Огляди літератури, ***оригінальні дослідження***

DOI 10.11603/1811-2471.2026.v.i2.16408

УДК 616.37-089.87-06:616-089.168

©Олександр Усенко https://orcid.org/0000-0001-8074-1666
©Олег Симонов https://orcid.org/0000-0003-1558-9260

Національний науковий центр хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова НАМН України, Київ, Україна

ЛОКАЛЬНЕ УКРИТТЯ КУКСИ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ NHS-PEG ТА САЛЬНИКОВИМ КЛАПТЕМ І РИЗИК КЛІНІЧНО ЗНАЧУЩОЇ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОЇ ПАНКРЕАТИЧНОЇ НОРИЦІ ПІСЛЯ ДИСТАЛЬНОЇ ПАНКРЕАТЕКТОМІЇ

РЕЗЮМЕ. Мета – оцінити ефективність комбінованої локальної хірургічної профілактики (NHS-PEG-пластир у поєднанні з укриттям культі підшлункової залози васкуляризованим сальниковим клаптем) у зниженні частоти клінічно значущої післяопераційної панкреатичної нориці (CR-POPF) після дистальної панкреатектомії.

Матеріал і методи. Проведено ретроспективне одноцентрове когортне дослідження. До аналізу включено 138 пацієнтів після дистальної резекції підшлункової залози: інтервенційна група (локальна профілактика) – 47 пацієнтів, контрольна історична когорта – 91 пацієнт. Первинною кінцевою точкою була частота CR-POPF (ступені B/C за ISGPS-2016); біохімічний витік (ступінь A) не включали. Вторинні кінцеві точки: ПОПН будь-якого ступеня, післяопераційна кровотеча, релапаротомії, госпітальна летальність, тривалість госпіталізації. Передопераційно виконували КТ-морфометрію (щільність ПЗ у HU, діаметр ГПП, співвідношення протока/паренхіма у вентродорзальній та краніокаудальній площинах) із розрахунком КТ-орієнтованої категорії ризику CR-POPF. Статистичний аналіз: Манна – Уїтні для безперервних змінних, точний критерій Фішера – для категоріальних; розраховували RR, ARR та NNT.

Результати. Групи були зіставними за віком (53 vs 55 років), ІМТ (24,4 vs 24,9 кг/м²) та КТ-показниками (зокрема щільність ПЗ 29,1 vs 29,2 HU; діаметр ГПП 3,0 vs 3,0 мм). ПОПН будь-якого ступеня виникла у 10,6 % (5/47) в інтервенційній групі та у 17,6 % (16/91) у контролі (RR 0,61; p=0,41). CR-POPF спостерігалася у 4,3 % (2/47) проти 12,1 % (11/91) відповідно (RR 0,35; p=0,22); ARR становило 7,8 %, NNT – 12,8. У групі локальної профілактики всі випадки CR-POPF відповідали ступеню B; випадків ступеня C не зареєстровано, тоді як у контролі ступінь C становив 4,4 % (4/91). Медіанна тривалість госпіталізації була меншою в інтервенційній групі: 11 (IQR 8,5–13,0) діб проти 14 (IQR 11,0–19,5) діб у контролі (p<0,001). Відмінностей за післяопераційною кровотечею, релапаротоміями та летальністю не виявлено.

Висновки. Комбінована локальна профілактика (NHS-PEG-пластир + сальниковий клапоть) після дистальної панкреатектомії асоціювалася зі зниженням частоти CR-POPF та відсутністю найтяжчих (ступінь C) форм, а також зі статистично значущим скороченням тривалості госпіталізації. Для підтвердження ефекту та визначення оптимальних показань потрібні проспективні багатоцентрові дослідження.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: дистальна панкреатектомія; післяопераційна панкреатична нориця; CR-POPF; ISGPS; NHS-PEG; Hemopatch; оментопластика; КТ-морфометрія; профілактика ускладнень; тривалість госпіталізації.

Вступ. Післяопераційна панкреатична нориця (postoperative pancreatic fistula, POPF) залишається центральним ускладненням резекційної хірургії підшлункової залози, що суттєво впливає на клінічні результати лікування, тривалість госпіталізації та економічні витрати систем охорони здоров'я [1, 2]. Клінічна значущість цього ускладнення визначається його потенційною загрозою для життя пацієнта та здатністю ініціювати каскад вторинних ускладнень, включаючи постпанкреатектомічну кровотечу, внутрішньочеревні абсцеси, сепсис та поліорганну недостатність [3]. POPF є найчастішою причиною післяопераційної летальності, подовжує перебування у стаціонарі, збільшує частоту повторних госпіталізацій та реоперацій, а також затримує своєчасне проведення ад'ювантної хіміотерапії, що може негативно впливати на онкологічні результати [2, 4].

Еволюція уявлень про панкреатичну норицю знайшла відображення у переглянутій класифікації Міжнародної дослідницької групи з хірургії підшлункової залози (ISGPS) 2016 року, яка принципово переглянула попереднє визначення 2005 року [5]. Ключовим нововведенням стало уточнення концепції клінічної значущості: колишній Grade A POPF був реасигнований як біохімічний витік, що не вважається справжньою панкреатичною норицею, оскільки не потребує зміни тактики ведення пацієнта та не впливає на клінічний перебіг. Натомість, клінічно релевантна панкреатична нориця (clinically relevant POPF, CR-POPF), що відповідає Grade B та Grade C, характеризується необхідністю зміни лікувальної тактики, пролонгованого дренування, повторних інтервенцій або розвитком органної недостатності [5,3]. Саме CR-POPF, а не біохімічний витік, є предметом сучасних профілак-

тичних стратегій та кінцевою точкою клінічних досліджень.

Частота POPF демонструє залежність від типу виконаної резекції підшлункової залози. За даними систематичних оглядів, показники POPF для панкреатодуоденектомії становлять близько 13 %, тоді як для дистальної панкреатектомії досягають 29 %, а при центральній резекції – 41 % [3]. Зокрема, частота Grade B/C POPF після дистальної панкреатектомії становить 23 % (99 % ДІ: 17–30 %), що перевищує аналогічний показник для панкреатодуоденектомії – 14 % (99 % ДІ: 12–17 %) [6]. Таким чином, дистальна резекція підшлункової залози асоціюється з вищим ризиком розвитку клінічно значущої панкреатичної нориці, що обумовлює особливу актуальність розробки ефективних профілактичних підходів саме для цього типу оперативного втручання.

Попри десятиліття досліджень та впровадження різноманітних профілактичних стратегій, універсально ефективний підхід до превенції CR-POPF досі не визначений. Фармакологічні методи, насамперед аналоги соматостатину, характеризуються суперечливими результатами та низьким рівнем доказовості за шкалою GRADE [7]. Численні технічні модифікації хірургічної техніки (варіації методик закриття культі, різні способи формування панкреатоентероанастомозу, стентування панкреатичної протоки) не продемонстрували переконливої переваги в рандомізованих контрольованих дослідженнях [8]. Застосування герметиків та біоматеріалів, зокрема фібринових клеїв, не підтвердило ефективності у Кокранівських систематичних оглядах [9, 10]. Загалом, лише 26 % існуючих моделей стратифікації ризику POPF пройшли зовнішню валідацію, а результати досліджень окремих профілактичних втручань залишаються центроспецифічними та характеризуються значною гетерогенністю [11].

Патофізіологічне розуміння формування POPF указує на її переважно локальну природу: ключовим механізмом є контакт активованих панкреатичних ферментів із навколишніми структурами внаслідок мікропротікання панкреатичного соку з поверхні резекції або лінії анастомозу. Це обумовлює доцільність розробки локальних профілактичних стратегій, спрямованих безпосередньо на зону потенційного витоку. Синтетичні NHS-PEG-герметики (N-гідроксисукцинімід-поліетиленгліколь) представляють нове покоління герметизуючих матеріалів, механізм дії яких базується на ковалентному перехресному зшиванні з білками тканин, що принципово відрізняє їх від біологічних фібринових клеїв та забезпечує стійкість до ферментативної деградації [10]. Водночас, васкуляризований клапоть великого сальника здатен формувати біологічний бар'єр, що ізолює зону потенційного витоку від судинних структур, забезпечує локальну імунну компетентність та сприяє неоваскуляризації [12, 13]. Систематичний огляд Andreasi та співавторів продемонстрував статистично значуще зниження частоти CR-POPF при оментопластиці панкреатоєюноанастомозу (RR 0,14; 95 % ДІ 0,04–0,49), а також зменшення частоти екстралюмінальної постпанкреатектомічної кровотечі (RR 0,58; 95 % ДІ 0,37–0,92) [13]. Концептуальна синергія механічного захисту (NHS-PEG-герметик) та біологічного бар'єру (оментопластика) формує підґрунтя для комбінованої локальної профілактичної стратегії.

Метою дослідження є оцінка ефективності комбінованої локальної хірургічної профілактики (NHS-PEG-пластир у поєднанні з укриттям васкуляризованим клаптем великого сальника) у зниженні частоти клінічно значущої післяопераційної панкреатичної нориці після дистальної резекції підшлункової залози.

Матеріал і методи дослідження. Виконано ретроспективне одноцентрове когортне дослідження. Аналіз проводився із використанням клінічних даних пацієнтів, оперованих після впровадження протоколу локальної профілактики (інтервенційна когорта), та історичної контрольної когорти, сформованої до його застосування.

Дослідження проведено відповідно до принципів Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації. Протокол дослідження схвалено локальним етичним комітетом закладу. З огляду на ретроспективний характер роботи та використання деперсоналізованих даних необхідність отримання індивідуальної інформованої згоди була скасована відповідним рішенням етичного комітету.

Критерії включення передбачали: виконання дистальної резекції підшлункової залози, наявність повних клінічних даних щодо перебігу раннього післяопераційного періоду, а також доступність результатів передопераційної комп'ютерної томографії (КТ) органів черевної порожнини, придатних для морфометричного аналізу.

Критерії виключення охоплювали інші типи резекцій підшлункової залози (панкреатодуоденальна резекція, центральна резекція, тотальна панкреатектомія), відсутність або неінформативність передопераційних КТ-даних, паліативний характер оперативного втручання, а також наявність віддалених метастазів на момент операції.

До фінального аналізу було включено 138 пацієнтів, які відповідали критеріям відбору. Групу локальної профілактики становили 47 пацієнтів, яким під час дистальної резекції підшлункової залози інтраопераційно застосовували NHS-PEG-пластир у поєднанні з укриттям культі залози васкуляризованим клаптем великого сальника.

Контрольну групу сформував 91 пацієнт історичної когорти, оперований за стандартною методикою без застосування локальних профілактичних заходів.

Усі пацієнти були оперовані в одній клініці з дотриманням уніфікованих хірургічних підходів, стандартизованого періопераційного ведення та ідентичних принципів дренування зони резекції. Така однорідність умов дозволила мінімізувати вплив потенційних конфаундерів, пов'язаних із технікою оперативного втручання та особливостями післяопераційного догляду.

Локальна хірургічна профілактика передбачала стандартизоване застосування NHS-PEG-пластиру безпосередньо на поверхню кукси підшлункової залози після завершення резекційного етапу операції. Матеріал NHS-PEG являє собою синтетичний біосумісний герметик на основі N-гідроксисукциніміду та поліетиленгліколю, що забезпечує механічне закриття дрібних панкреатичних проток та формування захисного бар'єра на поверхні паренхіми.

Другим компонентом інтервенції було укриття зони резекції васкуляризованим клаптем великого сальника (оментопластика). Клапоть мобілізували з великої кривини шлунка зі збереженням шлунково-сальникових судин, після чого фіксували навколо кукси підшлункової залози атравматичними швами. Поєднання синтетичного герметика з біологічним тканинним покриттям забезпечувало подвійний рівень захисту зони потенційного витоку панкреатичного секрету.

Дренажна тактика в обох групах була ідентичною та передбачала стандартне встановлення силіконового дренажу до ложа видаленої частини підшлункової залози з контролем характеру та об'єму виділень, а також рутинним визначенням рівня амілази дренажного вмісту на 3-тю та 5-ту доби після операції.

Контрольну когорту сформували пацієнти, оперовані в попередні роки, до впровадження протоколу локальної профілактики. У цих пацієнтів після формування кукси підшлункової залози стандартним способом (механічний або ручний шов) додаткові локальні профілактичні заходи не застосовувалися.

Принципи періопераційного ведення, включаючи передопераційну підготовку, інтраопераційний моніторинг, антибіотикопрофілактику, аналгезію, нутритивну підтримку та критерії виписки зі стаціонару, були ідентичними в обох групах і відповідали внутрішньоклінічним протоколам, чинним протягом усього періоду дослідження.

Усім пацієнтам перед оперативним втручанням виконувалася комп'ютерна томографія органів черевної порожнини з внутрішньовенним контрастуванням за стандартним протоколом. Отримані зображення використовувалися для морфометричного аналізу підшлункової залози з метою передопераційної стратифікації ризику розвитку клінічно значущої післяопераційної панкреатичної нориці (CR-POPF).

Оцінювали такі КТ-параметри: щільність паренхіми підшлункової залози у нативну фазу (в одиницях Гаунсфілда, HU), що характеризує ступінь жирової інфільтрації органа; діаметр головної панкреатичної протоки (в міліметрах); співвідношення діаметра протоки до товщини паренхіми у вентродорзальній та краніокаудальній площинах. Вимірювання проводили на рівні передбачуваної лінії резекції в стандартизованих анатомічних орієнтирах.

На підставі отриманих даних розраховували інтегральний показник за КТ-орієнтованою шкалою ризику, що дозволяло категоризувати пацієнтів на групи низького (0–2 бали), проміжного (3 бали), високого (4 бали) та дуже високого (5–6 балів) передопераційного ризику CR-POPF. Ця класифікація використовувалася для подальшого стратифікованого аналізу ефективності локальної профілактики залежно від вихідного рівня ризику.

Первинною кінцевою точкою дослідження визначено частоту розвитку клінічно значущої післяопераційної панкреатичної нориці (CR-POPF), що відповідає ступеням B та C за класифікацією International Study Group on Pancreatic Surgery (ISGPS). Біохімічний витік (ступінь A за ISGPS), який не потребує зміни тактики ведення пацієнта, до первинної кінцевої точки не включали.

Вторинні кінцеві точки включали: частоту післяопераційної панкреатичної нориці будь-якого ступеня (A, B або C); частоту післяопераційної кровотечі, яка потребувала консервативного або хірургічного лікування; частоту релапаротомій; госпітальну летальність; а також тривалість перебування в стаціонарі (у днях).

Діагностику та класифікацію післяопераційної панкреатичної нориці (ПОПН) здійснювали відповідно до оновлених критеріїв ISGPS (2016). ПОПН визначали як наявність будь-якої вимірюваної кількості рідини, отриманої через хірургічно встановлений дренаж (або шляхом черезшкірного дренування), з концентрацією амілази, що перевищує верхню межу норми сироваткової амілази більш ніж утричі, починаючи з 3-ї післяопераційної доби.

Ступінь B діагностували за наявності ПОПН, що потребувала зміни тактики ведення пацієнта: пролонгованого дренування понад 3 тижні, черезшкірного або ендоскопічного дренування рідинних скупчень, ангіографічного втручання з приводу кровотечі без релапаротомії, а також

клінічних ознак інфекції без органної недостатності. Ступінь С відповідав ПОПН, що призвела до релапаротомії, розвитку органної недостатності або летального наслідку.

Статистичний аналіз виконували із застосуванням методів описової та аналітичної статистики. Безперервні змінні представлено як медіану та міжквартильний розмах (IQR), категоріальні змінні – як абсолютні значення та відсотки.

Порівняння безперервних змінних між групами проводили з використанням критерію Манна – Уїтні, що обумовлено непараметричним розподілом більшості досліджуваних показників. Для порівняння категоріальних змінних застосовували точний критерій Фішера, який є оптимальним при малих обсягах вибірки та низькій очікуваній частоті подій.

Для оцінки ефекту інтервенції розраховували: відносний ризик (RR) з 95 % довірчим інтервалом (ДІ); абсолютне зниження ризику (ARR); число пацієнтів, яких необхідно пролікувати для запобігання одному випадку CR-POPF (NNT). Статистично значущими вважали результати при $p<0,05$. Двосторонній характер статистичних тестів застосовували в усіх випадках.

Додатково виконували стратифікований аналіз ефективності локальної профілактики залежно від передопераційної категорії ризику CR-POPF з обчисленням відповідних показників ARR та NNT для кожної страти окремо. Статистичний аналіз проводили з використанням стандартного статистичного програмного забезпечення.

Результати. До аналізу було включено 138 пацієнтів, яким виконували дистальну резекцію підшлункової залози. Групу локальної профілактики склали 47 пацієнтів, яким інтраопераційно застосовували NHS-PEG-пластир у поєднанні з покриттям сальниковим клаптем, тоді як контрольну групу склав 91 пацієнт з історичної когорти, у яких локальні профілактичні заходи не застосовувалися.

Базові клінічні та КТ-морфометричні характеристики були зіставними між групами. Медіанний вік становив 53 роки (IQR 44,5–63,0) у групі локальної профілактики та 55 років (IQR 43,5–67,0) у контрольній групі ($p=0,51$). Медіанний індекс маси тіла становив відповідно 24,4 кг/м² (IQR 21,8–27,7) та 24,9 кг/м² (IQR 23,0–29,4) ($p=0,44$).

Передопераційні параметри, отримані за даними комп'ютерної томографії, зокрема щільність паренхіми підшлункової залози (29,1 HU проти 29,2 HU, $p=0,29$), діаметр головної панкреатичної протоки (3,0 мм проти 3,0 мм, $p=0,92$) та співвідношення протока/паренхіма (медіанні значення 0,18 проти 0,15 у вентродорзальній площині; 0,14 проти 0,12 у краніокаудальній площині), статистично значущо не відрізнялися між групами.

Розподіл передопераційних категорій ризику відповідно до КТ-орієнтованої шкали ризику був подібним, без статистично значущої різниці за медіанною кількістю балів (4,0 проти 4,0; $p=0,36$). Базові характеристики узагальнено в таблиці 1. Для розподілу за категоріями ризику статистичне порівняння не проводилося з огляду на описовий характер цієї змінної.

Первинна кінцева точка

Післяопераційна панкреатична нориця будь-якого ступеня виникла у 5 із 47 пацієнтів (10,6 %) у групі локальної профілактики та у 16 із 91 пацієнта (17,6 %) у контрольній групі (RR 0,61; 95 % ДІ 0,24–1,55; $p = 0,41$).

Таблиця 1. Базові клінічні та КТ-морфометричні характеристики пацієнтів після дистальної резекції підшлункової залози

Показник	Локальна профілактика (n=47)	Контрольна група (n=91)	p-значення
Вік, роки, медіана (IQR)	53 (44,5–63,0)	55 (43,5–67,0)	0,51
Стать, чол./жін.	17 / 30	32 / 59	0,85
ІМТ, кг/м², медіана (IQR)	24,4 (21,8–27,7)	24,9 (23,0–29,4)	0,44
Щільність підшлункової залози, HU, медіана (IQR)	29,1 (25,5–32,5)	29,2 (25,7–42,4)	0,29
Діаметр головної панкреатичної протоки, мм, медіана (IQR)	3,0 (2,0–3,0)	3,0 (1,0–5,0)	0,92
Співвідношення протока/паренхіма (вентродорзальне), медіана (IQR)	0,18 (0,14–0,23)	0,15 (0,10–0,33)	0,97
КТ-орієнтована шкала ризику, бали, медіана (IQR)	4,0 (1,5–6,0)	4,0 (1,0–5,0)	0,36
Передопераційна категорія ризику, n (%)			
Низький (0–2 бали)	14 (29,8)	35 (38,5)	–
Проміжний (3 бали)	2 (4,3)	0 (0)	–
Високий (4 бали)	9 (19,1)	8 (8,8)	–
Дуже високий (5–6 балів)	22 (46,8)	44 (48,4)	–

Примітка. ІМТ – індекс маси тіла; HU – одиниці Гаунсфілда; ГПП – головна панкреатична протока; П/П – протока/паренхіма; IQR – міжквартильний розмах. p-значення для безперервних змінних розраховано за допомогою критерію Манна–Уїтні.

Клінічно значуща післяопераційна панкреатична нориця (CR-POPF, ступінь B/C за ISGPS) спостерігалася у 2 із 47 пацієнтів (4,3 %) у групі локальної профілактики порівняно з 11 із 91 пацієнта (12,1 %) у контрольній групі (RR 0,35; 95 % ДІ 0,08–1,52; p=0,22). Абсолютне зниження ризику розвитку CR-POPF становило 7,8 %, що відповідало числу пацієнтів, яких необхідно пролікувати (NNT) – 12,8.

Серед пацієнтів із CR-POPF у групі локальної профілактики всі випадки відповідали ступеню B, тоді як у контрольній групі реєструвалися нориці ступеня B (n=7) та ступеня C (n=4). Випадків нориці ступеня C серед пацієнтів, які отримували локальну профілактику, не зафіксовано. Дані первинних кінцевих точок наведено в таблиці 2.

Таблиця 2. Показники післяопераційної панкреатичної нориці після дистальної резекції підшлункової залози

Показник	Локальна профілактика (n=47)	Контрольна група (n=91)	RR (95 % ДІ)	p-значення
ПОПН будь-якого ступеня, n (%)	5 (10,6)	16 (17,6)	0,61 (0,24–1,55)	0,41
CR-POPF (ступінь B/C), n (%)	2 (4,3)	11 (12,1)	0,35 (0,08–1,52)	0,22
Ступінь B, n (%)	2 (4,3)	7 (7,7)	–	–
Ступінь C, n (%)	0 (0)	4 (4,4)	–	–
ARR, %	–	–	7,8	–
NNT	–	–	12,8	–

Примітка. ПОПН – післяопераційна панкреатична нориця; CR-POPF – клінічно значуща післяопераційна панкреатична нориця; RR – відносний ризик; ДІ – довірчий інтервал; ARR – абсолютне зниження ризику; NNT – число пацієнтів, яких необхідно пролікувати; p-значення розраховано з використанням точного критерію Фішера.

Вторинні кінцеві точки

Частота тяжких післяопераційних ускладнень та потреби в інтервенційних втручаннях статистично значущо не відрізнялася між групами. Післяопераційна кровотеча виникла у 0 із 47 пацієнтів (0 %) у групі локальної профілактики, порівняно з 1 із 91 пацієнта (1,1 %) у контрольній групі (p=1,00). Релапаротомія була необхідна у 0 із 47 пацієнтів (0 %) у групі локальної профілактики та у 2 із 91 пацієнта (2,2 %) у контрольній групі (p=0,55). Летальних випадків у жодній із груп не зафіксовано.

Медіанна тривалість госпіталізації становила 11 днів (IQR 8,5–13,0) у групі локальної профілактики та 14 днів (IQR 11,0–19,5) у контрольній групі. Виявлена різниця була статистично значущою (p=0,00013). Узагальнені дані щодо вторинних кінцевих точок наведено в таблиці 3.

Таблиця 3. Післяопераційні ускладнення та тривалість госпіталізації

Показник	Локальна профілактика (n=47)	Контрольна група (n=91)	p-значення
Післяопераційна кровотеча, n (%)	0 (0)	1 (1,1)	1,00
Релапаротомія, n (%)	0 (0)	2 (2,2)	0,55
Госпітальна летальність, n (%)	0 (0)	0 (0)	–
Тривалість перебування в стаціонарі, дні, медіана (IQR)	11 (8,5–13,0)	14 (11,0–19,5)	<0,001

Примітка. IQR – міжквартильний розмах; p-значення для категоріальних змінних розраховано за допомогою точного критерію Фішера, для безперервних змінних – з використанням критерію Манна – Уїтні.

З огляду на те, що в межах даного дослідження всі пацієнти були оперовані із виконанням дистальної резекції підшлункової залози, анатомічна варіабельність типу резекцій була відсутня. Це дозволило оцінювати ефект локальної хірургічної профілактики в межах однорідної за типом оперативного втручання когорти без необхідності додаткової стратифікації за анатомічним чинником.

Таким чином, виявлена асоціація між застосуванням комплексу NHS-PEG у поєднанні з укриттям чепцем великого сальника та зниженням частоти як загальної, так і клінічно значущої післяопераційної панкреатичної нориці відображає ефект інтервенції в умовах однорідного хірургічного втручання та не зумовлена впливом різних типів резекцій.

Аналіз, стратифікований за передопераційними категоріями ризику, виявив неоднорідний характер зв'язку між застосуванням локальної профілактики та частотою розвитку клінічно значущої післяопераційної панкреатичної нориці (CR-POPF) у різних стратах ризику.

У пацієнтів із низьким передопераційним ризиком (0–2 бали) CR-POPF не виникала у жодного пацієнта групи локальної профілактики (0/14; 0 %), тоді як у контрольній групі її зафіксовано у 5 із 35 пацієнтів (14,3 %), що відповідає абсолют-

ному зниженню ризику (ARR) 14,3 % та числу пацієнтів, яких необхідно пролікувати (NNT) – 7,0 (p=0,30).

У пацієнтів із високим передопераційним ризиком (4 бали) випадків CR-POPF не спостерігалося в жодній із груп (0/9 у групі локальної профілактики проти 0/8 у контрольній групі).

У пацієнтів із дуже високим передопераційним ризиком (5–6 балів) CR-POPF виникла у 2 із 22 пацієнтів (9,1 %) у групі локальної профілактики порівняно з 5 із 44 пацієнтів (11,4 %) у контрольній групі (RR 0,80; 95 % ДІ 0,17–3,80; p=1,00). Абсолютне зниження ризику у цій страті становило 2,3 %, що відповідає NNT=44.

Пацієнтів з проміжним рівнем передопераційного ризику (3 бали) в контрольній групі не було (n=0), що унеможливило проведення статистичного аналізу в цій категорії. Результати аналізу з урахуванням стратифікації за ризиком наведено на рисунку 1 та у таблиці 4.

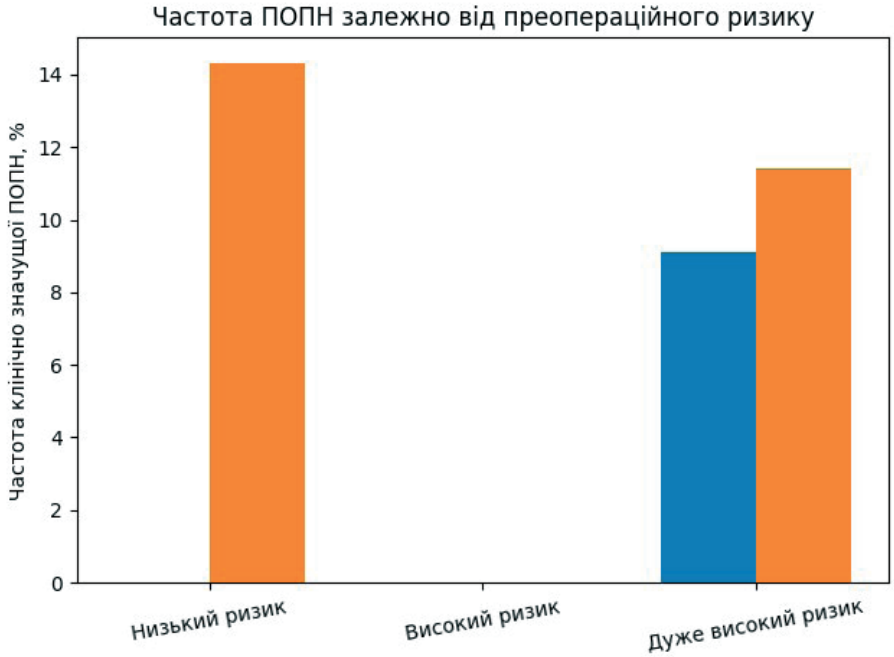

Рис. 1. Частота клінічно значущої післяопераційної панкреатичної нориці (CR-POPF, ступінь B/C за ISGPS) залежно від передопераційної категорії ризику. Локальна профілактика включала комбіноване застосування NHS-PEG-пластира та сальникового клаптя.

Таблиця 4. Частота клінічно значущої післяопераційної панкреатичної нориці після дистальної резекції підшлункової залози залежно від передопераційної категорії ризику

Категорія ризику	Локальна профілактика	Контрольна група	ARR, %	NNT	p
Низький (0–2)	0/14 (0 %)	5/35 (14,3 %)	14,3	7,0	0,30
Проміжний (3)	0/2 (0 %)	–[2]	–	–	–
Високий (4)	0/9 (0 %)	0/8 (0 %)	0	–	1,00
Дуже високий (5–6)	2/22 (9,1 %)	5/44 (11,4 %)	2,3	44	1,00

Примітка. ARR – абсолютне зниження ризику; NNT – число пацієнтів, яких необхідно пролікувати; [2] – у контрольній групі пацієнти з проміжним рівнем ризику були відсутні.

Величина абсолютного зниження ризику варіювала залежно від категорії ризику, причому найбільше числове зниження відзначено у страті низького ризику (ARR 14,3 %; NNT 7,0). У пацієнтів із дуже високим ризиком абсолютна різниця між групами була мінімальною (ARR 2,3 %; NNT 44). Статистично значущих відмінностей у жодній із окремих страт не досягнуто, що, ймовірно, зумовлено обмеженим розміром вибірок у кожній категорії.

Обговорення. Результати проведеного дослідження продемонстрували, що комплексна локальна хірургічна профілактика із застосуванням NHS-PEG-пластиру у поєднанні з укриттям кукси підшлункової залози васкуляризованим клаптем великого сальника асоціюється зі зниженням частоти клінічно значущої післяопераційної панкреатичної нориці після дистальної резекції підшлункової залози. Частота CR-POPF у групі локальної профілактики становила 4,3 % порівня-

но з 12,1 % у контрольній групі, що відповідає абсолютному зниженню ризику на 7,8 % та числу пацієнтів, яких необхідно пролікувати для запобігання одному випадку ускладнення, рівному 12,8. Хоча виявлена різниця не досягла порогу статистичної значущості через обмежений обсяг вибірки, величина спостережуваного ефекту є клінічно релевантною та узгоджується з результатами попередніх досліджень ефективності локальних профілактичних засобів у хірургії підшлункової залози.

Принципово важливим спостереженням є відсутність випадків CR-POPF ступеня С у групі локальної профілактики, тоді як у контрольній групі ця найтяжча форма ускладнення виникла у 4,4 % пацієнтів. Зважаючи на те, що саме панкреатична нориця ступеня С асоціюється з найвищими показниками летальності, потребою в релапаротомії та розвитком поліорганної недостатності [5], профілактика тяжких форм цього ускладнення має пріоритетне значення. Статистично значуще скорочення тривалості госпіталізації у групі локальної профілактики з медіанним значенням 11 днів, порівняно з 14 днями у контрольній групі, є додатковим індикатором сприятливого впливу інтервенції на перебіг раннього післяопераційного періоду та опосередковано відображає зниження частоти ускладнень, що потребують пролонгованого стаціонарного лікування.

Отримані результати необхідно інтерпретувати з урахуванням сучасних даних щодо епідеміології післяопераційної панкреатичної нориці після дистальної резекції підшлункової залози. За даними систематичного аналізу Nebbia та співавт. (2024), опублікованого в рамках Evidence Map ISGPS, частота CR-POPF після дистальної панкреатектомії становить 23 %, що суттєво перевищує аналогічний показник після панкреатодуоденектомії, який становить 14 %. Зазначена особливість визначає дистальну резекцію як оперативне втручання з найвищим ризиком розвитку клінічно значущої панкреатичної нориці серед усіх типів резекцій підшлункової залози та обґрунтовує пріоритетність профілактичних стратегій саме у цій категорії пацієнтів [6]. На цьому тлі частота CR-POPF у контрольній групі нашого дослідження становила 12,1 %, а у групі локальної профілактики знижувалася до 4,3 %, що свідчить про потенційну ефективність застосованого профілактичного підходу.

Порівняння з результатами досліджень, присвячених оцінці ефективності NHS-PEG-матеріалів у хірургії підшлункової залози, виявляє узгодженість отриманих нами даних із сучасними публікаціями. У рандомізованому контрольованому дослідженні Serradilla-Martín та співавт. (2023) застосування NHS-PEG-патчу при панкреатодуоденектомії асоціювалося зі зниженням частоти CR-POPF з 24 % до 3 %, що відповідає зниженню відносного ризику на 90 % [15]. Багатоцентрове рандомізоване дослідження Uranues та співавт. (2021), спеціально сплановане для оцінки ефективності Hemopatch після дистальної панкреатектомії, не виявило статистично значущої різниці за первинною кінцевою точкою в загальній популяції. Водночас аналіз підгруп засвідчив значущий ефект при ручному ушиванні кукси, де частота CR-POPF знижувалася з 26,2 % до 10,0 %, що відповідає NNT=6 [16]. Ретроспективний аналіз Pisapia та співавт. (2019) продемонстрував зниження частоти POPF з 50 % до 17,9 % при застосуванні Hemopatch після дистальної панкреатектомії [17]. Зазначені дані вказують на потенційну ефективність NHS-PEG-матеріалів у профілактиці панкреатичної нориці, хоча рівень доказовості залишається неоднорідним.

Роль оментопластики у профілактиці післяопераційних ускладнень резекційної хірургії підшлункової залози є предметом тривалих досліджень. Систематичний огляд та мета-аналіз Andreasi та співавт. (2020) продемонстрували статистично значуще зниження частоти клінічно значущої панкреатичної нориці при укритті панкреатоєюноанастомозу сальниковим клаптем із відношенням ризиків 0,14 [13]. Серії спостережень Shah та співавт. (2015) та Deng та співавт. (2022) підтвердили комплексний позитивний вплив оментопластики на зменшення частоти POPF, біліарних нориць та загальної морбідності [18, 19]. Проспективне дослідження Maeda та співавт. (2005) засвідчило суттєве зниження частоти внутрішньочеревної кровотечі до 1 %, порівняно з історичними показниками 2–18 %, при застосуванні сальникового клаптя для захисту спланхнічних судин [20]. Водночас рандомізоване контрольоване дослідження Tangtawee та співавт. (2021), що оцінювало техніку omental roll-up, не підтвердило її ефективності, що може свідчити про важливість стандартизації техніки та відбору пацієнтів [21].

Патофізіологічне обґрунтування ефективності комбінованого застосування NHS-PEG та оментопластики базується на розумінні локальної природи формування післяопераційної панкреатичної нориці. Ключовим патогенетичним механізмом є контакт активованих панкреатичних ферментів із навколишніми структурами, що спричиняє локальну протеолітичну агресію з поширенням на прилеглі судини, жирову клітковину та стінку кишки. NHS-PEG-пластир забезпечує механічну герметизацію дрібних панкреатичних проток на поверхні резекції завдяки унікальному механізму ковалентного зшивання з тканинними білками, що принципово

відрізняє його від фібринових герметиків [10, 22]. Васкуляризований сальниковий клапоть формує додатковий біологічний бар'єр, що ізолює зону потенційного витоку від судинних структур гепатодуоденальної зв'язки та забезпечує локальну імунну компетентність завдяки високому вмісту лімфоїдної тканини [12]. Синергія механічного та біологічного захисту створює подвійний рівень профілактики, спрямованої на мінімізацію ризику екстравазації панкреатичного секрету та його деструктивного впливу на навколишні тканини.

Аналіз результатів, стратифікований за передопераційними категоріями ризику, виявив неоднорідний характер зв'язку між застосуванням локальної профілактики та частотою розвитку CR-POPF. Найбільше абсолютне зниження ризику спостерігалося у страті низького передопераційного ризику, де CR-POPF не виникала у жодного пацієнта групи локальної профілактики, порівняно з 14,3 % у контрольній групі, що відповідало ARR 14,3 % та NNT 7,0. У категорії дуже високого ризику абсолютна різниця між групами була мінімальною з ARR 2,3 % та NNT 44. Зазначена гетерогенність ефекту може пояснюватися тим, що у пацієнтів із дуже високим ризиком множинні несприятливі фактори з боку паренхіми підшлункової залози створюють передумови для формування нориці, які не можуть бути повністю нівельовані локальними профілактичними заходами. Водночас відсутність статистичної значущості в окремих стратах пояснюється насамперед обмеженим розміром підгруп, що є типовим обмеженням стратифікованих аналізів у когортних дослідженнях.

Інтерпретація результатів стратифікованого аналізу потребує обережності. Відсутність випадків CR-POPF у групі високого ризику, як у групі локальної профілактики, так і в контрольній групі, унеможливлює оцінку ефекту інтервенції у цій страті. Категорія проміжного ризику була представлена лише в групі локальної профілактики, що не дозволяє провести порівняльний аналіз. Зазначені особливості розподілу пацієнтів можуть бути наслідком як обмеженого обсягу вибірки, так і еволюції показань до застосування локальної профілактики протягом періоду дослідження. Незважаючи на ці обмеження, спостережувані закономірності формують підстави для гіпотези про доцільність ризик-адаптованого застосування локальної профілактики, що потребує подальшої верифікації в проспективних дослідженнях.

Клінічне значення отриманих результатів визначається кількома аспектами. По-перше, продемонстрована можливість зниження частоти клінічно значущої панкреатичної нориці шляхом застосування технічно простого та відтворюваного локального профілактичного комплексу, що не потребує суттєвих додаткових ресурсів та не збільшує тривалість оперативного втручання. По-друге, виявлена асоціація між локальною профілактикою та відсутністю найтяжчих форм ускладнення свідчить про потенціал інтервенції у запобіганні загрозливим для життя станам. По-третє, статистично значуще скорочення тривалості госпіталізації має суттєве значення як для якості життя пацієнтів, так і для оптимізації використання ресурсів охорони здоров'я. Нарешті, інтеграція локальної профілактики з передопераційною КТ-базованою стратифікацією ризику формує концептуальну основу для персоналізованого підходу до ведення пацієнтів із резекційними втручаннями на підшлунковій залозі, за якого інтенсивність профілактичних заходів модулюється відповідно до індивідуального ризик-профілю.

Проведене дослідження має низку обмежень, що необхідно враховувати при інтерпретації результатів. Ретроспективний дизайн унеможливлює контроль усіх потенційних конфаундерів та не виключає наявності селекційного зміщення. Одноцентровий характер дослідження обмежує зовнішню валідність отриманих результатів та потребує підтвердження в інших клінічних умовах. Використання історичної контрольної когорти створює ризик часового зміщення, пов'язаного з еволюцією періопераційних підходів протягом періоду спостереження. Обмежений обсяг вибірки у стратифікованому аналізі не дозволив досягти статистичної значущості в окремих категоріях ризику та унеможливлює визначення оптимальних показань до застосування локальної профілактики залежно від ризик-профілю пацієнта. Зазначені обмеження є типовими для обсерваційних досліджень у панкреатичній хірургії та підкреслюють необхідність подальших досліджень вищого рівня доказовості.

Перспективи подальших досліджень визначаються необхідністю верифікації отриманих результатів у проспективних рандомізованих багатоцентрових дослідженнях. Особливого значення набуває тестування ефективності локальної профілактики у визначених підгрупах пацієнтів високого ризику, стратифікованих за передопераційними КТ-морфометричними параметрами, що дозволить оптимізувати таргетованість інтервенції та уникнути надлишкового застосування у пацієнтів із прогностично сприятливими характеристиками паренхіми. Інтеграція преопераційної стратифікації ризику з диференційованим вибором превентивних інтервенцій формує концептуальну основу для розробки ризик-адаптованих протоколів, ефективність яких потребує валідації в умовах контрольованих досліджень. Перспективним напрямом є також порівняльна оцінка різних герме-

тизуючих матеріалів та варіантів оментопластики з метою визначення оптимальної конфігурації локального профілактичного комплексу.

Висновки. Комбінована локальна профілактика (NHS-PEG-пластир + васкуляризований сальниковий клапоть) після дистальної резекції підшлункової залози асоціювалася зі зниженням частоти CR-POPF (4,3 % проти 12,1 %; ARR 7,8 %; NNT 12,8), хоча статистичної значущості не досягнуто. У групі профілактики не зафіксовано CR-POPF ступеня C. Тривалість госпіталізації була меншою (11 проти 14 діб; p<0,001) при відсутності відмінностей за вторинними безпековими кінцевими точками. Необхідні проспективні багатоцентрові дослідження для підтвердження ефекту та визначення оптимальних показань.

Джерела фінансування. Дослідження виконано в межах планової тематики інституційного наукового проєкту. Зовнішнє фінансування не залучалося.

Внесок авторів:

Олександр Усенко – ідея дослідження, дизайн роботи, наукове керівництво;

Олег Симонов – огляд літератури, написання основного тексту статті;

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Декларація щодо використання штучного інтелекту. Під час підготовки рукопису автори використовували ChatGPT (OpenAI, San Francisco, CA) виключно з метою покращення ясності викладу, граматики та стилістики тексту. Увесь зміст був ретельно переглянутий, доопрацьований і затверджений усіма авторами, які несуть повну відповідальність за його точність і достовірність.

REFERENCES

1. Bassi C, Dervenis C, Butturini G, Fingerhut A, Yeo C, Izbicki J, et al. Postoperative pancreatic fistula: an international study group (ISGPF) definition. Surgery. 2005;138(1):8-13.

2. Callery MP, Pratt WB, Kent TS, Chaikof EL, Vollmer CM Jr. A prospectively validated clinical risk score accurately predicts pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy. J Am Coll Surg. 2013;216(1):1-14.

3. 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.

4. Williamsson C, Karlsson N, Sturesson C, Lindell G, Andersson R. Impact of pancreatic fistula on outcome after pancreatic surgery. Br J Surg. 2017;104(9):1208-16.

5. Bassi C, Marchegiani G, Dervenis C, Sarr M, Abu Hilal M, Adham M, et al. 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.

6. Nebbia M, Mungroop TH, Jamieson NB, et al. Evidence map of postoperative pancreatic fistula after pancreatic resection: an ISGPS systematic review. Surgery. 2024;175(2):345-56.

7. Rompen E, Besselink MG, Busch OR, et al. Somatostatin analogues for prevention of postoperative pancreatic fistula: a systematic review and meta-analysis. Ann Surg. 2023;278(2):e105-e114.

8. Søreide K, Labori KJ. Risk factors and preventive strategies for postoperative pancreatic fistula after pancreatic surgery: a narrative review. Scand J Surg. 2016;105(2):73-80.

9. Deng Y, He S, Cheng Y, Cheng N, Gong J, Zeng Z, et al. Fibrin sealants for the prevention of postoperative pancreatic fistula following pancreatic surgery. Cochrane Database Syst Rev. 2020;(3):CD009621.

10. Lai M, Zhou S, He S, Cheng Y, Cheng N, Deng Y, Ding X. Fibrin sealants for the prevention of postoperative pancreatic fistula following pancreatic surgery: updated systematic review. Cochrane Database Syst Rev. 2023;(6):CD009621.

11. Alhulaili ZM, Pleijhuis RG, Hoogwater FJH, Nijkamp MW, Klaase JM. Risk stratification of postoperative pancreatic fistula and other complications following pancreatoduodenectomy: how far are we? A scoping review. Langenbecks Arch Surg. 2025;410:62.

12. Ramia JM, de la Plaza R, Adel F, García-Parreño J. Wrapping of the pancreatic stump or anastomosis with omentum in pancreatic surgery. World J Gastrointest Surg. 2013;5(3):79-84.

13. Andreasi V, Partelli S, Crippa S, Balzano G, Tamburrino D, Muffatti F, et al. A systematic review and meta-analysis on the role of omental or falciform ligament wrapping during pancreaticoduodenectomy. HPB (Oxford). 2020;22(9):1227-39.

14. Nebbia M, Marchegiani G, Salvia R, Bassi C. Evidence map on postoperative pancreatic fistula after pancreatic surgery: an ISGPS initiative. Surgery. 2024;175(1):12-21.

15. Serradilla-Martín M, de la Plaza R, Arteaga V, Gómez-Bravo MA, Ramia JM. Use of a polyethylene glycol–coated patch to prevent clinically relevant postoperative pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy: a randomized controlled trial. Ann Surg. 2023;277(2):e234-e241.

16. Uranues S, Zotti O, Belyaev O, Kulemann B, Bruckner T, Diener MK, et al. Effect of a polyethylene glycol–coated patch on pancreatic fistula after distal pancreatectomy: a randomized clinical trial. Ann Surg. 2021;274(6):e1080-e1087.

17. Pisapia A, Andrianello S, Malleo G, Marchegiani G, Salvia R, Bassi C. Use of a PEG-coated hemostatic patch after distal pancreatectomy is associated with a reduced

rate of postoperative pancreatic fistula. Pancreatology. 2019;19(5):738-743.

18. Shah OJ, Bangri SA, Singh M, Lattoo RA. Omental wrapping of pancreatic anastomosis for prevention of pancreatic fistula. World J Gastrointest Surg. 2015;7(12): 389-94.

19. Deng Y, Peng J, Zhao Y, Li J, Wang X. Omentoplasty reduces postoperative pancreatic fistula and morbidity after pancreatic resection: a retrospective cohort study. BMC Surg. 2022;22:214.

20. Maeda A, Boku N, Fukutomi A, Sato T, Yoshida S. Omental flap coverage prevents postpancreatectomy hemorrhage after pancreatic surgery. Surgery. 2005;138(5): 806-11.

21. Tangtawee P, Rungsakulkij N, Suragul W, Mingphruedhi S, Aeesoa S. Omental roll-up technique for prevention of postoperative pancreatic fistula: a randomized controlled trial. World J Surg. 2021;45(4):1130-38.

22. Lai ECH, Lau SHY, Lau WY. Mechanism and clinical application of polyethylene glycol–based sealants in abdominal surgery. Surg Today. 2023;53(4):421-9.

Olexander Usenko, Oleg Symonov

Shalimov National Scientific Center of Surgery and Transplantology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

LOCAL COVERAGE OF THE PANCREATIC STUMP WITH AN NHS-PEG PATCH AND AN OMENTAL FLAP AND THE RISK OF CLINICALLY RELEVANT POSTOPERATIVE PANCREATIC FISTULA AFTER DISTAL PANCREATECTOMY

SUMMARY. The aim – to evaluate the effectiveness of a combined local surgical prophylaxis – an NHS-PEG patch combined with coverage of the pancreatic stump using a vascularized omental flap – in reducing the incidence of clinically relevant postoperative pancreatic fistula (CR-POPF) after distal pancreatectomy.

Material and Methods. A retrospective single-center cohort study was performed. The analysis included 138 patients who underwent distal pancreatic resection: 47 patients in the intervention group (local prophylaxis) and 91 patients in a historical control cohort. The primary endpoint was the incidence of CR-POPF (grades B/C according to ISGPS-2016); biochemical leak (grade A) was excluded. Secondary endpoints included postoperative pancreatic fistula of any grade, postoperative hemorrhage, relaparotomy, in-hospital mortality, and length of hospital stay. Preoperative CT morphometry (pancreatic parenchymal density in HU, main pancreatic duct diameter, and duct-to-parenchyma ratio in ventrodorsal and craniocaudal planes) was used for risk stratification. Statistical analyses employed the Mann–Whitney U test for continuous variables and Fisher's exact test for categorical variables; relative risk (RR), absolute risk reduction (ARR), and number needed to treat (NNT) were calculated.

Results. Baseline characteristics were comparable between groups, including age (53 vs 55 years), BMI (24.4 vs 24.9 kg/m²), and CT parameters (pancreatic density 29.1 vs 29.2 HU; main pancreatic duct diameter 3.0 vs 3.0 mm). Postoperative pancreatic fistula of any grade occurred in 10.6 % (5/47) of patients in the prophylaxis group and 17.6 % (16/91) in the control group (RR 0.61; p=0.41). CR-POPF developed in 4.3 % (2/47) versus 12.1 % (11/91), respectively (RR 0.35; p=0.22), corresponding to an ARR of 7.8 % and an NNT of 12.8. All CR-POPF cases in the prophylaxis group were grade B; no grade C fistulas were observed, whereas grade C occurred in 4.4 % (4/91) of controls. Median length of hospital stay was significantly shorter in the prophylaxis group–11 days (IQR 8.5–13.0) versus 14 days (IQR 11.0–19.5) in controls (p<0.001). No significant differences were observed in postoperative hemorrhage, relaparotomy, or in-hospital mortality.

Conclusions. Combined local prophylaxis using an NHS-PEG patch and a vascularized omental flap after distal pancreatectomy was associated with a lower incidence of CR-POPF, absence of the most severe (grade C) fistulas, and a significantly reduced length of hospital stay. Prospective multicenter studies are warranted to confirm these findings and to define optimal indications.

KEY WORDS: distal pancreatectomy; postoperative pancreatic fistula; CR-POPF; ISGPS; NHS-PEG; Hemopatch; omentoplasty; CT morphometrics; complication prevention; length of hospital stay.

Надійшла до редакції 09.01.2026
Прийнята після рецензування 28.04.2026
Подана до друку 14.05.2026

Електронна адреса для листування: Dr.simonov84@gmail.com