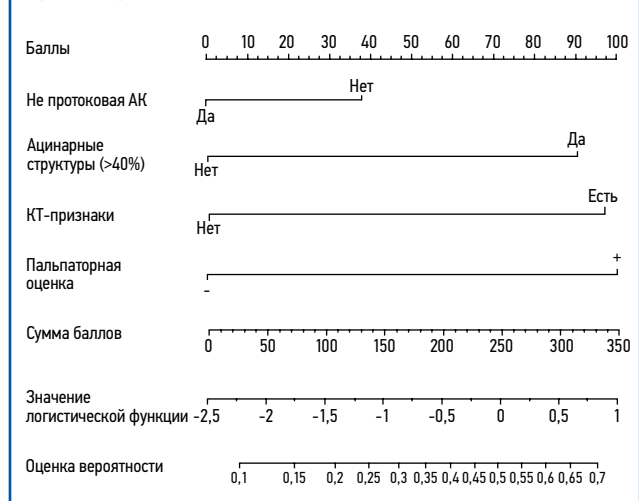
Д.С. Горин и соавт. на основании результатов анализа предложили номограмму для оценки риска развития панкреатического свища, выделили группы больных с вероятностью возникновения свища: менее 30% – группа низкого риска, 30–60 и более 60% – группы высокого риска. В номограмме имеется шкала баллов (0–100). Наличие или отсутствие каждого из предикторов определяет итоговую сумму баллов (рис. 1) [30].

Авторы сообщили, что прогнозирование вероятности возникновения панкреатического свища позволяет своевременно принять превентивные и лечебные меры – как минимальные, так и агрессивные (ранняя экстракорпоральная детоксикация, панкреатэктомия), несущие в себе угрозу осложнений [30].

М. Laaninen и соавт. в единственном рандомизированном контролируемом исследовании сообщили, что периоперационное лечение гидрокортизоном уменьшает частоту осложнений после ПДР. Авторы анализировали результаты лечения 100 больных, подвергнутых ПДР [31]. Интраоперационно проводился подсчет ацинусов в крае резекции ПЖ, и пациенты поделены на группы высокого риска (>40% ацинусов в крае резекции ПЖ; n=62) и низкого риска (<40% ацинусов в крае резекции ПЖ; n=38). Пациенты получали в зависимости от рандомизации либо 100 мг гидрокортизона внутривенно, либо плацебо внутривенно утром в день операции. Лечение гидрокортизоном или плацебо прекращали после приема первой дозы, и послеоперационное лечение возобновляли по обычному протоколу, если количество ацинусов в крае резекции ПЖ составляло менее 40%. В окончательный анализ включены 62 пациента из группы высокого риска (>40% ацинусов в крае резекции ПЖ), которым вводили 100 мг гидрокортизона (или плацебо) внутривенно каждые 8 ч в первые 2 сут после операции (в общей сложности – 8 доз) [31].

Частота послеоперационных осложнений III–IV степеней по Clavien–Dindo составила 31% (19/62) и оказалась значительно меньше в группе (n=28) гидрокортизона, чем в группе (n=34) плацебо (18% против 41%; $p<0,05$). Частота клинически значимых панкреатических свищей, кровотечения и гастростаза в группе высокого риска составила 19 (12/62), 19 (12/62) и 34% (21/62) соответственно. Кроме того, клинически значимые панкреатические свищи (11% против 27%), кровотечения (14% против 24%) и гастростаз (29% против 44%), как

Рис. 1. Номограмма для оценки риска развития панкреатического свища.
Fig. 1. Nomogram for risk assessment of pancreatic fistula development.



правило, ниже в группе гидрокортизона. Девятидневная летальность оказалась равна нулю. При анализе осложнений в группе низкого риска (<40% ацинусов в крае резекции ПЖ; n=38) частота клинически значимых панкреатических свищей, кровотечения и гастростаза меньше, чем в группе высокого риска: 0% против 19%, 3% против 19% и 26% против 34% соответственно. В заключение авторы отметили, что интраоперационная травма и связанное с ней послеоперационное воспаление ПЖ, возможно, являются основными медиаторами осложнений после ПДР, а противовоспалительное лечение гидрокортизоном снижает связанные с этим серьезные осложнения [31].

Обсуждение

Панкреатический свищ является ахиллесовой пятой ПДР, наиболее частым специфическим осложнением и, безусловно, пусковым фактором, ассоциированным с развитием других специфических пострезекционных осложнений, таких как гастростаз и аррозивное кровотечение. В последние годы проведено множество исследований в области прогнозирования осложнений после ПДР, однако вопрос о том, какой из методов следует использовать рутинно, до сих пор не решен.

Прогнозирование риска возникновения клинически значимого панкреатического свища для оптимизации ведения пациента в послеоперационном периоде является одной из самых актуальных проблем в хирургической панкреатологии [32, 33]. Понимание патофизиологии развития панкреатического свища может сыграть ключевую роль в разработке новых подходов, направленных на снижение риска и уменьшение последствий этого осложнения [34].

В недавно опубликованных работах сообщается, что значительная часть несостоятельности панкреатодигестивного анастомоза связана с развитием острого послеоперационного панкреатита [35–39], но механизм, лежащий в основе этого процесса, еще не изучен [40]. Гистологический тип строения паренхимы ПЖ, связанный с развитием панкреатического свища, также до конца не определен. Можно предположить, что гистологическое строение паренхимы ПЖ влияет на риск развития острого послеоперационного панкреатита и, следовательно, – панкреатического свища из-за различной секреции/содержания панкреатических ферментов и различной восприимчивости к интраоперационной хирургической травме и ишемии [41].

Панкреатический сок вырабатывается ацинарными клетками ПЖ [36], в связи с чем положительная корреляция между развитием панкреатического свища и количеством ацинарных клеток ПЖ является весьма актуальной и обоснованной. Количество ацинарных клеток может отражать обратную корреляцию с фиброзом ПЖ. Мягкая ПЖ часто значимо связана с развитием панкреатического свища [9, 42], тогда как

твердая ПЖ выделяет меньше панкреатического сока из-за фиброза паренхимы ПЖ. Однако пальпаторная оценка структуры паренхимы ПЖ оперирующим хирургом носит субъективный характер.

Преимуществом нашего исследования является то, что оно является первым в мире литературным обзором, где описаны все исследования, посвященные изучению роли ацинусов ПЖ как предиктора возникновения панкреатического свища. В данной работе продемонстрирована достоверная корреляция между содержанием ацинусов и коллагена в крае резекции ПЖ и развитием панкреатического свища. Однако большинство исследований сосредоточено в основном на роли жировой инфильтрации ПЖ, а значение ацинусов ПЖ плохо изучено по сей день [35, 36]. Жировая инфильтрация ПЖ традиционно считается основной причиной мягкой структуры ПЖ и основным гистологическим фактором, связанным с развитием панкреатического свища [43–46]. Напротив, ни в одном из представленных нами исследований содержание жировой ткани в крае резекции ПЖ не ассоциировано с развитием послеоперационного панкреатита и свища. Недостатком же нашего исследования является дизайн работы, представленный обзором литературы, а не систематическим обзором или мета-анализом, что в первую очередь связано с ограниченным количеством работ, посвященных данной тематике.

S. Partelli и соавт. подчеркнули, что именно большое количество ацинарных клеток в крае резекции ПЖ является независимым предиктором развития острого послеоперационного панкреатита и панкреатического свища [26]. Авторами даже на основании проведенного ими анализа в заключение работы предложено заменить термин «жировая инфильтрация ПЖ» на «секреторно активную ПЖ» с усиленной ферментативной активностью как ключевой определяющий фактор развития панкреатического свища [26].

Следует отметить, что проведение предоперационной химиотерапии (ХТ) способствует фиброзу перерождению ПЖ согласно результатам исследования, опубликованным N. Rykina-Tameeva и соавт., в котором анализировались результаты лечения 134 пациентов, подвергнутых ПДР по поводу аденокарциномы головки ПЖ [47]. Авторами впервые оценили влияние предоперационной ХТ на содержание ацинусов, коллагена и жировой ткани в ПЖ. При гистологическом исследовании количество ацинарных клеток в ПЖ оказалось достоверно меньше, а коллагена больше в группе предоперационной ХТ ($n=76$) по сравнению с группой контроля ($n=58$), подвергшихся ПДР на I этапе: 22,5% ацинусов против 50% ($p=0,001$) и 50% коллагена против 25% ($p=0,008$). Значимой разницы по содержанию жировой ткани в ПЖ не отмечено. Частота biochemical leak + клинически значимых панкреатических свищей типов В и С оказалась меньше в группе предоперационной ХТ: 23,7% против 37,9% в группе контроля; $p=0,088$ [47]. T. Hank и соавт. в крупном ретроспективном исследовании также отметили, что проведение предоперационной ХТ способствует снижению частоты развития панкреатического свища [48].

В развитии панкреатического свища участвует ряд факторов. Мягкая структура ПЖ и узкий проток ПЖ (<3 мм) делают формирование анастомоза технически более сложным и связаны с увеличением частоты панкреатического свища [49]. Положительная корреляция между мягкой ПЖ и большим содержанием ацинусов в крае резекции ПЖ отмечена

в работе С. Nahm и соавт. [13]. Другими факторами риска развития панкреатического свища являются: непроходимость аденокарцинома ПЖ, большой объем кровопотери (более 1000 мл) [50, 51], мужской пол, избыточный индекс массы тела, широкая мобилизация культи ПЖ (более 2,5 см), большой объем культи ПЖ, децентрализация протока ПЖ к задней поверхности ПЖ, длительность операции [49], небольшой опыт выполнения ПДР [51] и недостаточная предоперационная нутритивная подготовка [52].

Таким образом, на наш взгляд, предоперационная (КТ-признаки мягкой железы) и интраоперационная ($>40\%$ ацинусов в крае резекции ПЖ) стратификация риска осложнений после резекции ПЖ позволят выделить группу повышенного риска для принятия соответствующих профилактических и лечебных мер в интраоперационном (дополнительное дренирование зоны панкреатоюноанастомоза трубчатые силиконовыми дренажами) и послеоперационном периоде (периоперационная терапия гидрокортизоном по схеме, представленной M. Laaninen и соавт. в рандомизированном исследовании [31], мониторинг клинико-лабораторных показателей и т.д.). Необходимо дальнейшее проведение проспективных исследований с более широкой выборкой больных для подтверждения прогностической ценности.

Заключение

Результаты описанных нами и доступных в литературе работ подчеркивают важность ацинусов и коллагена в крае резекции ПЖ как ключевого, определяющего фактора в развитии панкреатического свища и других специфических пострезекционных осложнений. Рутинное использование в клинической практике интраоперационного подсчета ацинарных клеток и коллагена в крае резекции ПЖ позволит выделить группу высокого риска для принятия превентивных и лечебных мер. Очевидно, что необходимо дальнейшее изучение этой проблемы с разработкой стандартизованных систем оценки риска развития панкреатического свища, что позволит предупредить и уменьшить частоту данного осложнения.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Kleeff J, Diener MK, Z'graggen K, et al. Distal pancreatectomy: risk factors for surgical failure in 302 consecutive cases. *Ann Surg.* 2007;245(4):573-82. DOI:10.1097/01.sla.0000251438.43135.fb
- Bassi C, Butturini G, Molinari E, et al. Pancreatic fistula rate after pancreatic resection. The importance of definitions. *Dig Surg.* 2004;21(1):54-9. DOI:10.1159/000075943
- Ахтанин Е.А., Кригер А.Г. Причины возникновения и профилактика панкреатических свищей после резекционных операций на поджелудочной железе. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* 2014;(5):79-83 [Akhtanin EA, Kriger AG. Causes and prevention of pancreatic fistulas after pancreas resection. *Pirogov Russian Journal of Surgery.* 2014;(5):7983 (in Russian)].
- Čečka F, Jon B, Čermáková E, et al. Impact of postoperative complications on clinical and economic consequences in pancreatic surgery. *Ann Surg Treat Res.* 2016;90(1):21-8. DOI:10.4174/ast.2016.90.1.21
- Callery MP, Pratt WB, Kent TS, et al. A prospectively validated clinical risk score accurately predicts pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy. *J Am Coll Surg.* 2013;216(1):1-14. DOI:10.1016/j.jamcollsurg.2012.09.002
- Giglio MC, Spalding DR, Giakoustidis A, et al. Meta-analysis of drain amylase content on postoperative day 1 as a predictor of pancreatic fistula following pancreatic resection. *Br J Surg.* 2016;103(4):328-36. DOI:10.1002/bjs.10090
- Connor S. Defining post-operative pancreatitis as a new pancreatic specific complication following pancreatic resection. *HPB (Oxford).* 2016;18(8):642-51. DOI:10.1016/j.hpb.2016.05.006
- Ansorge C, Regner S, Segersvärd R, Strömmer L. Early intraperitoneal metabolic changes and protease activation as indicators of pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy. *Br J Surg.* 2012;99(1):104-11. DOI:10.1002/bjs.7730
- Motoi F, Egawa S, Rikiyama T, et al. Randomized clinical trial of external stent drainage of the pancreatic duct to reduce postoperative pancreatic fistula after pancreaticojejunostomy. *Br J Surg.* 2012;99(4):524-31. DOI:10.1002/bjs.8654
- Bassi C, Dervenis C, Butturini G, et al. International Study Group on Pancreatic Fistula Definition. Postoperative pancreatic fistula: an international study group (ISGPF) definition. *Surgery.* 2005;138(1):8-13. DOI:10.1016/j.surg.2005.05.001
- Bassi C, Marchegiani G, Dervenis C, et al. International Study Group on Pancreatic Surgery (ISGPS). The 2016 update of the International Study Group (ISGPS) definition and grading of postoperative pancreatic fistula: 11 Years After. *Surgery.* 2017;161(3):584-91. DOI:10.1016/j.surg.2016.11.014
- Laaninen M, Bläuer M, Vasama K, et al. The risk for immediate postoperative complications after pancreatoduodenectomy is increased by high frequency of acinar cells and decreased by prevalent fibrosis of the cut edge of pancreas. *Pancreas.* 2012;41(6):957-61. DOI:10.1097/MPA.0b013e3182480b81
- Nahm CB, Brown KM, Townend PJ, et al. Acinar cell density at the pancreatic resection margin is associated with post-pancreatectomy pancreatitis and the development of postoperative pancreatic fistula. *HPB (Oxford).* 2018;20(5):432-40. DOI:10.1016/j.hpb.2017.11.003
- Nahm CB, Alzaabi S, Sahni S, et al. Increased postoperative pancreatic fistula rate after distal pancreatectomy compared with pancreatoduodenectomy is attributable to a difference in acinar scores. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2021;28(6):533-41. DOI:10.1002/jhpb.934
- Umezaki N, Hashimoto D, Nakagawa S, et al. Number of acinar cells at the pancreatic stump predicts pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy. *Surg Today.* 2018;48(8):790-5. DOI:10.1007/s00595-018-1656-5
- Teränen V, Rinta-Kiikka I, Holli-Helenius K, et al. Perioperative acinar cell count method works well in the prediction of postoperative pancreatic fistula and other postoperative complications after pancreatoduodenectomy. *Pancreatol.* 2021;21(2):487-93. DOI:10.1016/j.pan.2021.01.005
- De Carlis LG, Squinzi R, Ferla F, et al. Pancreatoduodenectomy: Risk Factors of Postoperative Pancreatic Fistula. *Hepatogastroenterology.* 2014;61(132):1124-32.
- Braga M, Capretti G, Pecorelli N, et al. A prognostic score to predict major complications after pancreatoduodenectomy. *Ann Surg.* 2011;254(5):702-7. DOI:10.1097/SLA.0b013e31823598fb
- Kantor O, Talamonti MS, Pitt HA, et al. Using the NSQIP Pancreatic Demonstration Project to Derive a Modified Fistula Risk Score for Preoperative Risk Stratification in Patients Undergoing Pancreatoduodenectomy. *J Am Coll Surg.* 2017;224(5):816-25. DOI:10.1016/j.jamcollsurg.2017.01.054
- Mungroop TH, van Rijssen LB, van Klaveren D, et al. Dutch Pancreatic Cancer Group. Alternative Fistula Risk Score for Pancreatoduodenectomy (a-FRS): Design and International External Validation. *Ann Surg.* 2019;269(5):937-43. DOI:10.1097/SLA.0000000000002620
- Tranchart H, Gaujoux S, Rebours V, et al. Preoperative CT scan helps to predict the occurrence of severe pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy. *Ann Surg.* 2012;256(1):139-45. DOI:10.1097/SLA.0b013e318256c32c
- Schröder FF, de Graaff F, Bouman DE, et al. The Preoperative CT-Scan Can Help to Predict Postoperative Complications after Pancreatoduodenectomy. *Biomed Res Int.* 2015;2015:824525. DOI:10.1155/2015/824525
- Roberts KJ, Sutcliffe RP, Marudanayagam R, et al. Scoring System to Predict Pancreatic Fistula After Pancreaticoduodenectomy: A UK Multicenter Study. *Ann Surg.* 2015;261(6):1191-7. DOI:10.1097/SLA.0000000000000997
- Sandini M, Bernasconi DP, Ippolito D, et al. Preoperative Computed Tomography to Predict and Stratify the Risk of Severe Pancreatic Fistula After Pancreatoduodenectomy. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(31):e1152. DOI:10.1097/MD.0000000000001152
- Benjamin AJ, Buschmann MM, Schneider A, et al. Can Comprehensive Imaging Analysis with Analytic Morphomics and Geriatric Assessment Predict Serious Complications in Patients Undergoing Pancreatic Surgery? *J Gastrointest Surg.* 2017;21(6):1009-16. DOI:10.1007/s11605-017-3392-3
- Partelli S, Andreasi V, Schiavo Lena M, et al. The role of acinar content at pancreatic resection margin in the development of postoperative pancreatic fistula and acute pancreatitis after pancreatoduodenectomy. *Surgery.* 2021;170(4):1215-22. DOI:10.1016/j.surg.2021.03.047
- Nahm CB, Lui I, Naidoo CS, et al. Density and enhancement of the pancreatic tail on computer tomography predicts acinar score and pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy. *HPB (Oxford).* 2019;21(5):604-11. DOI:10.1016/j.hpb.2018.09.014
- Гальчина Ю.С., Кармазановский Г.Г., Калинин Д.В., и др. Критерии диагностики "мягкой" поджелудочной железы и их влияние на возникновение панкреатического свища после панкреатодуоденальной резекции. *Анналы хирургической гепатологии.* 2020;25(2):113-23 [Galchina YuS, Karmazanovsky GG, Kalinin DV, et al. Diagnostic criteria for a "soft" pancreas and their influence on the occurrence of pancreatic fistula after pancreatoduodenal. *Annaly Khirurgicheskoy Gepatologii.* 2020;25(2):113-23 (in Russian)]. DOI:10.16931/1995-5464.20202113-123
- Гальчина Ю.С., Кармазановский Г.Г., Калинин Д.В., и др. Панкреатический свищ при проксимальной резекции поджелудочной железы: корреляция компьютерно-томографических и морфологических предикторов. *Медицинская визуализация.* 2020;24(1):29-38 [Galchina YuS, Karmazanovsky GG, Kalinin DV, et al. Pancreatic fistula in proximal pancreas resection: correlation of computed tomography and morphological predictors. *Medical Visualization.* 2020;24(1):29-38 (in Russian)]. DOI:10.24835/1607-0763-2020-1-29-38
- Горин Д.С., Кригер А.Г., Галкин Г.В., и др. Прогнозирование возникновения панкреатического свища после панкреатодуоденальной резекции. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* 2020;7:61-7 [Gorin DS, Kriger AG, Galkin GV, et al. Predicting of pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy. *Pirogov Russian Journal of Surgery.* 2020;(7):617 (in Russian)]. DOI:10.17116/hirurgia202007161
- Laaninen M, Sand J, Nordback I, et al. Perioperative Hydrocortisone Reduces Major Complications After Pancreatoduodenectomy: A Randomized Controlled Trial. *Ann Surg.* 2016;264(5):696-702. DOI:10.1097/SLA.0000000000001883
- Trudeau MT, Casciani F, Ecker BL, et al. The Fistula risk score catalog: toward precision medicine for pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy. *Ann Surg.* 2022;275(2):e463-72. DOI:10.1097/SLA.0000000000004068
- Trudeau MT, Maggino L, Chen B, et al. Extended experience with a dynamic, data-driven selective drain management protocol in pancreatoduodenectomy: progressive risk stratification for better practice. *J Am Coll Surg.* 2020;230:809-18.e1.
- McMillan MT, Malleo G, Bassi C, et al. Multicenter, Prospective trial of selective drain management for pancreatoduodenectomy using risk stratification. *Ann Surg.* 2017;265:1209-18.
- Partelli S, Tamburrino D, Andreasi V, et al. Implications of increased serum amylase after pancreatoduodenectomy: toward a better definition of clinically relevant postoperative acute pancreatitis. *HPB (Oxford).* 2020;22:1645-53.
- Kuhlbrei CM, Samiei N, Sick O, et al. Pancreatitis after pancreatoduodenectomy predicts clinically relevant postoperative pancreatic fistula. *J Gastrointest Surg.* 2017;21:330-8.
- Bannone E, Andrianello S, Marchegiani G, et al. Postoperative hyperamylasemia (POH) and acute pancreatitis after pancreatoduodenectomy (POAP): state of the art and systematic review. *Surgery.* 2021;169:377-87.
- Loos M, Strobel O, Dietrich M, et al. Hyperamylasemia and acute pancreatitis after pancreatoduodenectomy: two different entities. *Surgery.* 2021;169:369e376.
- Ikenaga N, Ohtsuka T, Nakata K, et al. Clinical significance of postoperative acute pancreatitis after pancreatoduodenectomy and distal pancreatectomy. *Surgery.* 2021;169:732-7.
- Shrikhande SV. Invited commentary: evolving landscape of postoperative hyperamylasemia, postoperative acute pancreatitis, and postoperative pancreatic fistula: time for a unifying definition. *Surgery.* 2020;169:740-1.

41. Cuthbertson CM, Christophi C. Disturbances of the microcirculation in acute pancreatitis. *Br J Surg*. 2006;93:518-30.
42. Kawai M, Yamaue H. Analysis of clinical trials evaluating complications after pancreaticoduodenectomy: a new era of pancreatic surgery. *Surg Today*. 2010;40:1011-7.
43. Mathur A, Pitt HA, Marine M, et al. Fatty pancreas: a factor in postoperative pancreatic fistula. *Ann Surg*. 2007;246:1058-64.
44. Rosso E, Casnedi S, Pessaux P, et al. The role of "Fatty Pancreas" and of BMI in the occurrence of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. *J Gastrointest Surg*. 2009;13:1845-51.
45. Gaujoux S, Cortes A, Couvelard A, et al. Fatty pancreas and increased body mass index are risk factors of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. *Surgery*. 2010;148:15-23.
46. Belyaev O, Munding J, Herzog T, et al. Histomorphological features of the pancreatic remnant as independent risk factors for postoperative pancreatic fistula: a matched-pairs analysis. *Pancreatol*. 2011;11:516-24.
47. Rykina-Tameeva N, Nahm CB, Mehta S, et al. Neoadjuvant therapy for pancreatic cancer changes the composition of the pancreatic parenchyma. *HPB (Oxford)*. 2020;22(11):1631-6. DOI:10.1016/j.hpb.2020.03.007.
48. Hank T, Sandini M, Ferrone CR, et al. Association Between Pancreatic Fistula and Long-term Survival in the Era of Neoadjuvant Chemotherapy. *JAMA Surg*. 2019;154(10):943-51. DOI:10.1001/jamasurg.2019.2272.
49. Ridolfi C, Angiolini MR, Gavazzi F, et al. Morphohistological features of pancreatic stump are the main determinant of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. *Biomed Res Int*. 2014;2014:641239. DOI:10.1155/2014/641239.
50. Nahm CB, Connor SJ, Samra JS, Mittal A. Postoperative pancreatic fistula: a review of traditional and emerging concepts. *Clin Exp Gastroenterol*. 2018;11:105-18.
51. Yang Y, Tian X, Zhuang Y, et al. Risk factors of pancreatic leakage after pancreaticoduodenectomy. *World J Gastroenterol*. 2005;11:2456-61.
52. Kawai M, Kondo S, Yamaue H, et al. Predictive risk factors for clinically relevant pancreatic fistula analyzed in 1,239 patients with pancreaticoduodenectomy: multicenter data collection as a project study of pancreatic surgery by the Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2011;18:601-8.

Статья поступила в редакцию / The article received: 13.10.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 20.06.2024